2023 16+
ТОМ 14 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 (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).
М.А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).
В.А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).
В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).
В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).
А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).
Е.М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).
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).
В.А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).
Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).
Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).
Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. 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 (Leading Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
M.A. Pakhomova – Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
V.A. Averin – Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
V.G. Arsentiev — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).
V.G. Bairov – Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).
A.A. Baranov – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution “Science Center of Children’s Health” (Moscow, Russia).
E.M. Bulatova – Prof., MD, PhD (medicine). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, 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).
V.A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).
E.N. Imyanitov – Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
E.A. Kornienko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
E.I. 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. 14,25.
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 № 4-1872-lv.
Подписано в печать 15.12.2023
Выход в свет 23.01.2024

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

© Эко-Вектор, 2023

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

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

Факторы риска и пути предотвращения преждевременных родов 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Н.А. Щелчкова, А.Н. Селиверстов, И.Ю. Широкова, О.М. Чеканина, Е.В. Ермолина

Кишечная микрофлора у детей со вторичной гипероксалурией и аллергическими заболеваниями дыхательных путей 15

А.А. Кучай, А.Н. Липин

Сравнительный ретроспективный анализ результатов гибридных вмешательств и бедренно-тибиального шунтирования при протяженных многоуровневых поражениях инфраингвинального артериального сегмента у пациентов с критической ишемией нижних конечностей 25

С.В. Горнов, Д.С. Медведев, В.О. Полякова

Применение неинвазивной мезодиэнцефальной модуляции головного мозга для повышения устойчивости к стрессу у спортсменов 37

М.В. Гавщук, Г.О. Багатурия, О.В. Лисовский, А.В. Косулин, А.С. Чепелев, Е.А. Мельникова

Открытая катетеризация периферической вены. Актуальность и преимущества 45

ОБЗОРЫ

Т.Ю. Крецер, И.В. Вольхина

Возможности развития цифровых компетенций в процессе изучения биохимии 51

С.С. Скляр, Б.И. Сафаров, А.П. Трашков, Е.Ю. Зорина, А.М. Конова, В.С. Кушнирова, К.К. Куканов, А.С. Нечаева, В.Е. Олюшин, К.А. Самочерных, А.Г. Васильев, А.В. Васильева

Механизмы метастазирования солидных опухолей в головной мозг 59

В.Л. Ефимова, И.П. Волкова

Связь функционального состояния вестибулярной системы человека с когнитивными функциями 71

Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, Е.Ю. Павловская, К.В. Пшениснов

Предикторы инфекций раннего неонатального периода (обзор литературы) 79

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская, А.О. Вечкасова, В.С. Круглова

Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — лейкодистрофии 89

ЮБИЛЕИ

К юбилею Валерии Павловны Новиковой 113

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

EDITORIAL

V.F. Bezhenar, L.A. Ivanova, D.O. Ivanov, O.L. Krasnogorskaya
Preterm birth: current opportunities for prediction and prevention 5

ORIGINAL STUDIES

A.N. Obukhova, O.V. Khaletskaya, N.A. Shchelchkova, A.N. Seliverstov, I.Yu. Shirokova, O.M. Chekanina, E.V. Ermolina
Intestinal microflora in children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases 15

A.A. Kuchay, A.N. Lipin
A comparative retrospective analysis of the results of hybrid interventions and femoral-tibial bypass in extended multi-level infrainguinal arterial segment lesions in patients with chronic critical limb ischemia 25

S.V. Gornov, D.S. Medvedev, V.O. Polyakova
Use of non-invasive mesodiencephalic brain modulation for enhancing stress resistance in athletes 37

M.V. Gavshchuk, G.O. Bagaturiia, O.V. Lisovskii, A.V. Kosulin, A.S. Chepelev, E.A. Melnikova
Open catheterization of the peripheral vein. Relevance and benefits 45

REVIEWS

T.Yu. Kretser, I.V. Volkhina
Possibilities of developing digital competencies in the study of biochemistry 51

S.S. Sklyar, B.I. Safarov, A.P. Trashkov, E.Yu. Zorina, A.M. Konova, V.S. Kushnirova, K.K. Kukanov, A.S. Nechaeva, V.E. Olyushin, K.A. Samochernykh, A.G. Vasiliev, A.V. Vasilieva
Solid tumors' metastasis mechanisms into the brain 59

V.L. Efimova, I.P. Volkova
Vestibular system and human cognitive functions 71

Yu.S. Aleksandrovich, D.O. Ivanov, E.Yu. Pavlovskaya, K.V. Pshenisnov
Predictors of early-onset neonatal infections (review) 79

CONGENITAL METABOLIC DISEASES

V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia, A.O. Vechkasova, V.S. Kruglova
Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — leukodystrophy 89

ANNIVERSARIES

For the anniversary of Valeria P. Novikova 113

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626397
Научная статья

Факторы риска и пути предотвращения преждевременных родов

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

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Необходимость в проведении реанимационных мероприятий при рождении зависит от гестационного срока — чем меньше срок гестации, тем чаще требуется реанимационное пособие.

Цель — определение факторов риска и возможных методов профилактики преждевременных родов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации 12 342 женщин, родоразрешение которых проводилось в Перинатальном центре Педиатрического университета. В основную группу вошли 680 пациенток, беременность которых закончилась родоразрешением в сроке 22 нед. – 36 нед. 6 дней, в контрольную — 11 662 пациентки, беременность которых закончилась срочными родами.

Результаты. При анализе анамнестических факторов установлено, что возраст пациенток на момент постановки на учет по беременности в основной группе статистически значимо выше, рост — статистически значимо ниже, порядковый номер беременности и родов статистически значимо больше (VI и более по счету беременность, IV и более по счету роды), ожирение, артериальная гипертензия и отягощенный акушерский анамнез (невынашивание беременности, преждевременные роды) встречаются статистически значимо чаще, чем в контрольной. В основной группе статистически значимо чаще были отмечены: беременности, наступившие в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, умеренная и тяжелая преэклампсия, истмико-цервикальная недостаточность, нарушение параметров кровотока в артерии пуповины, тазовое предлежание плода. Мекониальная окраска околоплодных вод встречалась в 2 раза чаще при доношенной беременности.

Выводы. Восходящее инфицирование последа, микоплазменный, герпетический и хламидийный хориодецидуит, суб- и декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность встречались при преждевременных родах статистически значимо чаще. На основании дискриминантного анализа построена модель прогнозирования риска преждевременных родов.

Ключевые слова: беременность; преждевременные роды; срок гестации; хламидийная инфекция; преэклампсия; плацента.

Как цитировать
Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О., Красногорская О.Л. Факторы риска и пути предотвращения преждевременных родов // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 5–13. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626397

Рукопись получена: 17.10.2023 **Рукопись одобрена:** 30.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626397
Research Article

Preterm birth: current opportunities for prediction and prevention

Vitaly F. Bezhenar [1], Lidia A. Ivanova [2], Dmitrii O. Ivanov [3], Olga L. Krasnogorskaya [3]

[1] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The need for resuscitation at birth depends on the gestational age — the shorter the gestational age, the more often resuscitation is required.

AIM: to determine risk factors and possible methods for preventing preterm birth.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis of medical documentation data was carried out on 12,342 women whose delivery was carried out at the Perinatal Center of the Pediatric University. The main group included 680 patients whose pregnancy ended with delivery at 22 weeks — 36 weeks 6 days, the control group included 11,662 patients whose pregnancy ended with term birth.

RESULTS: When analyzing anamnestic factors, it was found that the age of the patients at the time of registration for pregnancy in the main group was statistically significantly higher, height was statistically significantly lower, the serial number of both pregnancy and childbirth was statistically significantly higher, VI or more pregnancies, IV or more births, obesity, arterial hypertension, and a burdened obstetric history (miscarriage, premature birth) are statistically significantly more common than in the control group. In the main group of symptoms, the following are most often noted: pregnancy resulting from the use of assisted reproductive technologies, moderate and severe preeclampsia, isthmic-cervical insufficiency, abnormal indicators of the umbilical cord artery, breech presentation of the fetus. Meconium staining of amniotic fluid was 2 times more common in full-term pregnancies.

CONCLUSIONS: Ascending infection of the placenta, mycoplasma, herpetic and chlamydial choriodeciditis, sub- and decompensated chronic placental insufficiency were statistically significantly more common in premature births. Based on discriminant analysis, a model for predicting the risk of preterm birth was built.

Keywords: pregnancy; premature birth; gestational age; chlamydia trachomatis; pre-eclampsia; placenta.

To cite this article
Bezhenar VF, Ivanova LA, Ivanov DO, Krasnogorskaya OL. Preterm birth: current opportunities for prediction and prevention. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):5–13. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626397

Received: 17.10.2023 **Accepted:** 30.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одна из задач современной медицины — снижение уровня перинатальной смертности [2, 6, 7, 11]. Основной причиной ранней неонатальной смерти (в первые 168 ч внеутробной жизни) является асфиксия новорожденного (МКБ-10: P21) [3, 10, 15, 16].

Об удовлетворительном состоянии ребенка при рождении свидетельствует оценка по шкале Апгар 8–10 баллов. Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты 4–7 баллов указывает на асфиксию средней степени, которая характеризуется централизацией кровообращения той или иной степени, что сопровождается нарушениями функции всех органов и систем, в первую очередь центральной нервной системы. Тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты 0–3 балла) характеризуется тяжелым нарушением функции всех систем и органов и всегда требует проведения комплекса реанимационных мероприятий [1].

У недоношенных детей низкая оценка по шкале Апгар обычно не связана с асфиксией, при этом необходимость в проведении реанимационных мероприятий при рождении зависит от гестационного срока — чем меньше срок гестации, тем чаще требуется реанимационное пособие [2] [8, 12].

Цель — определение факторов риска и возможных методов профилактики преждевременных родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации 12 342 женщин, родоразрешение которых проходило в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (родовспомогательном учреждении IIIБ уровня). В основную группу вошли 680 пациенток, беременность которых закончилась родоразрешением в сроке 22 нед. – 36 нед. 6 дней, в контрольную — 11 662 пациентки, беременность которых закончилась срочными родами. Ретроспективный анализ проводился на основании индивидуальной карты беременной и родильницы (форма № 111/у), истории родов (форма № 096/у), истории развития новорожденного (форма № 097/у), протокола исследования последа.

При анализе индивидуальной карты беременной и родильницы (форма № 111/у) оценивались данные:

1. Паспортная часть карты: возраст на момент постановки на учет по беременности, уровень образования (начальное, среднее, высшее), регистрация брака в органах ЗАГС, наличие постоянного места работы/учебы.

2. Соматический анамнез: перенесенные заболевания и операции, наличие соматической патологии, гемоконтактных инфекций, вредных привычек.

3. Гинекологический анамнез: возраст менархе, возраст полового дебюта, наличие гинекологических заболеваний, гинекологических операций, генитальных инфекций.

4. Репродуктивный анамнез: порядковый номер данной беременности и родов, наличие отягощенного акушерского анамнеза (абортов перед первыми родами, двух и более абортов перед повторными родами, внематочной и неразвивающейся беременности, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, осложненного течения предыдущих беременностей и родов, рождения детей с аномалиями развития, перинатальных потерь), оперативного родоразрешения.

5. Данные первичного осмотра: антропометрии (рост, масса, индекс массы тела), пельвиометрии.

6. Результаты проведенного обследования: клинического и биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи, мазков на биоценоз и онкоцитологию, обследования на гемоконтактные инфекции, бактериологических исследований отделяемого из зева и носа, цервикального канала, мочи, определение группы крови и резус-фактора, у беременных с отрицательным резус-фактором — оценка титра антирезусных антител, обследования на инфекции, передаваемые преимущественно половым путем и инфекции TORCH-комплекса (*Toxoplasma gondii, Cytomegalovirus, Rubella virus, Human herpesvirus 1, 2*), осмотра терапевта, стоматолога, окулиста и ЛОР-врача, трехкратного скринингового ультразвукового исследования, биохимических маркеров хромосомных аномалий (PAPP-A и β-субъединица ХГЧ; альфа-фетопротеин и ХГЧ), а также дополнительных исследований, проведенных по показаниям.

7. Выявленные особенности и патологические состояния в течение беременности: наличие раннего токсикоза, патологической прибавки веса, отеков беременных, гипертензии, протеинурии, преэклампсии, перенесенных воспалительных заболеваний полового тракта, угрозы прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности, задержки роста плода, истмико-цервикальной недостаточности, применение различных методик ее коррекции, перенесенных во время беременности острых заболеваний, обострения хронических заболеваний, травм и токсических поражений.

При анализе истории родов (форма № 096/у) оценивали: срок беременности на момент родоразрешения, использование оперативных пособий, данные макроскопического и гистологического исследования последа (нормальное строение, восходящие инфицирование I, II и III стадии, гематогенное инфицирование, хроническая плацентарная недостаточность компенсированная, суб- и декомпенсированная).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения факторов риска развития преждевременных родов был проведен анализ данных анамнеза пациенток исследуемых групп (табл. 1).

[1] Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.03.2020.

[2] Там же.

Таблица 1. Социальный статус, соматический и акушерско-гинекологический анамнез пациенток основной и контрольной групп
Table 1. Social status, somatic and obstetric-gynecological anamnesis of patients in the main and control groups

Показатель / Indicator	Основная группа (преждевременные роды) / Main group (preterm birth) (n = 680)	Контрольная группа (срочные роды) / Control group (term delivery) (n = 11662)	Статистическая значимость / Statistical significance
Возраст пациенток, лет / Patient age	32,033 ± 5,59 (16–58)	31,237 ± 6,28 (12–54)	p = 0,008
Образование / Education			
• начальное / initial	55 (8,1 %)	490 (4,2 %)	χ^2 = 4,66; p = 0,098
• среднее / average	267 (39,2 %)	4408 (37,8 %)	
• высшее / higher	358 (52,7 %)	6764(58,0 %)	
Официально трудоустроены / Officially employed	535 (78,7 %)	9330(80,0 %)	χ^2 = 0,17; p = 0,677
Отрицательный резус-фактор / Negative Rh factor	133 (19,6 %)	1879 (16,1 %)	χ^2 = 5,64; p = 0,046
Рост пациенток, см / Patient height, cm	163,78 ± 6,39 (135–182)	165,63 ± 6,12 (141–184)	p < 0,000
Масса пациенток до беременности, кг/ Weight of patients before pregnancy, kg	71,50 ± 14,223 (43,7–130,4)	71,87 ± 15,123 (41,7–160,0)	p = 0,706
Индекс массы тела / Body mass index	26,61 ± 4,968 (16,22–51,58)	26,163 ± 5,094 (15,43–52,25)	p = 0,175
Хронический пиелонефрит / Chronic pyelonephritis	54 (7,9 %)	1003 (8,6 %)	χ^2 = 0,41; p = 0,523
Ожирение / Obesity	25 (3,7 %)	248 (2,1 %)	χ^2 = 4,19; p = 0,035
Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь / Arterial hypertension Hypertonic disease	26 (4,0 %)	245 (2,1 %)	χ^2 = 1,81; p = 0,178
Отягощенный акушерский анамнез / Complicated obstetric history	147 (21,6 %)	1399 (12,0 %)	χ^2 = 54,09; p < 0,000
Порядковый номер беременности / Ordinal number of pregnancy	2,57 ± 1,67 (1–11)	2,11 ± 1,32 (1–12)	p < 0,000
Порядковый номер родов / Ordinal number of births	1,69 ± 0,82 (1–7)	1,57 ± 0,73 (1–8)	p < 0,000
Шестая и более по счету беременность / Sixth or more pregnancy	41 (6,0 %)	277 (2,4 %)	χ^2 = 33,79; p < 0,000
Четвертые и более по счету роды / Fourth or more births	18 (2,6 %)	175 (1,5 %)	χ^2 = 5,46; p = 0,02

При анализе анамнестических факторов было установлено, что возраст пациенток на момент постановки на учет по беременности в основной группе статистически значимо выше, рост — статистически значимо ниже, порядковый номер беременности, и родов статистически значимо больше (VI и более по счету беременность, IV и более по счету роды), ожирение, артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь и отягощенный акушерский анамнез (невынашивание беременности, преждевременные роды) встречаются статистически значимо чаще.

Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных представлены в табл. 2.

Гестационный сахарный диабет и гестационная анемия, изменение количества околоплодных вод (маловодие и многоводие), задержка роста плода (по данным фетометрии) встречались в исследуемых группах с одинаковой частотой (различия статистически не значимы). В основной группе статистически значимо чаще были отмечены: беременности, наступившие в результате применения методик экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), гипертензивные расстройства при беременности, особенно умеренная (в 2 раза чаще) и тяжелая (в 7 раз чаще) преэклампсия, истмико-цервикальная недостаточность, недостаточность кровообращения (НК; на основании УЗИ), тазовое предлежание плода (в 2,5 раза чаще), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременное излитие вод, оперативное абдоминальное родоразрешение. Мекониальная окраска

Таблица 2. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток основной и контрольной групп
Table 2. Features of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in patients of the main and control groups

Показатель / Indicator	Основная группа (преждевременные роды) / Main group (preterm birth) (n = 680)	Контрольная группа (срочные роды) / Control group (term delivery) (n = 11662)	Статистическая значимость / Statistical significance
Экстракорпоральное оплодотворение / Extra corporal fertilization	52 (7,7 %)	595 (5,1 %)	χ^2 = 4,54; p = 0,033
ИКСИ / ICSI	29 (4,2 %)	280 (2,4 %)	χ^2 = 5,01; p = 0,024
Гестационная артериальная гипертензия / Gestational arterial hypertension			
• нет / absent	605 (89,0 %)	9831 (84,3 %)	
• артериальная гипертензия / arterial hypertension	38 (5,5 %)	1668 (14,3 %)	χ^2 = 66,77; p < 0,000
• умеренная преэклампсия / moderate preeclampsia	15 (2,2 %)	105 (0,9 %)	
• тяжелая преэклампсия / severe preeclampsia	22 (3,3 %)	58 (0,5 %)	
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus	37 (5,5 %)	956 (8,2 %)	χ^2 = 3,42; p = 0,064
Гестационная анемия / Gestational anemia	54 (7,9 %)	1295 (11,1 %)	χ^2 = 3,56; p = 0,059
Истмико-цервикальная недостаточность / Isthmic cervical insufficiency	12 (1,7 %)	35 (0,3 %)	χ^2 = 21,10; p < 0,000
Многоводие / Polyhydramnios	15 (2,2 %)	268 (2,3 %)	χ^2 = 0,00; p = 0,969
Маловодие / Oligohydramnios	7 (1,0 %)	257 (2,2 %)	χ^2 = 2,71; p = 0,099
Нарушение кровотока в артерии пуповины / Impaired blood flow in the umbilical cord artery	18 (2,7 %)	50 (0,4 %)	χ^2 = 49,50; p < 0,000
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	17 (2,5 %)	152 (1,3 %)	χ^2 = 3,23; p = 0,072
Преждевременное излитие околоплодных вод / Premature rupture of amniotic fluid	586 (86,1 %)	7005 (60,1 %)	χ^2 = 214,57; p < 0,000
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / Premature abruption of a normally located placenta	15 (2,2 %)	89 (0,8 %)	χ^2 = 9,75; p = 0,002
Поперечное/косое положение плода / Transverse/oblique fetus position	4 (0,6 %)	23 (0,2 %)	χ^2 = 2,29; p = 0,130
Тазовое предлежание / Breech presentation	16 (2,4 %)	116 (1,0 %)	χ^2 = 12,34; p < 0,000
Кесарево сечение / C-section	500 (73,6 %)	4980 (42,7 %)	χ^2 = 244,95; p < 0,000
Перинеотомия / Perineotomy	38 (5,6 %)	1563 (13,4 %)	χ^2 = 41,07; p < 0,000
Амниотомия / Amniotomy	5 (0,76 %)	198 (1,7 %)	χ^2 = 3,48; p = 0,062
Ручное обследование полости матки / Manual uterine cavity examination	13 (1,9 %)	222(1,9 %)	χ^2 = 0,01; p = 0,944
Мекониальная окраска околоплодных вод / Meconium amniotic fluid staining	27 (3,9 %)	840 (7,2 %)	χ^2 = 9,79; p = 0,002

Таблица 3. Особенности строения последа в исследуемых группах
Table 3. Features of the structure of the placenta in the studied groups

Показатель / Indicator	Основная группа (преждевременные роды) / Main group (preterm birth) (n = 680)	Контрольная группа (срочные роды) / Control group (term delivery) (n = 11662)	Статистическая значимость / Statistical significance
Восходящее инфицирование последа / Ascending placenta infection	323 (47,0 %)	4432 (38,0 %)	χ^2 = 22,42; p < 0,000
Хламидийный хориодецидуит / Chlamydial choriodeciduitis	48 (7,1 %)	660 (5,7 %)	χ^2 = 4,69; p = 0,020
Микоплазменный хориодецидуит / Mycoplasma choriodeciduitis	209 (30,7 %)	3587 (29,0 %)	χ^2 = 11,35; p = 0,001
Уреаплазменный хориодецидит / Ureaplasmic choriodeciduitis	71 (10,4 %)	1255 (10,8 %)	χ^2 = 0,05; p = 0,828
РНК-вирусный хориодецидуит / RNA viral choriodeciduitis	166 (24,4 %)	2902 (24,9 %)	χ^2 = 0,32; p = 0,858
Герпетический хориодецидуит / Herpetic choriodeciduitis	350 (51,4 %)	5311 (45,5 %)	χ^2 = 9,33; p = 0,002
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency			
• компенсированная / compensated	45 (6,6 %)	1761 (15,1 %)	χ^2 = 43,75; p < 0,000
• суб- и декомпенсированная / sub- and decompensated	232 (34,1 %)	1376 (11,8 %)	χ^2 = 226,06; p < 0,000
Нормальное строение последа / Normal structure of the placenta	6 (0,9 %)	211 (1,8 %)	χ^2 = 2,52; p = 0,112

околоплодных вод встречалась в 2 раза чаще при доношенной беременности (различия статистически значимые).

Особенности строения последа в основной и контрольной группах представлены в табл. 3.

Статистически значимых различий в частоте встречаемости уреаплазменного и РНК-вирусного хориодецидуита выявлено не было. Восходящее инфицирование последа, микоплазменный, герпетический и хламидийный хориодецидуит встречались при преждевременных родах статистически значимо чаще. Преждевременными родами чаще всего заканчивалась беременность, осложненная развитием суб- и декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности.

На основании выполненного анализа был проведен отбор критериев прогнозирования рождения недоношенного ребенка, которые дают возможность своевременного назначения профилактических мероприятий и выбора места госпитализации с учетом повышенного риска досрочного родоразрешения.

Из приведенных выше данных были отобраны 6 критериев (тяжелая преэклампсия, нарушения кровотока в артерии пуповины по данным допплерометрии, VI и более порядковый номер беременности, истмико-цервикальная недостаточность, отрицательный резус-фактор, маловодие по данным ультразвукового исследования), имевшие статистически значимую корреляцию с произошедшими преждевременными родами (табл. 4). Для выделения группы высокого риска преждевременных родов с помощью метода дискриминантного анализа разработана прогностическая система с использованием вышеуказанных 6 критериев, и построена классификационная матрица (представлена в табл. 5). В группе женщин со срочными родами (контрольная группа) предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 99,4 % (специфичность прогноза); в группе женщин с преждевременными родами (основная группа) — совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 73,6 % (чувствительность прогноза).

Построенная модель имеет высокую прогностическую значимость и с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывает досрочное прерывание беременности (эффективность модели 93,8 %). Причем следует отметить, что в настоящее время регламентирующие документы [8, 9] уделяют особое внимание прогнозированию и своевременной диагностике таких состояний, как тяжелая преэклампсия и истмико-цервикальная недостаточность, и в данном исследовании еще раз подтверждена их значительная роль в невынашивании беременности. Однако были выявлены еще несколько факторов, предрасполагающих к досрочному прерыванию беременности: резус-отрицательная принадлежность крови, VI и более по счету беременность, наличие недостаточности кровообращения

Таблица 4. Статистическая значимость параметров, повышающих риск преждевременных родов
Table 4. Statistical significance of parameters that increase the risk of preterm birth

Показатель / Indicator	Основная группа (преждевременные роды) / Main group (preterm birth) (*n* = 680)	Контрольная группа (срочные роды) / Control group (term delivery) (*n* = 11662)	Статистическая значимость / Statistical significance
Тяжелая преэклампсия / Severe preeclampsia	22 (3,3 %)	58 (0,5 %)	0,000000
Нарушение параметров кровотока в артерии пуповины / Violation of blood flow parameters in the umbilical cord artery	18 (2,7 %)	50 (0,4 %)	0,000000
VI и более порядковый номер беременности / VI or more serial number of pregnancy	31 (4,6 %)	277 (2,4 %)	0,000000
Истмико-цервикальная недостаточность / Isthmic-cervical insufficiency	12 (1,7 %)	35 (0,3 %)	0,000255
Отрицательный резус-фактор / Negative Rh factor	133 (19,6 %)	1879 (16,1 %)	0,005812
Маловодие / Oligohydramnios	7 (1,0 %)	257 (2,2 %)	0,021670

Таблица 5. Классификационная матрица методики прогнозирования рождения недоношенного ребенка
Table 5. Classification matrix for predicting the birth of a premature baby

Исход / Outcome	%	Доношенный (прогнозируемый) / Term (predicted)	Недоношенный (прогнозируемый) / Premature (predicted)
Доношенный ребенок (реальный результат) / Full-term baby (real result)	99,39	5347	133
Недоношенный ребенок (реальный результат) / Premature baby (real result)	73,61	321	12
Всего / Total	93,80	5668	145

и маловодие по данным ультразвукового исследования. Женщины, имеющие данные факторы, также должны быть отнесены к высокому риску преждевременных родов и приравнены к пациенткам, имеющим подобный риск по результатам биохимического скрининга в первом триместре беременности с проведением комплекса профилактических диагностических мероприятий.

Наличие резус-отрицательной принадлежности крови статистически значимо чаще встречалось у беременных основной группы, причем не только при выявлении титра антител, но и без титра антител. Некоторые авторы указывают, что у женщин с отрицательной резус-принадлежностью крови статистически значимо чаще имеют место перинатальные потери как при преждевременных, так и при срочных родах [1, 4, 13, 17]. Данная закономерность, возможно, объясняется генетическими особенностями [5, 14].

В работе определены факторы, повышающие риск преждевременных родов (тяжелая преэклампсия, маловодие и нарушение параметров кровотока в артерии пуповины, VI и более по счету беременность, истмико-цервикальная недостаточность, отрицательный резус-фактор у матери). Данные показатели использованы для выделения группы высокого риска преждевременных родов. При преждевременных родах статистически значимо чаще встречались восходящее инфицирование последа, микоплазменный, герпетический и хламидийный хориодецидуит, сочетанное поражение последа несколькими возбудителями. Полученные данные подтверждают необходимость проведения дополнительного обследования беременных женщин с высоким риском преждевременных родов и назначения, при необходимости, этиотропной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Риск досрочного прерывания беременности повышают тяжелая преэклампсия, истмико-цервикальная недостаточность, резус-отрицательная принадлежность крови и VI и более по счету беременность, нарушения параметров кровотока в артерии пуповины и маловодие по данным ультразвукового исследования. Женщины, имеющие данные факторы, также должны быть отнесены к высокому риску преждевременных родов и приравнены к пациенткам, имеющим подобный риск по данным биохимического скрининга в первом триместре беременности.

2. Всем женщинам, имеющим высокий риск досрочного прерывания беременности (в том числе пациенткам с высоким риском по данным биохимического скрининга в первом триместре беременности), необходимо проводить

дополнительное обследование для выявления инфекционных агентов: *Chlamydia trachomatis*, *Human herpesvirus, Mycoplasma genitalium / Mycoplasma hominis*, а также посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для определения патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

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 INFORMATION

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. Абрамова С.В., Тюрина Н.А., Чахлова Ю.О., Алешина К.Е. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с резус-сенсибилизацией // Colloquium-journal. 2019. № 6–1(30). С. 40–42. EDN: ZCEYWT

2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. Москва, 2013. 1200 с.

3. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. 2011. № 1. С. 17–21. EDN: NEJYLX

4. Ветров В.В., Иванов Д.О. Медицинские причины перинатальной смертности в регионе Южного федерального округа России в 2014 году // Проблемы женского здоровья. 2015. № 10(1). С. 20–27. EDN: UFZNXD

5. Гайдуков С.Н., Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н. Невынашивание беременности у женщин разных типов телосложения // Педиатр. 2016. Т. 7. № 4. С. 57–60. EDN: XRJTAB doi: 10.17816/PED7457-60

6. Евсеева З.П. Прогнозирование и диагностика антенатальных потерь: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов на Дону; 2009. 23 с.

7. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Т. 1. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015.

8. Преждевременные роды. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. 37 с.

9. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. 26 с.

10. Коновалов О.Е., Харитонов А.К. Современные тенденции перинатальной и неонатальной смертности в Московской области // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016. № 1. С. 135–140. EDN: VQXVPD

11. Краснопольский В.И., Логутова Л.С. Современная концепция родоразрешения и перинатальная смертность // Медицинский совет. 2014. № 9. С. 54–59. doi: 10.21518/2079-701X-2014-9-54-59

12. Лизунова К.А., Таджиева В.Д. Исход беременности при ЭКО: естественные роды или кесарево сечение? // FORCIPE. 2022. Т. 5, № S3. С. 43.

13. Мамедалиева Н.М., Шарипбаева Н.Т., Данияров Н.Н., Джиджилава Г.М. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с резус-сенсибилизацией // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2015. № 1. С. 18–21. EDN: ZVIAMN

14. Семенов Ю.А., Чулков В.С., Москвичева М.Г., Сахарова В.В. Факторы риска преждевременных родов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т. 137, № 6. С. 29–33. EDN: VSTNRL

15. Суханова Л.П., Кузнецова Т.В. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (по данным анализа статистических форм № 13, 32) // Социальные аспекты здоровья населения. 2010. № 4(16). С. 11–21.

16. Фролова О.Г., Токова З.З. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья // Акушерство и гинекология. 2005. № 1. С. 3–6. EDN: GXXYJI

17. Хасанова В.В., Чабанова Н.Б. Анализ причин ранней неонатальной смертности // Научный альманах. 2015. № 9(11). С. 981–983. EDN: UXRPBX doi: 10.17117/na.2015.09.981

REFERENCES

1. Abramova SV, Tyurina NA, Chakhlova YuO, Aleshina KYe. Features of pregnancy, delivery and perinatal outcomes in patients with rhesus-sensitization. *Colloquium-Journal*. 2019;(6–1(30)): 40–42.

2. Obstetrics: national guide. Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinsky VE, Savelieva GM, editors. Moscow; 2013. 1200 p. (In Russ.)

3. Baybarina YeN, Sorokina ZKH. Outcomes of 22–27 weeks of pregnancy in health care institutions of Russian Federation. *Current Pediatrics*. 2011;(1):17–21. EDN: NEJYLX

4. Vetrov VV, Ivanov DO. The medical reasons of perinatal mortality (pm) in N-region of Southern Federal Sistrict of Russia in 2014 year. *Problems of Women's Health*. 2015;10(1):20–27. EDN: UFZNXD

5. Gaydukov SN, Tomaeva KG, Komissarova EN. Noncarrying of pregnancy in women of different body types. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2016;7(4):57–60. EDN: XRJTAB doi: 10.17816/PED7457-60
6. Evseeva ZP. *Prediction and diagnostics of antenatal losses*. [dissertation abstract]. Rostov on Don; 2009. 23 p. (In Russ.)
7. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. Manual of Perinatology. Vol. 1. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. (In Russ.)
8. Preterm labor. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. 37 p. (In Russ.)
9. Isthmico-cervical insufficiency. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. 26 p. (In Russ.)
10. Konovalov OYe, Kharitonov AK. Modern trends in perinatal and neonatal mortality in the Moscow Region. *RUDN Journal of Medicine*. 2016;(1):135–140. (In Russ.) EDN: VQXVPD
11. Krasnopol'skiy VI, Logutova LS. The modern concept of delivery and perinatal mortality. *Medical Council*. 2014;(9)54–59. doi: 10.21518/2079-701X-2014-9-54-59
12. Lizunova KA, Tadzhieva VD. Pregnancy outcome in IVF: natural childbirth or cesarean section? *FORCIPE*. 2022;5(S3):43. (In Russ.)
13. Mamedalieva NM, Sharipbaeva NT, Daniyarov NN, Jijilava GM. Features of the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in patients with Rh-sensitization. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*; 2015(1):18–21. (In Russ.) EDN: ZVIAMN
14. Semenov YuA, Chulkov VS, Moskvicheva MG, Sakharova VV. Risk factors of premature birth. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2015;137(6):29–33. (In Russ.) EDN: VSTNRL
15. Sukhanova LP, Kuznetsova TV. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia (according to analysis of No. 13, 32 statistical forms). *Social Aspects of Population Health*. 2010;(4(16)):11–21. (In Russ.)
16. Frolova OG, Tokova ZZ. Main indices of the activity of obstetric-and-gynecological service and reproductive health. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2005;(1):3–6. (In Russ.) EDN: GXXYJI
17. Khasanova VV, Chabanova NB. Analysis of the causes of early neonatal mortality. *Scientific Almanac*. 2015(9(11)):981–983. (In Russ.) EDN: UXRPBX doi: 10.17117/na.2015.09.981

ОБ АВТОРАХ

Виталий Федорович Беженарь, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7807-4929; eLibrary SPIN: 8626-7555; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

***Лидия Алексеевна Иванова,** канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6823-3394; eLibrary SPIN: 1569-8842; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

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

Ольга Леонидовна Красногорская, канд. мед. наук, доцент, заведующая, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6256-0669; eLibrary SPIN: 2460-4480; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Vitaly F. Bezhenar, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7807-4929; eLibrary SPIN: 8626-7555; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

***Lidiia A. Ivanova,** MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov Military Medical Academy; address: 6 Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6823-3394; eLibrary SPIN: 1569-8842; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicibe), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology, 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: doivanov@yandex.ru

Olga L. Krasnogorskaya, MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6256-0669; eLibrary SPIN: 2460-4480; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author





ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

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

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

2020-10-23
Дата

«Академия «Эко-Вектор»

С. А. Афонин

И. Г. Родин

Онлайн курсы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626376
Научная статья

Кишечная микрофлора у детей со вторичной гипероксалурией и аллергическими заболеваниями дыхательных путей

А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Н.А. Щелчкова, А.Н. Селиверстов, И.Ю. Широкова, О.М. Чеканина, Е.В. Ермолина

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Микрофлора кишечника играет важную роль в организме человека путем воздействия на метаболические процессы. Доказано, что изменения кишечного микробиоценоза могут обусловливать развитие заболеваний. На сегодняшний день остается недостаточно изученным состояние кишечной микрофлоры у детей с нарушенным оксалатным обменом в сочетании с аллергической патологией.

Цель — изучение микрофлоры толстой кишки у детей со вторичной гипероксалурией и сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Материалы и методы. Обследовано 50 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом вторичной гипероксалурии, находящихся на госпитализации в Детской городской клинической больнице № 1 (Н. Новгород). Дети были разделены на две группы: I группа — дети со вторичной гипероксалурией, имеющие аллергические заболевания дыхательных путей (n = 21); II группа — дети со вторичной гипероксалурией без аллергических заболеваний дыхательных путей (n = 29). У всех пациентов изучали состояние кишечной микрофлоры с помощью анализа кала методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентной детекцией. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли уровень короткоцепочечных жирных кислот в кале у пациентов со вторичной гипероксалурией и сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Результаты. Уровень оксалурии был выше у пациентов I группы (p = 0,018). Изменения в кишечной микрофлоре были выявлены у всех пациентов (100 %, n = 50). Однако в I группе наблюдалось более низкое содержание в кишечнике *Faecalibacterium prausnitzii* (p = 0,004) и *Ruminococcus* spp. (p = 0,017), а также присутствовали нарушения метаболической активности бактерий, проявляющиеся снижением концентрации монокарбоновых кислот — уксусной (0,18 ± 0,09), масляной (0,006 ± 0,003) и валериановой (0,003 ± 0,001).

Выводы. Вторичная гипероксалурия у детей в возрасте с 3 до 7 лет сочетается с нарушением кишечной микрофлоры, более выраженным при сопутствующих аллергических заболеваниях дыхательных путей.

Ключевые слова: вторичная гипероксалурия; аллергические заболевания дыхательных путей; кишечная микрофлора; дети.

Как цитировать

Обухова А.Н., Халецкая О.В., Щелчкова Н.А., Селиверстов А.Н., Широкова И.Ю., Чеканина О.М., Ермолина Е.В. Кишечная микрофлора у детей со вторичной гипероксалурией и аллергическими заболеваниями дыхательных путей // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 15–23. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626376

Рукопись получена: 17.10.2023 **Рукопись одобрена:** 20.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626376
Research Article

Intestinal microflora in children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases

Anna N. Obukhova, Olga V. Khaletskaya, Natalya A. Shchelchkova, Andrey N. Seliverstov, Irina Yu. Shirokova, Oksana M. Chekanina, Elena V. Ermolina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian

ABSTRACT

BACKGROUND: The intestinal microflora has an important role in the human body by influencing metabolic processes. It is proved that changes in intestinal microbiocenosis can cause the development of diseases. To date, the state of the intestinal microflora in children with impaired oxalate metabolism in combination with allergic pathology remains insufficiently studied.

AIM: The aim of the research was to study the intestinal microflora in children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases.

MATERIALS AND METHODS: We examined 50 children aged 3 to 7 years with a diagnosis of secondary hyperoxaluria. The children were divided into two groups: group I — children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases (n = 21); group II — children with secondary hyperoxaluria without allergic respiratory diseases (n = 29). All patients underwent a study of the state of intestinal microflora using fecal analysis by real-time PCR with fluorescence detection. The high-performance liquid chromatography method was used to determine the level of short-chain fatty acids in the feces of patients with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases.

RESULTS: The level of oxaluria is higher in patients with a combination of secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases than with isolated secondary hyperoxaluria (p = 0.018). Changes in the intestinal microflora were detected in all patients with secondary hyperoxaluria (100%, n = 50). Children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases had a lower intestinal content of *Faecalibacterium prausnitzii* (p = 0.004) and *Ruminococcus spp.* (p = 0.017), there were also violations of the metabolic activity of bacteria, manifested by a decrease in the concentration of monocarboxylic acids: acetic (0.18 ± 0.09), butyric (0.006 ± 0.003), valerian (0.003 ± 0.001).

CONCLUSIONS: Secondary hyperoxaluria in children aged 3 to 7 years is combined with a violation of the intestinal microflora, more pronounced in allergic respiratory diseases.

Keywords: secondary hyperoxaluria; allergic respiratory diseases; intestinal microflora; children.

To cite this article
Obukhova AN, Khaletskaya OV, Shchelchkova NA, Seliverstov AN, Shirokova IYu, Chekanina OM, Ermolina EV. Intestinal microflora in children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):15–23. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626376

Received: 17.10.2023 **Accepted:** 20.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Микробная флора кишечника поддерживает гомеостаз организма путем симбиотических отношений [6, 9]. Симбиоз реализуется с участием сигнальных молекул (аутоиндукторов) — аминокислот, пептидов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и других соединений, продуцируемых бактериальными клетками [2, 6]. Современные исследования демонстрируют связь кишечной микрофлоры с развитием аллергических заболеваний [4]. Известно, что нарушения микробиоценоза кишечника утяжеляют течение атопии [4, 5]. Патогенетическую основу многих аллергических реакций составляет сенсибилизация организма соединениями, проникающими через желудочно-кишечный тракт, что усугубляется при кишечном дисбиозе [4, 5, 7]. При нарушенном оксалатном обмене состояние кишечной микрофлоры изучено недостаточно. В зарубежных экспериментальных исследованиях была продемонстрирована возможность внутрикишечной деградации оксалата бактериями толстой кишки [14]. Главный микроорганизм, принимающий участие в метаболизме оксалата, — *Oxalobacter formigenes*, использующий оксалат в качестве энергетического субстрата для жизнедеятельности [12–14]. *O. formigenes* проявляет симбиоз с представителями кишечной нормофлоры [10]. Тем самым справедливым является предположение, что состояние кишечной микрофлоры определяет активность внутрикишечного метаболизма оксалата. В связи с чем нарушения микробной флоры кишечника могут быть связующим звеном патогенеза вторичной гипероксалурии (ВГ) и аллергических заболеваний, обусловливающим высокую коморбидность данных патологий в детском возрасте.

Цель исследования — изучить микрофлору толстой кишки у детей с ВГ и сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей (АЗДП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одномоментное исследование с включением 50 детей с ВГ, находящихся на госпитализации в Детской городской клинической больнице № 1 (Н. Новгород). Медиана возраста — 4,2 [3,11; 6,7] года, средний уровень оксалурии — 25,1 [21,9; 32,4] мг/сут.

Критерии включения: дети с ВГ в возрасте с 3 до 7 лет включительно.

Критерии невключения: острые инфекционные заболевания; антибактериальная терапия в период 6 мес. до предполагаемого включения в исследование; сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; генетические заболевания с установленным диагнозом; патология желудочно-кишечного тракта, сопровождающаяся синдромом мальабсорбции.

У 21 (42 %) пациента присутствовали сопутствующие АЗДП, а именно аллергический ринит и/или бронхиальная астма. Учитывая этот факт, все пациенты (n = 50) были разделены на две группы: I группа — 21 ребенок с ВГ, имеющие АЗДП; II группа — 29 детей с ВГ без АЗДП. Пациенты I и II групп не имели статистически значимых различий по антропометрическим параметрам, полу и возрасту (табл. 1).

Верификация диагноза ВГ проводилась на основании стойкой персистирующей гипероксалурии (экскреция оксалатов более 1 мг/кг/сут, либо более 88,8 мкмоль/сут — для детей до 5 лет, и более 115,0 мкмоль/сут — для детей 6–7 лет), мочевого синдрома (реакция мочи 5,0–7,0, относительная плотность мочи 1025–1030 и выше; гематурия выше 10 эритроцитов в п. зр.; лейкоцитурия выше 5 лейкоцитов в п. зр.; микропротеинурия 0,33–0,66 г/л), изменений почечной ткани по данным ультразвукового исследования почек (очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы, уплотнение стенок лоханок почек) [1].

Биохимический анализ мочи с определением pH мочи, уровня оксалатов, уратов, фосфора, кальция проводили до начала терапии в лаборатории Детской городской клинической больницы № 1 (Н. Новгород).

Кишечную микрофлору исследовали с помощью анализа кала методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с флуоресцентной детекцией на амплификаторе с оптической системой Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) с использованием тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)» (ООО «Альфалаб», Россия) в лаборатории ПЦР-диагностики НИИ профилактической медицины Университетской клиники ПИМУ. Определяли микробный состав, общее бактериальное число и отношение *Bacteroides fragilis group / Faecalibacterium prausnitzii*.

Таблица 1. Сравнение групп пациентов по исходным характеристикам
Table 1. Comparison of patient groups by initial characteristics

Показатель / Parameter	I группа / Group I (n = 21)		II группа / Group II (n = 29)		p
	Me	Q_1; Q_3	Me	Q_1; Q_3	
Возраст, годы / Age, years	4,8	3,6; 6,9	4,5	3,3; 6,8	0,341
Рост, см / Height, cm	112,8	102,0; 125,5	109,7	100,8; 123,9	0,672
Масса, кг / Weight, kg	18,5	14,8; 22,5	17,6	15,0; 19,8	0,078
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2	15,6	15,6; 16,4	15,3	14,4; 16,5	0,112
Площадь поверхности тела, м^2 / Body surface area, m^2	0,78	0,66; 0,85	0,76	0,58; 0,82	0,286
Мальчики, абс. (%) / Boys, abs. (%)	1 (4,7)		5 (17,2)		0,412

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626376

Материал для исследования методом ПЦР-РВ: первые фекальные образцы, полученные от пациентов в стационаре (1,68 ± 0,61 день госпитализации). Пробы фекалий массой 1–3 г забирали в стерильный пластиковый контейнер, который доставляли в лабораторию и хранили до начала исследования при температуре 2–8 °С. Время от взятия материала до начала исследования не превышало 48 ч.

Для определения уровня КЦЖК в кале использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с ионизацией электрораспылением и тройным квадрупольным тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-ИЭР-МС/МС) на жидкостном хроматомасс-спектрометре с тройным квадруполем Shimadzu LCMS-8050 (Shimadzu, Япония) с жидкостным хроматографом системы Shimadzu Nexera XR (Shimadzu, Япония). Исследование выполнено в Центральной научно-исследовательской лаборатории Института фундаментальной медицины ПИМУ. Определяли концентрации продуктов микробного метаболизма: уксусную (C_2), пропионовую (C_3), масляную (C_4) и валериановую (C_5) кислоты; анаэробный индекс — отношение суммы концентраций (С) пропионовой и масляной кислот к концентрации уксусной кислоты; карбоновые кислоты (молочная кислота, альфа-гидроксиглутаровая кислота). В качестве нормативных значений использовали данные М.Д. Ардатской [2].

Материал для исследования методом ВЭЖХ-ИЭР-МС/МС: первые фекальные образцы, полученные от пациентов в стационаре (1,68 ± 0,61 день госпитализации). Перед анализом пробы хранились в морозильной камере при температуре –70 °С в контейнерах для биоматериалов. Повторное замораживание и размораживание образцов не допускалось.

Методы статистического анализа

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics, версия 23.0 (IBM SPSS, США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Сравниваемые совокупности оценивались на предмет соответствия закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка и имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем использовались методы непараметрического анализа. Статистическую значимость различий двух независимых выборок оценивали по непараметрическому *U*-критерию Манна – Уитни. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-го; 75-го процентилей) и $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ПИМУ (протокол № 7 от 08.05.2020). При включении в исследование получали подписанное информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) на участие детей в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка биохимического исследования суточной мочи позволила установить, что уровень мочевой экскреции оксалатов значимо выше у пациентов с ВГ в сочетании с АЗДП, чем у пациентов с изолированной ВГ ($p = 0,018$). Различий в объеме диуреза, pH мочи и другим параметрам между сравниваемыми группами детей установлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение групп пациентов по результатам биохимического анализа мочи
Table 2. Comparison of patient groups based on the results of biochemical urine analysis

Показатель / Parameter	I группа / Group I ($n = 21$)		II группа / Group II ($n = 29$)		p
	Me	Q_1; Q_3	*Me*	Q_1; Q_3	
Диурез, мл/м^2 / Diuresis, ml/m^2	1270,5	1000,6; 1450,5	1300,8	990,8; 1420,	0,657
pH мочи / Urine pH	7,0	6,0; 7,0	7,0	6,0; 7,0	0,700
Оксалаты, мг/сут / Oxalates, mg/day	25,3	21,4; 32,8	22,6	19,8; 28,5	0,018*
Оксалаты, ммоль/(м^2 × сут) / Oxalates, mmol/(m^2 × day)	0,39	0,34; 0,46	0,37	0,33; 0,5	0,256
Оксалатно/креатининовый коэффициент, ммоль/ммоль / Oxalate/creatinine ratio, mmol/mmol	0,1	0,06; 0,12	0,1	0,07; 0,18	0,231
Ураты, ммоль/сут / Urates, mmol/day	1,26	1,13; 2,11	1,29	1,08; 2,14	0,116
Ураты, ммоль/(м^2 × сут) / Urates, mmol/(m^2 × day)	1,64	1,45; 2,61	1,68	1,38; 2,55	0,121
Уратно/креатининовый коэффициент, ммоль/ммоль / Urate/creatinine ratio, mmol/mmol	0,46	0,41; 0,49	0,48	0,39; 0,5	0,882
Фосфор, ммоль/сут / Phosphorus, mmol/day	23,5	14,8; 38,4	21,6	14,6; 36,7	0,373
Фосфор, ммоль/(м^2 × сут) / Phosphorus, mmol/(m^2 × day)	23,6	18,5; 36,2	22,9	18,9; 37,5	0,564
Кальций, ммоль/сут / Calcium, mmol/day	1,2	0,54; 1,62	0,7	0,44; 1,46	0,071
Кальций, ммоль/(м^2 × сут) / Calcium, mmol/(m^2 × day)	1,4	0,64; 1,5	1,3	0,6; 1,43	0,162

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). *Differences in parameters are statistically significant ($p < 0.05$)

По данным анализа кала методом ПЦР-РВ дисбиотические изменения были обнаружены у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 3). В обеих группах зафиксирована схожая картина таксономического дисбиоза, проявляющаяся главным образом дефицитом основных представителей нормофлоры: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., лактозопозитивной *Escherichia coli*, *Eubacterium rectale* и анаэробным дисбалансом (соотношение *Bacteroides fragilis group / F. prausnitzii*) ($p > 0{,}005$). Однако у детей с ВГ и АЗДП (I группа) отмечалось снижение содержания *F. prausnitzii* ($p = 0{,}004$) и бактерий рода *Ruminococcus* ($p = 0{,}017$).

Учитывая особенности бактериального профиля толстой кишки при АЗДП, у пациентов с сопутствующей аллергической патологией проводилось изучение метаболитов кишечной флоры — КЦЖК, отражающих функциональную активность бактерий [8]. По данным исследования в профиле монокарбоновых кислот отмечалось низкое содержание уксусной, масляной и валериановой кислот (табл. 4).

Таблица 3. Микрофлора толстой кишки пациентов сравниваемых групп
Table 3. Intestinal microflora of patients of the compared groups

Показатель / Parameter	Норма, КОЕ/г / Standardconcentration, CFU/g	I группа / Group I ($n = 21$)		II группа / Group II ($n = 29$)		p
		абс. (%) / absolute number (%)	$M \pm m$ lg КОЕ/г / CFU/g	абс.(%) / absolute number (%)	$M \pm m$ lg КОЕ/г / CFU/g	
Общая бактериальная масса, норма / Total bacterial mass, norm	Не более 10^{12} / No more than 10^{12}	20 (95,2)	9,01 ± 0,53	29 (100)	8,87 ± 0,64	0,871
Lactobacillus spp. дефицит / deficit	10^7–10^8	21 (100)	9,23 ± 0,95	28 (96,5)	9,31 ± 0,84	0,873
Bifidobacterium spp. дефицит / deficit	10^9–10^{10}	20 (95,2)	5,46 ± 1,05	26 (89,6)	5,7 ± 1,03	0,849
Escherichia coli дефицит / deficit	10^7–10^8	21 (100)	6,4 ± 0,98	27 (93,1)	6,5 ± 1,13	0,619
Bacteroides spp. норма / norm	10^9–10^{12}	11 (52,4)	5,54 ± 0,67	14 (48,3)	5,37 ± 1,02	1,000
Faecalibacterium prausnitzii дефицит / deficit	10^8–10^{11}	18 (85,7)	6,79 ± 0,45	12 (41,4)	6,47 ± 0,63	0,004*
Bacteroides thetaomicron выявлены / identified	Любое / Whatever	3 (14,3)	6,34 ± 0,12	1 (3,4)	7,03 ± 0,25	0,386
Akkermansia muciniphila норма / norm	Не более 10^{11} / No more than 10^{11}	20 (95,2)	4,47 ± 0,92	22 (75,8)	4,84 ± 1,16	0,146
Enterococcus spp. выявлены / identified	Не более 10^8 / No more than 10^8	2 (9,5)	4,46 ± 1,29	3 (10,3)	4,5 ± 0,96	0,702
Escherichia coli enteropathogenic выявлены / identified	Не более 10^4 / No more than 10^4	0	–	0	–	–
Klebsiella pneumoniae норма / norm	Не более 10^4 / No more than 10^4	18 (85,7)	4,97 ± 1,34	29 (100)	4,55 ± 1,08	0,135
Klebsiella oxytoca норма / norm	Не более 10^4 / No more than 10^4	17 (80,9)	9,13 ± 1,05	29 (100)	9,25 ± 0,07	0,061
Candida spp. выявлены / identified	Не более 10^4 / No more than 10^4	0	–	0	–	–
Staphylococcus aureus норма / norm	Не более 10^4 / No more than 10^4	17 (80,9)	6,61 ± 0,09	25 (86,2)	6,19 ± 1,14	0,913
Clostridium difficile выявлены / identified	Отсутствует / absent	1 (4,7)	4,65 ± 0,36	1 (3,4)	4,57 ± 0,24	0,619
Clostridium perfringens выявлены / identified	Отсутствует / absent	5 (23,8)	6,78 ± 0,65	4 (13,8)	7,24 ± 0,69	0,591
Proteus vulgaris/mirabilis выявлены / identified	Не более 10^4 / No more than 10^4	0	–	0	–	–
Citrobacter spp. норма / norm	Не более 10^4 / No more than 10^4	20 (95,2)	5,78 ± 1,12	27 (93,1)	5,93 ± 1,17	0,772

Окончание таблицы 3 / Table 3 (continued)

Показатель / Parameter	Норма, КОЕ/г / Standardconcentration, CFU/g	I группа / Group I (*n* = 21)		II группа / Group II (*n* = 29)		*p*
		абс. (%) / absolute number (%)	*M* ± *m* lg КОЕ/г / CFU/g	абс.(%) / absolute number (%)	*M* ± *m* lg КОЕ/г / CFU/g	
Enterobacter spp. норма / norm	Не более 10^4 / No more than 10^4	16 (28,6)	6,46 ± 1,19	19 (65,5)	6,29 ± 1,24	0,617
Fusobacterium nucleatum выявлены / identified	Отсутствует / Absent	0	–	0	–	–
Parvimonas micra выявлены / identified	Отсутствует / Absent	5 (23,8)	6,72 ± 0,46	3 (10,3)	7,68 ± 0,63	0,373
Salmonella spp. выявлены / identified	Отсутствует / Absent	0	–	2 (6,9)	9,34 ± 0,82	0,619
Shigella spp., выявлены / identified	Отсутствует / Absent	3 (14,3)	5,49 ± 1,02	5 (17,2)	5,9 ± 1,18	0,913
Blautia spp. дефицит / deficit	10^8–10^{11}	21 (100)	6,16±0,94	28 (96,5)	6,53 ± 1,52	0,872
Acinetobacter spp. норма / norm	Не более 10^6 / No more than 10^6	19 (90,5)	4,97 ± 0,86	29 (100)	4,67 ± 1,14	0,335
Streptococcus spp. норма / norm	Не более 10^8 / No more than 10^8	19 (90,5)	6,86 ± 0,64	29 (100)	7,37 ± 0,71	0,335
Eubacterium rectale дефицит / deficit	10^8–10^{11}	19 (90,5)	9,45 ± 1,18	29 (100)	9,33 ± 0,98	0,335
Roseburia inulinivorans выявлены / identified	Не более 10^{10} / No more than 10^{10}	15 (71,4)	5,76 ± 1,07	17 (58,6)	5,19 ± 1,07	0,527
Prevotella spp. выявлены / identified	Не более 10^{11} / No more than 10^{11}	2 (9,5)	6,42 ± 1,08	2 (6,9)	6,55 ± 1,12	0,849
Methanobrevibacter smithii выявлены / identified	Не более 10^{10} / No more than 10^{10}	3 (14,3)	4,85 ± 0,96	6 (20,7)	4,57 ± 1,02	0,835
Methanosphaera stadmanae норма / norm	Не более 10^6 / No more than 10^6	18 (85,7)	6,77 ± 0,64	29 (100)	7,31 ± 0,62	0,135
Ruminococcus spp. выявлены / identified	Не более 10^{11} / No more than 10^{11}	5 (23,8)	5,15 ± 0,36	18 (62,1)	4,67 ± 0,84	0,017*
Отношение *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii*, норма / Ratio of *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii*, norm	0,01–100	8 (38,1)	6,87 ± 0,64	15 (51,7)	7,17 ±0,61	0,505

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). *Differences in parameters are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 4. Содержание короткоцепочечных жирных кислот и карбоновых кислот в кале у пациентов со вторичной гипероксалурией и аллергическими заболеваниями дыхательных путей

Table 4. The content of short-chain fatty acids and carboxylic acids in the feces of patients with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases

Показатель / Parameter	Содержание в кале, ед. / Content in feces, units	
	I группа / Group I (*n* = 21)	Норма / Standard
C_2 (уксусная кислота) / C_2 (acetic acid)	0,18 ± 0,09	0,634 ± 0,015
C_3 (пропионовая кислота) / C_3 (propionic acid)	0,64 ± 0,45	0,189 ± 0,011
C_4 (масляная кислота) / C_4 (butyric acid)	0,006 ± 0,003	0,176 ± 0,011
C_5 (валериановая кислота) / C_5 (valerian acid)	0,003 ± 0,001	0,145 ± 0,16
Молочная кислота / Lactic acid	0,306 ± 0,1	0,378 ± 0,16
Альфа-гидроксиглутаровая кислота / Alpha-Hydroxyglutaric acid	0,136 ± 0,02	0,125 ± 9,4
Анаэробный индекс (C_2–C_4) / Anaerobic index (C_2–C_4)	–0,358 ± 0,012	–0,576 ± 0,012

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования продемонстрированы дисбиотические изменения в кишечной флоре у всех пациентов с нарушенным оксалатным обменом (100 %, *n* = 50). Необходимо отметить наличие у некоторых пациентов *Staphylococcus aureus* (*n* = 8) и клостридиальной флоры (*Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*, *n* = 2 и *n* = 9 соответственно) при отсутствии жалоб и клинических симптомов. Данные изменения могут объясняться высокой чувствительностью метода ПЦР-РВ, способного обнаружить белковые структуры разрушенных бактериальных клеток, идентифицируя микроорганизмы по ДНК. Учитывая полное соответствие пациентов критериям включения и невключения в исследование, обнаружение в кале *S. aureus, C. difficile, C. perfringens* следует расценивать как транзиторное бактериальное носительство.

Анализ таксономического дисбиоза в двух группах пациентов с ВГ позволил установить, что дети с сопутствующими АЗДП имеют более выраженные изменения. Полученный результат подтверждается данными литературы: аллергические заболевания высоко ассоциированы с состоянием кишечной микрофлоры [3, 4].

Установленное снижение концентрации уксусной кислоты может объясняться дефицитом *Ruminococcus* spp., *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., являющихся ее основными продуцентами. Наиболее низкими были показатели масляной и валериановой кислот, что обусловлено недостаточным содержанием в кишечнике бутират-продуцирующей бактерии *F. prausnitzii*, а также *Bacteroides* spp. и *Eubacterium* spp.

Согласно значению анаэробного индекса, отражающего окислительно-восстановительный потенциал кишечной среды, был зарегистрирован аэробный тип изменений кишечной флоры, характеризующийся смещением показателя анаэробного индекса в область слабо отрицательных значений, что, в совокупности с изменениями профиля C_2–C_5-кислот, свидетельствует о дисбалансе аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов.

Полученные низкие показатели уровня КЦЖК, отражающие биохимическую активность бактерий кишечника, свидетельствуют о нарушении состояния и видового разнообразия кишечной микрофлоры у пациентов с ВГ и сопутствующими АЗДП, что согласуется с результатами анализа кала данных пациентов, проведенного методом ПЦР-РВ.

Что касается высокой коморбидности ВГ с АЗДП, то данный вопрос требует дальнейшего более глубокого изучения. На данный момент в литературе представлены сведения о наличии положительных корреляционных связей между уровнем оксалатов в бронхоальвеолярной жидкости и степенью обструктивных нарушений при бронхиальной астме. Тем самым предполагается способность малорастворимых фракций оксалатов участвовать в патогенезе бронхиальной обструкции [11].

ВЫВОДЫ

Вторичная гипероксалурия у детей в возрасте с 3 до 7 лет сочетается с нарушением микрофлоры кишечника. При ВГ наблюдается снижение содержания основных представителей нормофлоры: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., лактозопозитивной *E. coli.*

Дети в возрасте с 3 до 7 лет с ВГ и сопутствующими АЗДП имеют особенности в составе кишечной микрофлоры в виде дефицита *F. prausnitzii* (*p* = 0,004) и *Ruminococcus* spp. (*p* = 0,017).

Нарушение бактериального профиля кишечной микрофлоры у пациентов с ВГ и сопутствующими АЗДП сопровождается изменениями функциональной активности бактерий кишечника: низким содержанием уксусной (0,18 ± 0,09 ед.), масляной (0,006 ± 0,003 ед.) и валериановой (0,003 ± 0,001 ед.) кислот.

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. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ПИМУ (протокол № 7 от 08.05.2020).

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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. This study was approved by the Ethical Committee of Privolzhsky Research Medical University (Protocol No. 7, 2020 May 08).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абасеева Т.Ю., Андрусев А.М., Батюшин М.М. Нефрология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 851 с.

2. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. … д-ра мед. наук. Москва; 2003. 299 с.

3. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Лямин А.В., Жестков А.В. Условно-патогенные энтеробактерии при атопическом дерматите: есть ли взаимосвязь? // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16, № 5. С. 32–38. EDN: YWUVTF doi: 10.20953/1727-5784-2018-5-32-38

4. Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Корнеева В.Р., Ивашкин В.Т. Микробиота желудочно-кишечного тракта и аллергические заболевания: что известно? // Вопросы детской диетологии. 2020. Т. 18, № 1. С. 48–55. EDN: XPVHKZ doi: 10.20953/1727-5784-2020-1-48-55

5. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., и др. Изменение кишечной микробиоты как фактор риска развития бронхиальной астмы // Врач. 2020. Т. 31, № 1. С. 3–7. EDN: GYKLQT doi: 10.29296/25877305-2020-01-01

6. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека // Вопросы диетологии. 2020. Т. 10, № 4. С. 45–53. EDN: DFOHRB doi: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53

7. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Роль микробиоты кишечника в патогенезе бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. 2022. Т. 20, № 3. С. 11–19. EDN: WBXSVK doi: 10.29296/24999490-2022-03-02

8. Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов // РМЖ. 2019. Т. 27, № 10. С. 31–35. EDN: HECFJC

9. Alvarez J., Fernandez Real J.M., Guarner F., et al. Gut microbes and health // Gastroenterol Hepatol. 2021. Vol. 44, N. 7. P. 519–535. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009

10. Assimos D.G. Re: Oxalobacter formigenes: opening the door to probiotic therapy for the treatment of hyperoxaluria // J Urol. 2015. Vol. 194, N. 2. P. 424–425. doi: 10.1016/j.juro.2015.05.039

11. Bowerman K.L., Rehman S.F., Vaughan A., et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Nature Communications. 2020. Vol. 11, N. 1. P. 5886–5901. doi: 10.1038/s41467-020-19701-0

12. Nazzal L., Francois F., Henderson N., et al. Effect of antibiotic treatment on *Oxalobacter formigenes* colonization of the gut microbiome and urinary oxalate excretion // Scientific Reports. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 16428–16439. doi: 10.1038/s41598-021-95992-7

13. Sadaf H., Raza S., Hassan S. Role of gut microbiota against calcium oxalate // Microb Pathog. 2017. Vol. 109. P. 287–291. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.009

14. Zhao C., Yang H., Zhu X., et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria // Urology. 2018. Vol. 113. P. 253–253. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.038

REFERENCES

1. Abaseyeva TYU, Andrusev AM, Batyushin MM. Nephrology: Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 851 p. (In Russ.)

2. Ardatskaya MD. Clinical significance of short-chain fatty acids in gastrointestinal pathology [dissertation]. Moscow: 2003. 299 p. (In Russ.)

3. Zainullina ON, Pechkurov DV, Lyamin AV, Zhestkov AV. Conditionally pathogenic Enterobacteriaceae in atopic dermatitis: is there a relationship? *Questions of Pediatric Dietetics*. 2018;16(5):32–38. (In Russ.) EDN: YWUVTF doi: 10.20953/1727-5784-2018-5-32-38

4. Zolnikova OY, Ivashkin KV, Korneeva VR, Ivashkin VT. Microbiota of the gastrointestinal tract and allergic diseases: what is known? Issues in pediatric dietetics. 2020;18(1):48–55. (In Russ.) EDN: XPVHKZ doi: 10.20953/1727-5784-2020-1-48-55

5. Zolnikova OYu, Potskhverashvili ND, Kokina NI, et al. Changes in intestinal microbiota as a risk factor for the development of bronchial asthma. *Phys*. 2020;31(1):3–7. (In Russ.) EDN: GYKLQT doi: 10.29296/25877305-2020-01-01

6. Karpeeva YS, Novikova VP, Khavkin AI. Microbiota and human diseases. *Dietary Issues*. 2020;10(4):45–53. (In Russ.) EDN: DFOHRB doi: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53

7. Potskhverashvili ND, Zolnikova OYu, Ivashkin VT. Role of intestinal microbiota in the pathogenesis of bronchial asthma. *Molecular Medicine*. 2022;20(3):11–19. (In Russ.) EDN: WBXSVK doi: 10.29296/24999490-2022-03-02

8. Tlyustangelova RK, Dolinniy SV, Pshenichnaya NYu. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infection syndromes. *RMJ*. 2019;27(10):31–35. (In Russ.) EDN: HECFJC

9. Alvarez J, Fernandez Real JM, Guarner F, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(7):519–535. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009

10. Assimos DG. Re: Oxalobacter formigenes: opening the door to probiotic therapy for the treatment of hyperoxaluria. *J Urol*. 2015;194(2):424–425. doi: 10.1016/j.juro.2015.05.039

11. Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Communications*. 2020;11(1):5886–5901. doi: 10.1038/s41467-020-19701-0

12. Nazzal L, Francois F, Henderson N, et al. Effect of antibiotic treatment on *Oxalobacter formigenes* colonization of the gut microbiome and urinary oxalate excretion. *Scientific Reports*. 2021;11(1):16428–16439. doi: 10.1038/s41598-021-95992-7

13. Sadaf H, Raza S, Hassan S. Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microb Pathog*. 2017;109:287–291. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.009

14. Zhao C, Yang H, Zhu X, et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria. *Urology*. 2018;113:253–253. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.038

ОБ АВТОРАХ

***Анна Николаевна Обухова,** канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCIDD: 0000-0002-8070-5785; eLibrary SPIN: 4682-5309; e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Ольга Владимировна Халецкая, д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-8531-3174; eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

Наталья Александровна Щелчкова, канд. биол. наук, доцент, заведующая, Центральная научно-исследовательская лаборатория Института фундаментальной медицины, кафедра нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0001-6398-4746; eLibrary SPIN: 5248-7529; e-mail: n.shchelchkova@mail.ru

Андрей Николаевич Селиверстов, научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория Института фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-2602-6247; eLibrary SPIN: 7354-2020; e-mail: andselisk@gmail.com

Ирина Юрьевна Широкова, канд. мед. наук, доцент, заведующая, бактериологическая лаборатория Научно-исследовательского института профилактической медицины Университетской клиники, кафедра эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-8387-6344; eLibrary SPIN: 9123-1213; e-mail: shirokova.i@yandex.ru

Оксана Михайловна Чеканина, врач клинико-лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт профилактической медицины Университетской клиники, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-6040-9866; eLibrary SPIN: 9217-9430; e-mail: oksana-chekanina@mail.ru

Елена Вячеславовна Ермолина, биолог, Научно-исследовательский институт профилактической медицины Университетской клиники, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-6349-0890; eLibrary SPIN: 4192-2480; e-mail: ermonay@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Anna N. Obukhova,** MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 10/1 Minina I Pozharskogo sq., Nizhnii Novgorod, 603005, Russia; ORCIDD: 0000-0002-8070-5785; eLibrary SPIN: 4682-5309; e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Olga V. Khaletskaya, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-8531-3174; eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

Natalia A. Shchelchkova, PhD, Associate Professor, Head, Central Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine, Department of Normal Physiology named after N.Y. Belenkov, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0001-6398-4746; eLibrary SPIN: 5248-7529; e-mail: n.shchelchkova@mail.ru

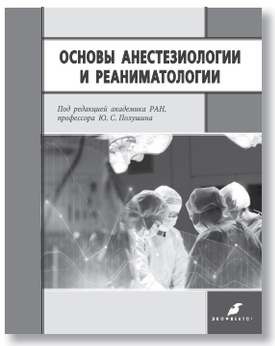
Andrey N. Seliverstov, Researcher, Central Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-2602-6247; eLibrary SPIN: 7354-2020; e-mail: andselisk@gmail.com

Irina Yu. Shirokova, MD, PhD, Associate Professor, Head, Bacteriological Laboratory of the Research Institute of Preventive Medicine of the University Clinic of the Federal State Educational Institution, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-8387-6344; eLibrary SPIN: 9123-1213; e-mail: shirokova.i@yandex.ru

Oksana M. Chekanina, Doctor of clinical and laboratory diagnostics, Research Institute of Preventive Medicine of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-6040-9866; eLibrary SPIN: 9217-9430; e-mail: oksana-chekanina@mail.ru

Elena V. Ermolina, Biologist, Research Institute of Preventive Medicine of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-6349-0890; eLibrary SPIN: 4192-2480; e-mail: ermonay@gmail.com

ЭКО • ВЕКТОР



Александрович Ю.С., Барсукова И.М.
и др.; под ред. Ю.С. Полушина
**ОСНОВЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
И РЕАНИМАТОЛОГИИ**

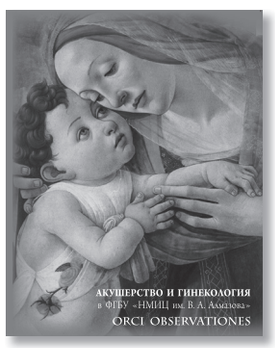
НОВИНКА



**ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ**
Под ред. В.С. Баранова



Ферри Фред Ф., Багненко С.Ф.
СПРАВОЧНИК ПАЦИЕНТА ПО ФЕРРИ



**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
В ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»
ORCI OBSERVATIONES**
Под ред. И.Е. Зазерской

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН научной специализированной литературы

Разделы:

- Акушерство и гинекология
- Анестезиология и реаниматология
- Биология и биохимия
- Генетика
- Детские книги
- Для широкого круга читателей
- Инфекции
- Колопроктология
- Онкология
- Ортопедия, травматология, физическая культура
- Офтальмология
- Патологоанатомия
- Педиатрия, неонатология
- Психология
- Стоматология
- Техносферная безопасность
- Урология
- Физика
- Фитотерапия
- Хирургия
- Эпилептология

8 (812) 648-83-68 info@eco-vector.com
eco-vector.com/books

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626430
Научная статья

Сравнительный ретроспективный анализ результатов гибридных вмешательств и бедренно-тибиального шунтирования при протяженных многоуровневых поражениях инфраингвинального артериального сегмента у пациентов с критической ишемией нижних конечностей

А.А. Кучай [1, 2], А.Н. Липин [2, 3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Городской центр спасения конечностей, Городская больница № 14, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Традиционный подход к реваскуляризации нижней конечности при критической ишемии, вызванной протяженной окклюзией поверхностной бедренной артерии при проходимой подколенной артерии и тяжелом поражении артерий голени предполагает выполнение бедренно-тибиального шунтирования.

Цель — улучшить и оценить результаты сочетанных хирургических вмешательств нижней конечности при протяженной окклюзии поверхностной бедренной артерии и тяжелом поражении артерий голени.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, страдающие критической ишемией нижней конечности (хроническая артериальная недостаточность IV степени) с протяженной (>20 см) окклюзией артерий бедренно-подколенного сегмента и тяжелым поражением путей оттока. Пациенты были разделены на две группы по критериям клинической картины и методам оперативного вмешательства.

Результаты. Дистальные гибридные вмешательства («дистальный гибрид») выполнены 40 пациентам (средний возраст 68,9 ± 7,9 года; 75,0 % мужчин), «бедренно-тибиальное шунтирование» — 35 пациентам (средний возраст 64,17 ± 11,2 года; 80,0 % мужчин). По данным предоперационной ангиографии в группе дистальных гибридов у большинства пациентов имела место протяженная окклюзия поверхностной бедренной артерии в сочетании с шунтабельной подколенной артерией и окклюзией трех артерий голени (65,0 %), у 27 пациентов выявлена окклюзия 3-го сегмента подколенной артерии при проходимых 1-м и 2-м сегментах (22,5 %), в небольшом числе наблюдений — проходимая подколенная артерия и стенозированная малоберцовая артерия как единственный путь оттока (12,5 %). Через 12 мес. группы «дистальный гибрид» и «бедренно-тибиальное шунтирование» не различались по показателям общей выживаемости (87,1 и 82,5 %; $p = 0{,}704$), сохранению конечности (73,7 и 74,9 %; $p = 0{,}755$), свободе от повторных реваскуляризаций (96,0 и 82,0 %; $p = 0{,}162$) и частоте заживления трофического дефекта (88,2 и 80,0 %; $p = 0{,}645$).

Выводы. По сравнению с бедренно-тибиальным шунтированием, «дистальный гибрид» обеспечивал более высокую первичную проходимость шунта.

Ключевые слова: критическая ишемия нижней конечности; гибридные вмешательства; многоуровневые поражения; реваскуляризация; инфраингвинальные реконструкции; протяженная окклюзия.

Как цитировать
Кучай А.А., Липин А.Н. Сравнительный ретроспективный анализ результатов гибридных вмешательств и бедренно-тибиального шунтирования при протяженных многоуровневых поражениях инфраингвинального артериального сегмента у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 25–35. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626430

Рукопись получена: 19.09.2023 **Рукопись одобрена:** 30.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626430
Research Article

A comparative retrospective analysis of the results of hybrid interventions and femoral-tibial bypass in extended multi-level infrainguinal arterial segment lesions in patients with chronic critical limb ischemia

Arshed Ahmad Kuchay [1, 2], Alexander N. Lipin [2, 3]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] City Limb Salvage Center, City Hospital No. 14, Saint Petersburg, Russia;
[3] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The traditional approach to the revascularization of the lower limb in critical ischemia caused by extended occlusion of the superficial femoral artery in the passable popliteal artery and severe occlusive lesions of the tibial arteries suggests femoral-tibial bypass.

AIM: Improve and evaluate the results of combined lower extremity surgical interventions for extended occlusion of the superficial femoral artery and severe lesions of the lower leg arteries.

MATERIALS AND METHODS: The clinical research included patients suffering from chronic limb threatening ischemia (chronic arterial insufficiency, stage IV), with extended (>20 cm) occlusion of the femoral-popliteal segment arteries and severe damage to the outflow pathways. The patients were divided into two groups according to the criteria of the clinical picture and methods of surgical intervention.

RESULTS: Distal hybrid interventions («distal hybrid» — DH) was done in 40 patients (average age 68.9 ± 7.9; 75.0% men), Femoral tibial bypass — FTB 35 patients (average age 64.17 ± 11.2; 80.0% of men). According to the preoperative angiography data, in the group of distal hybrids in most patients, there was extensive occlusion of superficial femoral artery in combination with bypass to popliteal artery and occlusion of 3 tibial arteries (65.0%), In 27 patient's occlusion of the 3rd segment of popliteal artery was detected, while 1,2 segments (22.5%) were passable. In a small number of observations passable popliteal artery and occluded fibular artery was the only way out (12.5%). After 12 months, DH and FTB groups did not differ in overall survival (87.1% and 82.5%; $p = 0.704$), limb salvage (73.7% and 74.9%; $p = 0.755$), freedom from repeated revascularization (96.0% and 82.0%; $p = 0.162$) and healing frequency of trophic defect (88.2% and 80.0%; $p = 0.645$).

CONCLUSIONS: Compared to femoral tibial bypass, a hybrid intervention comprised of a bypass to a patent popliteal artery and subsequent crural angioplasty decreased the early failure rate without any negative effect on the long-term outcomes in chronic limb ischemia patients with long superficial femoral artery CTO and extensive runoff disease.

Keywords: critical limb ischemia; hybrid interventions; multilevel lesions; infrainguinal reconstruction; revascularization; extended occlusions.

To cite this article
Kuchay AA, Lipin AN. A comparative retrospective analysis of the results of hybrid interventions and femoral-tibial bypass in extended multi-level infrainguinal arterial segment lesions in patients with chronic critical limb ischemia. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):25–35. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626430

Received: 19.09.2023 **Accepted:** 30.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Более чем у половины пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей и критической ишемией нижних конечностей (КИНК) обнаруживаются атеросклеротические изменения в поверхностной бедренной артерии (ПБА) [39–45]. Они чаще всего носят окклюзирующий характер [11, 12] и сочетаются с распространенным атеросклеротическим поражением артерий голени [36, 37]. По своим отдаленным результатам эндоваскулярные вмешательства при протяженных окклюзиях ПБА с тяжелым поражением путей оттока уступают аутовенозному инфраингвинальному шунтированию [2–30], которое остается предпочтительным методом коррекции многоуровневых поражений инфраингвинального сегмента с вовлечением значительной части длины ПБА [1]. В ряде случаев наличие у таких пациентов окклюзирующих изменений в артериях голени требует от хирурга формировать нижний анастомоз с более дистальным участком сосудистого русла (бедренно-тибиальное шунтирование, БТШ), что, по данным крупных исследований, сопряжено с более высокой частотой ранних осложнений, таких как тромбоз шунта и высокая ампутация конечности [9, 33]. Широко распространенный подход к лечению окклюзирующих поражений артерий голени — баллонная ангиопластика (БАП), которая, хотя и уступает шунтирующим вмешательствам по отдаленной проходимости, по некоторым данным столь же эффективна для сохранения конечности [40]. Другим потенциальным плюсом эндоваскулярного лечения инфрапоплитеальных поражений является возможность точной интраоперационной оценки особенностей кровоснабжения пораженного участка стопы с целью выполнения прямой (ангиосомной) реваскуляризации [3], которая, по некоторым данным, улучшает отдаленные показатели эффективности реконструктивных вмешательств при КИНК [4, 23]. Взаимодополняющие преимущества открытых и эндоваскулярных методик при многоуровневых поражениях инфраингвинального артериального сегмента создают предпосылки для внедрения гибридного подхода к реваскуляризации конечности у таких пациентов [13, 46]. При этом с целью коррекции окклюзирующего поражения ПБА выполняют шунтирующее вмешательство, а для восстановления проходимости путей оттока на уровне подколенно-стопного сегмента — эндоваскулярное. В настоящей работе проведен сравнительный ретроспективный анализ результатов гибридных вмешательств и БТШ при протяженных многоуровневых поражениях инфраингвинального артериального сегмента у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Цель — оценить результаты сочетанных хирургических вмешательств на нижней конечности при протяженной окклюзии поверхностной бедренной артерии и тяжелом поражении артерий голени при критической ишемии нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное когортное исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, зарегистрировано и одобрено Этическим комитетом медицинского учреждения. В исследование были включены пациенты с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и КИНК, которым в период с января 2014 г. по март 2023 г. выполнены открытые или гибридные реконструктивные вмешательства на артериях нижних конечностей.

Критерии исключения: (1) боли покоя при отсутствии трофических изменений (хроническая артериальная недостаточность III степени по А.В. Покровскому); (2) наличие гемодинамически значимых изменений в аортоподвздошном сегменте или общей бедренной артерии на стороне поражения; (3) пациенты, которым выполнено шунтирование подколенной артерии без последующей эндоваскулярной коррекции путей оттока; (4) пациенты, которым выполнены какие-либо другие открытые реконструктивные вмешательства, кроме инфраингвинального шунтирования (например, эндартерэктомия или тромбэктомия); (5) гибридные вмешательства, в ходе которых на этапе открытой реконструкции было выполнено БТШ. Таким образом, критерии включения/исключения были направлены на формирование двух групп пациентов: (I) больные, которым выполнено бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) с эндоваскулярной коррекцией путей оттока и (II) больные, которым выполнено БТШ. Решение о проведении пациенту хирургического вмешательства принимали на основании наличия клинических признаков КИНК, инструментальных данных, подтверждающих наличие окклюзирующих изменений инфраингвинального сегмента, наличия факторов, повышающих риск периоперационных осложнений, наличия неизмененной большой подкожной вены достаточного диаметра (для использования в качестве кондуита), а также наличия информированного согласия пациента. Показания к тому или иному типу вмешательства (гибридное или открытое) определяли на основании общих принципов реваскуляризации нижних конечностей, соответствующих российских и международных рекомендаций. Пациентам с протяженной окклюзией ПБА (>20 см) и функционирующей подколенной артерией (ПкА) выполняли БПШ с последующей эндоваскулярной коррекцией путей оттока. Больным с окклюзиями одновременно ПБА и ПкА выполняли БТШ. Пациентов с короткими (<20 см) поражениями ПБА, а также стеноокклюзирующими поражениями ПкА, не распространяющимися на трифуркацию ПкА и на дистальный сегмент ПБА, оперировали эндоваскулярно и не включали в данное исследование.

Группы пациентов и исследуемые показатели

В исследование были включены пациенты, страдающие КИНК (хроническая артериальная недостаточность

IV степени) с протяженной (>20 см) окклюзией артерий бедренно-подколенного сегмента и тяжелым поражением путей оттока (см. таблицу). Пациенты были разделены на две группы по критериям клинической картины и методам оперативного вмешательства. В I группе пациентов (n = 40, возраст 68,9 ± 7,9 года, из них 75,0 % мужчин) выполнены дистальные гибридные вмешательства (ДГВ). Во II группе (n = 35, возраст 64,17 ± 11,2 года; 80 % мужчин) выполнено БТШ. В группе ДГВ первым этапом лечения было БПШ, после чего проводили эндоваскулярную коррекцию путей оттока (магистральных артерий подколенно-тибиального сегмента). В обеих группах оценивали исходные демографические, клинические показатели, данные предоперационной ангиографии.

Учитывали также ближайшие (30-дневная летальность, послеоперационные осложнения, тромбозы шунта, послеоперационный койко-день) и отдаленные (общая выживаемость, сохранение конечности, первичная проходимость шунта, свобода от повторных реваскуляризаций и частота заживления трофических дефектов через 12 мес.) результаты вмешательств в группах ДГВ и БТШ. Вследствие ретроспективного дизайна исследования, частоту заживления трофических дефектов оценивали только через 12 мес. и лишь у тех пациентов, информация о судьбе которых была доступна на этот момент времени.

Предоперационное обследование

Предоперационное обследование включало в себя осмотр сосудистым хирургом и необходимый минимум лабораторных исследований. Глубину трофических изменений и течение раневого процесса после некрэктомии на пораженной конечности оценивали, соответственно, при поступлении и при выписке из стационара. Методы визуализации артерий конечности у пациентов в обеих группах включали в себя триплексное сканирование и прямую субтракционную ангиографию. Рутинное измерение лодыжечного/пальцевого давления, а также лодыжечно-плечевого индекса не проводили в связи с тем, что у большой части пациентов имел место выраженный кальциноз артерий голени, гангрена или состояние после ампутации I пальца стопы, часто отсутствовали проходимые сегменты магистральных артерий на уровне лодыжек.

Шунтирующие вмешательства

Все открытые шунтирующие вмешательства проводили в условиях спинномозговой анестезии. Антиагрегантная терапия перед операцией включала в себя ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 100 мг/сут. В качестве кондуита использовали большую подкожную вену, которую выделяли из отдельных разрезов и промывали гепаринизированным физиологическим раствором. Выделяли артерии притока и оттока. Непосредственно

Таблица. Основные клинические характеристики пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которым выполнены гибридные вмешательства

Table. The main clinical characteristics of patients with critical limb threatening ischemia who were performed hybrid interventions

Клинические характеристики / Clinical characteristics	ДГВ / DHI (n = 40)	БТШ / FTB (n = 35)	p
Возраст, лет / Age	68,9 ± 7,9	64,17 ± 11.2	0,059
Мужчины / Male	30 (75,0)	28 (80,0)	0,783
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	37 (92,5)	33 (94,3)	1,000
Гиперлипидемия / Hyperlipidemia	22 (55,0)	20 (57,1)	1,000
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease	38 (95,0)	33 (94,3)	1,000
Острый инфаркт миокарда в анамнезе / Acute myocardial infarction in anamnesis	15 (37,5)	9 (25,7)	0,632
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	19 (47,5)	10 (28,6)	0,104
Курение / Smoking	22 (55,0)	20 (57,1)	1,000
Хроническая болезнь почек / Chronic renal disease	1 (2,5)	1 (2,9)	1,000
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе / Acute cerebral circulation disorder in anamnesis	7 (17,5)	5 (14,2)	0,762
Трофический дефект / Trophic defect			
• поверхностный / Superficial	18 (45)	19 (54,3)	0,491
• глубокий / Deep	22 (55)	16 (45,7)	0,491
Пораженная ангиосома / Angiosome defect	34 (85,0)	30 (85,7)	1,000
• задняя большеберцовая артерия / posterior tibial artery	9 (22,5)	8 (22,9)	1,000
• артерия тыла стопы / dorsalis pedis artery			
Малоберцовая артерия / Peroneal artery	3 (7,5)	2 (5,7)	1,000

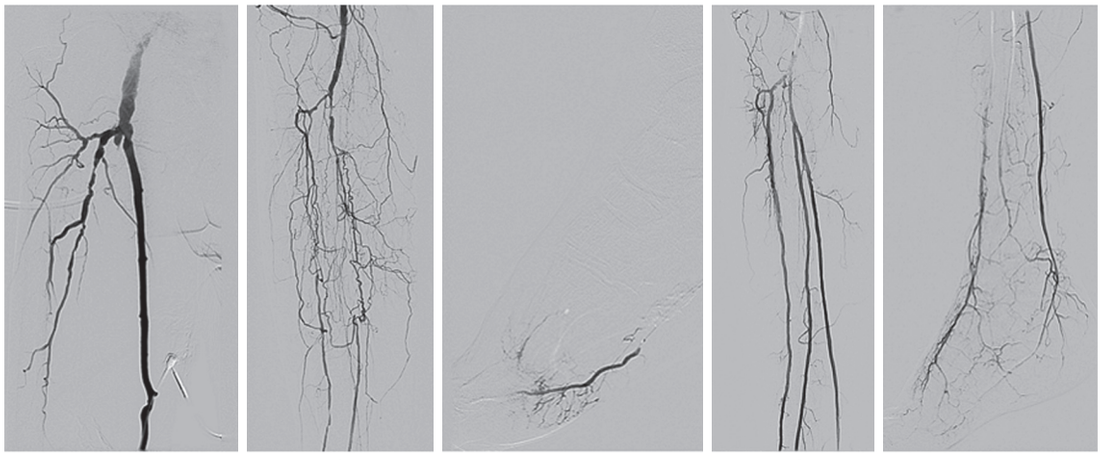
Примечание. ДГВ — дистальное гибридное вмешательство; БТШ — бедренно-тибиальное шунтирование. *Note*. DHI — distal hybrid intervention; FTB — femoral-tibial bypass.

перед пережатием артерии внутривенно вводили гепарин в дозе 5000 МЕ. В группе ДГВ проксимальный анастомоз формировали с общей (ОБА) или глубокой бедренной артерией (ГБА). Дистальный анастомоз создавали на уровне Р1 (от межмыщелковой ямки до проксимального края коленной чашечки) или Р3 (от центра коленного сустава до места отхождения передней большеберцовой артерии) сегмента ПкА. В группе БТШ проксимальный анастомоз формировали с ОБА, ГБА, ПБА или ПкА, дистальный — с одной из артерий голени (нестенозированной, предпочтительно передней или задней большеберцовой). Аутовенозный кондуит имплантировали в реверсированной или нереверсированной позиции (в последнем случае использовали вальвулотом). Выбор мест для анастомозов, а также решение о реверсировании шунта осуществлял оперирующий хирург. После снятия сосудистых зажимов функцию шунта контролировали мануально, в сомнительных случаях использовали интраоперационное триплексное сканирование. После достижения гемостаза раны ушивали послойно. В первые сутки после операции пациенты получали низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе (1 МЕ/кг однократно) с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. В дальнейшем антикоагулянтную терапию получали только пациенты с хронической формой фибрилляции предсердий. Всем пациентам на первые сутки после шунтирования проводили триплексное сканирование с целью контроля проходимости и функции шунта.

Эндоваскулярные вмешательства

Эндоваскулярные вмешательства в группе ДГВ выполняли после БПШ — либо в тот же день непосредственно после зашивания ран (симультанные ДГВ), либо спустя несколько дней (двухэтапные ДГВ) (см. рисунок).

Симультанный подход использовали в тех случаях, когда трофические изменения на пораженной конечности носили глубокий и стремительно прогрессирующий характер. В два этапа вмешательство проводили у пациентов с поверхностными и непрогрессирующими некротическими изменениями. Временной интервал между БПШ и эндоваскулярной коррекцией путей оттока составлял 2–10 дней. Перед операцией все пациенты ежедневно получали АСК в дозе 100 мг/сут. При симультанных ДГВ пациенты принимали нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг) непосредственно после завершения открытого этапа реконструкции с целью снижения возможной кровопотери во время шунтирования. При двухэтапных ДГВ нагрузочную дозу клопидогрела назначали непосредственно перед вторым (эндоваскулярным) этапом вмешательства. В качестве внутрисосудистого доступа использовали антеградный бедренный, контрлатеральный бедренный либо боковую ветвь аутовенозного шунта. Выбор доступа осуществлял оперирующий хирург. Чаще всего использовали интродьюсер 6French. Перед началом реканализации пораженного артериального сегмента пациенту внутривенно вводили нефракционированный гепарин в дозе 5000 МЕ. Реканализацию окклюзирующих



a *b* *c* *d* *e*

Рис. 1. Пример симультанного дистального гибридного вмешательства, выполненного пациенту 64 лет с критической ишемией нижних конечностей и глубокими трофическими изменениями в бассейне латеральной плантарной артерии: *a* — интродьюсер 6F установлен антеградно через боковую ветвь функционирующего бедренно-подколенного шунтирования; *b* — селективная прямая ангиография артерий подколенно-тибиального сегмента через интродьюсер: окклюзия всех трех артерий голени; *c* — этап реканализации задней большеберцовой артерии: инъекция контрастного вещества в латеральную плантарную артерию через просвет баллонного катетера; *d* — окончательный результат эндоваскулярного вмешательства: все три артерии голени функционируют; *e* — прямая ангиосомная реваскуляризация стопы

Fig. 1. Example of a simultaneous distal hybrid intervention performed on a 64-year-old patient with CLTI and deep trophic changes in the lateral plantar artery: *a* — the introducer 6F is introduced antegradely via the lateral branch of the functioning femoral-popliteal shunt/bypass (FPB); *b* — selective direct angiography of the arteries of the popliteal-tibial segment, performed through the introducer: occlusion of all three tibial arteries; *c* — recanalization stage of the posterior tibial artery: the injection of contrast material into the lateral plantar artery through the lumen of the balloon catheter; *d* — the final result of the endovascular intervention: all three tibial arteries are functioning; *e* — direct angiosomal foot revascularization

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626430

поражений в подколенном сегменте проводили с помощью гидрофильного проводника диаметром 0,035 дюйма, в тибиальном сегменте — с помощью гидрофильного проводника диаметром 0,014 дюйма. После выхода проводника в истинный просвет дистальнее окклюзии в зону поражения по проводнику устанавливали баллонный катетер (в ряде случаев для облегчения антеградного продвижения катетера требовались короткие инфляции баллона), затем выполняли баллонную ангиопластику при номинальном давлении, продолжительность ангиопластики составляла 90 с после полного расправления баллона. Если после первой инфляции баллона ангиографический результат был неудовлетворительным (остаточный стеноз >30 % либо гемодинамически значимая диссекция), проводили повторную инфляцию под давлением на 2 атм выше номинального продолжительностью 120 с. Если и после этого сохранялся остаточный стеноз/диссекция, в зону ангиопластики имплантировали самораскрывающийся стент без лекарственного покрытия (в подколенном сегменте) или баллон-расширяемый стент, покрытый паклитакселом (в тибиальном сегменте).

Стратегия ангиопластики на уровне тибиального сегмента заключалась в том, чтобы восстановить проходимость как можно большего числа артерий голени, отдавая предпочтение артерии, кровоснабжавшей пораженную ангиосому. Выбор диаметра баллонного катетера, а также выбор стента осуществлял оперирующий хирург. В ходе вмешательства не использовали устройств для внутрисосудистой атерэктомии, тромбэктомии, выхода в истинный просвет, а также противоэмболических фильтров. Всем пациентам на следующий день после процедуры проводили триплексное сканирование с целью контроля проходимости артерий конечности в зоне вмешательства.

Продолжительность антиагрегантной терапии (клопидогрел в дозе 75 мг/сут + АСК 100 мг/сут) после операции составляла 6 мес. Далее пациенты продолжали принимать АСК в дозе 100 мг/сут.

Местное лечение трофических изменений

Всем пациентам при поступлении назначали антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия с последующим переходом на препараты более узкого спектра в соответствии с результатами посева раневого отделяемого. Антибактериальную терапию продолжали 2 нед. или до исчезновения признаков активного инфекционного процесса (если это происходило быстрее). Первичную малую ампутацию/некрэктомию по поводу некротических изменений на стопе выполняли либо до реваскуляризации (при наличии выраженного воспаления), либо через несколько дней после нее. После реваскуляризации пациентам проводили ежедневные перевязки с антисептиками, при необходимости — с механической некрэктомией, до полного очищения раневого (язвенного) дефекта на стопе от мертвых тканей. В единичных случаях использовали вакуум-терапию и закрытие обширных раневых/язвенных дефектов свободным перфорированным кожным трансплантатом. После выписки из стационара пациенты продолжали лечение у хирурга в поликлинике по месту жительства до полного заживления трофического дефекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным предоперационной ангиографии, в группе ДГВ у большинства пациентов имела место протяженная окклюзия ПБА в сочетании с шунтабельной ПкА и окклюзией трех артерий голени (65,0 %), у 28 пациентов выявлена окклюзия 3-го сегмента ПкА при проходимых 1-м, 2-м сегментах ПкА (22,5 %), в небольшом числе наблюдений — проходимая ПкА и стенозированная малоберцовая артерия как единственный путь оттока (12,5 %). Проксимальный анастомоз чаще всего формировали с ОБА, дистальный — с 1-м сегментом ПкА. Около половины гибридных вмешательств были двухэтапными. Во время эндоваскулярной коррекции путей оттока доступ через боковую ветвь шунта чаще всего применяли при симультанных операциях. В случае, если гибридную процедуру выполняли в два этапа, в большинстве случаев использовали контрлатеральный бедренный доступ. Необходимость в имплантации стента возникала достаточно редко, непосредственный ангиографический успех составил 100 %, прямая (ангиосомная) реваскуляризация достигнута в 90,0 % случаев.

У пациентов в группе БТШ при предоперационной ангиографии чаще всего находили окклюзию ПБА и/или ПкА. Приблизительно в 2/3 случаев проксимальный анастомоз формировали с ОБА или ПБА. Дистальный анастомоз был расположен на уровне верхней или средней трети голени, частота прямой реваскуляризации стопы составила 69,2 % — достоверно ниже, чем в группе ДГВ (p = 0,006).

Достоверных различий по частоте использования аутовенозного шунта в нереверсированной позиции между группами ДГВ и БТШ выявлено не было: этот показатель составил 77,5 и 68,6 % соответственно (p = 0,439).

Группы ДГВ и БТШ не различались по непосредственным результатам и ранним осложнениями, включая частоту раннего тромбоза шунта и послеоперационный койко-день. Единственный случай раннего тромбоза в группе ДГВ развился через неделю после симультанного гибридного вмешательства, что потребовало высокой ампутации конечности. В группе БТШ зарегистрировано пять (n = 5) случаев раннего тромбоза шунта: успешная эндоваскулярная тромбэктомия выполнена 2 пациентам, повторное шунтирование — 1, высокая ампутация конечности — 1, медикаментозная терапия — 1. Все случаи раннего тромбоза шунта были зарегистрированы через 1–7 дней после открытого вмешательства.

Через 12 мес. группы ДГВ и БТШ имели сопоставимые показатели общей выживаемости (87,1 и 82,5 %; p = 0,704), сохранения конечности (73,7 и 74,9 %;

p = 0,755), свободы от повторных реваскуляризаций (96,0 и 82,0 %; p = 0,162) и частоты заживления трофического дефекта (88,2 и 80,0 %; p = 0,645) соответственно. Первичная проходимость была достоверно выше у пациентов после ДГВ (80,8 %) по сравнению с пациентами, перенесшими БТШ (53,2 %), p = 0,041.

Доля ампутаций голени среди всех высоких ампутаций, выполненных в течение срока наблюдения, составила 50,0 % (4 из 8) и 28,6 % (2 из 7) в группах ДГВ и БТШ соответственно (p = 0,608).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе были исследованы результаты гибридных вмешательств, сочетающих в себе преимущества открытого и эндоваскулярного подходов. Наиболее интересным и дискутабельным в этом отношении представляется отказ от традиционной в данной ситуации тактики хирургического лечения (БТШ или бедренно-стопное шунтирование) в пользу гибридной реваскуляризации. Различия между ДГВ и БТШ по частоте ранних тромбозов шунта не достигли уровня статистической значимости. Процент прямой ангиосомной реваскуляризации был достоверно (и закономерно) выше в группе ДГВ, поскольку расположение дистального анастомоза на уровне ПкА позволяет хирургу выбрать для баллонной ангиопластики ту артерию голени, которая преимущественно кровоснабжает пораженную ангиосому стопы. Важной находкой представляется более высокая первичная проходимость шунта после ДГВ по сравнению с БТШ. Не вполне понятно, связано ли это с улучшением состояния периферического русла, поскольку проходимость артерий голени в отдаленном периоде не оценивали. Кроме того, эффективность прямой ангиосомной реваскуляризации по сравнению с непрямой некоторые авторы ставят под сомнение [31, 32, 34].

Одним из возможных факторов, определяющих результат реваскуляризации при поражении артерий голени, является восстановление проходимости нескольких артерий голени (так называемая множественная реваскуляризация). По сравнению с ангиопластикой одной артерии голени множественная реваскуляризация, по некоторым данным, улучшает отдаленный результат реконструктивного вмешательства [25, 35, 38, 41].

У пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей характер кровообращения в культе голени влияет на риск возможной реампутации конечности на более проксимальном уровне [5]. Таким образом, функционирующий БПШ, возможно, снижает риск такой реампутации в подобных случаях. В настоящем исследовании, однако, подтвердить этот тезис не удалось.

Отказ от клопидогрела перед симультанными гибридными вмешательствами не приводил к увеличению частоты раннего тромбоза шунта или артерий голени.

Методологические ограничения

К методологическим ограничениям исследования относятся (1) ретроспективный нерандомизированный дизайн; (2) отсутствие оценки отдаленной проходимости артерий голени; (3) скорость заживления трофического дефекта оценивали лишь в конце срока наблюдения.

ВЫВОДЫ

Дистальные гибридные вмешательства — это эффективная стратегия реваскуляризации у пациентов с КИНК при протяженной окклюзии ПБА в сочетании с функционирующей подколенной артерией и тяжелым поражением путей оттока. По сравнению с БТШ, ДГВ обеспечивали более высокую первичную проходимость шунта при сопоставимых показателях сохранения конечности, выживаемости и заживления трофического дефекта. При этом, несмотря на распространенные окклюзирующие изменения путей оттока, риск раннего тромбоза шунта при гибридных вмешательствах был небольшим. Для получения более детальных данных о возможных преимуществах такого подхода к реваскуляризации необходимы проспективные рандомизированные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (протокол № 2/10 от 10 февраля 2020 г.).

ADDITIONAL INFORMATION

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 Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Protocol No. 2/10, 2020 Feb 10).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Eur Heart J. 2018. Vol. 39, N. 9. P. 763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095

2. Ah Chong A.K., Tan C.B., Wong M.W., et al. Bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty to treat critical lower limb ischaemia due to infrainguinal arterial occlusive disease? // Hong Kong Med J. 2009. Vol. 15, N. 4. P. 249–254.

3. Alexandrescu V.A., Brochier S., Limgba A., et al. Healing of diabetic neuroischemic foot wounds with vs without wound-targeted revascularization: preliminary observations from an 8-year prospective dual-center registry // J Endovasc Ther. 2020. Vol. 27, N. 1. P. 20–30. doi: 10.1177/1526602819885131

4. Attinger C.E., Evans K.K., Bulan E., et al. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization // Plast Reconstr Surg. 2006. Vol. 117, N. 7. P. 261S-293S. doi: 10.1097/01.prs.0000222582.84385.54

5. Berli M., Wanivenhaus F., Kabelitz M., et al. Predictors of reoperation after lower limb amputation in patients with peripheral arterial disease // Vasa. 2019. Vol. 48. P. 419–424. doi: 10.1024/0301-1526/a000796

6. Biancari F., Albäck A., Ihlberg L., et al. Angiographic runoff score as a predictor of outcome following femorocrural bypass surgery // Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999. Vol. 17, N. 6. P. 480–485. doi: 10.1053/ejvs.1999.0825

7. Bisdas T., Torsello G., Stachmann A., et al. CRITISCH study group. Results of peripheral bypass surgery in patients with critical limb ischemia (CRITISCH registry) // Gefasschirurgie. 2016. Vol. 21, N. 2. P. 71–79. doi: 10.1007/s00772-016-0166-2

8. Blair J.M., Gewertz B.L., Moosa H., et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus surgery for limb-threatening ischemia // J Vasc Surg. 1989. Vol. 9, N. 5. P. 698–703. doi: 10.1067/mva.1989.vs0090698

9. Bradbury A.W., Adam D.J., Bell J., et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification // J Vasc Surg. 2010. Vol. 51, N. 5. P. 32S-42S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.075

10. Brochado N.F., Gonzalez J., Cinelli M Jr., et al. Bypass to the genicular arteries for revascularisation of the lower limb // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000. Vol. 20, N. 6. P. 545–549. doi: 10.1053/ejvs.2000.1236

11. Brewster D.C., Charlesworth P.M., Monahan J.E., et al. Isolated popliteal segment V tibial bypass. Comparison of hemodynamic and clinical results // Arch Surg. 1984. Vol. 119, N. 7. P. 775–779. doi: 10.1001/archsurg.1984.01390190019004

12. Chung J., Modrall J.G., Knowles M., et al. Arteriographic patterns of atherosclerosis and the association between diabetes mellitus and ethnicity in chronic critical limb ischemia // Ann Vasc Surg. 2017. Vol. 40. P. 198–205. doi: 10.1016/j.avsg.2016.11.003

13. Cotroneo A.R., Iezzi R., Marano G., et al. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results // Cardiovasc Intervent Radiol. 2007. Vol. 30. P. 355–361. doi: 10.1007/s00270-005-0296-5

14. Clark T.W., Groffsky J.L., Soulen M.C. Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry // J Vasc Interv Radiol. 2001. Vol. 12, N. 8. P. 923–933. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61570-x

15. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019. Vol. 58, N. 1S. P. S1–S109.e33. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006

16. Davies M.G., Saad W.E., Peden E.K., et al. Impact of runoff on superficial femoral artery endoluminal interventions for rest pain and tissue loss // J Vasc Surg. 2008. Vol. 48, N. 3. P. 619–625.

17. Donaldson M.C., Mannic J.A., Whittermore A.D. Femoral-distal bypass with in situ greater saphenous vein. Long term results using the Mills valvulotome // Ann Surg. 1991. Vol. 213, N. 5. P. 457–464. doi: 10.1097/00000658-199105000-00011

18. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines // J Am Coll Cardiol. 2017. Vol. 69, N. 11. P. 1465–1508. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.008

19. Gruss J.D., Heimer W. Results of femoropopliteal and femorotibial greater saphenous vein *in situ* bypass. Life table analysis // Int Angiol. 1992. Vol. 11, N. 2. P. 94–105.

20. Heimer W., Uy J., Geissler C., et al. Femoropopliteal and femorotibial greater saphenous vein "in situ" reconstructions in non selected patients. Life table analysis // J Cardiovasc Surg (Torino). 1993. Vol. 34, N. 4. P. 303–305.

21. Hiramori S., Soga Y., Tomoi Y., et al. Impact of runoff grade after endovascular therapy for femoropopliteal lesions // J Vasc Surg. 2014. Vol. 59, N. 3. P. 720–727. doi: 10.1016/j.jvs.2013.09.053

22. Ishii Y., Gossage J.A., Dourado R., et al. Minimum internal diameter of the greater saphenous vein is an important determinant of successful femorodistal bypass grafting that is independent of the quality of the runoff // Vascular. 2004. Vol. 12, N. 4. P. 225–232. doi: 10.1258/rsmvasc.12.4.225

23. Ihnat D.M., Duong S.T., Taylor Z.C., et al. Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: the influence of TASC classification and runoff score // J Vasc Surg. 2008. Vol. 47, N. 5. P. 967–974. doi: 10.1016/j.jvs.2007.12.050

24. Iida O., Takahara M., Soga Y., et al. Impact of angiosome-oriented revascularization on clinical outcomes in critical limb ischemia patients without concurrent wound infection and diabetes // J Endovasc Ther. 2014. Vol. 21, N. 5. P. 607–615. doi: 10.1583/14-4692R.1

25. Kobayashi N., Hirano K., Yamawaki M., et al. Clinical effects of single or double tibial artery revascularization in critical limb ischemia patients with tissue loss // J Vasc Surg. 2017. Vol. 65. P. 744–753. doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.106

26. Kuchai A.A., Lipin A.N., Antropov A.V., et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI // Medical Alliance. 2022. Vol. 10, N. S3. P. 187–189. EDN: IWSMIP

27. Kurianov P., Lipin A., Antropov A., et al. Popliteal Artery Angioplasty for Chronic Total Occlusions with versus without the Distal Landing Zone // Annals of Vascular Surgery. 2020. Vol. 62. EDN: FCOWBP doi: 10.1016/j. avsg.2020.04.054
28. Kram H.B., Gupta S.K., Veith F.J., et al. Late results of two hundred seventeen femoropopliteal bypasses to isolated popliteal artery segments // J Vasc Surg. 1991. Vol. 14, N. 3. P. 386–390.
29. Laxdal E., Jenssen G.L., Pedersen G., et al. Subintimal angioplasty as a treatment of femoropopliteal artery occlusions // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003. Vol. 25, N. 6. P. 578–582. doi: 10.1053/ejvs.2002.1899
30. Löfberg A.M., Karacagil S., Ljungman C., et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal arteries in limbs with chronic critical lower limb ischemia // J Vasc Surg. 2001. Vol. 34, N. 1. P. 114–121. doi: 10.1067/mva.2001.113486
31. Lees T., Troëng T., Thomson I.A., et al. International Variations in Infrainguinal Bypass Surgery — a VASCUNET Report // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012. Vol. 44, N. 2. P. 185–192. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.05.006
32. Loh A., Chester J.F., Taylor R.S. PTFE bypass grafting to isolated popliteal segments in critical limb ischaemia // Eur J Vasc Surg. 1993. Vol. 7, N. 1. P. 26–30. doi: 10.1016/s0950-821x(05)80539-0
33. Moxey P.W., Hofman D., Hinchliffe R.J., et al. Trends and outcomes after surgical lower limb revascularization in England // Br J Surg. 2011. Vol. 98, N. 10. P. 1373–1382. doi: 10.1002/bjs.7547
34. Myint M., Schouten O., Bourke V., et al. A real-world experience with the Supera interwoven nitinol stent in femoropopliteal arteries: midterm patency results and failure analysis // J Endovasc Ther. 2016. Vol. 23, N. 3. P. 433–441. doi: 10.1177/1526602816639543
35. Mannick J.A., Jackson B.T., Coffman J.D., et al. Success of bypass vein grafts in patients with isolated popliteal artery segments // Surgery. 1967. Vol. 61, N. 1. P. 17–25.
36. Narula N., Dannenberg A.J., Olin J.W., et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia // J Am Coll Cardiol. 2018. Vol. 72, N. 18. P. 2152–2163. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.002
37. Palena L.M., Diaz-Sandoval L.J., Sultato E., et al. Feasibility and 1-year outcomes of subintimal revascularization with Supera® stenting of long femoropopliteal occlusions in critical limb ischemia: the "Supersub" study // Catheter Cardiovasc Interv. 2017. Vol. 89, N. 5. P. 910–920. doi: 10.1002/ccd.26863
38. Park U.J., Kim H.T., Roh Y.N. Impact of tibial runoff on outcomes of endovascular treatment for femoropopliteal atherosclerotic lesions // Vasc Endovasc Surg. 2018. Vol. 52, N. 7. P. 498–504. doi: 10.1177/1538574418779466
39. Rueda C.A., Nehler M.R., Perry D.J., et al. Patterns of artery disease in 450 patients undergoing revascularization for critical limb ischemia: implications for clinical trial design // J Vasc Surg. 2008. Vol. 47, N. 5. P. 995–999. doi: 10.1016/j.jvs.2007.11.055
40. Romiti M., Albers M., Brochado-Neto F.C., et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia // J Vasc Surg. 2008. Vol. 47, N. 5. P. 975–981. doi: 10.1016/j.jvs.2008.01.005
41. Acín F., Varela C., López de Maturana I., et al. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy // Int J Vasc Med. 2014. Vol. 2014. P. 270539. doi: 10.1155/2014/270539
42. Satiani B., Das B.M. Predictors of success in bypass grafts to the isolated popliteal segment // Surg Gynecol Obstet. 1986. Vol. 162, N. 6. P. 525–530.
43. Siracuse J.J., Menard M.T., Eslami M.H., et al. Vascular Quality Initiative. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative // J Vasc Surg. 2016. Vol. 63, N. 4. P. 958–965. doi: 10.1016/j.jvs.2015.09.063
44. Toursarkissian B., D'Ayala M., Stefanidis D., et al. Angiographic scoring of vascular occlusive disease in the diabetic foot: relevance to bypass graft patency and limb salvage // J Vasc Surg. 2002. Vol. 35, N. 3. P. 494–500. doi: 10.1067/mva.2002.120046
45. Walden R., Adar R., Rubinstein Z.J., et al. Distribution and symmetry of arteriosclerotic lesions of the lower extremities: an arteriographic study of 200 limbs // Cardiovasc Intervent Radiol. 1985. Vol. 8, N. 4. P. 180–182. doi: 10.1007/BF02552893
46. Zhou M., Huang D., Liu C., et al. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease // Clin Interv Aging. 2014. Vol. 9. P. 1595–603. doi: 10.2147/CIA.S66860

REFERENCES

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9): 763–816.
2. Ah Chong AK, Tan CB, Wong MW, et al. Bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty to treat critical lower limb ischaemia due to infrainguinal arterial occlusive disease? *Hong Kong Med J*. 2009;15(4):249–254.
3. Alexandrescu VA, Brochier S, Limgba A, et al. Healing of diabetic neuroischemic foot wounds with vs without wound-targeted revascularization: preliminary observations from an 8-year prospective dual-center registry. *J Endovasc Ther*. 2020;27(1):20–30.
4. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, et al. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7):261S-293S. doi: 10.1097/01.prs.0000222582.84385.54
5. Berli M, Wanivenhaus F, Kabelitz M et al. Predictors of reoperation after lower limb amputation in patients with peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48:419–424. doi: 10.1024/0301-1526/a000796
6. Biancari F, Albäck A, Ihlberg L, et al. Angiographic runoff score as a predictor of outcome following femorocrural bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;17(6):480–485. doi: 10.1053/ejvs.1999.0825
7. Bisdas T, Torsello G, Stachmann A, et al. CRITISCH study group. Results of peripheral bypass surgery in patients with critical limb

ischemia (CRITISCH registry). *Gefasschirurgie*. 2016;21(2):71–79. doi: 10.1007/s00772-016-0166-2

8. Blair JM, Gewertz BL, Moosa H, et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus surgery for limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 1989;9(5):698–703. doi: 10.1067/mva.1989.vs0090698

9. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg*. 2010;51(5):32S-42S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.075

10. Brochado NF, Gonzalez J, Cinelli M Jr, et al. Bypass to the genicular arteries for revascularisation of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20(6):545–549. doi: 10.1053/ejvs.2000.1236

11. Brewster DC, Charlesworth PM, Monahan JE, et al. Isolated popliteal segment v tibial bypass. Comparison of hemodynamic and clinical results. *Arch Surg*. 1984;119(7):775–779. doi: 10.1001/archsurg.1984.01390190019004

12. Chung J, Modrall JG, Knowles M, et al. Arteriographic patterns of atherosclerosis and the association between diabetes mellitus and ethnicity in chronic critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2017;40:198–205. doi: 10.1016/j.avsg.2016.11.003

13. Cotroneo AR, Iezzi R, Marano G, et al. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007; 30:355–361. doi: 10.1007/s00270-005-0296-5

14. Clark TW, Groffsky JL, Soulen MC. Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(8):923–933. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61570-x

15. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1S):S1–S109.e33. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006

16. Davies MG, Saad WE, Peden EK, et al. Impact of runoff on superficial femoral artery endoluminal interventions for rest pain and tissue loss. *J Vasc Surg*. 2008;48(3):619–625.

17. Donaldson MC, Mannic JA, Whittermore AD. Femoral-distal bypass with in situ greater saphenous vein. Long term results using the Mills valvulotome. *Ann Surg*. 1991;213(5):457–464. doi: 10.1097/00000658-199105000-00011

18. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1465–1508. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.008

19. Gruss JD, Heimer W. Results of femoropopliteal and femorotibial greater saphenous vein *in situ* bypass. Life table analysis. *Int Angiol*. 1992;11(2):94–105.

20. Heimer W, Uy J, Geissler C, et al. Femoropopliteal and femorotibial greater saphenous vein «in situ» reconstructions in non selected patients. Life table analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1993;34(4):303–305.

21. Hiramori S, Soga Y, Tomoi Y, et al. Impact of runoff grade after endovascular therapy for femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg*. 2014;59(3):720–727. doi: 10.1016/j.jvs.2013.09.053

22. Ishii Y, Gossage JA, Dourado R, et al. Minimum internal diameter of the greater saphenous vein is an important determinant of successful femorodistal bypass grafting that is independent of the quality of the runoff. *Vascular*. 2004;12(4):225–232. doi: 10.1258/rsmvasc.12.4.225

23. Ihnat DM, Duong ST, Taylor ZC, et al. Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: the influence of TASC classification and runoff score. *J Vasc Surg*. 2008;47(5): 967–974. doi: 10.1016/j.jvs.2007.12.050

24. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Impact of angiosome-oriented revascularization on clinical outcomes in critical limb ischemia patients without concurrent wound infection and diabetes. *J Endovasc Ther*. 2014;21(5):607–615. doi: 10.1583/14-4692R.1

25. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M et al. Clinical effects of single or double tibial artery revascularization in critical limb ischemia patients with tissue loss. *J Vasc Surg*. 2017;65:744–753. doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.106

26. Kuchai AA, Lipin AN, Antropov AV, et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance*. 2022;10(S3):187–189. EDN: IWSMIP

27. Kurianov P, Lipin A, Antropov A. et al. Popliteal Artery Angioplasty for Chronic Total Occlusions with versus without the Distal Landing Zone. *Annals of Vascular Surgery*. 2020:62. EDN: FCOWBP doi: 10.1016/j. avsg.2020.04.054

28. Kram HB, Gupta SK, Veith FJ, et al. Late results of two hundred seventeen femoropopliteal bypasses to isolated popliteal artery segments. *J Vasc Surg*. 1991;14(3):386–390.

29. Laxdal E, Jenssen GL, Pedersen G, et al. Subintimal angioplasty as a treatment of femoropopliteal artery occlusions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(6):578–582. doi: 10.1053/ejvs.2002.1899

30. Löfberg AM, Karacagil S, Ljungman C, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal arteries in limbs with chronic critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2001;34(1):114–121. doi: 10.1067/mva.2001.113486

31. Lees T, Troëng T, Thomson IA, et al. International Variations in Infrainguinal Bypass Surgery — a VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44(2):185–192. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.05.006

32. Loh A, Chester JF, Taylor RS. PTFE bypass grafting to isolated popliteal segments in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Surg*. 1993;7(1):26–30. doi: 10.1016/s0950-821x(05)80539-0

33. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ, et al. Trends and outcomes after surgical lower limb revascularization in England. *Br J Surg*. 2011;98(10):1373–1382. doi: 10.1002/bjs.7547

34. Myint M, Schouten O, Bourke V, et al. A real-world experience with the Supera interwoven nitinol stent in femoropopliteal arteries: midterm patency results and failure analysis. *J Endovasc Ther*. 2016;23(3):433–441. doi: 10.1177/1526602816639543

35. Mannick JA, Jackson BT, Coffman JD, et al. Success of bypass vein grafts in patients with isolated popliteal artery segments. *Surgery*. 1967;61(1):17–25.

36. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2152–2163. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.002

37. Palena LM, Diaz-Sandoval LJ, Sultato E, et al. Feasibility and 1-year outcomes of subintimal revascularization with Supera® stenting of long femoropopliteal occlusions in critical limb ischemia: the "Supersub" study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(5):910–920. doi: 10.1002/ccd.26863

38. Park UJ, Kim HT, Roh YN. Impact of tibial runoff on outcomes of endovascular treatment for femoropopliteal athero-

sclerotic lesions. *Vasc Endovasc Surg*. 2018;52(7):498–504. doi: 10.1177/1538574418779466
39. Rueda CA, Nehler MR, Perry DJ, et al. Patterns of artery disease in 450 patients undergoing revascularization for critical limb ischemia: implications for clinical trial design. *J Vasc Surg*. 2008;47(5):995–999. doi: 10.1016/j.jvs.2007.11.055
40. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2008;47(5):975–981. doi: 10.1016/j.jvs.2008.01.005
41. Acín F, Varela C, López de Maturana I, et al. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. *Int J Vasc Med*. 2014;2014:270539. doi: 10.1155/2014/270539
42. Satiani B, Das BM. Predictors of success in bypass grafts to the isolated popliteal segment. *Surg Gynecol Obstet*. 1986;162(6):525–530.
43. Siracuse JJ, Menard MT, Eslami MH, et al. Vascular Quality Initiative. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg*. 2016;63(4):958–965. doi: 10.1016/j.jvs.2015.09.063
44. Toursarkissian B, D'Ayala M, Stefanidis D, et al. Angiographic scoring of vascular occlusive disease in the diabetic foot: relevance to bypass graft patency and limb salvage. *J Vasc Surg*. 2002;35(3):494–500. doi: 10.1067/mva.2002.120046
45. Walden R, Adar R, Rubinstein ZJ, et al. Distribution and symmetry of arteriosclerotic lesions of the lower extremities: an arteriographic study of 200 limbs. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1985;8(4):180–182. doi: 10.1007/BF02552893
46. Zhou M, Huang D, Liu C, et al. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1595–603. doi: 10.2147/CIA.S66860

ОБ АВТОРАХ

Аршед Ахмад Кучай, ст. преподаватель кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач сердечно-сосудистый хирург, клинический исследователь Городского центра спасения конечностей, СПб ГБУЗ «Городская больница №14», адрес: Россия, 198099, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19/9; ORCID: 0000-0002-7974-9369; eLibrary SPIN: 5455-9033; e-mail: drarshedcvs@gmail.com

Александр Николаевич Липин, д-р мед. наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Городского центра спасения конечностей, СПб ГБУЗ «Городская больница №14», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8347-8821; eLibrary SPIN: 6751-9628; e-mail: a_lipin2001@mail.ru

AUTHORS' INFO

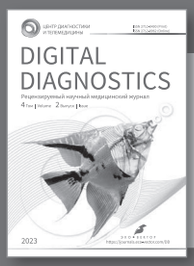
Arshed Ahmad Kuchay, MD, MS, Senior Lecturer at Department of Human Anatomy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Cardiovascular Surgeon, Clinical Researcher at City Limb Salvage Center, City Hospital No. 14, address: 19/9 Kosinova St., Saint Petersburg, 198099, Russia; ORCID: 0000-0002-7974-9369; eLibrary SPIN: 5455-9033; e-mail: drarshedcvs@gmail.com

Aleksandar N. Lipin, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Kirov Military Medical Academy; Chairman of the City Limb Salvage Center, City Hospital No. 14, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8347-8821; eLibrary SPIN: 6751-9628; e-mail: a_lipin2001@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

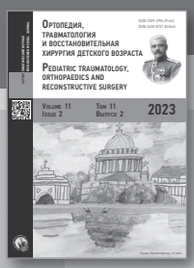
ЭКО • ВЕКТОР

Портал научных журналов



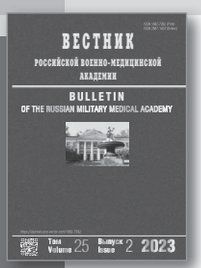
Портал создан для размещения научных журналов в сети Интернет и как система электронного документооборота для редакций на профессиональной многоязычной редакционно-издательской платформе EVESYST

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/PED626433
Научная статья

Применение неинвазивной мезодиэнцефальной модуляции головного мозга для повышения устойчивости к стрессу у спортсменов

С.В. Горнов [1], Д.С. Медведев [2], В.О. Полякова [3]

[1] Медицинский институт непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия;
[2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В ходе многолетних интенсивных тренировок у профессиональных спортсменов могут наблюдаться проявления стресса, обусловленного значительными физическими и эмоциональными нагрузками, которые требуют проведения коррекционных мероприятий.

Цель — оценить эффективность мезодиэнцефальной модуляции головного мозга для повышения устойчивости к стрессу у спортсменов.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в котором приняли участие 57 спортсменов сложнокоординационных видов спорта, из них 42 девушки и 15 юношей, средний возраст участников составил 18 ± 5,4 года. Сформированы две группы: основная (n = 35) и контрольная (n = 22). Для оценки функциональных возможностей организма всем обследуемым, включенным в исследование, проводили оценку неспецифических адаптационных реакций по процентному содержанию лимфоцитов и соотношению элементов лейкограммы в периферической крови, оценку уровня адаптации и тревожности с помощью структурированных опросников. Спортсменам основной группы проводили курс мезодиэнцефальной модуляции головного мозга.

Результаты. Увеличение адаптационных возможностей в контрольной группе происходило за счет повышения частоты реакции повышенной активации, а в основной группе — реакции спокойной активации, которая при наличии стресса является более благоприятным адаптационным состоянием.

Выводы. Для повышения устойчивости к стрессу у спортсменов целесообразно применение неинвазивной мезодиэнцефальной модуляции головного мозга. Курс мезодиэнцефальной модуляции головного мозга циклом, состоящим из 10 процедур, продолжительностью 30 мин, средней интенсивностью 1,19 мА, позволяет снизить уровень психоэмоционального напряжения, улучшить общее самочувствие, повысить скорость процессов восстановления после тренировок. Курс мезодиэнцефальной модуляции способствовал повышению адаптационных возможностей организма спортсменов.

Ключевые слова: мезодиэнцефальная модуляция головного мозга; спорт; стресс.

Как цитировать
Горнов С.В., Медведев Д.С., Полякова В.О. Применение неинвазивной мезодиэнцефальной модуляции головного мозга для повышения устойчивости к стрессу у спортсменов // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 37–44. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626433

Рукопись получена: 18.10.2023 **Рукопись одобрена:** 29.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626433
Research Article

Use of non-invasive mesodiencephalic brain modulation for enhancing stress resistance in athletes

Sergey V. Gornov [1], Dmitrii S. Medvedev [2], Victoria O. Polyakova [3]

[1] Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;
[2] Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia;
[3] St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: During many years of intensive training, professional athletes may experience manifestations of stress due to significant physical and emotional stress, which require corrective measures.

AIM: The aim of the study is to evaluate the effectiveness of mesodiencephalic modulation of the brain to increase stress resistance in athletes.

MATERIALS AND METHODS: A prospective study was conducted, in which 57 athletes of complex coordination sports took part, of which 42 were girls and 15 were young men, the average age of the subjects was 18 ± 5,4 years. Two groups were formed: main (n = 35) and control (n = 22). To assess the functional capabilities of the body, all subjects included in the study were assessed for nonspecific adaptation responses by the percentage of lymphocytes and the ratio of leukogram elements in peripheral blood, and the level of adaptation and anxiety was assessed using structured questionnaires. Athletes of the main group (n = 35) underwent a course of mesodiencephalic modulation of the brain.

RESULTS: The increase in adaptation capabilities in the control group was due to an increase in the frequency of the increased activation reaction, and in the main group — a calm activation reaction, which, in the presence of stress, is a more favorable adaptation state.

CONCLUSIONS: The use of non-invasive mesodiencephalic modulation of the brain to increase stress resistance in athletes is advisable. Course of mesodiencephalic modulation of brain by cycle consisting of 10 procedures, duration 30 min, average intensity — 1.19 mA, allows to reduce level of psychoemotional tension, to improve general well-being, to increase speed of recovery processes after training. The course of mesodiencephalic modulation contributed to an increase in the adaptation capabilities of the body of athletes.

Keywords: mesodiencephalic brain modulation; sports; stress.

To cite this article
Gornov SV, Medvedev DS, Polyakova VO. Use of non-invasive mesodiencephalic brain modulation for enhancing stress resistance in athletes. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):37–44. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626433

Received: 18.10.2023 **Accepted:** 29.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

В ходе многолетних интенсивных тренировок у профессиональных спортсменов могут наблюдаться проявления стресса, обусловленного значительными физическими и эмоциональными нагрузками, в виде выраженного утомления, напряжения мышечно-связочного аппарата, снижения аппетита и ухудшения сна [2–4, 8, 9, 11, 13]. В связи с необходимостью регулирования таких нарушений большой интерес вызывают аппаратные неинвазивные методы коррекции и восстановления функционального состояния спортсменов [1, 6, 14, 15, 18].

Мероприятия по повышению стресс-обусловленных расстройств необходимо направлять на повышение общей неспецифической резистентности организма и получение специфических эффектов (анальгетического, противовоспалительного, антигипоксического, трофостимулирующего, вегетокорригирующего, иммуностимулирующего) и предполагают использование всего спектра методов физической и реабилитационной медицины.

Лечебные физические факторы могут оказывать выраженное нормализующее влияние как на состояние различных патогенетических звеньев спортивного стресса (липидный обмен, гормональную регуляцию, адгезивную активность тромбоцитов и др.), так и функциональные возможности организма в целом. Раннее выявление и адекватная коррекция стресс-обусловленных расстройств относится к эффективным мерам первичной и вторичной профилактики и является актуальной задачей физической и реабилитационной медицины.

При назначении физических факторов следует учитывать степень выраженности нарушений метаболизма и состояние адаптационных резервов организма спортсмена — биохимических, психофизиологических и физиологических. Учитывая направленность действия физических факторов, представляется возможным разработка персонифицированного подхода к их назначению.

Одним из методов коррекции стресс-обусловленных расстройств, комплексно и направленно влияющим на нормализацию гомеостатических процессов, является мезодиэнцефальная модуляция (МДМ) головного мозга. Это немедикаментозный метод селективной активации опиоидного и неопиоидного звеньев антиноцицептивной системы [17].

Современные исследования локализуют основное действие МДМ в мезодиэнцефальной области головного мозга. Изменение активности центров опиоидной и гипоталамо-гипофизарной систем активизирует каскадные процессы, приводящие к улучшению состояния нейроэндокринно-иммунного комплекса [10, 12].

Один из основных эффектов МДМ — повышение устойчивости к стрессу за счет улучшения периферического кровотока и повышения концентрации в периферической крови опиоидных пептидов (бета-эндорфина), гормонов гипофиза (соматотропного гормона), инсулина, а также в модуляции системы обратной связи концентраций адренокортикотропного гормона и кортизола, в улучшении показателей клеточного и гуморального иммунитета [7]. Стимуляция эндогенных опиоидных структур головного мозга методом транскраниальной электростимуляции снижает показатели дисбаланса лимбико-ретикулярного комплекса, что приводило к повышению стрессоустойчивости, повышению качества сна, снижению вегетативных расстройств, снижению сосудистого тонуса и восстановлению метаболических процессов [5].

Цель исследования — оценить эффективности мезодиэнцефальной модуляции головного мозга для повышения устойчивости к стрессу у спортсменов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, в котором приняли участие 57 спортсменов сложно-координационных видов спорта, из них 42 (75,4 %) девушки и 15 (24,6 %) юношей, средний возраст участников составил 18 ± 5,4 года. Обследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Приказом Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н*.

Спортсмены были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. В первую (основную) группу вошли 35 спортсменов, получавших МДМ в комплексе со стандартными реабилитационными мероприятиями, 22 спортсмена второй группы (контрольной) получали базисную программу реабилитации без МДМ.

Перед проведением курса физиотерапии у спортсменов с помощью анкетирования оценивали следующие показатели: жалобы, наличие травм и заболеваний в анамнезе, функциональное состояние и работоспособность, сроки восстановления после интенсивных физических нагрузок. Помимо этого, оценивали уровень адаптационных возможностей и оценку тревожности по шкале тревоги Спилбергера – Ханина.

С целью оценки уровня адаптационных возможностей применяли многоуровневый личностный опросник «Адаптивность», разработанный А.Г. Маклаковым и С.В. Чермяниным в 1993 г. (далее — МЛО «Адаптивность»). Предназначен для изучения адаптивных возможностей индивида на основе оценки некоторых психофизиологических и социально-психологических характеристик, отражающих интегральные особенности психического и социального развития.

Неспецифические адаптационные реакции анализировали по методу Л.Х. Гаркави (1990) по процентному содержанию лимфоцитов и соотношению элементов лейкограммы в периферической крови.

* Приказ Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Спортсменам основной группы (n = 35) проводили процедуры мезодиэнцефальной модуляции головного мозга, которая обладает неспецифическим воздействием, приводящим к активизации структур головного мозга спортсмена, достаточно прочной и долговременной адаптации одновременно с антистрессорным аффектом [16, 19]. Курс составил 10 процедур.

Использовали физиотерапевтический аппарат «МДМ-2000/1», имеющий защиту от поражения электрическим током, соответствующую международному классу IBF. Частота 50–10 000 Гц. Ток — постоянный и переменный. Импульсы — прямоугольные, треугольные, синусоидальные. Компьютерная программа включает параметры для проведения 62 процедур для профилактики и лечения различных заболеваний.

Процедура МДМ проводится с помощью специального электродного устройства, состоящего из двух электродов, покрытых никелем и помещенных в два защитных корпуса, соединенных хомутом. Перед процедурой защитные корпуса обрабатываются 2-кратным протиранием 3 % раствором перекиси водорода. На металлические электроды накладываются 16-слойные одноразовые фланелевые прокладки, которые обильно смачиваются водой.

Величина тока, применяемая в ходе исследования, варьировала от 0,72 до 2,5 мА, устанавливается при появлении минимальных ощущений у спортсмена, что может проявляться: чувством «ползания мурашек», жжения, легкой вибрацией, отдельных толчков или давления. Выбор программы осуществляли во время процедуры, у спортсмена не должно возникать неприятных ощущений, в ходе проведения процедуры аппарат автоматически измеряет состояние сопротивления электродов.

Курс терапии включал 10 процедур, длительностью 30 мин. В первые три дня процедуры проводили 2 раза в день с интервалом между ними не менее 5–6 ч. Сила тока при этом калибровалась не по минимальным, а по максимальным ощущениям под электродами.

Электровоздействие на центры регуляции различных физиологических функций организма приводит к выходу в системный кровоток биологически активных веществ, вызывающих ограничение выраженности психоэмоциональных нарушений и повышение адаптации организма в различных ситуациях. В результате МДМ осуществляется преимущественное воздействие на подкорково-стволовые отделы мозга (мезодиэнцефальную зону).

Статистическое исследование полученных результатов проводили с использованием компонента Excel Microsoft Office.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Курс МДМ способствовал повышению адаптационных возможностей организма спортсменов, при этом 90,6 % спортсменов основной группы закончили программу на высоком уровне реактивности (в контрольной группе — 77,8 %). Повышение адаптационных возможностей в контрольной группе происходило за счет повышения частоты реакции повышенной активации, а в основной группе — реакции спокойной активации, которая при наличии стресса является более благоприятным адаптационным состоянием (табл. 1).

Динамика показателей в основной группе с применением МДМ представлена в табл. 2.

По окончании курса процедур 82 % спортсменов отметили улучшение общего самочувствия, 80 % — повышение скорости процессов восстановления после тренировок, у 67,5 % исследуемых улучшился ночной сон (за счет более легкого погружения в сон, улучшения качества и глубины, появления сновидений).

Таблица 1. Динамика адаптационных реакций и уровня реактивности у спортсменов, %
Table 1. Dynamics of adaptation reactions and reactivity level in athletes, %

Симптомы / Symptoms	Основная группа / Primary group (n = 35)			Контрольная группа / Control (n = 22)		
	до реабилитации / pre-rehabilitation	после реабилитации / post-rehabilitation	Δ	до реабилитации / pre-rehabilitation	после реабилитации / post-rehabilitation	Δ
Реакция тренировки / Workout reaction	9,3	3,1	–6,2	10	0	–10
Реакция спокойной активации / Calm activation reaction	34,4	53,1	+18,7	50	33,3	–16,7
Реакция повышенной активации / Increased activation reaction	34,4	34,4	0	10	55,6	+45,6
Реакции переактивации стресса/ Reactivation reactions and stress	21,9	9,4	–12,5	30	11,1	–18,9
Уровень реактивности / Reactivity level						
• высокий / high	68,7	90,6	+21,9	60	77,8	+17,8
• низкий / low	31,3	9,4	–21,9	40	22,2	–17,8

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626433

Таблица 2. Динамика показателей спортсменов основной группы с применением мезодиэнцефальной модуляции головного мозга (*n* = 35)

Table 2. Main group athletes with mesodiencephalic brain modulation (*n* = 35)

Показатель / Indicator	Процедуры / Procedures									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Длительность процедуры, мин / Duration of the procedure, min	15	20	30	30	30	30	30	30	30	30
Переносимость, мА / Tolerability, mA	1,16	1,15	1,23	1,23	1,38	1,18	1,20	1,17	1,08	1,21
Улучшение самочувствия, % / Feeling better, %	5	12,5	27,5	52,5	62,5	67,5	75	75	80	82,5
Скорость процессов восстановления, % / Recovery process speed, %	–	2,5	10	20	50	55	70	72,5	82,5	80
Жалобы, % / Complaints, %	25	12,5	10	2,5	–	–	–	–	–	–
Повышение качества ночного сна, % / Night Sleep Improvement, %	–	7,5	25	25	37,5	50	–	67,5	–	–
Противопоказания, чел. / Contraindications, persons	–	–	–	1	2	–	–	–	–	–

Таблица 3. Показатели оценки адаптационных возможностей спортсменов основной группы (*n* = 35) до и после коррекции с применением мезодиэнцефальной модуляции головного мозга (МДМ)

Table 3. Measures of adaptability of primary athletes (*n* = 35) before and after treatment with mesodiencephalic brain modulation (MDM)

Показатель / Studied indicator	Основная группа / Primary group		Статистическая значимость различий показателей / Statistical significance of the difference in indicators	
	до применения МДМ / prior to MDM	после применения МДМ / after MDM	*t*-критерий / *t*-criterion	вероятность (*p*) / probability (*p*)
Тест Спилбергера – Ханина / Spilberger–Hanin test				
Ситуативная тревожность / Situational anxiety	1,92 ± 0,87	2,08 ± 0,78	2,8	<0,05
Личностная тревожность / Personal anxiety	1,82 ± 0,42	2,05 ± 0,22	4,1	<0,05
Шкалы МЛО / MLO test scales				
Поведенческая регуляция / Behavioral regulation	22,2 ± 3,25	12,4 ± 3,27	2,23	<0,05
Коммуникативный потенциал / Communicative potential	13,4 ± 2,20	6,7 ± 1,33	0,7	<0,05
Моральная нормативность / Moral regularity	10,4 ± 1,31	5,1 ± 1,13	3,0	<0,05
Личностный адаптационный потенциал / Personal adaptation potential	45 ± 5,44	22,0 ± 4,24	2,17	<0,05

С помощью структурированных опросников оценивали адаптационные возможности спортсменов до и после коррекционных воздействий МДМ (табл. 3).

Достоверно улучшились показатели адаптационных возможностей спортсменов по шкале тревоги Спилбергера – Ханина и по шкалам МЛО «Адаптивность».

Спортсмены отметили снижение тревоги, более легкий процесс адаптации к новым условиям при смене деятельности в ходе учебно-тренировочного процесса, быстрый «вход» в тренировочный процесс, повышение эмоциональной устойчивости, повышение работоспособности.

Увеличение адаптационных возможностей, которые оценивались по процентному содержанию лимфоцитов и соотношению элементов лейкограммы в периферической крови, в контрольной группе происходило за счет повышения частоты реакции повышенной активации, в основной группе — реакции спокойной активации. Субъективно спортсмены отметили улучшение общего самочувствия и качества сна, что может быть связано с активацией антиноцицептивной системы и повышения метаболизма серотонина в ходе процедур МДМ.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626433

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты доказывают эффективность применения МДМ у спортсменов.

ВЫВОДЫ

Для повышения устойчивости к стрессу у спортсменов целесообразно применение неинвазивной МДМ головного мозга. Курс МДМ головного мозга циклом, состоящим из 10 процедур, продолжительностью 30 мин, средней интенсивностью 1,19 мА, позволяет снизить уровень психоэмоционального напряжения, улучшить общее самочувствие, повысить скорость процессов восстановления после тренировок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курс мезодиэнцефальной модуляции способствовал повышению адаптационных возможностей организма спортсменов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (№ 11/2 от 12.02.2020). Все участники добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made the same equal contribution to the development of the concept, 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.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation (No. 11/2, 2020 Feb 12). All participants voluntarily signed an informed consent form prior to inclusion in the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василенко В.С., Мамиев Н.Д., Семенова Ю.Б., Карповская Е.Б. Использование криотерапии для повышения стрессоустойчивости спортсменок в групповых видах гимнастики // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 43–52. EDN: EBUFFZ doi: 10.17816/PED12243-52

2. Верхошанский Ю.В. Основы специальной силовой подготовки в спорте. Москва: Торговый дом «Советский спорт». 2019.

3. Виноградов В.Е. Внетренировочные средства стимуляции и восстановления работоспособности в подготовке спортсменов высокой квалификации // Вестник спортивной науки. 2012. № 5. С. 25–30. EDN: RRUXLV

4. Волобоева Ю.Л. Медицинская реабилитация спортсменов // Молодой ученый. 2018. № 46(232). С. 79–80. EDN: VMLJLV

5. Каде А.Х. Влияние ТЭС терапии на динамику клинических показателей стресс-индуцированной артериальной гипертензии // Успехи современного естествознания. 2011. № 5. С. 131–133. EDN: NQXMXR

6. Лазаренко Н.Н., Любченко П.Н., Герасименко М.Ю., Дмитрук Л.И. и др. Медицинская технология «Комплексный метод лечения больных вибрационной болезнью» // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2011. № 1. С. 48–51. EDN: NDOALX doi: 10.17816/41204

7. Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: Сб. статей. Т. 3. Санкт-Петербург, 2009. С. 135–147.

8. Матвеев Л.П. Общая теория спорта и ее прикладные аспекты: учебник. Москва: Спорт, 2019. 342 с.

9. Медик В.А., Юрьев В.К. Состояние здоровья, условия и образ жизни современных спортсменов. Москва: Медицина, 2001. 141 с.

10. Оппедизано М.Д., Артюх Л.Ю. Адаптация человека к экстремальным условиям деятельности. Физиологические механизмы (структурный след адаптации) // Forcipe. 2021. Т. 4, № 4. С. 18–25. EDN: NPKFCZ

11. Романов А.И. Место реабилитации во взаимоотношениях понятий здоровья и болезни: теория, методология, практика. В сб.: Материалы IV Международной конференции по реабилитологии. Москва: Златограф, 2003. С. 30–38.

12. Рычкова С.В. Транскраниальная электростимуляция: обоснованность применения и клиническая эффективность // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2006. № 5. С. 44–47. EDN: HZXRTN

13. Рычкова С.В., Александрова В.А., Лебедев В.П. Стимуляция эндорфинных структур мозга — новый немедикаментозный способ лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1996. Т. 96, № 2. С. 101–104.

14. Ширковец Е.А. Система оперативного управления и корректирующие воздействия при тренировке в циклических видах спорта: автореф. дис. ... д-ра пед. наук. Москва, 1995.

15. Ширковец Е.А., Карев В.А. Эффективность метода активации опиоидных систем в спорте высших достижений (Обоснование методики мезодиэнцефальной модуляции). Москва. 2002. 23 с.

16. Karev V.A., Dotsenko V.I., Voloshin V.M., Tavtin Y.K. Mesodiencephalic modulation (transcranial stimulation of the brain) in neurology and psychiatry // Biomedical Engineering. 2002. Vol. 36, N. 6. P. 314–318. doi: 10.1023/A:1022937531588
17. Lahtinen A. Rantanen J. Tunnetaidot opetustyössä. Opas haastaviin tilanteisiin. Jyväskylä. PS-Kustannus. 2019. 176 p.
18. Loehr J. Schwartz T. The making of a Corporate Athlete. Harvard Business Review. 2001.
19. Mantz J., Azerad J., Limoge A., Desmonts J.M. Transcranial electrical stimulation with Limoge's currents decreases halothane requirements in rats. Evidence for the involvement of endogenous opioids // Anesthesiology. 1992. Vol. 76, No. 2. P. 253–260. doi: 10.1097/00000542-199202000-00015

REFERENCES

1. Vasilenko VS, Mamiev ND, Semenova YB, Karpovskaya EB. The use of whole-body cryotherapy for increasing the stress resistance of female athletes in group types of gymnastics. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(2):43–52. (In Russ.) EDN: EBUFFZ doi: 10.17816/PED12243-52
2. Verkhoshansky YuV. Fundamentals of special power training in sports. Moscow: Sovetsky Sport; 2019. (In Russ.)
3. Vinogradov VE. Intra-training means of stimulation and restoration of efficiency in preparation of sportsmen of high qualification. *Vestnik Sportivnoi Nauki*. 2012;(5):25–30. (In Russ.) EDN: RRUXLV
4. Voloboeva YuL. Medical rehabilitation of athletes. *Molodoi Uchenyi*. 2018;(46(232)):79–80. (In Russ.) EDN: VMLJLV
5. Kade AH. Influence of TPP therapy on the dynamics of clinical parameters of stress-induced arterial hypertension. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*. 2011;(5):131–133. (In Russ.) EDN: NQXMXR
6. Azarenko NN, Lyubchenko PN, Gerasimenko MY, et al. Medical technology "The integral method for the treatment of patients presenting with vibration disease". *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2011;10(1):48–51. doi: 10.17816/41204
7. Lebedev VP. Transcranial electrical stimulation. Experimental and clinical studies: Collection of articles. Vol. 3. Saint Petersburg; 2009. P. 135–147. (In Russ.)
8. Matveev LP. General theory of sport and its applied aspects: textbook. Moscow: Sport; 2019. 342 p. (In Russ.)
9. Medik VA, Yuriev VK. State of health, conditions and lifestyle of modern athletes. Moscow: Medicine; 2001. 141 p. (In Russ.)
10. Oppedizano MD, Artyuh LYu. Human adaptation to extreme conditions of activity. Physiological mechanisms (structural trace of adaptation). *Forcipe*. 2021;4(4):18–25. EDN: NPKFCZ
11. Romanov AI. The place of rehabilitation in the relationship between the concepts of health and disease: theory, methodology, practice. In: Proseedings of the IV International Conference on Rehabilitation. Moscow: Zlatograf; 2003. P. 30–38. (In Russ.)
12. Rychkova SV. transcranial etectrostimulation: grounds for use and clinical efficacy. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2006;(5):44–47. EDN: HZXRTN
13. Rychkova SV, Alexandrova VA, Lebedev VP. Stimulation of endorphin structures of the brain — a new non-drug treatment method. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1996;96(2):101-104. (In Russ.)
14. Shirkovets EA. The system of operational management and corrective actions during training in cyclic sports [dissertation abstract]. Moscow, 1995. (In Russ.)
15. Shirkovets EA, Karev VA. Effectiveness of the method of activation of opioid systems in sport of highest achievements (Justification of the method of mesodiencephalic modulation). Moscow. 2002. 23 p. (In Russ.)
16. Karev VA, Dotsenko VI, Voloshin VM, Tavtin YK. Mesodiencephalic modulation (transcranial stimulation of the brain) in neurology and psychiatry. *Biomedical Engineering.* 2002;36(6):314–318. doi: 10.1023/A:1022937531588
17. Lahtinen A. Rantanen J. Emotional skills in teaching. A guide to challenging situations. Jyväskylä. PS-Kustannus. 2019. 176 p. (In Finnish)
18. Loehr J. Schwartz T. The making of a Corporate Athlete. Harvard Business Review. 2001.
19. Mantz J, Azerad J, Limoge A, Desmonts JM. Transcranial electrical stimulation with Limoge's currents decreases halothane requirements in rats. Evidence for the involvement of endogenous opioids. *Anesthesiology*. 1992;76(2):253–260. doi: 10.1097/00000542-199202000-00015

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Валерьевич Горнов,** д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицины, Медицинский институт непрерывного образования, ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; адрес: Россия, 125080, Москва, Волоколамское ш., д. 11; ORCID: 0000-0002-3389-4309; eLibrary SPIN: 5297-3721; e-mail: gornovsv@gmail.com

AUTHORS' INFO

Sergey V. Gornov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation and Physical Treatments with Courses in Osteopathy and Palliative Medicine, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; address: 11 Volokolamskoye sh., Moscow, 125080, Russia; ORCID: 0000-0002-3389-4309; eLibrary SPIN: 5297-3721; e-mail: gornovsv@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Станиславович Медведев, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией реабилитации и восстановительного лечения, АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7401-258X; eLibrary SPIN: 7516-6069; e-mail: mds@dsmedvedev.ru

Виктория Олеговна Полякова, д-р биол. наук, профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-8682-9909; eLibrary SPIN: 5581-5413; e-mail: vopol@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Dmitrii S. Medvedev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation and Rehabilitation Treatment, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontolog, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7401-258X; eLibrary SPIN: 7516-6069; e-mail: mds@dsmedvedev.ru

Victoria O. Polyakova, PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-8682-9909; eLibrary SPIN: 5581-5413; e-mail: vopol@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626107
Научная статья

Открытая катетеризация периферической вены. Актуальность и преимущества

М.В. Гавщук, Г.О. Багатурия, О.В. Лисовский, А.В. Косулин, А.С. Чепелев, Е.А. Мельникова

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Существуют ситуации, когда стенки периферических вен спадаются вследствие гиповолемии и гипотонии, а катетеризация центральных вен или внутрикостный доступ нежелательны из-за выраженной гипокоагуляции и высокого риска ятрогенных осложнений. Для обеспечения венозного доступа в таких случаях может использоваться венесекция на верхней или нижней конечности.

Цель — сравнить возможности периферического сосудистого доступа через венесекцию с открытой катетеризацией с использованием современных катетеров в эксперименте на лабораторных животных.

Материалы и методы. Под комбинированным наркозом выполнена венесекция поверхностной яремной вены 6 кроликам. Во время операции и в раннем послеоперационном периоде через катетер проводились внутривенные инфузии 0,9 % раствора хлорида натрия. Через 1 сут после операции катетер удаляли. В послеоперационном периоде кролики получали физиологическое питание, уход и перевязки до снятия швов. На 7-е сутки после операции проводили ультразвуковую оценку проходимости вены. Кроликов выводили из эксперимента на 14, 28, 37-е сутки после операции с последующим патологоанатомическим исследованием.

Результаты. Все установленные катетеры для внутривенных инфузий функционировали до удаления через 1 сут после вмешательства. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты на 7-е сутки после операции. По результатам ультразвукового исследования и данным патологоанатомического исследования во всех случаях осложнений в области венесекции не выявлено, макроскопически яремные вены у всех оперированных кроликов проходимы.

Заключение. Открытая катетеризация периферической вены позволяет обеспечить доступ для инфузий и сохранить сосуд для дальнейшего использования. Для корректного понимания способа сосудистого доступа с пересечением и перевязкой вены целесообразно избегать терминологического искажения смысла и использовать термин «катетеризация путем венесекции». Открытая катетеризация является альтернативой традиционной катетеризации путем венесекции и может быть рекомендована при невозможности чрескожной катетеризации вен и внутрикостного доступа.

Ключевые слова: венесекция; венозный доступ; катетеризация вены; инфузии; военно-полевая хирургия.

Как цитировать
Гавщук М.В., Багатурия Г.О., Лисовский О.В., Косулин А.В., Чепелев А.С., Мельникова Е.А. Открытая катетеризация периферической вены. Актуальность и преимущества // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 45–50. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626107

Рукопись получена: 12.10.2023 **Рукопись одобрена:** 22.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626107
Research Article

Open catheterization of the peripheral vein. Relevance and benefits

Maksim V. Gavshchuk, Georgii O. Bagaturiia, Oleg V. Lisovskii, Artem V. Kosulin, Alexander S. Chepelev, Ekaterina A. Melnikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: There are situations where the walls of peripheral veins collapse due to hypovolemia and hypotension, and central venous catheterization or intraosseous access is undesirable due to significant hypocoagulation and high risk of iatrogenic complications. In such cases, venesection on the upper or lower limb can be the preferred procedure for ensuring venous access.

AIM: The aim of this study is to compare the possibilities of peripheral vascular access through venesection with open catheterization using modern catheters in an experiment on laboratory animals.

MATERIALS AND METHODS: Under combined anesthesia, venesection of the superficial jugular vein was performed on 6 rabbits. During the surgery and in the early postoperative period, intravenous infusions were administered through a catheter. The catheter was removed 1 day after the surgery. In the postoperative period, the rabbits received physiological nutrition, care, and dressings until the sutures were removed. On the 7th day after the surgery, an ultrasound examination of the surgical area was conducted to assess the patency of the vein. The rabbits were euthanized on the 14th, 28th, and 37th day after the surgery for subsequent pathological and anatomical examination.

RESULTS: All the installed catheters for intravenous infusions functioned until removal at 1 day post-intervention. Postoperative wounds healed by primary intention, and sutures were removed on the 7th day after surgery. According to the results of ultrasonographic examination and data from pathological-anatomical investigation, no complications were detected in the venesection area in all cases, and macroscopically, the jugular veins of all operated rabbits were patent.

CONCLUSIONS: Open catheterization of the peripheral vein allows access for infusions and preserves the vessel for further use. For a correct understanding of the vascular access method with vein crossing and ligation, it is advisable to avoid terminological distortion of meaning and use the term “catheterization by venesection”. Open catheterization is an alternative to traditional venesection catheterization and may be recommended if percutaneous venous catheterization and intraosseous access are not possible.

Keywords: venesection; venous access; vein catheterization; infusions; military field surgery.

To cite this article

Gavshchuk MV, Bagaturiia GO, Lisovskii OV, Kosulin AV, Chepelev AS, Melnikova EA. Open catheterization of the peripheral vein. Relevance and benefits. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):45–50. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626107

Received: 12.10.2023 **Accepted:** 22.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Экспериментальное введение крови и растворов в венозное русло началось еще в XVI в. [8]. Сегодня невозможно представить медицину без внутривенных инфузий, которые широко используются при различных заболеваниях и патологических состояниях. Разработаны разнообразные методики чрескожной катетеризации периферических и центральных вен. Появились возможности пункции сосуда под контролем ультразвука, рентгеноскопии и других способов визуализации [9].

Однако существуют ситуации, когда стенки периферических вен спадаются вследствие гиповолемии и гипотонии, а катетеризация центральных вен или внутрикостный доступ нежелательны из-за выраженной гипокоагуляции и высокого риска ятрогенных осложнений. При массивном кровотечении потеря более 30 % плазмы ведет к гибели пациента [1], поэтому необходимо быстрое проведение больших объемов внутривенных инфузий. Операцией выбора для обеспечения венозного доступа в таких случаях может быть венесекция на верхней или нижней конечности. Техника выполнения проста, а поверхностное расположение раны позволяет достичь гемостаза механическим или другим способом. В учебниках оперативной хирургии традиционно описывается первоначальная методика с перевязкой вены и без использования современных катетеров для внутривенных инфузий [4, 6].

Цель работы — сравнить возможности периферического сосудистого доступа через венесекцию с открытой катетеризацией с использованием современных катетеров в эксперименте на лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под комбинированным наркозом выполнена венесекция поверхностной яремной вены 6 кроликам породы шиншилла. Выбор яремной вены для операции обусловлен размерами сосуда, соответствующими размерам подкожных вен человека. Доступ к вене осуществляли путем разреза кожи перпендикулярно ходу вены длиной около 2 см. Далее браншами зажима параллельно ходу вены раздвигали ткани и визуализировали ствол яремной вены (рис. 1).

После выделения на небольшом участке под сосуд подводили лигатуру из рассасывающегося шовного материала Novosin 4–0. Дистальный конец вены не перевязывали. С помощью лигатуры или браншей зажима сосуд приподнимали и выполняли пункцию яремной вены катетером диаметром 22G, который оснащен иглой для пункции (рис. 2).

В пересечении вены не было необходимости, ее пункцию и катетеризацию выполняли под визуальным контролем. После успешной катетеризации вены операционную рану ушивали, катетер фиксировали к коже лигатурой (рис. 3).

Во время операции и в раннем послеоперационном периоде через катетер проводились внутривенные инфузии 0,9 % раствора хлорида натрия, подтверждающие его проходимость. Через 1 сут после операции катетер удаляли, что обусловлено трудностями обеспечения сохранности катетера и кратковременным применением венесекции в клинической практике. В послеоперационном периоде кролики получали физиологическое питание, уход и перевязки до снятия швов. На 7-е сутки после операции проводили ультразвуковое исследование зоны операции с оценкой проходимости вены.

Кроликов выводили из эксперимента на 14, 28, 37-е сутки после операции путем эвтаназии, проводили патологоанатомическое исследование с дополнительной оценкой проходимости яремной вены и гистологическим исследованием зоны операции с использованием окраски тканей гематоксилином и эозином. Все манипуляции проводили в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».



Рис. 1. Выделенный ствол яремной вены кролика
Fig. 1. Isolated trunk of the jugular vein of a rabbit



Рис. 2. Пункция яремной вены катетером диаметром 22G
Fig. 2. Jugular vein puncture with a 22G diameter catheter

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626107

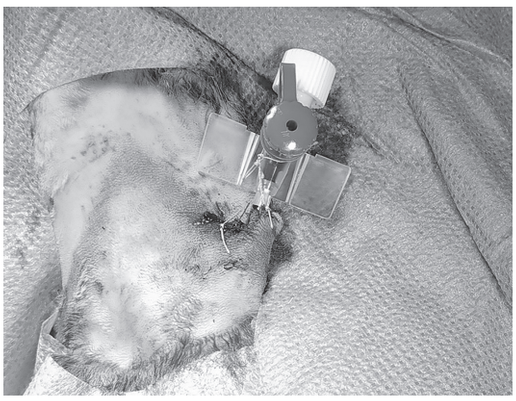


Рис. 3. Зоны катетеризации яремной вены после ушивания раны
Fig. 3. Jugular vein catheterization zone after suturing the wound



Рис. 4. Ранее катетеризированная яремная вена при патологоанатомическом исследовании
Fig. 4. Previously catheterized jugular vein during a pathoanatomic examination

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описанная операция успешно выполнена у всех 6 кроликов. Все установленные катетеры для внутривенных инфузий функционировали до удаления через 1 сут после вмешательства. Швы сняты на 7-е сутки после операции. Во всех случаях послеоперационные раны зажили первичным натяжением, осложнений не было. По результатам ультразвукового исследования на 7-е сутки после операции признаков тромбофлебита и нарушения проходимости яремных вен в зоне операции не выявлено. По данным патологоанатомического исследования во всех случаях осложнений в области венесекции не выявлено, макроскопически яремные вены у всех оперированных кроликов проходимы (рис. 4).

При гистологическом исследовании катетеризированных через венесекцию вен выявлены признаки тромбофлебита и тромбоза с признаками реканализации. У 1 кролика, выведенного на 14-е сутки после операции, при гистологическом исследовании выявлен необтурирующий тромб без признаков фиксации к стенке сосуда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «венесекция» зачастую некорректно употребляется для обозначения способа сосудистого доступа для инфузий. Этот термин обозначает перерезание вены, что традиционно применяют для гемоэксфузии [7]. Впервые обеспечение венозного доступа через венесекцию описали Keeley (1940) и Kirkham (1945), введя термин «venous cutdown», который используется в англоязычной литературе [13]. Таким образом, при пересечении стенки вены для венозного доступа целесообразно использовать термин «катетеризация путем венесекции».

В наших экспериментах использованы современные катетеры для внутривенных инфузий, оснащенные острой иглой-проводником. Необходимости дополнительно рассекать стенку сосуда и перевязывать вену не было. Поэтому описанную операцию правильнее называть открытой катетеризацией вены.

Выявленные при гистологическом исследовании признаки тромбофлебита и тромбоза в области вмешательства ожидаемы и могут развиваться после традиционной чрескожной венепункции и катетеризации [5, 10]. Эти осложнения хорошо изучены и не могут стать причиной скоропостижной гибели пациента от кровотечения.

Полученные в ходе исследования результаты продемонстрировали простоту выполнения и эффективность краткосрочного применения исследованного доступа для внутривенных инфузий, что позволяет сохранить вену для использования ее в будущем.

В условиях мирного времени и специализированного медицинского стационара применение венесекции целесообразно в редких случаях. Однако этот доступ для внутривенных инфузий востребован в военно-полевой хирургии [2, 11, 12], где частота его применения в операционной у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой может достигать 20 % [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Открытая катетеризация периферической вены позволяет выполнить необходимый доступ для инфузий и сохранить сосуд для дальнейшего использования.

2. Для корректного понимания способа обеспечения сосудистого доступа с пересечением и перевязкой вены целесообразно избегать терминологического искажения смысла и использовать термин «катетеризация путем венесекции».

3. Открытая катетеризация является альтернативой традиционной катетеризации путем венесекции и может быть рекомендована при невозможности чрескожной катетеризации вен и внутрикостного доступа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (№ 08/04 от 11.02.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made the same equal contribution to the development of the concept, 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.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation (No. 08/04, 2022 Feb 11).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Балашов А.Л., и др. О патогенезе синдрома острой кровопотери // Педиатр. 2019. Т. 10, № 3. С. 93–100. EDN: KKJVHB doi: 10.17816/PED10393-100

2. Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. И.М. Самохвалова. СПб: ВМедА. 2021. 496 с.

3. Колесников А.Н., Дружинская Е.А., Бутко А.С., и др. Особенности оказания анестезиолого-реаниматологической помощи гражданскому населению в военном конфликте (сообщение первое) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 5. С. 36–41. EDN: UYGPEF doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-36-41

4. Кованов В.В. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. 3-е изд., с исправл. Москва: Медицина, 1995. 408 с.

5. Корчагина Д.О., Чулкова Е.С. Катетеризация центральной вены у кролика // FORCIPE. 2019. Т. 2, № S1. 966. EDN: UFNKGL

6. Островерхов Г.Е., Бомаш Ю.М., Лубоцкий Д.Н. Оперативная хирургия и топографическая анатомия: Учебник для студентов медицинских вузов. 5 изд. Москва: Медицинское информационное агентство, 2013. 736 с.

7. Попов М. Полный словарь иностранных слов, вошедших в употребление в русском языке. Изд. 3-е. Москва: издание Товарищества И. Д. Сытина, 1907. 458 с.

8. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Эволюция венозного доступа: все еще в круге первом? // Онкопедиатрия. 2014. № 2. С. 5–10. EDN: SJAVDD

9. Рыков М.Ю., Кириллова О.А., Поляков В.Г. Роль лучевых методов диагностики в обеспечении венозного доступа // Онкопедиатрия. 2015. Т. 2, № 1. С. 7–15. EDN: TPVWJX doi: 10.15690/onco.v2.i1.1501

10. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А. и др. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России // Флебология. 2019. Т. 13, № 2. С. 78–97. EDN: QDYWPV doi: 10.17116/flebo20191302178

11. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П. и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. Утверждены начальником Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации 1 сентября 2022 г. Москва, 2022. Доступен: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/3w7uzoaLyP.pdf (дата обращения 25.04.2023)

12. Шлойдо Е.А., Пятериченко И.А., Зверева В.В., и др. Эндоваскулярные методы лечения у пациента с сочетанной патологией // Педиатр. 2015. Т. 6, № 3. С. 123–128. EDN: VBUCZP doi: 10.17816/PED63123-128

13. Spanos H.G., Hecker J.F. Thrombus formation on indwelling venous cannulae in sheep: effects of time, size and materials // Anaesth. Intensive Care. 1976. Vol. 4, N. 3. P. 217–224. doi: 10.1177/0310057X7600400309

REFERENCES

1. Vasil'ev AG, Haitsev NV, Balashov AL, et al. Pathogenesis of acute hemorrhage syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019; 10(3):93–100. (In Russ.) doi: 10.17816/PED10393-100

2. Military field surgery: textbook. Ed. by I.M. Samokhvalov. Saint Petersburg: VMedA; 2021. 496 p. (In Russ.)

3. Kolesnikov AN, Druzhinskaya EA, Butko AS, et al. Specific anasthesiological and intensive care for civil population in military conflicts (1st report). *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2015;12(5):36–41. (In Russ.) EDN: UYGPEF doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-36-41

4. Kovanov VV. Operative surgery and topographic anatomy. 3rd ed. Moscow: Medicine; 1995. 408 p. (In Russ.)

5. Korchagina DO, Chulkova ES. Catheterization of the central vein in the rabbit. *FORCIPE*. 2019;2(S1):966. (In Russ.) EDN: UFNKGL

6. Ostroverkhov GE, Bomash YM, Lubotsky DN. Operative surgery and topographic anatomy: Textbook for students of medical universities. 5th edition. Moscow: Medical Information Agency; 2013. 736 p. (In Russ.)

7. Popov M. Complete dictionary of foreign words that have come into use in the Russian language. 3rd edition. Moscow: I.D. Sytin Publishing House; 1907. 458 p. (In Russ.)

8. Rykov MYu, Polyakov VG. The evolution of venous access: still in the first circle? *Oncopediatria.* 2014;(2):5–10. (In Russ.) EDN: SJAVDD
9. Rykov MYu, Kirillova OA, Polyakov VG. The role of radiological methods of diagnosis in providing venous access. *Oncopediatrics.* 2015;2(1):7–15. (In Russ.) doi: 10.15690/onco.v2.i1.1501
10. Stoyko YuM, Kirienko AI, Ilyukhin EA, et al. Diagnostics and treatment of superficial trombophlebitis. Guidelines of the Russian phlebological association. *Flebologiya.* 2019;13(2):78–97. (In Russ.) EDN: QDYWPV doi: 10.17116/flebo20191302178
11. Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. Methodological recommendations for the treatment of combat surgical trauma. Approved by the Head of the Main Military Medical Department of the Ministry of Defense of the Russian Federation on September 1, 2022. Moscow, 2022. 373 p. Available at: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/3w7uzoaLyP.pdf. Accessed: 25 April 2023. (In Russ.)
12. Endovascular treatment in patients with combined pathology. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2015;6(3):123–128. (In Russ.) EDN: VBUCZP doi: 10.17816/PED63123-128
13. Spanos HG, Hecker JF. Thrombus formation on indwelling venous cannulae in sheep: effects of time, size and materials. *Anaesth. Intensive Care.* 1976;4(3):217–224. Doi: 10.1177/0310057X7600400309

ОБ АВТОРАХ

***Максим Владимирович Гавщук,** канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0002-4521-6361; eLibrary SPIN: 2703-3589; e-mail: gavshuk@mail.ru

Георгий Отарович Багатурия, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5311-1802; eLibrary SPIN: 4931-8370; e-mail: geobag@mail.ru

Олег Валентинович Лисовский, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1749-169X; eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru

Артем Владимирович Косулин, канд. мед. наук, ассистент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9505-222X; eLibrary SPIN: 7609-0708; e-mail: hackenlad@mail.ru

Александр Сергеевич Чепелев, ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4127-3457; eLibrary SPIN: 1916-7417; e-mail: spmmed@yandex.ru

Екатерина Андреевна Мельникова, ст. лаборант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. проф. Ф.И. Валькера, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-2443-0344; eLibrary SPIN: 5508-2109; e-mail: kea13doc@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Maksim V. Gavshchuk,** MD, PhD, Associate Professor, Department of General medical practice, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-4521-6361; eLibrary SPIN: 2703-3589; e-mail: gavshuk@mail.ru

Georgii O. Bagaturiya, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Department of Operative surgery and topographic anatomy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5311-1802; eLibrary SPIN: 4931-8370; e-mail: geobag@mail.ru

Oleg V. Lisovskii, MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of General medical practice, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1749-169X; eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru

Artem V. Kosulin, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Operative surgery and topographic anatomy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9505-222X; eLibrary SPIN: 7609-0708; e-mail: hackenlad@mail.ru

Alexander S. Chepelev, Assistant Professor, Department of Pathological anatomy at the rate of forensic medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4127-3457; eLibrary SPIN: 1916-7417; e-mail: spmmed@yandex.ru

Ekaterina A. Melnikova, Senior Laboratory Assistant, Professor F.I. Walker Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-2443-0344; eLibrary SPIN: 5508-2109; e-mail: kea13doc@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626374
Обзорная статья

Возможности развития цифровых компетенций в процессе изучения биохимии

Т.Ю. Крецер, И.В. Вольхина

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

АННОТАЦИЯ

Современное общество требует внедрения и использования цифровых программ и технологий во всех сферах деятельности, включая здравоохранение и образование. Медицинским работникам необходимо адаптироваться к цифровой эпохе, чтобы оказывать качественную профессиональную помощь. Для развития цифровых компетенций в процессе изучения биологической химии возникает необходимость добавления к основным обязательным требованиям новых дополнительных знаний, умений и навыков, что вызывает необходимость специального уровня подготовки преподавателей в этой области, а также доступности современных технологий. В данной статье рассмотрены возможные способы и методы включения цифровых технологий в процессы чтения лекций, проведения лабораторных и практических занятий, подбора литературы, выполнения самостоятельной работы и контроля получаемых студентами знаний. Предложены доступные цифровые инструменты и сервисы для адаптации обучения студентов по дисциплине «Биологическая химия» в рамках цифровой трансформации. Таким образом, использование цифровых технологий и специального оборудования в образовании меняет способы обучения, поиска, сбора, анализа и передачи учебной, профессиональной и научной информации, характер выполнения самостоятельной работы студентов, а также контроля получаемых знаний и умений.

Ключевые слова: цифровые компетенции; цифровые технологии; здравоохранение; биологическая химия; обучение; образовательные программы.

Как цитировать

Крецер Т.Ю., Вольхина И.В. Возможности развития цифровых компетенций в процессе изучения биохимии // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 51–58. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626374

Рукопись получена: 18.10.2023 **Рукопись одобрена:** 29.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626374
Review Article

Possibilities of developing digital competencies in the study of biochemistry

Tatiana Yu. Kretser, Irina V. Volkhina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Modern society requires the adoption and use of digital programmes and technologies in all spheres of activity, including health care and education. Healthcare professionals need to adapt to the digital age in order to provide quality professional care. In order to develop digital competences in the process of studying biological chemistry, there is a need to add new additional knowledge, skills and abilities to the basic mandatory requirements, which causes the need for a special level of teacher training in this field, as well as the availability of modern technologies. This article considers possible ways and methods of incorporating digital technologies into the processes of lecturing, conducting laboratory and practical classes, selecting literature, performing independent work and controlling the knowledge obtained by students. Available digital tools and services for adapting students' learning in the discipline of "Biological Chemistry" within the framework of digital transformation are proposed. Thus, the use of digital technologies and special equipment in education changes the ways of learning, search, collection, analysis and transfer of educational, professional and scientific information, the nature of students' independent work, as well as the control of knowledge and skills.

Keywords: critical limb ischemia; hybrid interventions; multilevel lesions; infrainguinal reconstruction; revascularization; extended occlusions.

To cite this article

Kretser TYu, Volkhina IV. Possibilities of developing digital competencies in the study of biochemistry. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):51–58. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626374

Received: 18.10.2023 **Accepted:** 29.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

Общество на современном этапе развития требует внедрения и использования цифровых программ и технологий во всех сферах деятельности, включая здравоохранение и образование [3, 13, 28]. Цифровизация системы здравоохранения ставит новые задачи перед врачами, а следовательно, студентами и преподавателями медицинских вузов [22]. Медицинским работникам необходимо адаптироваться к цифровой эпохе, чтобы оказывать качественную профессиональную и этичную помощь [21, 26]. Цифровая трансформация оказывает огромное влияние на все дисциплины медицинских вузов. Для активного участия в текущем процессе цифровой трансформации врачам требуется всеобъемлющий запас знаний и компетенций о цифровых системах, программах, технологиях и инструментах [25]. Поэтому появляется необходимость включения плана развития цифровых компетенций в рабочие программы всех дисциплин медицинских вузов.

В настоящее время активно реализуется Федеральный проект «Кадры для цифровой экономики», являющийся составной частью национальной программы «Цифровая экономика Российской Федерации» *. Цифровая трансформация требует освоения новых профессиональных компетенций, которые необходимы для работы с цифровыми инструментами. Вычислительные технологии обработки больших данных, системы поддержки принятия решений и искусственного интеллекта, системы дистанционной коммуникации и мониторинга с каждым годом будут все сильнее закрепляться в медицинской и педагогической сферах. От преподавателей высшего образования требуется высокая степень компетентности в области цифровой педагогики, чтобы справиться с задачей обучения будущих специалистов [30].

Цифровые компетенции обеспечивают и охватывают все возможности, которые необходимы для использования и управления цифровыми программами, устройствами, приложениями и технологиями [19]. В этой связи становится актуальной разработка конкретных подходов к организации и проведению обучения с целью формирования цифровой компетентности специалистов [1]. Растущий спрос на квалифицированных специалистов вынуждает изменять образовательные программы, способствуя освоению современных компетенций, сформированных под запросы работодателей и с учетом потребностей цифровой экономики.

Образовательные инновации — это не статические цели, а постоянно развивающиеся процессы [17]. Методы и способы преподавания и обучения должны адаптироваться к реалиям современной жизни в соответствии с требованиями нового контекста [9, 29]. Система образования вынуждена непрерывно изменяться и улучшаться, поскольку от того, как развивается эта сфера, зависит в перспективе функционирование государства [1]. Появляются новые требования к будущим медицинским кадрам системы здравоохранения России. Формирование цифровых компетенций предполагает необходимость интеграции цифровых навыков в образовательные программы [10]. Внедрение информационно-коммуникационных технологий в сферу образования требует новых методов и способов преподавания [23].

Для развития цифровых компетенций в системе образования требуются определенный объем цифровых знаний учащихся, академические цели, доступность к технологиям и оборудованию, а также необходимый уровень подготовки преподавателей в этой области [7, 14].

Основные направления научно-исследовательских традиций и педагогической деятельности профессорско-преподавательского состава кафедры биологической химии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета формировались и изменялись на протяжении 90 лет [12].

Для развития цифровых компетенций у студентов по специальности «лечебное дело» в процессе изучения дисциплины «биологическая химия» появляется необходимость добавления к основным требованиям следующих знаний, умений и навыков использования:

- цифровых инструментов для поиска, анализа и синтеза информации (ЭБС Консультант студента studmedlib.ru, ЭМБ Консультант студента «консультант врача» studentlibrary.ru, ЭБС «Консультант врача» rosmedlib.ru, elibrary.ru, PubMed, Scopus);
- облачных сервисов для хранения и передачи информации (Яндекс.Диск, Google.Disk, iCloud Drive, Dropbox, Облако Mail.ru, Microsoft OneDrive);
- цифровых редакторов (Word, Paint, PowerPoint) и, дополнительно, специализированных редакторов (ChemDraw, JChemPaint, ISIS Draw, ChemSketch);
- образовательных платформ (Moodle, iSpring Learn, GetCourse, TWIGA CG, DOCCLUB, MED TRAIN, Высшая медицинская школа, Future Learn);
- технологий беспроводной связи (Discord, электронная почта, мобильная телефония, социальные сети), с помощью которых студенты могут получать информацию и задавать вопросы в процессе обучения;
- видеохостингов для визуализации биохимических процессов (YouTube, vimeo.com);
- технологий VR/AR для 3D-визуализации молекул, внутриклеточных процессов (AR VR Molecules Editor, InMind2, The Body VR, Nanome), создания виртуальных химических лабораторий (VR CHEMISTRY LAB, MEL CHEMISTRY VR, «Геномная инженерия», HoloLab Champions, StarBiochem);
- искусственного интеллекта для принятия врачебных решений (система постановки диагнозов на основе Big Data «Ростех», mosgorzdrav.ru, система MeDiCase);

* Утвержден Президиумом Правительственной комиссии по цифровому развитию, использованию информационных технологий для улучшения качества жизни и условий ведения предпринимательской деятельности, протокол от 28.05.2019 № 9.

- программ для онлайн-тестирования (Яндекс.Формы, УДОБА, Банк Тестов, OnlineTestPad, MyTestX);
- программ для статистического анализа полученных данных (STATA, Statistica, EpiInfo, WinPepi);
- вспомогательных интернет-ресурсов для оценки симптомов и возможных диагнозов с применением искусственного интеллекта и возможностью дистанционного консультирования со специалистом (MeDiCase, mosgorzdrav.ru);
- навыков совместной дистанционной работы в группах (Jamboard, Google Docs, Padlet, Miro, Trello)

Все лекции для студентов в процессе изучения предмета «биологическая химия» выкладываются в системе управления курсами Moodle и их материал представлен в формате PowerPoint. Учебно-методическое и информационное обеспечение включает, кроме традиционных учебников на бумажном носителе, использование электронных библиотек студентов, что повышает скорость поиска информации и доступность учебной, профессиональной и научной литературы. Глобальная сеть Интернет дает возможность посещать электронные хранилища данных, в которых содержатся миллионы электронных книг и статей на всех языках мира. Электронные научные библиотеки позволяют сделать более эффективным процесс поиска информации и обеспечить высокий уровень образования и научно-исследовательской работы [5]. К сожалению, у многих пользователей научных электронных источников возникают проблемы с получением полной информации, содержащейся в базах данных в результате платных услуг, предоставляемых некоторыми ресурсами.

Научные визуализации (иллюстрации, трехмерные модели, анимации, симуляции и т. д.) играют важную роль в обучении биохимии [2], особенно когда речь идет о явлениях, происходящих на субмикроскопических уровнях, за пределами уровня наблюдения без специального оборудования и без сопоставимых аналогов на макроскопическом уровне [27].

Видеохостинги — востребованные инновационные средства обучения в условиях мировой цифровизации образования [11]. YouTube превратился в растущий образовательный ресурс для студентов и преподавателей [24] и является самым популярным веб-сайтом для обмена видео, содержащего значительное количество медицинских видеороликов [31].

В процессе изучения студентами дисциплины «биологическая химия» анимация может использоваться для визуализации пространственной структуры таких сложных биополимеров, как белки и нуклеиновые кислоты; конформационных изменений молекулы как основы функционирования белка; конформационной перестройки молекул фермента под действием аллостерических эффекторов; процесса функционирования дыхательной цепи и биосинтеза аденозинтрифосфата; процессов репликации, транскрипции и трансляции, функционирования рибосомы; механизмов передачи гормонального сигнала; механизмов переноса веществ через мембраны; механизмов мышечного сокращения и расслабления.

Структурно-функциональные взаимосвязи биологических молекул являются основополагающими для изучения биохимии. Понимание трехмерной (3D) природы белков и визуализация химических связей, участвующих в фолдинге белка, имеют решающее значение для того, чтобы учащиеся могли представлять взаимодействия белок – лиганд и прогнозировать влияние мутаций на обмен веществ в организме. 3D-структуры многих белков теперь доступны в качестве учебных пособий, включая анимацию вращающихся белковых структур. Кроме того, онлайн-игра FoldIt использует принципы сворачивания белка, чтобы игроки могли понять и представить 3D-структуры белка [20].

Виртуальный лабораторный практикум позволяет выполнять лабораторные работы, требующие наличия сложного и дорогого оборудования (электрофорез, хроматография, изофокусирование, секвенирование) [4, 6].

Следует отметить, что технологии виртуальной реальности, несмотря на множество положительных факторов, пока еще достаточно дорогостоящие и малодоступные [15], поэтому в качестве более доступной альтернативы можно рассматривать 3D-анимацию.

Определенный интерес для дистанционного обучения может представлять и технология «аватар». Человек с мобильной камерой транслирует свои действия и выполняет эксперимент по команде обучающегося [8].

В настоящее время существует достаточно большое количество приложений, которые можно использовать в обучении (AR VR Molecules Editor, InMind2, The Body VR, Nanome, VR CHEMISTRY LAB, MEL CHEMISTRY VR, «Геномная инженерия», HoloLab Champions). К сожалению, предлагаемый ими контент мало соответствует содержанию учебной программы, однако существуют компании разработчики, готовые создавать необходимые инструменты и сервисы.

Познакомить студентов с интернетом медицинских вещей удобно, например, в блоке «Регуляция углеводного и липидного обменов». На практическом занятии студентам можно предложить сделать обзор современных гаджетов для больных сахарным диабетом, таких как многоразовая шприц-ручка, инъекционный порт, инсулиновая помпа, глюкометр, датчик глюкозы, трансмиттер, и мобильных приложений для взаимодействия с этими устройствами. На этом занятии также студенты могут выполнять лабораторную работу «Пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ)» с использованием портативного глюкометра.

Самостоятельная работа студентов объединяет подготовку к занятиям с помощью электронных библиотек, баз данных (studmedlib.ru, studentlibrary.ru, rosmedlib.ru, elibrary.ru, PubMed, Scopus) и различных образовательных платформ; подготовку докладов, мультимедийных

презентаций, видеоуроков, лонгридов, подкастов, интерактивных упражнений (PowerPoint, Articulate Rise, Tilda, Readymag, фабрика кроссвордов, Flippity).

Решение ситуационных задач и разбор кейсов можно использовать как непосредственно на занятии, так и в качестве самостоятельной внеаудиторной или проверочной работы. Процесс работы над задачами можно организовать с помощью сервисов для совместной дистанционной работы в группах (Jamboard, Google Docs, Padlet, Miro, Trello). Преподаватель выкладывает серию ситуационных заданий, например на доску Padlet [16]. Студентам предлагается решить эти задачи за определенное время. Преподаватель может отслеживать ход решения и давать комментарии. Затем подсчитывается количество правильно решенных каждым студентом задач и определяются победители. Внесение элемента конкуренции с получением награды повышает заинтересованность и мотивацию обучающихся. Правильность решения задачи студенты могут оценить самостоятельно с помощью сервисов поддержки принятия медицинских решений на основе искусственного интеллекта (система MeDiCase, mosgorzdrav.ru).

Интересным для студентов может быть способ представления ситуационной задачи в виде чат-бота или виртуального пациента, по аналогии с применяемыми для аккредитации врачей, но с более простыми алгоритмами [18].

Таким образом, знания, умение и владение цифровыми программами и технологиями являются необходимой и неотъемлемой частью всего учебного процесса изучения дисциплины «биологическая химия» для студентов по специальности «лечебное дело».

Использование цифровых программ и технологий в образовании изменяет содержание обучения, способы поиска, сбора, анализа и передачи учебной, профессиональной и научной информации, характер выполнения самостоятельной работы студентов, а также контроля получаемых знаний. Таким образом, возникает необходимость актуализации рабочих программ по дисциплинам в рамках цифровой трансформации современного общества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли одинаковый 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.

ADDITIONAL INFORMATION

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. Волкова И.А., Петрова В.С. Формирование цифровых компетенций в профессиональном образовании // Вестник НВГУ. 2019. № 1. С. 17–24. EDN: MYFAJE

2. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г., Наумова Н.Г. Методические материалы для самостоятельной работы студентов в виде схем и рисунков на кафедре биохимии. Материалы научно-методической конференции. В кн.: «Внутривузовская система управления качеством медицинского образования». Ижевск. 2008. С. 83–85. EDN: QLRLXL

3. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья: Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринируюшей диагностики нарушений здоровья. Санкт-Петербург: Коста, 2006. 432 с. EDN: QLOLLL

4. Гавронская Ю.Ю., Оксенчук В.В. Виртуальные лаборатории и виртуальный эксперимент в обучении химии // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2015. № 178. С. 178–183. EDN: VBUAQV

5. Голубева Е.А., Смагина М.В. Использование потенциала электронных библиотечных систем в образовательной деятельности вуза // Вестник Кемеровского государственного университета культуры и искусств. 2020. № 50. С. 211–218. EDN: MPTVCL doi: 10.317773/2078-1768-2020-50-211-218

6. Ерохин С.В. Технологии виртуальной реальности как инструмент повышения эффективности решений в системе образования // Ценности и смыслы. 2012. № 2(18). С. 50–63. EDN: PBSZCD

7. Зимина М.А., Карелина Н.Р., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю. Структура практических занятий по анатомии человека для иностранных студентов, обучающихся в СПбГПМУ на английском языке // Педиатр. 2022. Т. 13, № 3. С. 89–101. EDN: IJTJHK doi: 10.17816/PED13389-101

8. Катаев М.Ю. Информационные технологии аватар в образовании // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 10: Инновационная деятельность. 2016. № 4(23). С. 6–13. EDN: YFMHKB doi: 10.15688/jvolsu10.2016.4.1

9. Кожухарь В.Г., Скворцова М.Ю. Учебный процесс на кафедре гистологии и эмбриологии им. профессора А.Г. Кнорре: традиции, современность и перспективы // Медицина и организация здравоохранения. 2021. Т. 6, № 1. С. 26–34.

10. Кормилицына Т.В. Формирование цифровых компетенций и навыков в педагогическом образовании как современный

тренд // Гуманитарные науки и образование. 2021. Т. 12, № 1. С. 42–47. EDN: CQENRI doi: 10.51609/2079–3499_2021_12_01_42
11. Ли Ч., Хангельдиева И.Г. Видеохостинг как востребованное инновационное средство обучения в условиях мировой цифровизации образования // Вестник Московского университета. Серия 20: Педагогическое образование. 2022. № 1 С. 100–114. EDN: NVUAQL doi: 10.51314/2073-2635-2022-1-100-114
12. Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Батоцыренова Е.Г. Биохимия — живой источник новых мыслей в прошлом, настоящем и будущем (к 90-летнему юбилею кафедры биологической химии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета) // Педиатр. 2022. Т. 13, 6. С. 137–152. EDN: COHVDM doi: 10.17816/PED136137-152
13. Нестеренко З.В. Аксиологический компонент в цифровизации здравоохранения и медицины // Педиатр. 2022. Т. 13, № 3. С. 5–13. EDN: KNFEPT doi: 10.17816/PED1335-13
14. Приходько О.В. Особенности формирования цифровой компетентности студентов вуза // Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2020. Т. 9, № 1(30). С. 235–238. EDN: XKYHLB doi: 10.26140/anip-2020-0901-0055
15. Тарасенко Е.А., Эйгель М.Я. Виртуальная медицина: основные тенденции применения технологий дополненной и виртуальной реальности в здравоохранении // Врач и информационные технологии. 2021. № 2. С. 46–59. EDN: RETTTU doi: 10.25881/18110193_2021_2_46
16. Фрик О.В. О дидактических возможностях использования виртуальной доски Padlet в образовательном процессе вуза // Вестник Сибирского института бизнеса и информационных технологий. 2020. Т. 1, № 33. С. 15–19. EDN: MWDJOK doi: 10.24411/2225-8264-2020-10003
17. Чеснюкова Л.К., Купцова С.Н. Цифровые компетенции в образовании // Заметки ученого. 2021. № 10. С. 212–215. EDN: EJYMQJ
18. Юдаева Ю.А., Неволина В.В., Закирзянова З.Ф. Использование технологии «Виртуальный пациент» в медицинском образовании // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 2. С. 38. EDN: WMFXSC doi: 10.17513/spno.31596
19. Юсупова Д.А. Структура ИКТ-компетентности учителей. Рекомендации ЮНЕСКО/Франция, Париж. 2011. 95 с. // Вестник Казанского государственного университета культуры и искусств. 2014. № 3. С. 142–144. EDN: TDWVYP
20. Achterman R. Minds at play: using an online protein folding game, foldit, to support student learning about protein folding, structure, and the scientific process // J Microbiol Biol Educ. 2019. Vol. 20, N. 3. P. 20.03.63. Doi: 10.1128/jmbe.v20i3.1797
21. Aminu M., Phillips E., Kolanko C. The Role of digital competence in CME Uptake: A short communication // J Eur CME. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 2019436. doi: 10.1080/21614083.2021.2019436
22. Aulenkamp J., Mikuteit M., Löffle T., Schmidt J. Overview of digital health teaching courses in medical education in Germany in 2020. GMS // J Med Educ. 2021. Vol. 38, N. 4. P. Doc80. doi: 10.3205/zma001476
23. Cabero-Almenara J., Barroso-Osuna J., Gutiérrez-Castillo J.J., Palacios-Rodríguez A. The teaching digital competence of health sciences teachers. A study at Andalusian Universities (Spain) // Int J Environ Res Public Health. 2021. Vol. 18, N. 5. P. 2552. doi: 10.3390/ijerph18052552
24. Curran V., Simmons K., Matthews L., et al. YouTube as an educational resource in medical education: a scoping review // Med Sci Educ. 2020. Vol. 30, N. 4. P. 1775–1782. doi: 10.1007/s40670-020-01016-w
25. Foadi N., Varghese J. Digital competence — a key competence for todays and future physicians // J Eur CME. 2022. Vol. 11, N. 1. P. 2015200. doi: 10.1080/21614083.2021.2015200
26. Jarva E., Oikarinen A., Andersson J., Tuomikoski A.M., et al. Healthcare professionals' perceptions of digital health competence: A qualitative descriptive study // Nurs Open. 2022. Vol. 9, N. 2. P. 1379–1393. doi: 10.1002/nop2.1184
27. Jenkinson J. Molecular biology meets the learning sciences: visualizations in education and outreach // J Mol Biol. 2018. Vol. 430, N. 21. P. 4013–4027. doi: 10.1016/j.jmb.2018.08.020
28. Konttila J., Siira H., Kyngas H., Lahtinen M., et al. Healthcare professionals' competence in digitalisation: A systematic review // J Clin Nurs. 2019. Vol. 28, N. 5–6. P. 745–761. doi: 10.1111/jocn.14710
29. Pajari J., Sormunen M., Salminen L., Vauhkonen A., et al. The appearance of digital competence in the work of health sciences educators: A cross-sectional study // Comput Inform Nurs. 2022. Vol. 40, N. 9. P. 624–632. doi: CIN.0000000000000930
30. Ryhtä I., Elonen I., Saaranen T., Sormunen M. et al. Social and health care educators' perceptions of competence in digital pedagogy: A qualitative descriptive study // Nurse Educ Today. 2020. Vol. 92. P. 104521. doi: 10.1016/j.nedt.2020.104521
31. Selvi O., Tulgar S., Senturk O., et al. YouTube as an informational source for brachial plexus blocks: evaluation of content and educational value // Braz J Anesthesiol. 2019. Vol. 69, N. 2. P. 168–176. doi: 10.1016/j.bjan.2018.11.004

REFERENCES

1. Volkova IA, Petrova VS. Formation of digital competencies in professional education. *Vestnik NVGU*. 2019;(1):17–24. (In Russ.) EDN: MYFAJE
2. Volkhina IV, Butolin EG, Naumova NG. Methodical materials for independent work of students in the form of schemes and drawings at the Department of Biochemistry. In: Materials of scientific and methodical conference "Intra-university system of medical education quality management". Izhevsk. 2008. P. 83–85. (In Russ.) EDN: QLRLXL
3. Vorontsov IM, Shapovalov VV, Sherstyuk YM. Health. Creation and application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders: Experience of development and justification of application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders. St. Petersburg: Kosta; 2006. 432 p. (In Russ.) EDN: QLOLLL
4. Gavronskaya YY, Oksenchuk VV. Virtual laboratories and virtual experiment in chemistry learning. *Iizvestia: Herzen University Journal of Humanities & Sciences*. 2015;(178):178–183. (In Russ.) EDN: VBUAQV
5. Golubeva EA, Smagina MV. Using the potential of electronic library systems in the educational activities of universities. *Bulletin of Kemerovo State University of Culture and Art.* 2020;50:211–218. (In Russ.) EDN: MPTVCL doi: 10.317773/2078-1768-2020-50-211-218

6. Erokhin SV. Technologies of virtual reality as an instrument of increasing of efficiency of activity of decision making persons in the systems of professional education and sciences. *Tsennosti i Smysly*. 2012;2(18):50–63. (In Russ.) EDN: PBSZCD
7. Zimina MA, Karelina NR, Khisamutdinova AR, Artyukh LY. The structure of practical classes on human anatomy for foreign students studying at St. Petersburg State Pediatric Medical University in English. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):89–101. (In Russ.) EDN: IJTJHK doi: 10.17816/PED13389-101
8. Kataev MY. Avatar information technology in education. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 10: Innovatsionnaya deyatel'nost'*. 2016;4(23):6–13. (In Russ.) EDN: YFMHKB doi: 10.15688/jvolsu10.2016.4.1
9. Kozhuhar' VG, Skvorcova MYu. The educational process at the Department of Histology and Embryology named after Professor AG. Knorre: traditions, modernity and prospects. *Medicine and Health Care Organization*. 2021;6(1):26–34 (In Russ.)
10. Kormilitsyna TV. Formation of digital competencies and skills in teacher education as a modern trend. *The Humanities and Education*. 2021;12(1):42–47. (In Russ.) EDN: CQENRI doi: 10.51609/2079-3499_2021_12_01_42
11. Lee C, Khangeldieva IG. Videohosting as a demanded innovative tool of learning in the world digitalization of education. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 20: Pedagogicheskoe obrazovanie*. 2022;1:100–114. (In Russ.) EDN: NVUAQL doi: 10.51314/2073-2635-2022-1-100-114
12. Litvinenko LA, Ramenskaya NP, Batotsirenova EG. biochemistry is a living source of new ideas in the past, present and future (to the 90th anniversary of the department of biological chemistry St. Petersburg State Pediatric Medical University). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(6):137–152. (In Russ.) EDN: COHVDM doi: 10.17816/PED136137-152
13. Nesterenko ZV. The axiological component in the digitalization of health care and medicine. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):5–13. (In Russ.) EDN: KNFEPT doi: 10.17816/PED1335-13
14. Prikhodko OV. Features of formation of digital competence of university students. *Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology*. 2020;9(1)(30):235–238. (In Russ.) EDN: XKYHLB doi: 10.26140/anip-2020-0901-0055
15. Tarasenko EA, Eigel MJ. Virtual medicine: main trends of augmented and virtual reality technologies usage in healthcare. *Medical Doctor and Information Technologies.* 2021;(2):46–59. (In Russ.) EDN: RETTTU doi: 10.25881/18110193_2021_2_46
16. Frick O.V. about didactic possibilities of using padlet virtual board in the educational process of higher education institution. *Vestnik Sibirskogo Instituta Biznesa i Informatsionnykh Tekhnologii.* 2020;1(33):15–19. (In Russ.) EDN: MWDJOK doi: 10.24411/2225-8264-2020-10003
17. Chesniukova LK, Kuptsova SN. Digital competencies in education. *Zametki Uchenogo*. 2021;(10):212–215. (In Russ.) EDN: EJYMQJ
18. Yudaeva YA, Nevolina VV, Zakirzyanova ZF. Virtual patient as a form of simulation training in medical education. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya.* 2022;(2):38. (In Russ.) EDN: WMFXSC doi: 10.17513/spno.31596
19. Yusupova DA. Structure of ICT competence of teachers. UNESCO Recommendations/France, Paris. 2011. 95 p. *Vestnik Kazanskogo Gosudarstvennogo Universiteta Kultury i Iskusstv*. 2014;(3):142–144. (In Russ.) EDN: TDWVYP
20. Achterman R. Minds at play: using an online protein folding game, FoldIt, to support student learning about protein folding, structure, and the scientific process. *J Microbiol Biol Educ*. 2019;20(3):20.03.63. doi: 10.1128/jmbe.v20i3.1797
21. Aminu M, Phillips E, Kolanko C. The role of digital competence in CME uptake: A short communication. *J Eur CME*. 2021;11(1):2019436. doi: 10.1080/21614083.2021.2019436
22. Aulenkamp J, Mikuteit M, Löffle T, Schmidt J. Overview of digital health teaching courses in medical education in Germany in 2020. GMS. *J Med Educ*. 2021;38(4): Doc80. doi: 10.3205/zma001476
23. Cabero-Almenara J, Barroso-Osuna J, Gutiérrez-Castillo JJ, Palacios-Rodríguez A. The teaching digital competence of health sciences teachers. A study at Andalusian Universities (Spain). *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2552. doi: 10.3390/ijerph18052552
24. Curran V, Simmons K, Matthews L, et al. YouTube as an educational resource in medical education: a scoping review. *Med Sci Educ*. 2020;30(4):1775–1782. doi: 10.1007/s40670-020-01016-w
25. Foadi N, Varghese J. Digital competence — A key competence for todays and future physicians. *J Eur CME*. 2022;11(1):2015200. doi: 10.1080/21614083.2021.2015200
26. Jarva E, Oikarinen A, Andersson J, Tuomikoski AM, et al. Healthcare professionals' perceptions of digital health competence: A qualitative descriptive study. *Nurs Open*. 2022;9(2):1379–1393. doi: 10.1002/nop2.1184
27. Jenkinson J. Molecular biology meets the learning sciences: visualizations in education and outreach. *J Mol Biol*. 2018;430(21):4013–4027. doi: 10.1016/j.jmb.2018.08.020
28. Konttila J, Siira H, Kyngas H, Lahtinen M, et al. Healthcare professionals' competence in digitalisation: A systematic review. *J Clin Nurs*. 2019;28(5–6):745–761. doi: 10.1111/jocn.14710
29. Pajari J, Sormunen M, Salminen L, Vauhkonen A, et al. The appearance of digital competence in the work of health sciences educators: A cross-sectional study. *Comput Inform Nurs*. 2022;40(9):624–632. doi: CIN.0000000000000930
30. Ryhtä I, Elonen I, Saaranen T, Sormunen M, et al. Social and health care educators' perceptions of competence in digital pedagogy: A qualitative descriptive study. *Nurse Educ Today.* 2020;92:104521. doi: 10.1016/j.nedt.2020.104521
31. Selvi O, Tulgar S, Senturk O, et al. YouTube as an informational source for brachial plexus blocks: evaluation of content and educational value. *Braz J Anesthesiol*. 2019;69(2):168–176. doi: 10.1016/j.bjan.2018.11.004

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Юрьевна Крецер, канд. хим. наук, доцент, кафедра биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8713-9704; eLibrary SPIN: 4456-3891; e-mail: tkropotova@mail.ru

AUTHORS' INFO

Tatiana Yu. Kretser, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8713-9704; eLibrary SPIN: 4456-3891; e-mail: tkropotova@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

***Ирина Витальевна Вольхина,** канд. биол. наук,
доцент, кафедра биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2;
ORCID: 0000-0001-6481-3383; eLibrary SPIN: 8435-7481;
e-mail: volchinaiv@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Irina V. Volkhina,** MD, PhD, Associate Professor,
Department of Biological Chemistry,
St. Petersburg State Pediatric Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation;
address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia;
ORCID: 0000-0001-6481-3383; eLibrary SPIN: 8435-7481;
e-mail: volchinaiv@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626396
Обзорная статья

Механизмы метастазирования солидных опухолей в головной мозг

С.С. Скляр [1], Б.И. Сафаров [1], А.П. Трашков [2], Е.Ю. Зорина [3], А.М. Конова [3], В.С. Кушнирова [1], К.К. Куканов [1], А.С. Нечаева [1], В.Е. Олюшин [1], К.А. Самочерных [1], А.Г. Васильев [4], А.В. Васильева [4]

[1] Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;
[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Разработка и внедрение в клиническую практику инновационных методов лечения пациентов со злокачественными опухолями за последние два десятилетия несомненно привели к значительному увеличению выживаемости, что не подразумевает под собой «излечение», а тот факт, что все больше больных будут доживать до стадии метастазирования в центральную нервную систему. Получаемые данные при проведении диагностической магнитно-резонансной томографии в последние годы указывают на тенденцию к увеличению количества случаев вторичного поражения головного мозга у пациентов с различной онкопатологией. Метастазирование в центральную нервную систему является актуальной проблемой в виду того, что годичная выживаемость даже при проведении специфической противоопухолевой терапии остается весьма низкой и составляет лишь 20 %. Изучение механизмов метастазирования в центральную нервную систему служит ключевым фактором в разработке новых эффективных подходов к лечению пациентов с данной патологией и, как следствие, приведет к улучшению прогноза заболевания у данной группы больных. Благодаря проведенному анализу научной литературы по данному вопросу мы сформировали и изложили современное представление о процессах, происходящих при вторичном поражении головного мозга. Особое внимание уделено органотропизму, механизмам ускользания метастатических клеток от иммунной системы центральной нервной системы и взаимодействию с нервными клетками, а также особенностям внеклеточного матрикса вторичного очага. Представлены перспективные разрабатываемые методики лечения.

Ключевые слова: метастазы; злокачественные опухоли; головной мозг; рак молочной железы; рак легкого.

Как цитировать

Скляр С.С., Сафаров Б.И., Трашков А.П., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Кушнирова В.С., Куканов К.К., Нечаева А.С., Олюшин В.Е., Самочерных К.А., Васильев А.Г., Васильева А.В. Механизмы метастазирования солидных опухолей в головной мозг // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 59–69. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626396

Рукопись получена: 11.10.2023 **Рукопись одобрена:** 27.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626396
Review Article

Solid tumors' metastasis mechanisms into the brain

Sofia S. Sklyar [1], Boris I. Safarov [1], Alexandr P. Trashkov [2], Ekaterina Yu. Zorina [3], Aleksandra M. Konova [3], Victoria S. Kushnirova [1], Konstantin K. Kukanov [1], Anastasiia S. Nechaeva [1], Viktor E. Olyushin [1], Konstantin A. Samochernykh [1], Andrei G. Vasiliev [4], Anna V. Vasilieva [4]

[1] Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
[2] National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;
[3] Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
[4] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The engineering and introduction into clinical practice of innovative methods of therapy patients with malignant tumors over the past two decades has certainly led to a significant increase in survival, which does not imply a "cure", but the fact that more and more patients will live to the stage of metastasis to the central nervous system. The data obtained during diagnostic magnetic resonance imaging in recent years indicates a tendency to increase the number of cases of secondary brain damage in patients with various oncopathologies. Metastasis in the central nervous system is an actual problem due to the fact that the annual survival rate remains very low even with specific antitumor therapy (20 %). The study of the mechanisms of metastasis in the central nervous system is a key factor in the development of new effective approaches to the treatment of patients with this pathology, and, as a result, will lead to an improvement in the prognosis in this group of patients. Due to the analysis of the scientific literature on this issue, we have formulated and presented a modern understanding of the processes occurring in secondary brain damage. Special attention is devoted to organotropism, the mechanism of escape of metastatic cells from the immune system of the central nervous system and interaction with nerve cells, as well as the features of the extracellular matrix of the metastasis. Promising treatment methods being developed are presented.

Keywords: metastasis; malignant tumors; brain; breast cancer; lung cancer.

To cite this article
Sklyar SS, Safarov BI, Trashkov AP, Zorina EYu, Konova AM, Kushnirova VS, Kukanov KK, Nechaeva AS, Olyushin VE, Samochernykh KA, Vasiliev AG, Vasilieva AV. Solid tumors' metastasis mechanisms into the brain. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):59–69. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626396

Received: 11.10.2023 **Accepted:** 27.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

По данным научных исследований последних лет до 20 % пациентов со злокачественными опухолями имеют метастатическое поражение головного мозга (ГМ) [3, 21, 32]. Однако фактически эта цифра представляется значительно большей, поскольку данный показатель соответствует тем клиническим случаям, когда проводится противоопухолевое лечение. Стоит отметить, что не при всех онкологических заболеваниях рекомендуется выполнение рутинного диагностического исследования ГМ. Результаты аутопсийных исследований продемонстрировали более высокую частоту случаев метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС) у пациентов с различными злокачественными опухолями (до 40 %) [24, 36].

Хотя при любой злокачественной опухоли принципиально возможно метастазирование в ГМ, наиболее характерно вторичное поражение ЦНС при раке легкого (РЛ, 20–56 % пациентов), раке молочной железы (РМЖ, 5–20 %) и меланоме (7–16 %) [3, 4, 30]. Стоит отметить, что вышеуказанные новообразования занимают лидирующие позиции по заболеваемости онкологической патологией во всем мире. В последние годы также регистрируется увеличение количества случаев метастазирования в ГМ при почечно-клеточном раке и колоректальном раке.

На сегодняшний день уже установлено, что молекулярный подтип первичной опухоли влияет на развитие метастазов в ГМ. Женщины с базальноподобным (тройной негативный) или HER2-позитивным (с повышенной экспрессией эпидермального фактора роста-2) РМЖ имеют более высокий риск возникновения метастазов в ГМ, чем пациентки с люминальными подтипами опухоли [20]. Среди злокачественных новообразований легкого наиболее высокой частотой вторичного поражения ЦНС отличается немелкоклеточный рак (НМРЛ) с транслокацией ALK (киназа анапластической лимфомы) [35]. Метастазирование в ГМ характерно для меланомы с наличием мутации в гене *BRAF* (серин/треониновая протеинкиназа B-raf), опухоли без данной аберрации редко поражают ЦНС. Очевидно, что эти данные невероятно важны в определении тактики лечения пациентов с метастазированием в ГМ.

Благодаря новым подходам к лечению больных онкопатологией показатели общей выживаемости увеличиваются, что, в свою очередь, создает предпосылки к тому, что все больше больных будут «доживать» до стадии метастазирования в ЦНС. Данный факт диктует необходимость активного изучения механизмов вторичного поражения ЦНС с целью разработки эффективных методов профилактики и терапии.

Наше представление о механизмах метастазирования в ЦНС значительно расширилось благодаря проведенным исследованиям за последние десятилетия. Очевидно, что особое значение в понимании процесса вторичного поражения ГМ имеет органотропизм. Если бы процесс диссеминирования опухолевых клеток происходил случайно, то в печени с фенестрированным синусоидальным эндотелием, получающей значительный приток венозной крови, всегда бы выявлялись метастатические очаги, в то время как ГМ, отличающийся наличием высокоизбирательного пропускного гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), оставался бы интактным. Однако у ряда пациентов диагностируются метастазы в головном мозге даже при отсутствии вторичного поражения печени [8, 22]. Это позволило сформировать представление, что метастазирование в головной мозг не является случайным процессом, данный механизм детермирован особенностями первичной опухоли.

Метастазирование в ГМ происходит гематогенным путем (см. рисунок, А, В). ЦНС отличается плотной и развитой сетью капилляров. Считается, что адгезия циркулирующих опухолевых клеток возникает на стыке серого и белого вещества ГМ и в зоне разделения капилляров, где кровоток относительно медленнее по сравнению со средним значением. Уменьшению скорости кровотока в этой зоне способствует и большой размер опухолевых клеток (до 20 мкм), что в совокупности дает больше времени для миграции через ГЭБ в паренхиму мозга [9, 14].

Благодаря специфическому взаимодействию между эндотелием сосудов ГМ и циркулирующими опухолевыми клетками запускаются процессы адгезии последних. Показано, что повышенная экспрессия мембранной гликозилтрансферазы ST6GALNAC5 и экспрессия интегринов αvβ3 и β1 опухолевыми клетками способствует прикреплению к эндотелию [7, 14]. Главная преграда для проникновения циркулирующих метастатических опухолей в ГМ — это ГЭБ. На сегодняшний день еще остается до конца неясным механизм преодоления данного барьера. Однако недавно проведенные исследования позволили несколько прояснить этот вопрос. Было обнаружено, что опухолевые клетки РМЖ экспрессируют в кровоток везикулы и экзосомы, обогащенные микроРНК-105, мишенью для которого служит зонула окклюдин-1, каскадный белок ГЭБ [40] (см. рисунок, В). В другом исследовании отмечено, что опухолевые клетки продуцируют в большом количестве фермент катепсин-S, приводящий к протеолизу соединений, расположенных между эндотелиальными клетками ГЭБ [3, 27]. В результате происходит разрушение плотных контактов ГЭБ, что способствует миграции циркулирующих клеток в паренхиму ГМ. Участие катепсина в проникновении в паренхиму ГМ было подтверждено в экспериментальном исследовании. Уменьшение концентрации катепсина в первичном опухолевом очаге привело к значительному уменьшению случаев метастазирования в ГМ [27]. На экспериментальной модели показано, что экзосомы, нацеленные на ГМ, избирательно поглощались именно эндотелиальными клетками ГЭБ, таким образом везикулы, экспрессируемые опухолевыми клетками, проявляют органоспецифичность [3].

После того как опухолевые клетки попадают в паренхиму ГМ, часть их погибает, в то время как другие

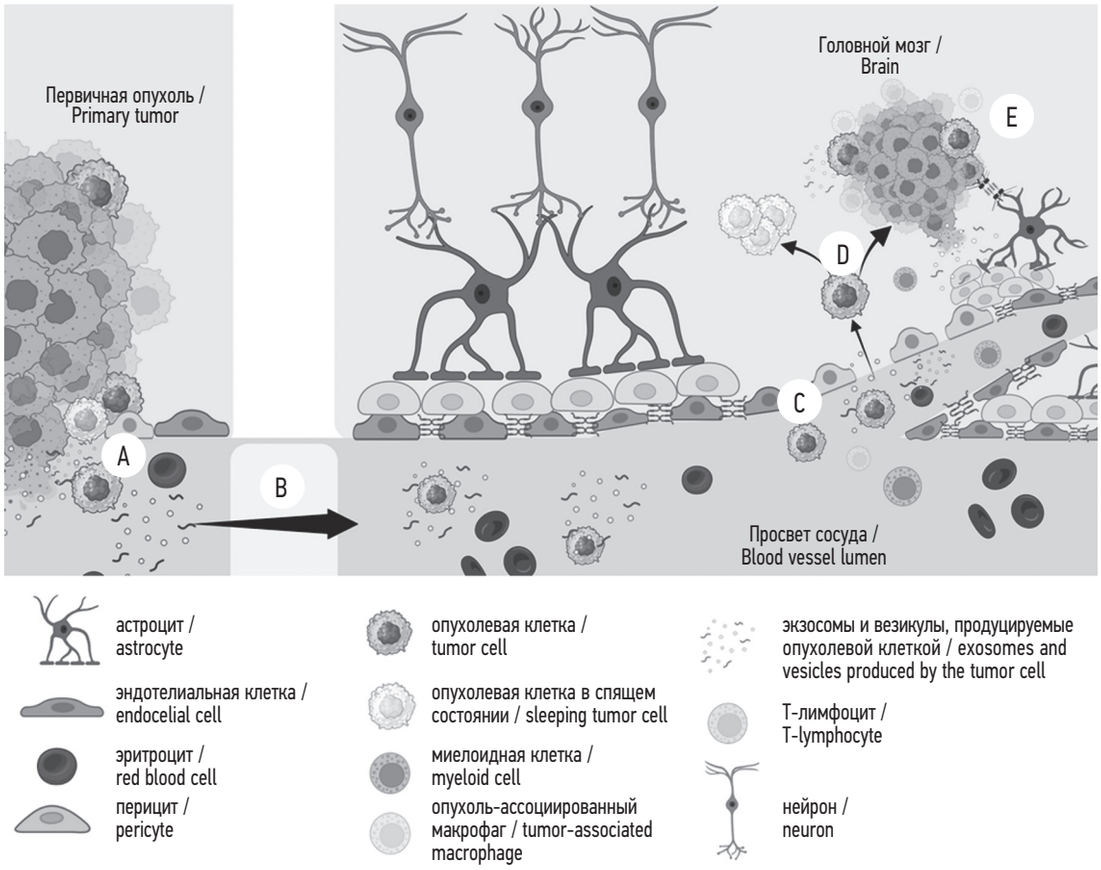


Рисунок. Механизм метастазирования в головной мозг. A — опухолевые клетки из первичного очага отбираются в соответствии с подходящим фенотипом для метастазирования в головной мозг и попадают в кровоток. Опухолевые клетки в кровоток могут выделять везикулы и экзосомы с различными микро-РНК и ферментами; B — с током крови метастатические опухолевые клетки попадают в головной мозг; C — экзосомы и везикулы, экспрессируемые опухолевыми клетками, воздействуют на каскадные белки гематоэнцефалического барьера, разрушая их; D — попадая в паренхиму головного мозга, метастатические опухолевые клетки могут переходить в состояние покоя или сразу проходят стадию адаптации (посредством приобретения новых мутаций) и образуют вторичный очаг; E — опухолевые клетки образуют щелевидные контакты с астроцитами для обеспечения переноса метаболитов и продуцируют цитокины для привлечения миелоидных клеток, которые дифференцируются также под влияем опухоли в опухоль-ассоциированных макрофагов

Figure. Mechanism of metastasis into brain. A — Tumor cells from the primary tumor site are selected in accordance with phenotype suitable for metastasis into brain and get into blood-flow. Tumor cells are capable of emitting vesicles and exosomes with various micro-RNA and enzymes into blood-flow; B — with blood-flow metastatic tumor cells find their way into the brain; C — exosomes and vesicles expressed by the tumor cells affect and destroy cascade hematoencephalic barrier; D — having permeated into brain parenchyma, metastatic tumor cells may either transform into sleeping state or undergo adaptation stage right away (by means of new mutations) and form a secondary tumor site; E — tumor cells constitute slit-like contacts with astrocytes for transition of metabolites and produce cytokines attracting myeloid cells that also differentiate under the influence of the tumor-associated macrophages

могут длительное время находится в «спящем» режиме (состояние покоя), приобретая свойства стволовых клеток за счет экспрессии транскрипционных факторов SOX2 и SOX9 [17] (см. рисунок, D). Благодаря данным белкам происходит ингибирование сигнального пути Wnt, регулирующего дифференцировку клеток, что также обеспечивает уклонение от иммунного ответа. По некоторым данным состояние покоя может длиться годами или даже десятилетиями [3, 29]. Ключевые факторы, определяющие вероятность «рестарта» клеток опухоли, в настоящее время точно не установлены. Существует предположение, что везикулы, экспрессируемые основным опухолевым или экстракраниальными вторичными очагами, могут «пробуждать дремлющие клетки» [37]. Однако остается неизвестным, что является стимулом к «рестарту» клеток опухоли в ГМ, когда прогрессирование заболевания происходит только в ЦНС.

Формирование метастатического очага в ГМ — сложный и многокомпонентный процесс, сопряженный с адаптацией опухолевых клеток и взаимодействием с микросредой ЦНС. Даже на стадии микрометастазирования запускаются нейровоспалительные реакции, регулируемые астроцитами, микроглией и иммунными клетками [3]. Благодаря проведенным исследованиям установлено, что активированные астроциты поддерживают и способствуют росту метастатических очагов. На модели лабораторных

животных было продемонстрировано, что метастазы продуцируют протокадерин 7, который участвует в формировании щелевидных соединений, состоящих из коннексина 43, между опухолевыми клетками и астроцитами [10] (см. рисунок, Е). Через данные каналы метастатические клетки активируют астроциты для продукции таких цитокинов, как фактор некроза опухоли и интерферон-α, что поддерживает рост новообразования и химиорезистентность. Активированные астроциты также экспрессируют в опухолевое окружение везикулы с микроРНК-19a, мишенью для которого является *PTEN* (гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме 10) [39]. PTEN — ген, кодирующий одноименный белок и играющий важную роль в супрессии опухолевого роста. Везикулы с микроРНК-19a поглощаются клетками метастатического очага, что приводит к подавлению регуляции *PTEN*. Активированные астроциты в ответ на присутствие «инородных» клеток продуцируют провоспалительные цитокины (CCL2, интерлейкины 1β и 6) и хемокины (интерферон-α и фактор некроза опухоли), тем самым стимулируя рост и обеспечивая резистентность метастатического очага к внешним факторам [26].

На сегодняшний день уже установлена значительная роль астроцитов в инвазии опухолевых клеток. Данные глиальные клетки усиливают передачу сигналов EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в опухолях, что в конечном итоге приводит к повышенной экспрессии S100A4 (кальций связывающий белок) промотора подвижности клеток [3]. На экспериментальной модели было показано, что введение в паренхиму мозга клеток меланомы с астроцитами привело к более быстрому росту метастатического очага, чем в случае, когда имплантировали только опухолевые клетки [26].

Иммунная система также активно вовлекается в опухолевый процесс. На сегодняшний день доктрина, что ГМ является иммунологически привилегированной системой, разрушена. Резидентные макрофаги ЦНС и микроглия блокируются посредством повышенной экспрессии метастазами нейротрофина-3 [16]. Неоспорим тот факт, что активированные Т-лимфоциты могут проникать в паренхиму ГМ и инфильтрировать очаги метастазирования [2, 37]. Исследование биопсийного материала установило, что наибольшее количество $CD3^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов было обнаружено в метастазах в ГМ при почечно-клеточном раке и меланоме, наименьшее — при РЛ, РМЖ и колоректальном раке [3, 12]. По данным некоторых авторов, повышенная инфильтрация Т-лимфоцитами является благоприятным прогностическим маркером, в то время как другие исследователи отрицают данный факт [3, 37, 38]. Было установлено, что при РЛ, по сравнению с первичной опухолью, метастазы в ГМ отличаются меньшей инфильтрацией активированными иммунными клетками, стоит также отметить, что экспрессия ингибиторов контрольных точек, в частности PD1 (белок запрограммированной клеточной гибели 1) и PD-L1 (лиганд к белку запрограммированной клеточной гибели), также снижена [12, 18, 34]. На сегодняшний день уже установлено, что опухоли ГМ, в том числе метастазы, создают вокруг себя среду, ингибирующую активированную иммунную систему. Слабая инфильтрация Т-лимфоцитами может быть обусловлена присутствием иммунносупрессивных клеток и перепрограммированием макрофагов. В процессе колонизации метастического очага в ЦНС опухолевые клетки и активированные астроциты продуцируют CCL2, являющийся лигандом для MDC (миелоидные клетки) [26, 37] (см. рисунок, Е). Попадая в микроокружение опухоли, MDC фенотипируются в опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ). Ингибирование иммунного ответа ОАМ происходит посредством нескольких механизмов. На сегодняшний день уже известно, что эти клетки экспрессируют на своей поверхности ингибиторы контрольных точек PD-L1 (лиганд PD-1) и галектин 9 (лиганд TIM3). Помимо этого, ОАМ экспрессируют в микроокружение молекулы-ферменты (IDO, аргиназу, оксид азота и др.), разрушающие питательные вещества Т-лимфоцитов, что приводит к их истощению и дальнейшему апоптозу [1, 15].

Центральная нервная система — это уникальная среда в организме человека, и чтобы в ней «выжить» метастатическим клеткам необходимо сформировать адаптивную под них микросреду. Проведенные исследования уже показали, что внеклеточные компоненты микроокружения способствуют росту метастаза. Преимущественно вторичные опухолевые очаги локализуются вблизи базальной мембраны сосудов ГМ, поэтому внеклеточный матрикс (ВКМ) имеет в своем составе большое количество гликопротеинов. На сегодняшний день уже доказано, что высокая экспрессия коллагенов, протеогликанов и белков, связывающих гиалуроновую кислоту в опухоли, является неблагоприятным прогнозом при РЛ [31, 37]. Важно отметить, что на опухолевых клетках имеется большое количество рецепторов к компонентам ВКМ, что указывает на двустороннее взаимодействие между ними. В одном исследовании показано, что наличие одного из таких рецепторов, HHMR (гиалуронат-опосредованный рецептор подвижности), коррелирует с метастазированием РЛ и колонизацией в ГМ [31]. Фермент катепсин-S, разрушающий ГЭБ, и металлопротеиназы способствуют миграции опухолевых клеток в паренхиме ГМ посредством разрушения межклеточных соединений [27]. Важно отметить, что ограничение проникновения активированных клеток иммунной системы может быть опосредовано присутствием в ВКМ тенацина С [13]. Стоит отметить, что опухолевые клетки экспрессируют в большом количестве VEGF (сосудистый фактор роста), что приводит к формированию новых патологических сосудов [2, 27] (см. рисунок, Е). В целом, метастатические очаги модифицируют ГЭБ в гемато-опухолевый барьер, который отличается аномальными молекулярными каналами проникновения различных веществ, выраженной экспрессией VEGF, сдвигами в субпопуляции перицитов, потерей поляризации

аквапориновых каналов и изменением содержания эфлюксных переносчиков [2].

Предложенная еще в 1889 г. теория локально-специфического метастазирования «семя и почва», где под «семенем» подразумевается метастатическая клетка, а «почва» — органическое микроокружение, благоприятствующее росту вторичного опухолевого очага, подтверждена в каждой проведенной фундаментальной работе по изучению метастатических очагов в ЦНС. На сегодняшний день уже сформировалось понимание, что процесс метастазирования в ЦНС является сложным и многогранным процессом, дальнейшее изучение которого может поспособствовать формированию новых подходов к профилактике и лечению пациентов.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В настоящее время разрабатывается множество новых стратегий лечения пациентов со вторичным поражением ЦНС. Учитывая, что основной преградой для лекарств является ГЭБ, изучаются и тестируются новые терапевтические агенты, отличающиеся повышенной проницаемостью и накоплением в паренхиме ГМ. Препарат осимертиниб, ингибитор тирозинкиназ III поколения, уже входящий в стандарты лечения пациентов с НМРЛ, показал высокий уровень проникновения и накопления в метастатических очагах в ГМ по сравнению с препаратами этой же группы I поколения и соединениями на основе платины и, как следствие, высокую частоту ответа (80 %) и длительный локальный контроль (более 18 мес.) [28]. Еще одним примером является ингибитор ALK II поколения церитиниб, который также назначается при НМРЛ и отличается повышенным проникновением через ГЭБ. Предварительные клинические испытания показали высокую частоту ответов (84 %) и хорошие показатели выживаемости (более 10 мес.) [23].

Опухолевое микроокружение — наиболее исследуемый объект в онкологии. Учитывая гетерогенность и изменчивость опухолевых клеток, модуляция микросреды метастаза является перспективным направлением. Стратегии, ориентированные на опухолевое микроокружение, включают воздействие на колонизацию и рост метастического очага через экспрессию и функционирование VEGF, MMP (металлопротеиназы) и различных интегринов. Кроме того, исследуются новые механизмы влияния на микроокружение опухоли, включая ингибирование астроцитов через блокаду эстрогена для уменьшения образования метастазов в ГМ при тройном негативном РМЖ [25].

Тераностика является наиболее развивающимся направлением в медицине, объединяющим диагностические и терапевтические возможности в рамках единой системы, уже предоставляют перспективные направления в лечении пациентов с метастатическим поражением ЦНС. На экспериментальной модели показано, что соединение полупроводниковых нанокристалов с ингибирующей РНК к молекулам внеклеточного матрикса (в частности, к MMP9) приводит не только к регулированию проницаемости ГЭБ, но и к ингибированию инвазии в паренхиме головного мозга [6].

Открытие и изучение щелевидных каналов между астроцитом и метастатической клеткой уже переходит из области фундаментальных исследований в доклинические и клинические. Известны биодоступные модуляторы этих каналов — меклофенамат и тонаберсат. Данные препараты разрывают паракринную петлю между глиальными клетками и опухолевыми, тем самым нарушая пролиферацию и рост метастаза [10]. В ближайшее время ожидаются результаты клинических исследований.

В современной научной литературе все больше встречается доказательств о значительном потенциале иммунотерапии для пациентов с метастатическим поражением ГМ. В частности, эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на CTLA-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов-4), а именно препарат ипилимумаб, на PD-1 — пембролизумаб и ниволумаб, а также анти-PD-L1 — атезолизумаб, уже оценена у пациентов со вторичным поражением ЦНС при меланоме и РЛ [5]. Применение ипилимумаба в качестве монотерапии при метастазах меланомы в ГМ привело к контролю заболевания у 10 % пациентов, получающих дексаметазон, и у 25 %, не принимающих глюкокортикостероиды [19]. Назначение пембролизумаба оказалось эффективным для 33 % пациентов с поражением ЦНС при НМРЛ и для 22 % — при меланоме с устойчивым и продолжительным контролем (в некоторых случаях более 1 года) [11]. Комбинация ипилимумаба и ниволумаба продемонстрировала еще более высокую частоту объективного ответа при метастазах в ГМ — до 66 %. Общая выживаемость в этих исследованиях составила 81,5 % через 1 год и около 70 % через 2 года, по сравнению со средним показателем общей выживаемости в 4–5 мес. у пациентов с меланомой при метастазах в ГМ в эпоху до иммунотерапии [3, 11, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни пациентов со злокачественными солидными новообразованиями задает острую необходимость в формировании новых методов терапии пациентов со вторичным поражением ГМ. В каждом новом фундаментальном исследовании убедительно демонстрируется, что формирование метастаза в ЦНС является сложным и разнонаправленным процессом, требующим особого многокомпонентного подхода к лечению. Несомненно, хирургическое лечение не утратит своей значимости, особенно в случае выраженного неврологического дефицита, вызванного масс-эффектом. Однако факт, что онкологический процесс является системным, диктует необходимость создавать препараты для таргетного

воздействия на молекулярном уровне на процессы формирования и роста метастатических очагов. По мере того, как результаты научных работ и сделанные открытия будут переходить из области фундаментальной науки в доклинические и клинические исследования прогноз для пациентов со вторичным поражением ГМ будет улучшаться.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами».

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made the same equal contribution to the development of the concept, 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 performed within the framework of the state assignment No. 123021000128-4 "Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain neoplasms and recurrent meningiomas".

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заморина С.А., Раев М.Б., Храмцов П.В. Иммунология. Миелоидные супрессорные клетки: учеб. пособие. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет. 2019. 90 с.

2. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., и др. Гематоэнцефалический барьер: особенности изменений структурно-функциональной организации у пациентов с глиобластомой // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 99–108. EDN: OIIFLS doi: 10.17816/PED13249-60

3. Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C., et al. Brain metastases // Nat Rev Dis Primers. 2019. Vol. 5, N. 1. P. 5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y

4. Berghoff A.S., Schur S., Fureder L., et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers // ESMO Open. 2016. Vol. 1, N. 2. P. e000024. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000024

5. Berghoff A.S., Venur V.A., Preusser M., Ahluwalia M.S. Immune checkpoint inhibitors in brain metastases: from biology to treatment // Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016. Vol. 35. P. e116–122. doi: 10.1200/EDBK_100005

6. Bonoiu A., Mahajan S.D., Ye L., et al. MMP-9 gene silencing by a quantum dot-siRNA nanoplex delivery to maintain the integrity of the blood brain barrier // Brain Res. 2009. Vol. 1282. P. 142–155. doi: 10.1016/j.brainres.2009.05.047

7. Bos P., Zhang X., Nadal C., et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain // Nature. 2009. Vol. 459, N. 7249. P. 1005–1010. doi: 10.1038/nature08021

8. Budczies J., von Winterfeld M., Klauschen F., et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers // Oncotarget. 2015. Vol. 6, N. 1. P. 570–583. doi: 10.18632/oncotarget.2677

9. Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites // Nat Rev Cancer. 2022. Vol. 2, N. 8. P. 563–572. doi: 10.1038/nrc865

10. Chen Q., Boire A., Jin X., et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer // Nature. 2016. Vol. 533, N. 7604. P. 493–498. doi: 10.1038/nature18268

11. Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A., et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17, N. 7. P. 976–983. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5

12. Harter P.N., Bernatz S., Scholz A., et al. Distribution and prognostic relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-1/PD-L1 immune checkpoints in human brain metastases // Oncotarget. 2015. Vol. 6, N. 38. P. 40836–40849. doi: 10.18632/oncotarget.5696

13. Huang J.Y., Cheng Y.J., Lin Y.P., et al. Extracellular matrix of glioblastoma inhibits polarization and transmigration of T cells: The role of tenascin-C in immune suppression // J Immunol. 2010. Vol. 185, N. 3. P. 1450–1459. doi: 10.4049/jimmunol.0901352

14. Kienast Y., Baumgarten L., Fuhrmann M., et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation // Nat Med. 2010. Vol. 16, N. 1. P. 116–122. doi: 10.1038/nm.2072

15. Leo A.D., Ugolini A., Veglia F. Myeloid Cells in Glioblastoma Microenvironment // Cells. 2021. Vol. 10, N. 1. P. 18. doi: 10.3390/cells10010018

16. Louie E., Chen X.F., Coomes A., et al. Neurotrophin-3 modulates breast cancer cells and the microenvironment to promote the growth of breast cancer brain metastasis // Oncogene. 2013. Vol. 32, N. 35. P. 4064–4077. doi: 10.1038/onc.2012.417

17. Malladi S., Macalinao D.G., Jin X., et al. Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT // Cell. 2016. Vol. 165, N. 1. P. 45–60. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.025

18. Mansfield A.S., Ren H., Sutor S., et al. Contraction of T cell richness in lung cancer brain metastases // Sci Rep. 2018. Vol. 8, N. 1. P. 2171. doi: 10.1038/s41598-018-20622-8

19. Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O., et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13, N. 5. P. 459–465. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70090-6

20. Martin A.M., Cagney D.N., Catalano P.J., et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study // JAMA Oncol. 2017. Vol. 3, N. 8. P. 1069–1077. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0001

21. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases // Curr Oncol Rep. 2012. Vol. 14, N. 1. P. 48–54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y

22. Obenauf A.C., Massagué J. Surviving at a distance: organ-specific metastasis // Trends Cancer. 2015. Vol. 1, N. 1. P. 76–91. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.009
23. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer // N Engl J Med. 2017. Vol. 377, N. 9. P. 829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795
24. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer // Adv Neurol. 1978. Vol. 19. P. 579–592.
25. Sartorius C.A., Hanna C.T., Gril B., et al. Estrogen promotes the brain metastatic colonization of triple negative breast cancer cells via an astrocyte-mediated paracrine mechanism // Oncogene. 2016. Vol. 35, N. 22. P. 2881–2892. doi: 10.1038/onc.2015.353
26. Schwartz H., Blacher E., Amer M., et al. Incipient melanoma brain metastases instigate astrogliosis and neuroinflammation // Cancer Res. 2016. Vol. 76, N. 15. P. 4359–4371. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0485
27. Sevenich L., Bowman R.L., Mason S.D., et al. Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S // Nat Cell Biol. 2014. Vol. 16, N. 9. P. 876–888. doi: 10.1038/ncb3011
28. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // N Engl J Med. 2018. Vol. 378, N. 2. P. 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137
29. Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field // Nat Rev Cancer. 2014. Vol. 14, N. 9. P. 611–622. doi: 10.1038/nrc3793
30. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K., et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. Vol. 77, N. 3. P. 655–661. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
31. Stevens L.E., Cheung W.K.C., Adua S.J., et al. Extra-cellular matrix receptor expression in subtypes of lung adenocarcinoma potentiates outgrowth of micrometastases // Cancer Res. 2017. Vol. 77, N. 8. P. 1905–1917. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1978
32. Tabouret E., Chinot O., Metellus P., et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview // Anticancer Res. 2012. Vol. 32, N. 11. P. 4655–4662.
33. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A., et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain // N Engl J Med. 2018. Vol. 379, N. 8. P. 722–730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453
34. Teglasi V., Reiniger L., Fabian K., et al. Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis // Neuro Oncol. 2017. Vol. 19, N. 8. P. 1058–1067. doi: 10.1093/neuonc/now309
35. Toyokawa G., Seto T., Takenoyama M., Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? // Cancer Metastasis Rev. 2015. Vol. 34, N. 4. P. 797–805. doi: 10.1007/s10555-015-9592-y
36. Tsukada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study // Cancer. 1983. Vol. 52, N. 12. P. 2349–2354. doi: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2349::aid-cncr2820521231>3.0.co;2-b
37. Yuzhalin A.E., Yu.D. Brain Metastasis Organotropism // Cold Spring Harb Perspect Med. 2020. Vol. 10, N. 5. P. a037242. doi: 10.1101/cshperspect.a037242
38. Zakaria R., Platt-Higgins A., Rathi N., et al. T-cell densities in brain metastases are associated with patient survival times and diffusion tensor MRI changes // Cancer Res. 2018. Vol. 78, N. 3. P. 610–616. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17–1720
39. Zhang L., Zhang S., Yao J., et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth // Nature. 2015. Vol. 527, N. 7576. P. 100–104. doi: 10 .1038/nature15376
40. Zhou W., Fong M.Y., Min Y., et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis // Cancer Cell. 2014. Vol. 25, N. 4. P. 501–515. doi: 10.1016/j.ccr.2014.03.007

REFERENCES

1. Zamorina SA, Raev MB, Khramtsov PV. Immunology. Myeloid suppressor cells: textbook. Perm: Perm State University, 2019. 90 p. (In Russ.)
2. Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, et al. Blood-brain barrier: peculiarities of structural and functional organization in patients with glioblastoma. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):99–108. EDN: OIIFLS doi: 10.17816/PED13249-60
3. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y
4. Berghoff AS, Schur S, Fureder L, et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000024. doi: 10.1136/esmoopen-2015–000024
5. Berghoff AS, Venur VA, Preusser M, Ahluwalia MS. Immune checkpoint inhibitors in brain metastases: from biology to treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35: e116–122. doi: 10.1200/EDBK_100005
6. Bonoiu A, Mahajan SD, Ye L, et al. MMP-9 gene silencing by a quantum dot-siRNA nanoplex delivery to maintain the integrity of the blood brain barrier. *Brain Res*. 2009;1282:142–155. doi: 10.1016/j.brainres.2009.05.047
7. Bos P, Zhang X, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature*. 2009;459(7249):1005–1010. doi: 10.1038/nature08021
8. Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F, et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget*. 2015;6(1):570–583. doi: 10.18632/oncotarget.2677
9. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2022;2(8):563–572. doi: 10.1038/nrc865
10. Chen Q, Boire A, Jin X, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature*. 2016;533(7604):493–498. doi: 10.1038/nature18268
11. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):976–983. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5
12. Harter PN, Bernatz S, Scholz A, et al. Distribution and prognostic relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-1/PD-L1 immune checkpoints in human brain metastases. *Oncotarget*. 2015;6(38):40836–40849. doi: 10.18632/oncotarget.5696

13. Huang JY, Cheng YJ, Lin YP, et al. Extracellular matrix of glioblastoma inhibits polarization and transmigration of T cells: The role of tenascin-C in immune suppression. *J Immunol*. 2010;185(3):1450–1459. doi: 10.4049/jimmunol.0901352
14. Kienast Y, Baumgarten L, Fuhrmann M, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med*. 2010;16(1):116–122. doi: 10.1038/nm.2072
15. Leo AD, Ugolini A, Veglia F. Myeloid cells in glioblastoma microenvironment. *Cells*. 2021;10(1):18. doi: 10.3390/cells10010018
16. Louie E, Chen XF, Coomes A, et al. Neurotrophin-3 modulates breast cancer cells and the microenvironment to promote the growth of breast cancer brain metastasis. *Oncogene*. 2013;32(35):4064–4077. doi: 10.1038/onc.2012.417
17. Malladi S, Macalinao DG, Jin X, et al. Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT. *Cell*. 2016;165(1):45–60. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.025
18. Mansfield AS, Ren H, Sutor S, et al. Contraction of T cell richness in lung cancer brain metastases. *Sci Rep.* 2018;8(1):2171. doi: 10.1038/s41598-018-20622-8
19. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):459–465. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70090-6
20. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1069–1077. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0001
21. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48–54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y
22. Obenauf AC, Massagué J. Surviving at a distance: organ-specific metastasis. *Trends Cancer*. 2015;1(1):76–91. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.009
23. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795
24. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579–592.
25. Sartorius CA, Hanna CT, Gril B, et al. Estrogen promotes the brain metastatic colonization of triple negative breast cancer cells via an astrocyte-mediated paracrine mechanism. *Oncogene*. 2016;35(22):2881–2892. doi: 10.1038/onc.2015.353
26. Schwartz H, Blacher E, Amer M, et al. Incipient melanoma brain metastases instigate astrogliosis and neuroinflammation. *Cancer Res*. 2016;76(15):4359–4371. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0485
27. Sevenich L, Bowman RL, Mason SD, et al. Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S. *Nat Cell Biol*. 2014;16(9):876–888. doi: 10.1038/ncb3011
28. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR- mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137
29. Sosa MS, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(9):611–622. doi: 10.1038/nrc3793
30. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):655–661. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
31. Stevens LE, Cheung WKC, Adua SJ, et al. Extra-cellular matrix receptor expression in subtypes of lung adenocarcinoma potentiates outgrowth of micrometastases. *Cancer Res*. 2017;77(8):1905–1917. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1978
32. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res*. 2012;32(11):4655–4662.
33. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722–730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453
34. Teglasi V, Reiniger L, Fabian K, et al. Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis. *Neuro Oncol*. 2017;19(8):1058–1067. doi: 10.1093/neuonc/now309
35. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(4):797–805. doi: 10.1007/s10555-015-9592-y
36. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983;52(12):2349–2354. doi: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2349::aid-cncr2820521231>3.0.co;2-b
37. Yuzhalin AE, YuD. Brain Metastasis Organotropism. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(5):a037242. doi: 10.1101/cshperspect.a037242
38. Zakaria R, Platt-Higgins A, Rathi N, et al. T-cell densities in brain metastases are associated with patient survival times and diffusion tensor MRI changes. *Cancer Res*. 2018;78(3):610–616. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1720
39. Zhang L, Zhang S, Yao J, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature*. 2015;527(7576):100–104. doi: 10.1038/nature15376
40. Zhou W, Fong MY, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell*. 2014;25(4):501–515. doi: 10.1016/j.ccr.2014.03.007

ОБ АВТОРАХ

***Софья Сергеевна Скляр,** канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; адрес: Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12;
ORCID: 0000-0002-3284-9688; eLibrary SPIN: 4679-3548;
e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Sofia S. Sklyar,** MD, PhD, Senior Researcher of Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre; address: 12 Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia;
ORCID: 0000-0002-3284-9688; eLibrary SPIN: 4679-3548;
e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Бобир Ибрагимович Сафаров, канд. мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 4, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2369-7424; e-mail: safarovbob@mail.ru

Александр Петрович Трашков, канд. мед. наук, руководитель ресурсного центра нейрокогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Екатерина Юрьевна Зорина, канд. мед. наук, врач-онколог отделения хирургических методов лечения онкологических пациентов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5928-9625; eLibrary SPIN: 3132-7676; e-mail: bryk74@mail.ru

Александра Михайловна Конова, врач-онколог отделения хирургических методов лечения онкологических пациентов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-7104-8447; e-mail: alex79696@mail.ru

Виктория Сергеевна Кушнирова, врач-нейрохирург, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0480-0884; eLibrary SPIN: 9105-5852; e-mail: victoria.kushnirova@mail.ru

Константин Константинович Куканов, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1123-8271; eLibrary SPIN: 8938-0675; e-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Анастасия Сергеевна Нечаева, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9898-5925; eLibrary SPIN: 2935-0745; e-mail: nastja-nechaeva00@mail.ru

Виктор Емельянович Олюшин, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9960-081X; e-mail: fed_56@mail.ru

AUTHORS' INFO

Bobir I. Safarov, MD, PhD, Head of 4th Department Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2369-7424; e-mail: safarovbob@mail.ru

Alexandr P. Trashkov, MD, PhD, Head of the Neurocognitive Research Resource Center, National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Ekaterina Yu. Zorina, MD, PhD, oncologist of Department of Surgical Methods of Treatment of Patients with a Cancer, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5928-9625; eLibrary SPIN: 3132-7676; e-mail: bryk74@mail.ru

Aleksandra M. Konova, oncologist of Department of Surgical Methods of Treatment of Patients with a Cancer, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-7104-8447; e-mail: alex79696@mail.ru

Victoria S. Kushnirova, neurosurgeon, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0480-0884; eLibrary SPIN: 9105-5852; e-mail: victoria.kushnirova@mail.ru

Konstantin K. Kukanov, MD, PhD, Senior Researcher of Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1123-8271; eLibrary SPIN: 8938-0675; e-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Anastasiia S. Nechaeva, Junior Researcher of Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9898-5925; eLibrary SPIN: 2935-0745; e-mail: nastja-nechaeva00@mail.ru

Victor E. Olyushin, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Scientific officer Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9960-081X; e-mail: fed_56@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626396

ОБ АВТОРАХ

Константин Александрович Самочерных, д-р мед. наук, профессор РАН, директор, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0350-0249; Researcher ID: AAS-7689-2020; Scopus ID: 24280115200; eLibrary SPIN: 4188-9657; Author ID: 552872; e-mail: samochernykh_ka@almazovcentre.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии 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

Анна Валентиновна Васильева, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

AUTHORS' INFO

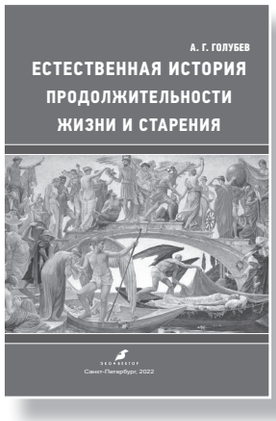
Konstantin A. Samochernykh, Dr. Sci. (Medicine), professor, Director, Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0350-0249; Researcher ID: AAS-7689-2020; Scopus ID: 24280115200; eLibrary SPIN: 4188-9657; Author ID: 552872; e-mail: samochernykh_ka@almazovcentre.ru

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology Department, St. 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

Anna V. Vasilieva, Assistant of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; a-bondarenko@yandex.ru

ЭКО • ВЕКТОР

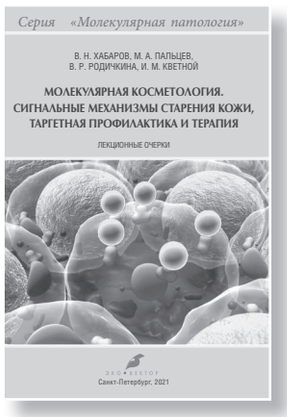
Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



А. Г. Голубев

Естественная история продолжительности жизни и старения (2022)

Это третье издание книги, названной в первом издании 2008 года «Биология продолжительности жизни и старения». Новое название лучше соответствует результатам радикальной переработки с учетом прогресса в биологии за последнее десятилетие. Но в основе все равно лежит курс лекций для магистров по специальности «Общественное здравоохранение», который читался на биолого-почвенном факультете Санкт-Петербургского университета. Слушатели имели разные базовые биологические или медицинские специальности. Медикам надо было напоминать основы биохимии в соответствующем ракурсе, биохимиков — знакомить с болезнями пожилого возраста; тем и другим показывать особенности физиологии нейронов, важные для развития возрастных неврологических расстройств, и т. д. Без данных о молекулярных основах экспрессии генов и клеточной дифференцировки и пролиферации невозможно понимать, например, значение теломер в старении. Исследования принципов перераспределения ресурсов организма с анаболизма и размножения на самосохранение, которые сохранились в эволюции от одноклеточных до человека, идут параллельно с расшифровкой механизмов регуляции генов, от которых зависят эти балансы. Говорить о патогенезе возрастных умственных нарушений невозможно без учета особенностей формирования третичной структуры белков, важных для образования амилоидных фибрилл. Особое внимание уделяется количественным аспектам: не только «что и как», но и «сколько и почем», не просто «больше» или «меньше», но насколько это так. Ключевые положения иллюстрированы более чем сотней рисунков и схем. Издание нацелено на то, чтобы читатель мог ориентироваться в море текущей информации по геронтологии, избегая как скоропалительных выводов и спекуляций, так и неадекватности самым последним достижениям биологии, не отраженным в традиционных учебных курсах. Оно может быть полезным для читателей практического любого уровня подготовки, не только биологам и медикам. Поскольку акцент сделан не на описании частных проявлений старения, а на их основах, это — не справочник по геронтологии, а скорее путеводитель по общей биологии в геронтологическом аспекте.



В. Н. Хабаров, М. А. Пальцев, В. Р. Родичкина, И. М. Кветной

Молекулярная косметология. Сигнальные механизмы старения кожи, таргетная профилактика и терапия (2021)

Монография посвящена инновационному научно-практическому направлению современной биомедицины — молекулярной косметологии, целями которой являются изучение и разработка молекулярно-клеточных подходов для поддержания структурно-функциональной организации кожи в здоровом и эстетически красивом состоянии на протяжении всей жизни человека. В издании проанализированы современные представления о том, что именно разработка и применение различных дерматокосметологических препаратов и процедур, основанных на молекулярном изучении роли биологически активных сигнальных молекул, синтезируемых клетками кожи, открывает новые многообещающие перспективы для продления периода «красивого долголетия». Книга иллюстрирована информативными микрофотографиями и рисунками. Монография может быть адресована широкому кругу врачей — дерматологам, косметологам, эндокринологам, биохимикам, патологам, а также исследователям — биологам и студентам медицинских и биологических специальностей.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626401
Обзорная статья

Связь функционального состояния вестибулярной системы человека с когнитивными функциями

В.Л. Ефимова, И.П. Волкова

Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Статья является обзором научных исследований о влиянии вестибулярной системы на когнитивные функции человека. Вестибулярный аппарат достаточно хорошо изучен. Исследования последних десятилетий с использованием методов функциональной томографии показали, что он имеет обширные связи с подкорковыми и корковыми структурами мозга, которые обеспечивают когнитивную деятельность. Выдвигаются гипотезы, что проведение и обработка мозгом биоэлектрических импульсов, которые регистрирует вестибулярный аппарат, создает необходимый фон для протекания всех когнитивных процессов. Вестибулярный аппарат имеет связи с лимбической системой, гиппокампом, стриатумом и неокортексом. Поэтому вестибулярные дисфункции могут снижать способность к обучению, стать причиной нарушений внимания, памяти, исполнительных функций, вызывать дезориентацию, влиять на уровень стресса. Актуальным направлением исследований является изучение влияния вестибулярной сенсорной реактивности на способность детей к обучению. Это влияние долгое время недооценивалось, так как было принято считать, что двигательное и когнитивное развитие происходят независимо друг от друга. Механизмы, связывающие вестибулярные дисфункции с когнитивными нарушениями, пока изучены недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования, которые оценят возможное влияние вестибулярных дисфункций на внимание, память, речь. Такие исследования уже проводятся. Их результаты наиболее актуальны для пациентов с нейродегенеративными расстройствами и для детей с особенностями развития.

Ключевые слова: вестибулярная система; вестибулярная реактивность; когнитивные функции; память; внимание; исполнительные функции; стресс.

Как цитировать

Ефимова В.Л., Волкова И.П. Связь функционального состояния вестибулярной системы человека с когнитивными функциями // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 71–78. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626401

Рукопись получена: 11.10.2023 **Рукопись одобрена:** 23.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626401
Review Article

Vestibular system and human cognitive functions

Victoria L. Efimova, Irina P. Volkova

Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article is a review of scientific research on the influence of the vestibular system on human cognitive functions. The vestibular apparatus is well studied. Research in recent decades using functional tomography techniques has shown that it has extensive connections with the subcortical and cortical structures of the brain that provide cognitive activity. Hypotheses are put forward that the conduction and processing of bioelectric impulses by the brain, which are recorded by the vestibular apparatus, creates the necessary background for the course of all cognitive processes. The vestibular apparatus has connections with the limbic system, hippocampus, striatum and neocortex. Therefore, vestibular dysfunctions can reduce the ability to learn, cause impaired attention, memory, executive functions, cause disorientation, and affect stress levels. An urgent area of research is the study of the influence of vestibular sensory reactivity on children's learning ability. This influence has long been underestimated, since it was generally assumed that motor and cognitive development occur independently of each other. The mechanisms linking vestibular dysfunction with cognitive impairment have not yet been sufficiently studied. Further studies are needed to assess the possible impact of vestibular dysfunctions on attention, memory, and speech. Such studies are already underway. Their results are most relevant for patients with neurodegenerative disorders and for children with special needs.

Keywords: vestibular system; vestibular reactivity; cognition; memory; attention; executive functions; stress.

To cite this article

Efimova VL, Volkova IP. Vestibular system and human cognitive functions. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):71–78. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626401

Received: 11.10.2023 **Accepted:** 23.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия опубликованы результаты экспериментальных исследований, которые демонстрируют, что вестибулярная система в большей степени влияет на когнитивные функции человека, чем было принято считать ранее.

Благодаря обширным центральным связям вестибулярная система человека не только вызывает рефлексы. В результате связей вестибулярной системы с лимбической системой, гиппокампом, стриатумом и неокортексом вестибулярные дисфункции могут оказывать влияние на уровень стресса, память, исполнительные функции, способность к обучению, внимание, осознание своего тела, социализацию, способность к мысленной ротации объектов, мысленному представлению трехмерного пространства, качество сна и др. [1, 12, 13].

Пациенты с вестибулярными расстройствами могут демонстрировать долгосрочный дефицит в различных когнитивных областях [7]. Механизмы, связывающие вестибулярную систему с когнитивными функциями, пока недостаточно хорошо изучены, хотя и выявлены определенные нейробиологические корреляты. Требуются дополнительные диагностические инструменты для выявления лиц, подверженных риску когнитивных нарушений. Необходимы также дальнейшие исследования, чтобы определить, могут ли вестибулярные тренинги улучшить когнитивные функции.

Исследования влияния вестибулярной стимуляции на когнитивные способности человека обычно проводятся при наличии у испытуемых вестибулярных нарушений (устанавливается с помощью инструментальной диагностики), в условиях микрогравитации в космосе, при воздействии на вестибулярный аппарат, временно изменяющем его функционирование (гальваническая стимуляция, калорические пробы и др.). Чаще всего исследования с участием здоровых добровольцев относятся к сфере космической медицины. Исследования состояния вестибулярной функции у детей пока немногочисленны. Это связано с тем, что детей труднее обследовать и они редко жалуются на вестибулярные симптомы, такие как головокружение и дезориентация.

ВЕСТИБУЛЯРНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ

В последние десятилетия было установлено, что вестибулярные дисфункции встречаются у детей достаточно часто. Ранее предполагалось, что они выявляются только у детей с нарушениями слуха.

В настоящее время вестибулярные нарушения также диагностируются у детей с недоношенностью, цитомегаловирусом, легкими сотрясениями мозга, хроническими отитами, врожденной кривошеей, подростковым идиопатическим сколиозом, детским церебральным параличом, синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, аутизмом, трудностями в обучении в школе.

В отличие от взрослых, у детей, которые имеют вестибулярные дисфункции с момента рождения или с младенчества, наблюдается прогрессирующая задержка развития. Сложности в диагностике создает то, что маленькие дети не могут описать свои симптомы вестибулярных нарушений: они только избегают определенных движений или плачут. Поэтому для обследования детей важны инструментальные методы диагностики [5, 8, 10, 19, 27].

Периферические или центральные вестибулярные нарушения у детей могут приводить к задержкам в развитии моторики и постурального контроля, нестабильности взгляда, когнитивным нарушениям. Методы диагностики и реабилитации для взрослых пациентов с вестибулярной симптоматикой достаточно хорошо разработаны, но не все они применимы к детям. Возможно, потребуется модифицировать эти методы с учетом специфических проблем с поведением и двигательной активностью детей. Исследователям следует разработать технологию, позволяющую выполнять вестибулярные упражнения увлекательным, функциональным и эффективным способом [20].

Появляются исследования, демонстрирующие, что дети с вестибулярными дисфункциями испытывают те же трудности при выполнении когнитивных задач, что и взрослые с вестибулярными нарушениями. В исследовании [14] участвовали 13 детей (средний возраст 10,5 лет) с вестибулярными нарушениями и 60 детей контрольной группы. Участники эксперимента выполняли нейропсихологические тесты, включающие задания на зрительно-пространственную рабочую память, избирательное зрительное внимание, мысленное вращение объектов и ориентацию в пространстве. Дети с вестибулярным дефицитом демонстрировали те же когнитивные трудности, что и взрослые пациенты с вестибулярными нарушениями как в задачах, связанных с динамическими когнитивными процессами, создающих более высокую нагрузку на внимание, так и в задачах, требующих статических когнитивных процессов.

ВЕСТИБУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Основной вывод этих недавних исследований заключается в том, что вестибулярная дисфункция, возможно, любого типа, может привести к когнитивным нарушениям, и это особенно актуально для пожилых людей. Есть данные, подтверждающие гипотезу, что вестибулярная дисфункция может быть фактором риска развития деменции [22].

ВЕСТИБУЛЯРНАЯ СИСТЕМА И ПАМЯТЬ

За последние два десятилетия накопились данные, демонстрирующие, что вестибулярная система имеет обширные связи с областями мозга, вовлеченными

в пространственную память, такими как гиппокамп. Она также тесно взаимодействует с областями, связанными с произвольным контролем моторики, такими как стриатум в базальных ганглиях. В свою очередь взаимодействие между стриатумом и гиппокампом является важным для обработки мозгом воспоминаний. Данные, касающиеся этих связей и их влияния на когнитивные функции, имеют важное значение для понимания и лечения болезней Альцгеймера, Паркинсона и других неврологических расстройств [23].

В работе [11] описана оценка влияния вестибулярной стимуляции на пространственную оперативную память взрослых участников эксперимента с вестибулярными нарушениями. Были обследованы 263 пациента с односторонним или двусторонним хроническим вестибулярным дефицитом до и после вестибулярного тренинга. Полученные данные сравнили с показателями 834 добровольцев, из них 430 здоровых людей, 403 пациента с хроническими вестибулярными нарушениями, которые не участвовали в вестибулярном тренинге. У всех пациентов с вестибулярными нарушениями выявлено значимое улучшение оперативной пространственной памяти после вестибулярного тренинга.

Исследователи связывают вестибулярные дисфункции с нарушением зрительной кратковременной памяти. Однако остается неясным, возникает ли это нарушение как прямой результат вестибулярной дисфункции или является следствием сопутствующих изменений настроения, уровня усталости, нарушений сна.

Совпадение и взаимозависимость этих сопутствующих симптомов оценивали у 101 пациента с диагностированными вестибулярными нарушениями в работе [21]. Более 50 % тестируемых показали снижение зрительно-пространственной кратковременной памяти, 60 и 37 % превысили пороговые значения по шкале тревоги и депрессии соответственно, 70 % превысили пороговые значения по шкале проявлений усталости, 44 % сообщили о дневной сонливости, и у 78 % показатель выше порогового значения по индексу качества сна.

Высокая степень совпадения этих симптомов дает основание сделать вывод о существовании вестибулярного когнитивно-аффективного синдрома. Статистическая обработка полученных данных показала, что ухудшение памяти было в большей степени связано именно с вестибулярной дисфункцией. С точки зрения реабилитации подразумевается, что если вестибулярное расстройство будет успешно вылечено, то и проблемы с памятью тоже исчезнут.

Связь между вестибулярными нарушениями и пространственной памятью, а также возможность улучшения памяти благодаря восстановлению нормального функционирования вестибулярной системы показана и на животных моделях. Асимметрия сенсорной реактивности вестибулярного аппарата после односторонней вестибулярной нейроэктомии у крыс привела к нарушениям нейпластичности в гиппокампе [9]. Эти результаты подчеркивают решающую роль симметричной вестибулярной информации в пространственной памяти и способствуют лучшему пониманию когнитивных расстройств, наблюдаемых у пациентов с вестибулярными нарушениями.

Недавние исследования с использованием магнитно-резонансной томографии показывают, что у людей с двусторонним поражением вестибулярного аппарата наблюдается атрофия гиппокампа, которая коррелирует со степенью нарушения пространственной памяти. Эти результаты согласуются с результатами исследований на животных. Таким образом, люди с вестибулярными расстройствами, вероятно, будут испытывать когнитивные трудности, которые не обязательно связаны с головокружением. Поэтому такие трудности могут возникать даже у пациентов, которые в остальном хорошо компенсированы. Возможно, поэтому люди с вестибулярным дефицитом часто страдают депрессией и тревожными расстройствами [24].

Магнитно-резонансные томографические исследования указывают на прямую связь между размером гиппокампа, навигацией в пространстве и пространственной памятью. Кроме того, эти данные показали, что впервые продемонстрированная на людях пространственная навигация критически зависит от сохранной вестибулярной функции, даже когда они неподвижны, например без какой-либо фактической вестибулярной или соматосенсорной стимуляции [3].

В индийском исследовании показано, что вестибулярная стимуляция с помощью обычных качелей снизила предэкзаменационный стресс, улучшила вербальную и пространственную память у студентов колледжа [15]. В исследовании участвовали 240 здоровых студентов колледжа в возрасте 18–24 лет. Участники были случайным образом распределены на четыре группы — экспериментальные, которые получали вестибулярную стимуляцию (юноши и девушки), и контрольные группы (юноши и девушки), без стимуляции. Вестибулярную стимуляцию проводили, предлагая участникам раскачиваться на качелях в комфортном режиме. Для оценки когнитивных функций использовались тесты на пространственную и вербальную память.

Исходные показатели пространственной и вербальной памяти в начале исследования значимо не различались между группами. Показатели вербальной памяти были снижены, вероятно из-за стресса, связанного с предстоящим экзаменом. Значимое улучшение пространственной памяти после вестибулярной стимуляции наблюдалось у юношей, но не у девушек. Значимое улучшение показателей вербальной памяти — как у юношей, так и у девушек, получавших вестибулярную стимуляцию.

ВЕСТИБУЛЯРНАЯ СИСТЕМА И ЭМОЦИИ

Вестибулярная система имеет широко распространенные связи в центральной нервной системе. В частности, есть сообщения об активации глубоких лимбических

областей после вестибулярной стимуляции [17, 18, 26]. Функционирование этих областей достаточно трудно модулировать у человека. Судя по предварительным данным, вестибулярная стимуляция влияет на настроение и аффективную обработку событий.

Исследователи задались вопросом, участвует ли вестибулярная система также в мотивации и реакции на вознаграждение [2]. Эволюционные теории предполагают, что зрительно-вестибулярный конфликт может играть определенную роль в предотвращении взаимодействия с объектами, которые ранее вызывали реакцию отвращения. Этот конфликт прекрасно выполняет роль предупреждающего сигнала, который вырабатывается в результате тактильного контакта с нейротоксинами или их проглатывания. Таким образом, первый вопрос заключался в том, изменяет ли вестибулярная стимуляция чувствительность к вознаграждению. Во-вторых, авторы исследования стремились оценить, по-разному ли распределяется внимание в пространстве при воздействии высоко мотивирующих стимулов и модулируется ли это взаимодействие вестибулярной системой в дальнейшем.

У 30 здоровых участников изучали изменение мотивации в результате гальванической стимуляции вестибулярного аппарата. Выявлено, что снижение чувствительности к вознаграждениям было связано с изменением функционирования вестибулярной системы в результате стимуляции — ранее предпочитаемые объекты стали казаться им менее привлекательными. Авторы считают, что гальваническая стимуляция вестибулярного аппарата может быть безопасным и многообещающим способом лечения пациентов с различными видами зависимостей.

Тревожность — одно из наиболее частых проявлений у пациентов с вестибулярными расстройствами. Показано, что тревога, стресс, обсессивные и депрессивные расстройства могут быть как причинами эпизодических и хронических вестибулярных симптомов, так и вторичными последствиями вестибулярных расстройств [26].

Исследования с участием пациентов с психическими расстройствами и пациентов с вестибулярными нарушениями показывают высокую степень сочетаемости вестибулярных дисфункций и психиатрических симптомов. Показано благотворное влияние вестибулярной стимуляции на состояние пациентов с психическими расстройствами. Вестибулярное воздействие может изменять настроение и влиять на аффективную сферу [16].

В последние годы появились сообщения, что вестибулярная стимуляция эффективна для снятия стресса и, возможно, для улучшения эмоционального состояния пациентов. Лимбическая система в первую очередь участвует в регуляции эмоций. Учитывая обширные связи между вестибулярной и лимбической системами, вполне вероятно, что методы вестибулярной стимуляции могут быть полезны для воздействия на эмоции [17].

Показано, что слабая или умеренная вестибулярная стимуляция (с помощью гальванических токов или использования качелей) может оказывать благотворное воздействие на стресс и настроение у здоровых взрослых, а также способствовать улучшению качества сна у людей и грызунов [4].

ОГРАНИЧЕННОСТЬ КОГНИТИВНЫХ РЕСУРСОВ

Хотя когнитивные трудности людей с вестибулярными нарушениями уже хорошо документированы, природа этих трудностей и причина высокой вариативности результатов исследования когнитивных способностей не до конца ясны. Есть гипотеза об ограниченном количестве когнитивных ресурсов, которые могут быть выделены на выполнение когнитивных задач на этапах компенсации вестибулярных расстройств. Этот основной механизм ограничения внимания может приводить к различным профилям компенсации у пациентов с когнитивной дисфункцией или без нее, в зависимости от стадии компенсации.

Предлагаются меры для оценки гипотезы о когнитивно-вестибулярной компенсации [16].

Несмотря на растущее количество доказательств связи вестибулярных дисфункций с когнитивными нарушениями, вестибулярные дисфункции у детей изучены недостаточно. Вероятно, причина в том, что у детей часто отсутствуют жалобы на головокружение и дезориентацию, которые являются показанием для обследования вестибулярной системы инструментальными методами. Кроме того, некоторые виды инструментальной диагностики вестибулярной функции сложно использовать при обследовании детей из-за того, что они вызывают неприятные ощущения [25, 27].

Тем не менее опубликованные исследования показывают, что к числу детей с вестибулярными дисфункциями ежегодно добавляются сотни тысяч младенцев. Поскольку в этом возрасте формируется стабильность взгляда, которая зависит от вестибулярной системы, эти дисфункции могут снижать способность ребенка к обучению. В частности, в результате вестибулярной гипореактивности может возникать недостаточность вестибулоглазного рефлекса, что в свою очередь будет мешать овладению чтением. Вестибулярные дефициты выявляются у детей с различными когнитивными нарушениями. Показано, что специальные упражнения помогают нормализовать сенсорную реактивность вестибулярного аппарата [6, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральная часть вестибулярного анализатора имеет необычную анатомию, что позволяет выдвигать гипотезы о возможности влияния вестибулярной стимуляции на когнитивные функции человека. Вероятно, вестибулярные ощущения обеспечивают постоянный фон для всех видов активности человека, так как мы живем в условиях гравитации. Вестибулярная система может быть

точкой терапевтического вмешательства для пациентов с когнитивными расстройствами и детей с нарушениями развития. Влияние вестибулярной стимуляции на когнитивные функции человека является перспективной, но малоизученной темой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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. Bigelow R.T., Agrawal Y. Vestibular involvement in cognition: visuospatial ability, attention, executive function, and memory // J Vestib Res 2015. Vol. 25, N. 2. P. 73–89. doi: 10.3233/VES-150544

2. Blini E., Tilikete C., Farnè A., Hadj-Bouziane F. Probing the role of the vestibular system in motivation and reward-based attention // Cortex. 2018. Vol. 103. P. 82–99. doi: 10.1016/j.cortex.2018.02.009

3. Brandt T., Schautzer F., Hamilton D.A., et al. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans // Brain. 2005. Vol. 128, N. Pt 11. P. 2732–2741. doi: 10.1093/brain/awh617

4. Brandt T., Dieterich M. 'Excess anxiety' and 'less anxiety': both depend on vestibular function // Curr Opin Neurol. 2020. Vol. 33, N. 1. P. 136–141. doi: 10.1097/WCO.0000000000000771

5. Braswell J., Rine R.M. Evidence that vestibular hypofunction affects reading acuity in children // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006. Vol. 70, N. 11. P. 1957–1965. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.07.013

6. Braswell J., Rine R.M. Evidence that vestibular hypofunction affects reading acuity in children // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006. Vol. 70, N. 11. P. 1957–1965. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.07.013

7. Chari D.A., Madhani A., Sharon J.D., Lewis R.F. Evidence for cognitive impairment in patients with vestibular disorders // J Neurol. 2022. Vol. 269, N. 11. P. 5831–5842. doi: 10.1007/s00415-022-11289-3

8. Ellis M.J., Cordingley D., Vis S., et al. Vestibulo-ocular dysfunction in pediatric sports-related concussion // J Neurosurg Pediatr. 2015. Vol. 16, N. 3. P. 248–255. doi: 10.3171/2015.1.PEDS14524

9. El Mahmoudi N., Laurent C., Péricat D., et al. Long-lasting spatial memory deficits and impaired hippocampal plasticity following unilateral vestibular loss // Prog Neurobiol. 2023. Vol. 223. P. 102403. doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102403

10. Franco E.S., Panhoca I. Vestibular function in children underperforming at school // Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed). 2008. Vol. 74, N. 6. P. 815–825. doi: 10.1016/S1808-8694(15)30141-5

11. Guidetti G., Guidetti R., Manfredi M., Manfredi M. Vestibular pathology and spatial working memory // Acta Otorhinolaryngol Ital. 2020. Vol. 40, N. 1. P. 72–78. doi: 10.14639/0392-100X-2189

12. Hanes D.A., McCollum G. Cognitive-vestibular interactions: a review of patient difficulties and possible mechanisms // J Vestib Res. 2006. Vol. 16, N. 3. P. 75–91.

13. Harris L.R. Does the vestibular system exert specific or general influences on cognitive processes? // Cogn Neuropsychol. 2020. Vol. 37, N. 7–8. P. 430–432. doi: 10.1080/02643294.2020.1785412

14. Lacroix E., Edwards M.G., De Volder A., et al. Neuropsychological profiles of children with vestibular loss // J Vestib Res. 2020. Vol. 30, N. 1. P. 25–33. doi: 10.3233/VES-200689

15. Kumar S.S., Archana R., Mukkadan J.K. Effect of vestibular stimulation on spatial and verbal memory in college students // Natl Med J India. 2017. Vol. 30, N. 6. P. 337–339. doi: 10.4103/0970-258X.239077

16. Lacroix E., Deggouj N., Edwards M.G., et al. The cognitive-vestibular compensation hypothesis: how cognitive impairments might be the cost of coping with compensation // Front Hum Neurosci. 2021. Vol. 15. P. 732974. doi: 10.3389/fnhum.2021.732974

17. Mast F.W., Preuss N., Hartmann M., Grabherr L. Spatial cognition, body representation and affective processes: the role of vestibular information beyond ocular reflexes and control of posture // Front Integr Neurosci. 2014. Vol. 8. P. 44. doi: 10.3389/fnint.2014.00044

18. Rajagopalan A., Jinu K.V., Sailesh K.S., et al. Understanding the links between vestibular and limbic systems regulating emotions // J Nat Sci Biol Med. 2017. Vol. 8, N. 1. P. 11–15. doi: 10.4103/0976-9668.198350

19. Rine R.M. Vestibular Rehabilitation for Children // Semin Hear. 2018. Vol. 39, N. 3. P. 334–344. doi: 10.1055/s-0038-1666822

20. Seemungal B.M. The cognitive neurology of the vestibular system // Curr Opin Neurol. 2014. Vol. 27, N. 1. P. 125–132. doi: 10.1097/WCO.0000000000000060

21. Smith L., Wilkinson D., Bodani M., et al. Short-term memory impairment in vestibular patients can arise independently of psychiatric impairment, fatigue, and sleeplessness // J Neuropsychol. 2019. Vol. 13, N. 3. P. 417–431. doi: 10.1111/jnp.12157

22. Smith P.F. The vestibular system and cognition // Curr Opin Neurol. 2017. Vol. 30, N. 1. P. 84–89. doi: 10.1097/WCO.0000000000000403
23. Smith P.F. Recent developments in the understanding of the interactions between the vestibular system, memory, the hippocampus, and the striatum // Front Neurol. 2022. Vol. 13. P. 986302. doi: 10.3389/fneur.2022.986302
24. Smith P.F., Zheng Y., Horii A., Darlington C.L. Does vestibular damage cause cognitive dysfunction in humans? // J Vestib Res. 2005. Vol. 15, N. 1. P. 1–9.
25. Sommerfleck P.A., González Macchi M.E., Weinschelbaum R., et al. Balance disorders in childhood: main etiologies according to age. Usefulness of the video head impulse test // Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016. Vol. 87. P. 148–153. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.06.020
26. Staab J.P. Functional and psychiatric vestibular disorders // Handb Clin Neurol. 2016. Vol. 137. P. 341–351. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00024-8
27. Wiener-Vacher S.R., Hamilton D.A., Wiener S.I. Vestibular activity and cognitive development in children: perspectives // Front Integr Nuerosci 2013. Vol. 7. P. 92. doi: 10.3389/fnint.2013.00092

REFERENCES

1. Bigelow RT, Agrawal Y. Vestibular involvement in cognition: visuospatial ability, attention, executive function, and memory. *J Vestib Res.* 2015;25(2):73–89. doi: 10.3233/VES-150544
2. Blini E, Tilikete C, Farnè A, Hadj-Bouziane F. Probing the role of the vestibular system in motivation and reward-based attention. *Cortex*. 2018;103:82–99. doi: 10.1016/j.cortex.2018.02.009
3. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, et al. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain*. 2005;128(Pt 11):2732–2741. doi: 10.1093/brain/awh617
4. Brandt T, Dieterich M. 'Excess anxiety' and 'less anxiety': both depend on vestibular function. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):136–141. doi: 10.1097/WCO.0000000000000771
5. Braswell J, Rine RM. Evidence that vestibular hypofunction affects reading acuity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(11):1957–1965. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.07.013
6. Braswell J, Rine RM. Evidence that vestibular hypofunction affects reading acuity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(11):1957–1965. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.07.013
7. Chari DA, Madhani A, Sharon JD, Lewis RF. Evidence for cognitive impairment in patients with vestibular disorders. *J Neurol*. 2022;269(11):5831–5842. doi: 10.1007/s00415-022-11289-3
8. Ellis MJ, Cordingley D, Vis S, et al. Vestibulo-ocular dysfunction in pediatric sports-related concussion. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(3):248–255. doi: 10.3171/2015.1.PEDS14524
9. El Mahmoudi N, Laurent C, Péricat D, et al. Long-lasting spatial memory deficits and impaired hippocampal plasticity following unilateral vestibular loss. *Prog Neurobiol*. 2023;223:102403. doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102403
10. Franco ES, Panhoca I. Vestibular function in children underperforming at school. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2008;74(6):815–825. doi: 10.1016/S1808-8694(15)30141-5
11. Guidetti G, Guidetti R, Manfredi M, Manfredi M. Vestibular pathology and spatial working memory. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40(1):72–78. doi: 10.14639/0392-100X-2189
12. Hanes DA, McCollum G. Cognitive-vestibular interactions: a review of patient difficulties and possible mechanisms. *J Vestib Res*. 2006;16(3):75–91.
13. Harris LR. Does the vestibular system exert specific or general influences on cognitive processes? *Cogn Neuropsychol*. 2020;37(7–8):430–432. doi: 10.1080/02643294.2020.1785412
14. Lacroix E, Edwards MG, De Volder A, et al. Neuropsychological profiles of children with vestibular loss. *J Vestib Res*. 2020;30(1):25–33. doi: 10.3233/VES-200689
15. Kumar SS, Archana R, Mukkadan JK. Effect of vestibular stimulation on spatial and verbal memory in college students. *Natl Med J India*. 2017;30(6):337–339. doi: 10.4103/0970-258X.239077
16. Lacroix E, Deggouj N, Edwards MG, et al. The cognitive-vestibular compensation hypothesis: how cognitive impairments might be the cost of coping with compensation. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:732974. doi: 10.3389/fnhum.2021.732974
17. Mast FW, Preuss N, Hartmann M, Grabherr L. Spatial cognition, body representation and affective processes: the role of vestibular information beyond ocular reflexes and control of posture. *Front Integr Neurosci*. 2014;8:44. doi: 10.3389/fnint.2014.00044
18. Rajagopalan A, Jinu KV, Sailesh KS, et al. Understanding the links between vestibular and limbic systems regulating emotions. *J Nat Sci Biol Med*. 2017;8(1):11–15. doi: 10.4103/0976-9668.198350
19. Rine RM. Vestibular rehabilitation for children. *Semin Hear*. 2018;39(3):334–344. doi: 10.1055/s-0038-1666822
20. Seemungal BM. The cognitive neurology of the vestibular system. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):125–132. doi: 10.1097/WCO.0000000000000060
21. Smith L, Wilkinson D, Bodani M, et al. Short-term memory impairment in vestibular patients can arise independently of psychiatric impairment, fatigue, and sleeplessness. *J Neuropsychol*. 2019;13(3):417–431. doi: 10.1111/jnp.12157
22. Smith PF. The vestibular system and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):84–89. doi: 10.1097/WCO.0000000000000403
23. Smith PF. Recent developments in the understanding of the interactions between the vestibular system, memory, the hippocampus, and the striatum. *Front Neurol*. 2022;13:986302. doi: 10.3389/fneur.2022.986302
24. Smith PF, Zheng Y, Horii A, Darlington CL. Does vestibular damage cause cognitive dysfunction in humans? *J Vestib Res*. 2005;15(1):1–9.
25. Sommerfleck PA, González Macchi ME, Weinschelbaum R, et al. Balance disorders in childhood: main etiologies according to age. Usefulness of the video head impulse test. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;87:148–153. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.06.020
26. Staab JP. Functional and psychiatric vestibular disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016;137:341–351. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00024-8
27. Wiener-Vacher SR, Hamilton DA, Wiener SI. Vestibular activity and cognitive development in children: perspectives. *Front Integr Nuerosci*. 2013;7:92. doi: 10.3389/fnint.2013.00092

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Леонидовна Ефимова,** д-р психол. наук, преподаватель, кафедра возрастной психологии и педагогики семьи, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»; адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, д. 48; ORCID: 0000-0001-7029-9317; eLibrary SPIN: 3546-8757; e-mail: prefish@ya.ru

Ирина Павловна Волкова, д-р психол. наук, профессор, заведующая, кафедра основ дефектологии и реабилитологии, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8812-2832; eLibrary SPIN: 5275-4348; e-mail: volkova52@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Victoria L. Efimova,** Dr. Sci. (Pedagogy), Teacher, Department of Developmental Psychology and Pedagogy of the Family, Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia; address: 48 Naberezhnaya reki Moiki, Saint Petersburg, 191186, Russia; ORCID: 0000-0001-7029-9317; eLibrary SPIN: 3546-8757; e-mail: prefish@ya.ru

Irina P. Volkova, Dr. Sci. (Psychology), Professor, Head, Department of Fundamentals of Defectology and Rehabilitology, Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8812-2832; eLibrary SPIN: 5275-4348; e-mail: volkova52@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626896
Обзорная статья

Предикторы инфекций раннего неонатального периода (обзор литературы)

Ю.С. Александрович [1], Д.О. Иванов [1], Е.Ю. Павловская [1, 2], К.В. Пшениснов [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Инфекции раннего неонатального периода и сепсис новорожденных — наиболее частая причина развития критического состояния, различных осложнений и неблагоприятного исхода заболевания, как в раннем, так и отдаленном периодах, однако достоверные критерии диагностики в настоящее время отсутствуют, что затрудняет раннее распознавание инфекционного процесса. На основании результатов многочисленных исследований установлено, что клинический анализ крови имеет крайне низкую клиническую ценность для диагностики инфекций и раннего неонатального сепсиса. Установлено, что концентрация С-реактивного белка в крови повышается спустя 10–12 ч после появления первых клинических признаков инфекции и достигает пика через 48 ч. Повышение уровня С-реактивного белка до 20 мг/л через 48 ч после рождения возможно даже у детей без инфекции, поэтому его использование в качестве маркера инфекций раннего неонатального периода весьма затруднительно. Пороговое значение концентрации С-реактивного белка в первые дни жизни составляет 10 мг/л. Недоношенные дети имеют более низкие значения по сравнению с доношенными. Увеличение концентрации прокальцитонина, так же как и С-реактивного белка, сразу после рождения является физиологическим, что ограничивает их диагностическую ценность в первые 2–4 дня жизни. Исследование концентрации прокальцитонина более оправдано для принятия обоснованного решения об отмене антибактериальной терапии. Пресепсин — один из наиболее ранних маркеров тяжелого течения инфекций у новорожденных, поскольку его концентрация не зависит от срока гестации. Уровень N-концевого про-BNP можно использовать как маркер кардиоваскулярной дисфункции, увеличение его уровня ассоциировано с тяжестью инфекционного процесса и летальным исходом. Универсальный маркер инфекций раннего неонатального периода и сепсиса у новорожденных в настоящее время отсутствует, что свидетельствует о необходимости тщательной оценки всех доступных клинико-лабораторных тестов в динамике.

Ключевые слова: новорожденный; внутриамниотическая инфекция; инфекция раннего неонатального периода; сепсис; ранний неонатальный сепсис; биомаркеры; исход.

Как цитировать
Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснов К.В. Предикторы инфекций раннего неонатального периода (обзор литературы) // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 79–87. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626896

Рукопись получена: 09.10.2023 **Рукопись одобрена:** 23.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626896
Review Article

Predictors of early-onset neonatal infections (review)

Yurii S. Aleksandrovich [1], Dmitry O. Ivanov [1],
Ekaterina Yu. Pavlovskaya [1, 2], Konstantin V. Pshenisnov [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] St. Nicholas the Children's City Hospital No. 17, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Infections of the early neonatal period and neonatal sepsis are the most common cause of critical condition, various complications and unfavorable outcome of the disease, both in the early and distant periods, but there are currently no reliable criteria for diagnosis, which makes it difficult to recognize the infectious process early. Based on the results of numerous studies, it was found that the clinical blood test has extremely low clinical value for the diagnosis of infections and early neonatal sepsis. It was found that the concentration of C-reactive protein in the blood rises 10–12 hours after the appearance of the first clinical manifestations of infection and peaks 48 hours later. An increase in C-reactive protein to 20 mg/L 48 hours after birth is possible even in newborns without infection, so its use as a marker of infections of the early neonatal period is very difficult. The threshold for C-reactive protein concentration in the first days of life is 10 mg/L. Premature babies have lower C-reactive protein values compared to full-term newborns. Increasing the concentration of procalcitonin, as well as C-reactive protein, immediately after birth is physiological, which limits their diagnostic value in the first 2–4 days of life. The procalcitonin concentration study is more justified for making an informed decision to discontinue antibacterial therapy. Presepsin is one of the earliest markers of a severe course of infections in newborns, since its concentration does not depend on the term of gestation. The level of N-terminal pro-BNP can be used as a marker of cardiovascular dysfunction, an increase in its level is associated with the severity of the infectious process and fatal outcome. A universal marker of infections of the early neonatal period and sepsis in newborns is currently absent, which indicates the need for a thorough assessment of all available clinical and laboratory tests over time.

Keywords: neonatal; intraamniotic infection; early onset neonatal infection; sepsis; early neonatal sepsis; biomarkers; outcome.

To cite this article
Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pavlovskaya EYu, Pshenisnov KV. Predictors of early-onset neonatal infections (review). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):79–87. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626896

Received: 09.10.2023 **Accepted:** 23.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Раннее выявление инфекции у новорожденных в критическом состоянии — крайне важная задача современной неонатологии и неонатальной интенсивной терапии [3, 5, 6, 18].

Прогрессирование инфекции, специфичной для неонатального периода, является самой частой причиной поступления новорожденных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В большинстве случаев именно наличие инфекции определяет тяжесть состояния пациентов и исход критического состояния, при этом несвоевременная идентификация возбудителя затрудняет проведение целенаправленной терапии, что существенно увеличивает риск осложнений и летального исхода [2, 3, 7, 11, 15, 17, 30, 34, 50].

К сожалению, специфические и патогномоничные симптомы инфекций неонатального периода отсутствуют [3, 5, 26]. У новорожденного могут отмечаться самые разные признаки полиорганной дисфункции (угнетение сознания, судороги, респираторный дистресс, олигурия и др.), однако их наличие позволяет лишь заподозрить инфекцию, в то время как достоверная диагностика возможна лишь при тщательном клинико-лабораторном исследовании с использованием специфических маркеров [4, 8, 12, 18, 30, 34].

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности проблемы и необходимости поиска высокочувствительных и специфичных критериев диагностики инфекционного процесса в неонатальном периоде.

Наиболее часто для диагностики инфекций в неонатальном периоде используют оценку общего количества лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов, а также отношение незрелых нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов (I/T). Увеличение абсолютного количества нейтрофилов является одним из абсолютных показателей течения инфекции [15]. Изменения количества лейкоцитов могут приводить к нейтрофилии и/или относительной лимфоцитопении [14, 36].

Количество лейкоцитов в раннем неонатальном периоде имеет прямую зависимость от срока гестации, при этом их максимальное число достигается в первые 8 ч жизни, что позволяет использовать оценку данного показателя с целью исключения инфекций у новорожденных лишь спустя 6–12 ч после рождения. По сравнению с лейкоцитозом лейкопения является более чувствительным предиктором инфекций и сепсиса у новорожденных, особенно если они вызваны грамотрицательными бактериями [38].

У 50 % новорожденных с неонатальным сепсисом развивается анемия, которая особенно опасна у недоношенных новорожденных, поскольку может стать причиной ишемического и гипоксического повреждения органов [22].

Один из значимых лабораторных показателей, используемых в диагностике инфекций раннего неонатального периода, — уровень тромбоцитов, который у большинства пациентов бывает снижен [33]. Тромбоцитопения встречается приблизительно у 44,7–50 % новорожденных с сепсисом [16, 29, 38, 45]. Наиболее вероятная причина тромбоцитопении — повреждение эндотелиальных клеток, приводящее к активизации макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, что, в большинстве случаев, отмечается на поздней стадии инфекции и указывает на неблагоприятный исход заболевания [45]. Кроме этого, тромбоцитопения при тяжелых инфекциях и неонатальном сепсисе может быть обусловлена уменьшением количества мегакариоцитов и более быстрым разрушением тромбоцитов, цитотоксичностью бактериальных эндотоксинов, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ДВС-синдромом и применением лекарственных препаратов, подавляющих мегакариоцитарный росток [38, 49].

Хотя клинический анализ считается традиционным методом исследования и широко используется в неонатальной практике, он имеет крайне низкую диагностическую ценность для выявления инфекционного процесса и раннего неонатального сепсиса, поскольку патологические изменения могут быть обусловлены любыми неблагоприятными воздействиями [9, 13].

Низкая чувствительность и специфичность клинического анализа крови стала основанием для поиска более значимых биологических маркеров инфекций в неонатальном периоде, среди которых в настоящее время в клинической практике наиболее широко используются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитониновый тест, NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, N-концевой про-BNP) и др. [17–19, 23, 30, 31].

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

Установлено, что концентрация СРБ в крови повышается спустя 10–12 ч после появления первых клинических признаков инфекции и достигает пика через 48 ч [5, 32]. Учитывая относительно позднее увеличение концентрации С-реактивного белка в ответ на инфекцию и неспецифическое физиологическое увеличение в первые три дня жизни на фоне родового катарсиса, его использование в качестве маркера инфекций раннего неонатального периода весьма затруднительно [21].

Установлено, что повышение уровня СРБ до 20 мг/л через 48 ч после рождения возможно даже у новорожденных без инфекции, однако использование СРБ в комбинации с более ранними маркерами, такими как CD64, интерлейкины или прокальцитонин (ПКТ), могут повысить точность диагностики раннего неонатального сепсиса [41]. Пороговое значение концентрации СРБ в первые дни жизни составляет 10 мг/л [29, 38].

Выявлено, что уровень СРБ зависит от методики родоразрешения и срока гестации, при этом они отмечают, что средние показатели СРБ были значительно выше через 48 ч, чем через 12 и 24 ч после рождения, при этом наиболее выраженные изменения отмечались

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626896

при естественных родах (3,8 мг/л) и экстренном кесаревом сечении (3,6 мг/л) [41].

Продемонстрировано, что недоношенные дети имели более низкие значения СРБ по сравнению с доношенными новорожденными. Уровень СРБ увеличивался на 0,405 мг/л каждую неделю гестационного возраста [32].

Помимо использования в качестве диагностического маркера СРБ используется также для оценки эффективности антибактериальной терапии. Нормализация его уровня на фоне антибактериальной терапии свидетельствует о регрессировании инфекционного процесса. Однако следует отметить, что увеличение концентрации СРБ не является специфическим для бактериальной инфекции и может быть обусловлено любым стрессорным воздействием на фоне критического состояния неонатального периода [32].

ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ

Концентрация ПКТ значительно увеличивается при инфекциях у новорожденных уже в первые 6 ч после появления минимальных клинических симптомов, достигает максимума через 18–24 ч и остается достаточно высокой до 48 ч [21].

Нельзя не отметить, что увеличение концентрации ПКТ, так же как и СРБ, после рождения является физиологическим, что ограничивает его диагностическую ценность в первые 2–4 дня жизни [3, 5, 21, 40].

Исследование концентрации ПКТ более оправдано для принятия обоснованного решения об отмене антибактериальной терапии [1]. Установлено, что прекращение лечения на основании оценки уровня ПКТ у новорожденных с подозрением на ранний неонатальный сепсис не приводило к неблагоприятным исходам, а продолжительность антибактериальной терапии значительно сокращалась [48].

К преимуществам ПКТ относится специфичность к бактериальным инфекциям и его быстрое снижение в ответ на адекватную антибактериальную терапию [28]. ПКТ более чувствительный маркер, чем СРБ, а использование их в комбинации приводит к увеличению чувствительности и будет более полезным для выявления раннего неонатального сепсиса [46].

ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИН

Проадреномедуллин является предшественником адреномедуллина, гормона, обладающего цитокиноподобным эффектом, увеличение концентрации которого в крови указывает на наличие воспалительного процесса в организме. Количественная оценка уровня адреномедуллина могла бы быть одним из достоверных методов исключения инфекций у новорожденных, однако период полувыведения этого маркера минимален и составляет всего лишь 22 мин, поэтому для исследований используется его предшественник проадреномедуллин, концентрация которого в норме составляет 0,4 нмоль/л. При наличии инфекции его уровень значительно повышается [20, 24, 35, 47].

ПРЕСЕПСИН

Пресепсин — один из наиболее ранних маркеров тяжелого течения инфекций у детей, поскольку его концентрация в крови повышается уже через час после проникновения микробов в кровь, что позволяет использовать данный показатель не только для диагностики, но и прогнозирования исхода неонатального сепсиса [42–44]. Одним из достоинств пресепсина, как маркера инфекций в неонатальном периоде, является то, что его концентрация не зависит от срока гестации [37].

NTpBNP (N-КОНЦЕВОЙ ПРО-BNP)

К одним из современных маркеров сердечной недостаточности на фоне тяжелого течения инфекций у детей относится мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide). NTpBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, N-концевой про-BNP) является неактивным метаболитом BNP, при этом период его полувыведения составляет 60–120 ч, что значительно дольше, чем у BNP, что позволяет использовать его для диагностики кардиоваскулярной дисфункции у новорожденных с подозрением на инфекцию [39]. К сожалению, исследования, посвященные оценке диагностической и прогностической ценности NTpBNP в неонатальной практике, единичны [10]. В одной из работ было установлено, что увеличение концентрации NTpBNP было ассоциировано с тяжестью инфекционного процесса и летальным исходом у взрослых пациентов с сепсисом, нуждающихся в лечении в ОРИТ [53]. Аналогичные результаты получили и другие авторы, что служит косвенным подтверждением того, что NTpBNP может использоваться и в неонатальной практике [51, 52].

Перспективным направлением в диагностике инфекций раннего неонатального периода считается использование молекулярно-генетических методов, что позволяет значительно улучшить качество оказания помощи данной категории пациентов. Использование таких технологий, как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и количественная полимеразная цепная реакция могут значительно изменить подходы к диагностике инфекций и сепсиса у новорожденных [25, 27, 34].

Завершая обсуждение, проблемы диагностики инфекций раннего неонатально периода следует отметить, что, несмотря на множество перспективных биомаркеров, на сегодня нет ни одного теста или их комбинаций, обеспечивающих точную верификацию септического процесса.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626896

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время однозначные рекомендации по диагностике инфекций раннего неонатального периода на основании концентрации СРБ и ПКТ отсутствуют, что справедливо для всех новорожденных, независимо от срока гестации. Использование комбинации маркеров инфекционного процесса может помочь выявить течение инфекции на ранних этапах и своевременно начать терапию, что предотвратит неблагоприятные исходы. Особого внимания как предиктор заслуживает натрийуретический пептид NTpBNP, однако сегодня имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о его клинической значимости для диагностики степени тяжести кардиоваскулярной дисфункции у новорожденных с инфекцией раннего неонатального периода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли одинаковый 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.

ADDITIONAL INFORMATION

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. Александрович Ю.С., Боронина И.В., Пшениснов К.В., и др. Концентрация прокальцитонина как критерий отмены антибактериальной терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис у поздних недоношенных и доношенных новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 1. С. 44–52. EDN: ZDBMJV doi: 10.24411/2308-2402-2019-11006

2. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., и др. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 56–63. EDN: ELVTVU doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63

3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2019. 176 с.

4. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. № 1. С. 77–89. EDN: TZDXAZ doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89

5. Иванов Д.О. Системный воспалительный ответ при неонатальном сепсисе: одинаков ли он? // Трансляционная медицина. 2014. № 1. С. 53–61.

6. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.

7. Иванов Д.О., Юрьев В.К., Моисеева К.Е., и др. Динамика и прогноз смертности новорожденных в организациях родовспоможения Российской Федерации // Медицина и организация здравоохранения. 2021. № 6(3). С. 4–19. EDN: ONZSWY

8. Касохов Т.Б., Цораева З.А., Мерденова З.С. Показатели иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. С. 133. EDN: VUCVZZ

9. Крючкова О.Г., Великанова Е.А., Григорьев Е.В. Диагностические аспекты системной воспалительной реакции при раннем неонатальном сепсисе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 6. С. 68–78. EDN: VLCGAT doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-68-78

10. Масленникова И.Н., Бокерия Е.Л., Иванец Т.Ю., и др. Опыт применения натрийуретического пептида в комплексной диагностике и лечении новорожденных с сердечной недостаточностью // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 3. С. 16–22. EDN: UTJQIP doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-16-22

11. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. 2018. Т. 14, № 3. С. 54–67. EDN: XROWKT doi: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67

12. Похлебкина А.А. Диагностическая значимость маркеров острого воспаления // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № S. С. 60–65. EDN: YPUSAP

13. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока // Педиатр. 2014. Т. 5, № 2. С. 81–87. EDN: SLRANZ doi: 10.17816/PED5281-87

14. Al Saleh K., AlQahtani R.M. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center: Beyond the APACHE score // Medicine (Baltimore). 2021. Vol. 100, N. 18. P. e25013. doi: 10.1097/MD.0000000000025013

15. Al-Gwaiz L.A., Babay H.H. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections // Med Princ Pract. 2007. Vol. 16, N. 5. P. 344–347. doi: 10.1159/000104806

16. Bhat Y.R., Kousika P., Lewis L., Purkayastha J. Prevalence and severity of thrombocytopenia in blood culture proven neonatal sepsis: a prospective study // Arch Pediatr Infect Dis. 2018. Vol. 6, N. 2. P. e12471. doi: 10.3109/09537104.2011.582526

17. Cantey J.B., Lee J.H. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis // Clin Perinatol. 2021. Vol. 48, N. 2. P. 215–227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012

18. Celik I.H., Hanna M., Canpolat F.E., et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future // Pediatr Res. 2022. Vol. 91, N. 2. P. 337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z
19. Chauhan N., Tiwari S., Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview // Microb Pathog. 2017. Vol. 107. P. 234–242. doi: 10.1016/j.micpath.2017.03.042
20. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D., et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia // Crit Care. 2006. Vol. 10, N. 3. P. R96. doi: 10.1186/cc4955
21. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis // Clin Chim Acta. 2015. Vol. 451, N. Pt A. P. 46–64. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.031
22. Effenberger-Neidnicht K., Hartmann M. Mechanisms of hemolysis during sepsis // Inflammation. 2018. Vol. 41, N. 5. P. 1569–1581. doi: 10.1007/s10753-018-0810-y
23. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers // Front Pediatr. 2022. Vol. 10. P. 840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288
24. Fahmey S.S., Mostafa H., Elhafeez N.A., Hussain H. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis // Korean J Pediatr. 2018. Vol. 61, N. 5. P. 156–159. doi: 10.3345/kjp.2018.61.5.156
25. Fan Y., Han Q., Li J., et al. Revealing potential diagnostic gene biomarkers of septic shock based on machine learning analysis // BMC Infect Dis. 2022. Vol. 22, N. 1. P. 65. doi: 10.1186/s12879-022-07056-4
26. Fleiss N., Tarun S., Polin R.A. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU // Semin Fetal Neonatal Med. 2022. Vol. 27, N. 3. P. 101345. doi: 10.1016/j.siny.2022.101345
27. Fu Q., Yu W., Fu S., et al. Screening and identification of key gene in sepsis development: Evidence from bioinformatics analysis // Medicine (Baltimore). 2020. Vol. 99, N. 27. P. e20759. doi: 10.1097/MD.0000000000020759
28. Gkentzi D., Dimitriou G. Procalcitonin use for shorter courses of antibiotic therapy in suspected early-onset neonatal sepsis: are we getting there? // J Thorac Dis. 2017. Vol. 9, N. 12. P. 4899–4902. doi: 10.21037/jtd.2017.11.80
29. Gupta B.K., Gupta B.K., Shrivastava A.K., et al. A study of neonatal sepsis and its relation to thrombocytopenia in neonates of tertiary care hospital of Western Nepal // J Preg Child Health. 2019. Vol. 6, N. 5. P. 421.
30. Hincu M.A., Zonda G.I., Stanciu G.D., et al. Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis // Children (Basel). 2020. Vol. 7, N. 12. P. 309. doi: 10.3390/children7120309
31. Hisamuddin E., Hisam A., Wahid S., Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis // Pak J Med Sci. 2015. Vol. 31, N. 3. P. 527–531. doi: 10.12669/pjms.313.6668
32. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks // Neonatology. 2012. Vol. 102, N. 1. P. 25–36. doi: 10.1159/000336629
33. Levi M. Platelets in critical illness // Semin Thromb Hemost. 2016. Vol. 42, N. 3. P. 252–257. doi: 10.1055/s-0035-1570080
34. Memar M.Y., Alizadeh N., Varshochi M., Kafil H.S. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis // J Matern Fetal Neonatal Med. 2019. Vol. 32, N. 1. P. 143–153. doi: 10.1080/14767058.2017.1366984
35. Milas G.P., Issaris V. Proadrenomedullin and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy // Eur J Pediatr. 2022. Vol. 181, N. 1. P. 59–71. doi: 10.1007/s00431-021-04214-9
36. Molloy E.J., Bearer C.F. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation // Pediatr Res. 2022. Vol. 91, N. 2. P. 267–269. doi: 10.1038/s41390-021-01918-4
37. Mussap M, Puxeddu E, Burrai P, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges // J Matern Fetal Neonatal Med. 2012. Vol. 25, N. Suppl 5. P. 51–53. doi: 10.3109/14767058.2012.717462
38. Ognean M.L., Boicean A., Șular FL., et al. Complete blood count and differential in diagnosis of early onset neonatal sepsis // Rev Rom Med Lab. 2017. Vol. 25, N. 1. P. 1–9. doi: 10.1515/rrlm-2016-0042
39. Okur N., Buyuktiryaki M., Uras N., et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the early diagnosis of neonatal sepsis // Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2019. Vol. 14, N. 5. P. 228–234. doi: 10.1055/s-0039-1692341
40. Omar J., Isa S., Ismail T.S.T., et al. Procalcitonin as an early laboratory marker of sepsis in neonates: variation in diagnostic performance and discrimination value // Malays J Med Sci. 2019. Vol. 26, N. 4. P. 61–69. doi: 10.21315/mjms2019.26.4.7
41. Perrone S., Lotti F., Longini M., et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018. Vol. 103, N. 2. P. F163–F166. doi: 10.1136/archdischild-2016-312506
42. Poggi C., Lucenteforte E., Petri D., De et al. presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // JAMA Pediatr. 2022. Vol. 176, N. 8. P. 750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647
43. Priolo F., Maggio L., Fattore S., et al. Cord blood presepsin as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and preterm newborns // Ital J Pediatr. 2023. Vol. 49, N. 1. P. 35. doi: 10.1186/s13052-023-01420-z
44. Puspaningtyas N.W., Karyanti M.R., Paramita T.N., et al. Presepsin as a promising biomarker for early detection of post-operative infection in children // Front Pediatr. 2023. Vol. 11. P. 1036993. doi: 10.3389/fped.2023.1036993
45. Ree I.M.C, Fustolo-Gunnink S.F., Bekker V., et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors // PLoS One. 2017. Vol. 12, N. 10. P. e0185581. doi: 10.1371/journal.pone.0185581
46. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z., et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review // Crit Care. 2018. Vol. 22, N. 1. P. 316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1
47. Solé-Ribalta A., Bobillo-Pérez S., Valls A., et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients // Eur J Pediatr. 2020. Vol. 179, N. 7. P. 1089–1096. doi: 10.1007/s00431-020-03587-7
48. Stocker M., van Herk W., El Helou S., et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns) // Lancet. 2017. Vol. 390, N. 10097. P. 871–881. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7
49. Vardon-Bounes F., Ruiz S., Gratacap M.P., et al. Platelets are critical key players in sepsis // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, N. 14. P. 3494. doi: 10.3390/ijms20143494
50. Webbe J.W.H., Duffy J.M.N., Afonso E., et al. Core outcomes in neonatology: development of a core outcome set for neonatal re-

search // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020. Vol. 105, N. 4. P. 425–431. doi: 10.1136/archdischild-2019-317501
51. Xie H., Huo Y., Chen Q., Hou X. application of B-type natriuretic peptide in neonatal diseases // Front Pediatr. 2021. Vol. 9. P. 767173. doi: 10.3389/fped.2021.767173
52. Yang J.H., Bhargava P., McCloskey D., et al. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function // Cell Host Microbe. 2017. Vol. 22, N. 6. P. 757–765.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.020
53. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit // J Int Med Res. 2019. Vol. 47, N. 1. P. 44–58. doi: 10.1177/0300060518793791

REFERENCES

1. Aleksandrovich YuS, Boronina IV, Pshenisnov KV, Popova IN. Concentration of serum procalcitonin as a criterion of antibacterial therapy refuse in groups of late prematerm and term newborns with suspected early neonatal sepsis. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(1):44–52. EDN: ZDBMJV doi: 10.24411/2308-2402-2019-11006
2. Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pavlovskaya EYu, et al. Features of microbiota in newborns in critical condition at admission to the intensive care unit of a specialized hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(2):56–63. EDN: ELVTVU doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63
3. Alexandrovich YuS, Pshenisnov KV, Ivanov DO. Neonatal sepsis. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2019. 176 p. (In Russ.)
4. Zinina EP, Tsarenko SV, Logunov DY, et al. The role of proinflammatory andanti-inflammatory cytokines inbacterial pneumonia. Review. *Annals of Critical Care*. 2021;(1):77–89. EDN: TZDXAZ doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89
5. Ivanov DO. Systemic inflammatory response in neonatal sepsis: the same whether it? *Translyatsionnaya Meditsina*. 2014;(1):53–61. EDN: SJKOSZ
6. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. Manual of perinatology. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1214 p. (In Russ.)
7. Ivanov DO, Yuryev VK, Moiseeva KE, et al. Dynamics and forecast of mortality among newborns in obstetric organizations of the Russian Federation. *Meditsina i Organizatsiya Zdravookhraneniya*. 2021;6(3):4–19. EDN: ONZSWY
8. Kasohov TB, Coraeva ZA, Merdenova ZS. Indicators of immune status of newborn premature infants with infectious and inflammatory diseases. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016;(2):133. EDN: VUCVZZ
9. Krjuchkova OG, Velikanova EA, Grigor'ev EV. Diagnostic aspects of systemic inflammatory response in early neonatal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2015;12(6):68–78. EDN: VLCGAT doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-68-78
10. Maslennikova IN, Bokeriya EL, Ivanets TYu, et al. Experience of the natriuretic peptide use in the complex diagnosis and treatment of newborns with heart failure. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020; 99(3):16–22. EDN: UTJQIP doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-16-22
11. Perepelitsa SA. Etiologic and pathogenic perinatal factors for the development of intrauterine infections in newborns (review). *General Reanimatology*. 2018;14(3):54–67. (In Russ.) EDN: XROWKT doi: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67
12. Pohlebkina AA. The role of markers of acute inflammation. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(S):60–65. EDN: YPUSAP
13. Strukov DV, Alexandrovich YuS, Vasiliev AG. Actual aspects of sepsis and septic shock. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2014;5(2):81–87. EDN: SLRANZ doi: 10.17816/PED5281-87
14. Al Saleh K, Al Qahtani RM. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center: Beyond the APACHE score. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(18):e25013. doi: 10.1097/MD.0000000000025013
15. Al-Gwaiz LA, Babay HH. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. *Med Princ Pract*. 2007;16(5):344–347. doi: 10.1159/000104806
16. Bhat YR, Kousika P, Lewis L, Purkayastha J. Prevalence and severity of thrombocytopenia in blood culture proven neonatal sepsis: a prospective study. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2018;6(2):e12471. doi: 10.3109/09537104.2011.582526
17. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):215–227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012
18. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91(2):337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z
19. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog*. 2017;107:234–242. doi: 10.1016/j.micpath.2017.03.042
20. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2006;10(3): R96. Doi: 10.1186/cc4955
21. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):46–64. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.031
22. Effenberger-Neidnicht K, Hartmann M. Mechanisms of hemolysis during sepsis. *Inflammation*. 2018;41(5):1569–1581. doi: 10.1007/s10753-018-0810-y
23. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. *Front Pediatr*. 2022;10:840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288
24. Fahmey SS, Mostafa H, Elhafeez NA, Hussain H. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis. *Korean J Pediatr*. 2018;61(5):156–159. doi: 10.3345/kjp.2018.61.5.156
25. Fan Y, Han Q, Li J, et al. Revealing potential diagnostic gene biomarkers of septic shock based on machine learning analysis. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):65. doi: 10.1186/s12879-022-07056-4
26. Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(3):101345. doi: 10.1016/j.siny.2022.101345
27. Fu Q, Yu W, Fu S, et al. Screening and identification of key gene in sepsis development: Evidence from bioinformatics analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27): e20759. doi: 10.1097/MD.0000000000020759
28. Gkentzi D, Dimitriou G. Procalcitonin use for shorter courses of antibiotic therapy in suspected early-onset neonatal sepsis:

are we getting there? *J Thorac Dis*. 2017;9(12):4899–4902. doi: 10.21037/jtd.2017.11.80
29. Gupta BK, Gupta BK, Shrivastava AK, et al. A study of neonatal sepsis and its relation to thrombocytopenia in neonates of tertiary care hospital of Western Nepal. *J Preg Child Health*. 2019;6(5):421.
30. Hincu MA, Zonda GI, Stanciu GD, et al. Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis. *Children (Basel)*. 2020;7(12):309. doi: 10.3390/children7120309
31. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci*. 2015;31(3):527–531. doi: 10.12669/pjms.313.6668
32. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25–36. doi: 10.1159/000336629
33. Levi M. Platelets in critical illness. *Semin ThrombHemost*. 2016;42(3):252–257. doi: 10.1055/s-0035-1570080
34. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(1):143–153. doi: 10.1080/14767058.2017.1366984
35. Milas GP, Issaris V. Proadrenomedullin and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):59–71. doi: 10.1007/s00431-021-04214-9
36. Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res*. 2022;91(2):267–269. doi: 10.1038/s41390-021-01918-4
37. Mussap M, Puxeddu E, Burrai P, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(Suppl 5): 51–53. doi: 10.3109/14767058.2012.717462
38. Ognean ML, Boicean A, Șular FL, et al. Complete blood count and differential in diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Rev Rom Med Lab*. 2017;25(1):1–9. doi: 10.1515/rrlm-2016-0042
39. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, et al. Role of N-terminal probrain natriuretic peptide in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2019;14(5):228–234. doi: 10.1055/s-0039-1692341
40. Omar J, Isa S, Ismail TST, et al. Procalcitonin as an early laboratory marker of sepsis in neonates: variation in diagnostic performance and discrimination value. *Malays J Med Sci*. 2019;26(4):61–69. doi: 10.21315/mjms2019.26.4.7
41. Perrone S, Lotti F, Longini M, et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F163–F166. doi: 10.1136/archdischild-2016-312506
42. Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, De et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647
43. Priolo F, Maggio L, Fattore S, et al. Cord blood presepsin as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and preterm newborns. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):35. doi: 10.1186/s13052-023-01420-z
44. Puspaningtyas NW, Karyanti MR, Paramita TN, et al. Presepsin as a promising biomarker for early detection of postoperative infection in children. *Front Pediatr*. 2023;11:1036993. doi: 10.3389/fped.2023.1036993
45. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185581. doi: 10.1371/journal.pone.0185581
46. Ruan L, Chen GY, Liu Z, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018;22(1):316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1
47. Solé-Ribalta A, Bobillo-Pérez S, Valls A, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1089–1096. doi: 10.1007/s00431-020-03587-7
48. Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial *(NeoPIns). Lancet*. 2017;390(10097):871–881. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7
49. Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets are critical key players in sepsis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3494. doi: 10.3390/ijms20143494
50. Webbe JWH, Duffy JMN, Afonso E, et al. Core outcomes in neonatology: development of a core outcome set for neonatal research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(4):425–431. doi: 10.1136/archdischild-2019-317501
51. Xie H, Huo Y, Chen Q, Hou X. Application of B-type natriuretic peptide in neonatal diseases. *Front Pediatr*. 2021;9:767173. doi: 10.3389/fped.2021.767173
52. Yang JH, Bhargava P, McCloskey D, et al. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. *Cell Host Microbe*. 2017;22(6):757–765.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.020
53. Zhang Y, Khalid S, Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J Int Med Res*. 2019;47(1):44–58. doi: 10.1177/0300060518793791

ОБ АВТОРАХ

***Юрий Станиславович Александрович,** д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Yurii S. Alexandrovich,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, 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

Екатерина Юрьевна Павловская, врач — анестезиолог-реаниматолог, СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия; соискатель кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9960-7141; eLibrary SPIN: 4308-6025; e-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Константин Викторович Пшениснов, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Миниздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Education, St. 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

Ekaterina Yu. Pavlovskaya, anesthesiologist and intensive care physician, St. Nicholas the Children's City Hospital No. 17, Saint Petersburg, Russia; Applicant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9960-7141; eLibrary SPIN: 4308-6025; e-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Konstantin V. Pshenisnov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.





Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382
Обзорная статья

Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — лейкодистрофии

В.Н. Горбунова [1], Н.В. Бучинская [1, 2], А.О. Вечкасова [2], В.С. Круглова [2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзорной статье представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика лизосомных лейкодистрофий, к которым относятся метахроматическая лейкодистрофия, глобоид-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, комбинированная сапозиновая и множественная сульфатазная недостаточность. В основе патогенеза метахроматической и глобоид-клеточной лейкодистрофии лежит наследственная недостаточность двух лизосомных ферментов — арилсульфатазы А и галактоцереброзидазы, — сопровождающаяся избыточным накоплением галактосфингосульфатидов и галактозилцерамида соответственно. Следствием этого является демиелинизация центральной и периферической нервной системы и поражение белого вещества мозга. На экспериментальных моделях показана перспективность патогенетических подходов, таких как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и генная терапия, только в случае начала лечения до развития тяжелых неврологических аномалий. В связи с этим разрабатываются методы неонатального скрининга этих двух форм лейкодистрофии, которые оказались особенно успешны при ранней диагностике болезни Краббе. Для каждой из двух лейкодистрофий (метахроматической и глобоид-клеточной) описаны редкие генетические варианты, обусловленные отсутствием активаторных белков для арилсульфатазы А и галактоцереброзидазы, сапозинов В и С соответственно, вследствие специфических мутаций в гене *PSPA* предшественника сапозинов — просапозина. Мутации в гене *PSPA*, приводящие к отсутствию всех четырех сапозинов (A, D, C и D), являются причиной развития комбинированной сапозиновой недостаточности, характеризующейся развитием грубых неврологических нарушений вскоре после рождения и летальным исходом в возрасте до 1 года. В основе патогенеза множественной сульфатазной недостаточности лежит накопление сульфатидов, сульфатированных гликозаминогликанов, сфинголипидов и стероидных сульфатов, обусловленное инактивирующими мутациями в гене *SUMF1* сульфатаз-модифицирующего фактора 1, участвующего в биосинтезе всех сульфатаз. Болезнь характеризуется комбинированным проявлением метахроматической лейкодистрофии и мукополисахаридоза в сочетании с тяжелыми неврологическими нарушениями, умственной отсталостью, нейросенсорной тугоухостью и ихтиозом. Клинические рекомендации по диагностике, ведению и терапии комбинированной сапозиновой и множественной сульфатазной недостаточности в настоящее время не разработаны. В статье представлено описание клинического случая болезни Краббе ребенка, наблюдавшегося в медико-генетическом центре Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; сфинголипидозы; лейкодистрофии.

Как цитировать
Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Круглова В.С. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — лейкодистрофии // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 89–112. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382

Рукопись получена: 25.10.2023 **Рукопись одобрена:** 27.11.2023 **Опубликована:** 29.12.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382
Review Article

Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses – leukodystrophy

Viktoria N. Gorbunova [1], Natalia V. Buchinskaia [1, 2], Anastasia O. Vechkasova [2], Varvara S. Kruglova [2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Epidemiological, clinical, biochemical and molecular-genetic characteristics of lysosomal leukodystrophies are presented, which include metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy, or Krabbe disease, combined saposin and multiple sulfatase deficiency. The pathogenesis of metachromatic and globoid cell leukodystrophy is based on hereditary deficiency of two lysosomal enzymes — arylsulfatase A and galactocerebrosidase, accompanied by excessive accumulation of galactosphingosulfatides and galactosylceramide, respectively. The consequence of this is demyelination of the central and peripheral nervous system and damage to the white matter of the brain. Experimental models show effectiveness of pathogenetic approaches, such as hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy, only if treatment is started before the development of severe neurological anomalies. In this regard, neonatal screening methods for these two forms of leukodystrophy are being developed, which have been particularly successful in the early diagnosis of Krabbe disease. For each of the two leukodystrophies (metachromatic and globoid cell), rare genetic variants have been described due to the absence of activator proteins for arylsulfatase A and galactocerebrosidase (saposins B and C), respectively, due to specific mutations in the gene of the precursor of saposins, prosaposin (*PSPA*). Mutations in the *PSPA* gene resulting in the absence of all four saposins (A, D, C and D) are the cause of combined saposin deficiency, characterized by the development of severe neurological disorders soon after birth and death before the age of 1 year. The pathogenesis of multiple sulfatase deficiency is based on the accumulation of sulfatides, sulfated glycosaminoglycans, sphingolipids, and steroid sulfates, caused by inactivating mutations in the *SUMF1* gene of the sulfatase-modifying factor 1 involved in the biosynthesis of all sulfatases. The disease is characterized by a combined manifestation of metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis in combination with severe neurological disorders, mental retardation, sensorineural hearing loss and ichthyosis. Clinical guidelines for the diagnosis, management and therapy of combined saposin and multiple sulfatase deficiency have not yet been developed. The article presents a description of a clinical case of Krabbe disease in a child observed in the medical genetic center of St. Petersburg.

Keywords: review; lysosomal storage disorders; sphingolipidoses; leukodystrophy.

To cite this article
Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO, Kruglova VS. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses – leukodystrophy. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(6):89–112. DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382

Received: 25.10.2023 **Accepted:** 27.11.2023 **Published:** 29.12.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Лейкодистрофиями называют заболевания, обусловленные демиелинизацией и потерей белого вещества мозга. Это заболевания из группы лизосомных болезней накопления, связанных общим патогенетическим механизмом, в основе которого лежит дефект или дефицит лизосомного фермента и накопление нерасщепленных продуктов в лизосомах клеток [1]. К лизосомным болезням накопления также относятся мукополисахаридозы, сфинголипидозы и ганглиозидозы [1–7]. Суммарная частота наследственных лейкодистрофий составляет 1 : 8000 новорожденных [20]. Среди них к лизосомным болезням накопления относятся метахроматическая лейкодистрофия, глобоид-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, комбинированная сапозиновая и множественная сульфатазная недостаточность.

Метахроматическая лейкодистрофия, которая также называется метахроматической формой диффузного церебрального склероза, или сульфатидным липидозом, относится к нейродегенеративным заболеваниям [8]. Это полиморфная группа наследственных лизосомных болезней, при которых происходит избыточное накопление галактосфингосульфатидов в белом веществе центральной и периферической нервной системы, а также в ряде других органов. Болезнь получила свое название потому, что сульфидные отложения формируют метахроматические гранулы, которые при микроскопическом исследовании отличаются по цвету от окружающего клеточного материала [10]. В первую очередь поражаются миелинпродуцирующие клетки как основные компоненты центральной и периферической нервной системы. Сульфатидные накопления постепенно приводят к разрушению миелиновых оболочек и демиелинизации, снижению эффективности проведения нервных импульсов и потере белого вещества мозга. В результате у пациентов наблюдается прогрессирующее снижение интеллектуальных функций и двигательной активности, вплоть до полной потери способности к самостоятельному передвижению. Сопутствующие проявления заболевания — периферическая нейропатия, недержание (потеря контроля над тазовыми функциями), судорожный синдром, парезы и параличи, регресс речи, зрения и слуха.

В настоящее время идентифицированы две генетические формы заболевания. Наиболее частая аутосомно-рецессивная форма метахроматической лейкодистрофии обусловлена наследственной недостаточностью лизосомного фермента арилсульфатазы А [41, 84]. Вторая значительно более редкая форма заболевания связана с наследственным дефектом активатора цереброзидсульфатазы — сапозина В [61].

Глобоид-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью каталитической активности лизосомного фермента галактоцереброзидазы вследствие мутаций в соответствующем гене — *GALC* [92]. В основе патогенеза заболевания лежит демиелинизация и разрушение белого вещества центральной и периферической нервной системы в результате накопления в ней галактозилцерамида и галактозилсфингозина, или психозина. В очень редких случаях болезнь Краббе обусловлена присутствием специфических мутаций в гене просапозина (*PSAP*). Эти мутации приводят к недостаточности активатора галактоцереброзидазы — сапозина А [100].

Причиной комбинированной сапозиновой недостаточности являются специфические мутации в гене *PSAP*, приводящие к недостаточности всех сапозинов и избыточному накоплению в нервной системе, костном мозге, печени и других органах глюкозилцерамида и церамида [43].

Множественная сульфатазная недостаточность, или ювенильный сульфатидоз, обусловлен присутствием рецессивных инактивирующих мутаций в гене *SUMF1* сульфатаз-модифицирующего фактора 1, участвующего в биосинтезе целого семейства сульфатаз [29, 32]. Патогенез заболевания связан с накоплением сульфатидов, сульфатированных гликозаминогликанов, сфинголипидов и стероидных сульфатов во многих органах и тканях.

МЕТАХРОМАТИЧЕСКАЯ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Клиника и эпидемиология

Для аутосомно-рецессивной метахроматической лейкодистрофии, обусловленной недостаточностью арилсульфатазы А, характерен выраженный клинический полиморфизм. Выделяют 5 вариантов заболевания в зависимости от его дебюта и остаточной активности дефектного фермента: врожденный, поздний инфантильный, ювенильный, взрослый и вариант с псевдонедостаточностью арилсульфатазы А. Врожденная форма заболевания наблюдается в очень редких случаях [88]. Она проявляется в виде апноэ/диспноэ, цианоза, судорог, генерализованной мышечной слабости и гибели ребенка в неонатальном периоде.

Наиболее частый поздний младенческий вариант диагностируют у 50–60 % больных. Первые симптомы болезни обнаруживаются в возрасте 1,5–3 лет. Первыми признаками этой формы метахроматической лейкодистрофии, часто предшествующими поражению со стороны центральной нервной системы (ЦНС), является быстро прогрессирующая периферическая невропатия, характеризующаяся неуклюжестью, мышечной слабостью, нарушением чувствительности и арефлексией. Исследования нервной проводимости (электронейромиография) демонстрируют серьезное замедление моторной и сенсорной проводимости [14]. В дальнейшем развитие спастичности может маскировать симптомы периферической невропатии. Часто наблюдаются расстройства

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382

мочеиспускания — поллакиурия, никтурия, задержка мочи, которые могут потребовать катетеризации мочевого пузыря. Следствием периферической нейропатии и спастичности может быть развитие деформации стоп. У части пациентов отмечается нейропатическая боль, поддающаяся успешной терапии габапентином или амитриптилином [14].

К ранним клиническим симптомам также относятся: дизартрия и потеря речи, нарушение походки, двигательные расстройства в виде тремора, атетозных движений, атаксии, развитие нистагма. Позже присоединяются судороги, эпизоды спастичности мышц, вплоть до мышечной ригидности, атрофия зрительных нервов. Нарастает регресс психического развития, зрения, слуха, формируется тетраплегия, бульбарные расстройства [15]. Летальный исход наступает через несколько лет от начала болезни в возрасте от 5 до 10 лет.

Юношеская форма метахроматической лейкодистрофии у 20–30 % больных дебютирует в возрасте 4–15 лет в виде затруднений в обучении и проблем с поведением [15]. Первые симптомы — это поведенческие нарушения, изменение походки и осанки, дизартрия, трудности обучения в школе, прогрессирующая атрофия зрительных нервов, тетрапарез. При неврологическом осмотре выявляют гипо- и арефлексию, атаксию и пирамидную недостаточность [14]. При юношеской форме болезнь прогрессирует медленнее, и развернутая картина заболевания, сходная с той, которая наблюдается у пациентов с поздней инфантильной формой, может наступить после 10–20 лет.

Взрослая форма метахроматической лейкодистрофии встречается у 15–20 % больных. Описаны два клинических фенотипа заболевания. Первый характеризуется симптоматикой со стороны ЦНС в виде пирамидной недостаточности, мозжечковой атаксии, периферической невропатии. Второй начинается с психических расстройств, таких как навязчивые идеи, бред, галлюцинации. У большинства таких пациентов в течение нескольких лет какие-либо проявления периферической невропатии, как правило, отсутствуют [15]. В этих случаях ошибочно устанавливается первоначальный диагноз шизофрении.

При данной форме заболевания избыток метахроматического материала накапливается в большей степени в сером, а не в белом веществе мозга. Болезнь прогрессирует на протяжении 20–30 лет и часто имеет волнообразное течение — периоды относительной стабильности могут чередоваться с периодами быстрого ухудшения состояния.

Демиелинизация при метохроматической лейкодистрофии приводит к двусторонней симметричной аномальной гиперинтенсивности Т2-сигнала, начиная с мозолистого тела и затем вовлекая перивентрикулярное белое вещество. При инфантильной форме заболевание обычно начинается в валике мозолистого тела и теменно-затылочном белом веществе, при взрослой форме — в роструме и белом веществе лобных долей головного мозга [88].

Изменения в области мозолистого тела, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ), становятся характерными ранними признаками заболевания, присутствующими у 71, 94 и 100 % симптоматических пациентов с поздней младенческой, ювенильной и взрослой формами соответственно. У 47 % пациентов с поздней младенческой формой не было изменений на МРТ или были только легкие аномалии белого вещества, даже при наличии симптомов со стороны ЦНС, включая признаки поражения пирамидной системы [97].

В некоторых случаях индивидуумы, у которых активность арилсульфатазы А составляет менее 3–5 % нормы, не имеют клинических проявлений метахроматической лейкодистрофии. Этот вариант называется псевдонедостаточностью арилсульфатазы [40, 54].

У гетерозигот по мутациям в гене арилсульфатазы А не наблюдается неврологических аномалий или изменений на электроэнцефалограмме, однако для них характерно ухудшение показателей при проведении нейропсихологических тестов, включающих пространственные или конструктивные компоненты [59].

Частота метахроматической лейкодистрофии в разных популяциях варьирует в пределах от 1 : 40 000 до 1 : 160 000 населения. Однако в некоторых изолированных популяциях эта частота может быть значительно больше. Так, в небольшой по численности группе евреев, состоящей из 1000–1200 индивидуумов, эмигрировавших в Израиль из Йеменского города Хаббана, частота метахроматической лейкодистрофии с поздним началом составляет 1 на 75 человек [117]. Частота гетерозиготных носителей среди женатых пар, принадлежащих этому сообществу, достигает 17 %, и в некоторых семьях оба супруга оказались гетерозиготными, что позволяет проводить пренатальную диагностику заболевания в этом генетическом изоляте. Повышенная частота метахроматической лейкодистрофии (1 : 8000–10 000) обнаружена и у арабов, проживающих в двух районах Израиля — в районе Иерусалима и в Галилее [120]. Среди западных индейцев Навахо (Navajo Nation) также обнаружена повышенная частота заболевания [51]. Высокая частота метахроматической лейкодистрофии (1 : 2500) зарегистрирована среди потомков небольшой группы индейцев Навайо, переселившихся на запад после конфликта с США в 1860 г. [51]. Ни одного случая заболевания на протяжении 18 лет наблюдений не найдено в восточной группе навайцев. За это время у них родилось около 60 000 детей. Это еще одно хорошо документированное подтверждение последствий «эффекта основателя» и «узкого горлышка бутылки».

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА

При всех возрастных формах заболевания наблюдается одинаково низкая активность арилсульфатазы А. Таким образом, биохимические основы различного дебюта

заболевания до сих пор неизвестны. В ряде семей у некоторых здоровых родственников пациентов также обнаруживается низкий уровень каталитической активности фермента по отношению к искусственным и естественным субстратам. В этом случае говорят о псевдонедостаточности арилсульфатазы А. Однако, несмотря на одинаково низкую активность фермента, в культивируемых фибробластах здоровых людей с псевдонедостаточностью арилсульфатазы А катаболизм цероброзидсульфата все же происходит.

Определена кристаллическая структура арилсульфатазы А с разрешением в 2,1 ангстрем [69]. Коровая часть фермента состоит из двух β-листов, соединенных несколькими водородными связями и одним дисульфидным мостиком. Большой центральный β-лист на каждой стороне ассоциирован с несколькими спиральными структурами, сходными с бактериальной щелочной фосфатазой. Четвертичная структура фермента сильно зависит от pH. При нейтральном pH она преимущественно димерная. При кислом лизосомном pH фермент находится в форме гомо-октамера, составленного из четырех расположенных в форме кольца димеров. Равновесие между двумя структурами регулируется депротонизацией остатка glu424.

Картирование и идентификация гена *ARSA*

Методом соматической гибридизации гены арилсульфатазы А и В были картированы в хромосомах 22 и 5 соответственно [31]. Обнаружение пациента с делецией цитогенетической области 22q13.31-qter позволило уточнить локализацию гена *ARSA* [80]. Клонирована и секвенирована полноразмерная кДНК гена *ARSA* [101]. Ген *ARSA* разделен на восемь экзонов [62]. Соответствующий белковый продукт состоит из 507 аминокислотных остатков, включая 18 аминокислот сигнального пептида и 3 потенциальных сайта гликозилирования. В разных тканях обнаружены три типа мРНК гена *ARSA*, размером 2,1, 3,7 и 4,8 кб соответственно, которые образуются, по-видимому, за счет использования различных сигналов полиаденилирования.

Мутации в гене *ARSA*

Большинство мутаций в гене *ARSA*, идентифицированных у пациентов с аутосомно-рецессивной формой метахроматической лейкодистрофии, миссенс-типа, хотя описаны также сплайсинговые мутации и небольшие делеции [41]. Превалирующими среди них являются 2 мутации: так называемый I-аллель — G-A-замена в донорном сайте сплайсинга экзона 2 (IVS2DS, G-A, +1) и A-аллель — C-T-транзиция, вызывающая замену пролина на лейцин в 426-м положении арилсульфатазы А (P426L) [84]. Интересно, что I-аллель включает еще две молчащие замены в кодирующей части гена *ARSA*. Гомозиготы по этому аллелю, а также гетерозиготы в компаунде с неизвестной мутацией, как правило, обнаруживаются среди пациентов с поздним началом заболевания. У гомозигот по А-аллелю развиваются ювенильные и взрослые формы метахроматической лейкодистрофии, в то время как компаунд-гетерозиготы, сочетающие одновременно А- и I-аллели, находятся исключительно среди пациентов с ювенильными формами заболевания. Эти два аллеля — А и I — составляют более 50 % всех мутаций в гене *ARSA*. Частой среди пациентов со взрослой формой заболевания является также миссенс-мутация I179S, хотя она встречается у больных только в компаунде с другими мутациями [68]. По-видимому, в гомозиготном состоянии она ведет себя как псевдоаллель.

Все мутации в гене *ARSA* делят на два класса: нулевые аллели, при которых активность арилсульфатазы А полностью отсутствует, и R-аллели, при которых сохраняется остаточная активность фермента. Наиболее тяжелые ранние формы метахроматической лейкодистрофии, наблюдаются при сочетании двух нулевых аллелей [18]. При сочетании нулевого аллеля с R-аллелем болезнь носит сходный характер, хотя и прогрессирует медленнее. В каждом из этих двух случаев отмечается раннее вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы. Несмотря на значительную вариабельность клинических проявлений, наиболее мягкие формы заболевания наблюдаются у больных, несущих два R-аллеля.

На выборке из 42 пациентов с поздним началом была изучена ассоциация типа мутаций с клиническими особенностями метахроматической лейкодистрофии [87]. Двадцать два из них были гомозиготами по аллелю А (P426L), а остальные 20 — компаунд-гетерозиготами по миссенс-мутации I179S. У гомозигот по аллелю А остаточная активность арилсульфатазы А была меньше по сравнению с компаунд-гетерозиготами. Первым проявлением заболевания у гомозигот было прогрессирующее нарушение походки, обусловленное спастическим парапарезом и церебеллярной атаксией. Скорость периферической нервной проводимости также была снижена. Однако интеллектуальные расстройства появлялись лишь на поздних стадиях заболевания. У компаунд-гетерозигот, напротив, болезнь дебютировала шизофреническими изменениями поведения, социальной дисфункцией и снижением умственных способностей, в то время как двигательные нарушения встречались редко.

Расшифрована молекулярная природа «псевдодефицитного» аллеля — PD-аллель [40]. Оказалось, что этот аллель представляет собой сочетание двух A-G-транзиций в цис-положении. Одна из них — регуляторная мутация в 3'-нетранслируемой области гена, изменяющая первый сигнал полиаденилирования. Другая — миссенс-мутация в 6-м экзоне, приводящая к замене аргинина на серин в 352-м положении белка и к потере сайта N-гликозилирования. В опытах *in vitro* показано, что направленное введение в нормальную кДНК *ARSA* мутации, разрушающей сайт гликозилирования, не затрагивает скорость синтеза, устойчивость и каталитические свойства арилсульфатазы А в трансфицированных клетках.

В то же время, вторая регуляторная мутация в 3'-области гена приводит к потере 90 % мРНК и специфическому отсутствию одного из транскриптов размером 2,1 кб, активно экспрессирующихся в нормальных фибробластах. Гетерозиготы и гомозиготы по данному аллелю не имеют каких-либо клинических проявлений заболевания. Однако при сочетании «псевдодефицитного» аллеля с другими мутациями, инактивирующими арилсульфатазу А, такими как С-Т-транзиция в экзоне 2, сопровождающаяся заменой серина на фенилаланин в 96-м положении белка, развивается тяжелая форма лейкодистрофии.

В некоторых странах аллель «псевдонедостаточности» широко распространен. Его частота в Израиле составляет 15 % [46], в Испании — 12,7 % [24]. При этом частота компаунд-гетерозигот по «псевдоаллелю» и мутантному аллелю в гене арилсульфатазы А может достигать 0,0073 %. Предполагается, что у таких пациентов могут развиваться нейропсихические нарушения в позднем возрасте [49]. Это согласуется с данными о большей по сравнению с контрольным уровнем частоте лиц со сниженной активностью лейкоцитарной арилсульфатазы А среди пациентов с психическими расстройствами [85]. При скрининге здоровых лиц в Мексике, выявлено, что частота псевдодефицита составляет около 2 %, наиболее частые варианты: c.1055A>G (p.Asn352Ser) (rs2071421) и c.*96A>G (rs6151429) [54].

При обследовании 34 индивидуумов с низкой активностью арилсульфатазы А были идентифицированы три генотипических класса [57]. Из них 10 индивидуумов оказались гомозиготами по «псевдоаллелю», 6 — компаунд-гетерозиготами по «псевдоаллелю» и мутантному аллелю, у остальных 16 человек было по два мутантных аллеля. Эти генотипические классы отличались по уровню остаточной активности арилсульфатазы А. Наивысшая активность (10–50 % нормы) была у гомозигот по «псевдоаллелю», которые не имели никаких проявлений метахроматической лейкодистрофии. Остаточная активность арилсульфатазы А у компаунд-гетерозигот составляла около 10 %, но у них была снижена способность деградировать сульфатиды. У некоторых компаунд-гетерозигот наблюдались мягкие неврологические аномалии. У гомозиготных носителей мутантных аллелей остаточная активность фермента и способность деградировать сульфатиды были резко снижены, и они имели как ранние, так и поздние формы метахроматической лейкодистрофии.

Расшифрована молекулярная природа метахроматической лейкодистрофии у евреев-«хаббонитов» [120]. Все они оказались гомозиготами по PD-аллелю и инактивирующей миссенс-мутации P377L. Такой же мутантный генотип часто встречается среди больных с поздним началом у евреев из Йемена, у мусульманских арабов из Иерусалима и у представителей других этнических групп [121]. Не вызывает сомнения существование общего предка у всех этих больных, но как происходило распространение данного мутантного генотипа среди представителей разных национальностей остается неясным.

Все больные из арабских семей, проживающих в районе Иерусалима, оказались гомозиготами по аллелю I и имеют сходный гаплотип по внутригенным полиморфным сайтам [120]. Такой же гаплотип найден у гомозиготных по I-аллелю больных не арабского происхождения из США и Европы. Это указывает на участие «эффекта основателя» в распространении данной мутации и возможности ее попадания в Иерусалим во время Крестового похода. У больных детей из неродственных арабских семей, проживающих в районе Галилеи, напротив, найдены пять разных мутаций в гене *ARSA*, ассоциированных с четырьмя разными гаплотипами, что указывает на их независимое происхождение [45].

Экспериментальные модели

Создана модель аутосомно-рецессивной метахроматической лейкодистрофии у мышей путем направленного разрушения гена *Arsa* в эмбриональных стволовых клетках [47]. Хотя в нейрональных и других тканях мутантных животных накапливаются значительные отложения сфинголипидцереброзид-3-сульфата, до двухлетнего возраста ребенка серьезных разрушений белого вещества мозга с прогрессирующей демиелинизацией не происходит. Начиная с 1 года жизни, наблюдается астроглиоз, активация микроглиальных клеток, изменение морфологии клеток Пуркинье дендритов. В акустических ганглиях значительно снижается число нейронов и миелинизированных волокон, что указывает на потерю аудиторного потенциала. При неврологическом обследовании *Arsa*-дефицитных животных отмечается значительное ухудшение нейродвигательной координации.

Проведены испытания генотерапии аутосомно-рецессивной метахроматической лейкодистрофии на трансгенной модели *Arsa*-дефицитных мышей путем внутривенного введения рекомбинантной ДНК, содержащей нормальный ген *ARSA* человека [77]. После однократной инъекции наблюдали высокую активность арилсульфатазы А в печени, умеренную — в периферической нервной системе и почках, и очень низкую — в мозге, а также время- и дозозависимое снижение избытка сульфатида в периферической нервной системе и почках (до 70 %) и отсутствие какого-либо снижения в мозге. Однако после четырех еженедельных инъекций по 20 мг/кг веса животного снижение сульфатидных накоплений происходило также и в ЦНС. Одновременно наблюдали улучшение нейродвигательной координации и общей двигательной активности, что указывает на принципиальную возможность генотерапии и ферментная заместительная терапия аутосомно-рецессивной метахроматической лейкодистрофии.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Главными клиническими маркерами метахроматической лейкодистрофии являются прогрессирующие психомоторные расстройства с потерей ранее приобретенных

навыков после варьирующего периода нормального развития в сочетании с патологическими изменениями на КТ/МРТ головного мозга в виде участков демиелинизации и атрофии. У больных наблюдается избыточное накопление метахроматических галактосфингосульфатидов с PAS-включениями в белом веществе ЦНС, почках и моче. Содержание белка в спинномозговой жидкости обычно выше 100 мг%. Биохимическим критерием диагноза служит недостаточность каталитической активности арилсульфатазы А в лейкоцитах, плазме и других жидкостях и тканях. Значительное снижение активности арилсульфатазы А наблюдается в культивируемых фибробластах пациентов и промежуточные значения характерны для гетерозигот [55]. Подтверждением диагноза служит идентификация инактивирующих мутаций в гене *ARSA*.

В качестве одного из методов лечения метахроматической лейкодистрофии с поздним началом предложена и апробирована трансплантация костного мозга от HLA-идентичных родственников больного [13]. После лечения пациентов отмечали улучшение нейропсихологических функций и сульфатидного метаболизма на протяжении 5 лет наблюдений [63, 64].

Во многих медицинских центрах на экспериментальных моделях и в клинических испытаниях исследуется возможность использования современных патогенетических методов лечения метахроматической лейкодистрофии, таких как переливание пуповинной крови, пересадка клеток костного мозга, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и их предварительная генетическая модификикация *ex vivo*, ферментная заместительная терапия и генная [88, 93].

При изучении механизмов терапевтического действия трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было показано, что эта процедура способна приостановить процесс демиелинизации и индуцировать ремиелинизацию, тем самым способствуя сохранению белого вещества мозга [113]. Так, иммунногистохимический анализ, выполненный на аутопсийных тканях мозга восьми пациентов с метахроматической лейкодистрофией, двум из которых была сделана трансплантация, показал присутствие только у леченных больных метаболически компетентных донорских макрофагов, продуцирующих распределенную по всему белому веществу мозга арилсульфатазу А. Эти макрофаги экспрессируют противовоспалительные маркеры, способные поддержать выживание и дифференцировку олигодендроцитов. Они расщепляют накопленные сульфатиды и могут играть нейропротективную роль, участвуя в процессе ремиелинизации. Подчеркивается важная роль иммуномодуляции в добавлении к метаболической коррекции в улучшении общего терапевтического эффекта, достигаемого при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Целью любого терапевтического подхода при лечении метахроматической лейкодистрофии является устойчивое обеспечение высокого уровня экспрессии арилсульфатазы А в центральной и периферической нервной системе. И в этом смысле генная терапия с использованием аденоассоциированных векторов может обеспечить идеальный баланс между потенциальной эффективностью и безопасностью выбранной процедуры, что уже подтверждено в ряде преклинических испытаний [91].

Однако все эти патогенетические методы пока не нашли широкого применения в клинической практике, и требуются дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности терапевтических процедур, предлагаемых для лечения метахроматической лейкодистрофии.

МЕТАХРОМАТИЧЕСКАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ САПОЗИНА В

В редких атипичных случаях у пациентов с клиническими проявлениями метахроматической лейкодистрофии активность арилсульфатазы А сохраняется в пределах нормы, и в гене *ARSA* инактивирующих мутаций не обнаруживается. Однако присутствуют специфические мутации в гене просапзина, приводящие к инактивации сапозина В [60, 61]. Сапозин В образуется из своего предшественника путем протеолитического расщепления. Он является активаторным белком для нескольких лизосомных ферментов, в первую очередь, для арилсульфатазы А. Сапозин В участвует также в контроле транспорта липидов к внешней мембране клеток и может распознаваться иммунной системой [56, 112, 115].

Течение метахроматической лейкодистрофии, обусловленной недостаточностью сапозина В, часто сходно с юношеской или взрослой формой заболевания [35, 102], есть единичное описание поздней инфантильной формы [60]. Однако у больных не изменена структура арилсульфатазы А и ее активность составляет не менее 50 % нормы. Тем не менее в ЦНС и ряде других тканей больных наблюдаются сульфидные отложения, формирующие метахроматические гранулы. В культивируемых фибробластах больных снижен гидролиз цереброзидсульфатов, причем это нарушение нормализуется при добавлении сапозина В.

Недостаточность сапозина В у больных атипичной формой метахроматической лейкодистрофии может быть обусловлена миссенс-мутациями T23I, T216I, C241S в гене *PSAP*, а также инсерцией 33 нуклеотидов в положении 777–778, связанной с нарушением процесса сплайсинга [50, 61, 111, 116]. Все эти мутации затрагивают участок гена, кодирующий сапозин В. К 2019 г. описано 12 мутаций в гене просапозина В, приводящие к развитию клиники метохроматической лейкодистрофии [60].

ГЛОБОИД-КЛЕТОЧНАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ, БОЛЕЗНЬ КРАББЕ. КЛИНИКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Глобоид-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382

каталитической активности лизосомного фермента галактоцереброзидазы. Для этой формы лейкодистрофии характерно присутствие в тканях мозга «глобоидных» клеток, в которых обычно содержится несколько ядер. В основе патогенеза заболевания лежит тотальная демиелинизация и разрушение белого вещества центральной и периферической нервной системы, обусловленное накоплением галактозилцерамида, или психозина в миелиновых оболочках нервных клеток. Накопление психозина, в первую очередь, оказывает патологическое действие на олигодендроциты и ведет к инфильтрации активированных моноцит/макрофагов в ЦНС. В экспериментальных исследованиях получены доказательства того, что психозин нарушает целостность клеточных мембран [44].

Наиболее частой является ранняя инфантильная форма заболевания, при которой первые проявления в виде повышенной возбудимости, плаксивости, потери ранее приобретенных навыков обнаруживаются в грудном возрасте (от 3 до 6 мес.). Временами наблюдается пронзительный крик, судороги. Появляются мышечная слабость, затруднения в кормлении ребенка, эпизоды гипертермии и возбуждения без каких-либо признаков инфекции, позы напряжения (stiff posture). При неврологическом обследовании обнаруживаются спастические тетрапарезы, нередко атрофия зрительных нервов, снижение слуха. Отмечается отставание в моторном и психическом развитии. Заболевание протекает прогредиентно с появлением бульбарных симптомов, децеребрации, кахексии, судорог, потери зрения. Дети, как правило, погибают в возрасте до 4 лет [16]. Диагноз может быть подтвержден при обнаружении в тканях мозга характерных «глобоидных клеток», производных от моноцит-макрофаговых стволовых клеток костного мозга. В «глобоидных» клетках в избыточном количестве накапливается галактозилцерамид.

При обследовании 38 пациентов с болезнью Краббе в Германии у 30 (79 %) детей болезнь дебютировала в виде раздражительности, нарушения движений, регресса психомоторного развития в первый год жизни, причем у 27 из них до 6 мес. жизни. У остальных первые симптомы отмечались позднее в большом возрастном диапазоне от 1 года до 60 лет [65]. При раннем дебюте наблюдали быстрое прогрессирование заболевания с утратой способности к фиксации взора, необходимостью зондового кормления и летальным исходом. При поздних формах первой и основной жалобой было нарушение походки, скорость прогрессирования была различной [65].

В 10–15 % случаев болезнь дебютирует позднее и прогрессирует медленнее. Выделяют поздние инфантильные (от 6 мес. до 3 лет), ювенильные (от 3 до 8 лет) и даже взрослые формы болезни, специфическим образом распространенные в различных этнических группах [72]. Тяжесть течения заболевания может значительно варьировать даже у членов одной семьи. Первыми клиническими проявлениями заболевания при поздних инфантильных и ювенильных формах могут быть мышечная слабость, приводящая к затруднению при ходьбе, дефекты зрения и снижение интеллектуальных способностей. При взрослых формах спастические парапарезы могут быть единственными проявлениями заболевания. В соматических гибридах, полученных при слиянии культивируемых фибробластов пациентов с различными формами заболевания, комплементации генетических дефектов не наблюдается, что доказывает их аллельную природу [67].

Молекулярные механизмы патогенеза глобоид-клеточной лейкодистрофии, обусловленной недостаточностью галактоцереброзидазы, в настоящее время изучены недостаточно, и для их объяснения выдвигается, по крайней мере, две гипотезы: психозин-индуцируемая демиелинизация и вторичное нейровоспаление, обусловленное накоплением галактозилцерамида в макрофагах [109].

Описаны единичные случаи атипичной болезни Краббе, обусловленной специфическими мутациями в гене просапозина (*PSAP*), приводящими к недостаточности сапозина А [100]. Сапозин А образуется из первого домена просапозина и является активаторным белком для глюкозилцерамидазы и галактоцереброзидазы. Клинически эта генетическая форма болезни Краббе проявляется уже в первом полугодии жизни тяжелой прогрессирующей неврологической симптоматикой, обусловленной генерализованной атрофией и диффузной демиелинизацией белого вещества мозга. Летальный исход наступает через несколько месяцев после начала заболевания.

В среднем, болезнь Краббе встречается с частотой 1 : 100 000, причем в разных странах эта частота варьирует и составляет: 1,35 — в Нидерландах, 1,21 — в Португалии, 1,00 — в Турции, 0,71 — в Австралии и 0,40 — в Чехии [105]. Наибольшая частота заболевания среди европейских народов зарегистрирована в Швеции — 1 : 50 000 рождений. На Сицилии чаще встречается поздняя инфатильная форма болезни [37]. Необычно высокая частота болезни Краббе — 6 : 1000 новорожденных — зарегистрирована в одном из инбредных религиозных арабских изолятов Израиля, насчитывающих около 8000 жителей [118].

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА

Галактоцереброзидаза, или галактозилцерамидаза, — лизосомный фермент, участвующий в катаболизме предшественника галактоцереброзида — галактозилцерамида, или психозина, — основного липидного компонента миелина, почек и эпителиальных клеток кишечника [26]. Галактоцереброзидаза участвует в гидролизе терминальной галактозы от галактоцереброзида, психозина, моногалактозилдиглицерида и лактозилцерамида. При недостаточности этого фермента или белка сапозина А, который помогает ферменту «узнавать» субстрат, происходит накопление этих негидролизованных субстратов

в бимолекулярном слое миелинового волокна как центральной, так и периферической нервной системы. Психозин является токсическим веществом для нервной системы, вызывает гибель олигодендроцитов, распад миелинового волокна и образование характерных включений в глиальной ткани — «глобоидных клеток».

У пациентов с глобоид-клеточной лейкодистрофией снижена каталитическая активность галактоцереброзидазы. Однако дефектные формы этого белка иммунологически идентичны нормальному ферменту и, как правило, их содержание у больных также не отличается от контрольного уровня. У гетерозигот наблюдаются промежуточные значения активности галактоцереброзидазы в сыворотке крови, лейкоцитах и фибробластах.

Несмотря на то что первичный биохимический дефект при болезни Краббе был известен достаточно давно, попытки выделить галактоцереброзидазу и получить моноклональные антитела долгое время не удавались. Впервые этот фермент был выделен в чистом виде из лимфоцитов крови [25]. Молекулярный вес галактоцереброзидазы около 73 кД, белок состоит из 669 аминокислот, из которых 26 представляют собой N-терминальный сигнальный пептид. Белок содержит 6 потенциальных сайтов гликозилирования.

Картирование и идентификация гена *GALC*

Успешному картированию и идентификации гена галактоцереброзидазы способствовало описание генетической линии мышей twitcher с аутосомно-рецессивной лейкодистрофией, энзиматическая природа которой оказалась сходна с метаболической основой болезни Краббе у человека [58]. Локус, ответственный за развитие наследственной лейкодистрофии в линии twitcher, расположен в хромосоме 12 мыши в области, синтенной хромосоме 14 человека [104]. С использованием серии микросателлитных индексных маркеров хромосомы 14 человека ген галактоцереброзидазы (*GALC*) был картирован в области 14q21-q31 [119]. В дальнейшем с использованием метода гибридизации *in situ* удалось уточнить расположение гена *GALC* в области 14q31 [21].

Выделение галактоцереброзидазы в чистом виде из лимфоцитов крови и получение моноклональных антител к этому ферменту позволило изолировать кДНКовые клоны гена *GALC* из различных тканеспецифических библиотек генов [92]. Ген состоит из 17 экзонов, распределенных на площади около 60 кб геномной ДНК и содержит два альтернативных сайта инициации транскрипции, с которых образуются два белка-предшественника, различающихся только по лидерным последовательностям [70, 71, 105].

Мутации в гене *GALC*

Обнаружение нонсенс-мутации кДНК гена *GALC* у одного из пациентов с типичной клиникой болезни Краббе стало доказательством того, что именно этот ген ответственен за развитие заболевания [92]. Второй мутацией в гене *GALC*, найденной в гомозиготном состоянии у двух неродственных больных инфантильной формой глобоид-клеточной лейкодистрофии, оказалась делеция 30 нуклеотидов, ассоциированная с полиморфной транзицией 502C-T — аллель 502/del [70, 86]. При дополнительном обследовании 46 пациентов с началом заболевания в детском возрасте аллель 502/del в гомозиготном состоянии был найден у 8 больных и в компаунде с другими мутациями в гене *GALC* — у 5 пациентов. Оказалось, что эта делеция часто присутствует также у больных с поздним дебютом [30]. Таким образом, 502/del относится к классу мажорных мутаций [110].

При обследовании 30 неродственных итальянских больных были идентифицированы 33 различные мутации в гене *GALC*, включая 15 новых, из которых четыре были миссенс-типа и затрагивали высоко консервативные аминокислотные остатки, семь мутаций со сдвигом рамки считывания, одна сплайсинговая и три нонсенс-мутации [105]. Таким образом, более 70 % мутаций в гене *GALC* приводят к преждевременному прекращению трансляции и образованию укороченного белка.

При проведении ретроспективного анализа показано, что у итальянских пациентов около 66 % мутаций в гене *GALC* ассоциированы с поздними формами болезни Краббе [36]. Частой является миссенс-мутация G41S, и ее распространение в Италии объясняется «эффектом основателя». В этом исследовании не было найдено корреляции между возрастом начала заболевания, тяжестью его течения, генотипическими особенностями и остаточной активностью галактоцереброзидазы, которая у гомозигот по G41S варьировала в пределах от 1 до 6 %.

Иной спектр мутаций в гене *GALC* найден у японских больных глобоид-клеточной лейкодистрофией [114]. Четыре специфические мутации — 12del3ins, I66M + I289V, G270D и T652P — составляют около 57 % всех мутаций в гене *GALC* в Японии, причем мутации I66M + I289V, G270D и L618S ассоциированы с мягкими формами заболевания.

Экспериментальные модели

В соответствии с гистопатологическими данными, отобранная из природной популяции генетическая линия мышей twitcher является естественной моделью глобоид-клеточной лейкодистрофии, или болезни Краббе, человека [58]. Трансплантация мутантным мышам этой линии костного мозга, полученного от нормальных животных, приводит к увеличению галактоцереброзидазной активности в ЦНС до 15 % нормального уровня, появлению донорских пенистых макрофагов, способных метаболизировать накопившийся галактозилцерамид, и постепенному исчезновению «глобоидных клеток». Подобные трансплантации предотвращают развитие параличей передних конечностей, характерных для мышей данной линии, и продлевают жизнь животных с 30–40 до 100 и более дней [52].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382

Удивительные результаты были получены при скрещивании мышей линии twitcher с трансгенными «нокаут»-мышами с недостаточностью кислой β-галактозидазы [106]. Оказалось, что мутантные гомозиготны по двум генам (*galc–/–*, *bgal–/–*), имеют более мягкий неврологический фенотип и большую продолжительность жизни по сравнению с мышами линии twitcher. Более того, мыши, имеющие один функциональный аллель в гене *Gal* (*galc–/–*, *bgal+/–*), имели более тяжелые проявления лейкодистрофии, более короткую жизнь и более высокий уровень аномальных отложений в мозге по сравнению с мышами линии twitcher. У двойных «нокаут»-мышей были массивные накопления лактозилцерамида во всех исследованных тканях, но только вдвое сниженный по сравнению с нормой уровень галактозилцерамида в мозге. Авторы предположили, что ген кислой β-галактозидазы является модификатором фенотипической экспрессии галактозилцерамидазной недостаточности.

Глобоид-клеточная лейкодистрофия неоднократно описана у кошек и собак, в последнем случае чаще всего принадлежащих к различным породам терьеров [22, 38]. Этих собак используют в качестве экспериментальных моделей для изучения молекулярных основ патогенеза заболевания и оценки эффективности и безопасности различных терапевтических подходов, прежде всего трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и генной терапии. У больных животных в возрасте 2–4 нед. наблюдали значительное повышение психозина в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. В дальнейшем концентрация психозина устойчиво возрастала на протяжении всей жизни больных собак и строго коррелировала с тяжестью течения заболевания.

Пресимптоматическая монотерапия болезни Краббе у собак путем интратекального введения нормального гена *GALC* в составе аденоассоциированного вектора AAV9 приводит к увеличению активности галактоцереброзидазы, нормализации содержания психозина, улучшению процесса миелинизации и подавлению воспаления как в центральной, так и в периферической нервной системе [17]. При этом у собак не развивались тяжелые неврологические проявления глобоид-клеточной лейкодистрофии, и их продолжительность жизни увеличивалась более чем в 7 раз. Эффективность терапии существенно зависит от дозы вводимого препарата, и при высоких дозах положительный эффект может наблюдаться даже при начале лечения в постсимптоматический период.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

Диагностика основана на клинической картине, инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических исследованиях.

Главные клинические проявления глобоид-клеточной лейкодистрофии — прогрессирующая задержка психомоторного развития, часто очевидная уже на первом году жизни, тонико-клонические судороги, периферическая нейропатия, пирамидные расстройства с последующим развитием децерабрационной ригидности и полной обездвиженности. При исследованиях спинномозговой жидкости выявляют повышение содержание белка.

Данные МРТ отличаются при ранних и поздних формах болезни Краббе. При ранней форме демиелинизация белого вещества отмечается в центральной части головного мозга, перивентрикулярном белом веществе, белом веществе мозжечка и зубчатом ядре. МРТ при поздней инфантильной форме показала перивентрикулярную и преимущественно центральную акцентированную демиелинизацию, аналогичную ранней инфантильной форме, но с поздними аномалиями белого вещества мозжечка. По сравнению с ранней инфантильной формой, поздние инфантильные формы никогда не обнаруживают аномалий зубчатого ядра. Что касается форм с дебютом после первого года жизни, то МРТ-признаком является вовлечение пирамидного тракта, которое может возникать изолированно во взрослой форме или сочетаться с демиелинизацией в теменно-затылочной области и валике мозолистого тела [65].

Биохимическими критериями заболевания являются недостаточность каталитической активности галактоцереброзидазы в лейкоцитах и накопление предшественника галактоцереброзида — галактозилцерамида, или психозина, который вызывает гибель олигодендроцитов и распад миелинового волокна. Диагноз может быть подтвержден при обнаружении характерных «глобоидных клеток», в которых обычно содержится несколько ядер и в избыточном количестве накапливается галактозилцерамид. Подтверждением диагноза считается идентификация мутаций в гене *GALC*.

Впервые патогенетическое лечение болезни Краббе было произведено путем трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на выборке из 5 детей с инфантильной (4 детей) и поздней (1 ребенок) формами заболевания [63]. Четверо из этих детей имели серьезные неврологические нарушения. После трансплантации неврологический статус этих больных значительно улучшился. Одному ребенку с инфантильной формой заболевания трансплантация была проведена в возрасте 2 мес., когда неврологические расстройства у него еще не сформировались. Нарушений функций ЦНС у этого ребенка не наблюдалось и спустя 14 мес. после трансплантации. Авторы делают вывод, что трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток может не только восстанавливать неврологические нарушения при болезни Крабе, но и предотвращать их развитие.

При сравнении двух групп пациентов с инфантильной формой болезни Краббе — (1) бессимптомных новорожденных в возрасте от 2 нед. до 1,5 мес. и (2) детей в возрасте от 4 мес. до 1 года, у которых уже были очевидны неврологические симптомы заболевания — показано, что лечение путем трансплантации клеток пуповинной крови от неродственных доноров может быть эффективно

только в том случае, если оно начато до появления первых неврологических симптомов заболевания [33]. Трансплантация сопровождалась миелоаблативной химиотерапией. Скорость приживления и выживания донорных клеток составила 100 и 100 % для бессимптомных новорожденных и 100 и 43 % для больных детей. У выживших детей наблюдали устойчивые приживления донор-производных гемопоэтических клеток с сохранением нормальных уровней галактоцереброзидазы в крови. У детей, подвергшихся трансплантации до появления симптомов заболевания, процесс миелинизации в ЦНС не был нарушен, и развитие двигательных и когнитивных функций было близко к норме, хотя в некоторых случаях наблюдалась задержка речи и двигательной активности (gross motor function). У детей при проведении трансплантации после появления первых симптомов заболевания наблюдали лишь минимальные улучшения в функционировании нервной системы.

В связи с этим актуальна разработка программ неонатального скрининга для раннего выявления больных глобоид-клеточной лейкодистрофией. Первые программы были основаны на определении активности галактоцереброзидазы в высушенных пятнах крови новорожденных. Однако этот метод не обладает достаточной специфичностью и дает много ложноположительных результатов. Более чувствительным оказался тест на психозин (PSY), экстрагируемый из высушенных пятен крови или эритроцитов новорожденных и измеряемый методом жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии [42, 107]. Разработанный алгоритм позволяет проводить дифференцировку инфантильных и поздних форм заболевания и выявлять носителей псевдодефицитных аллелей. Тест на психозин оказался пригодным и для мониторинга состояния больных до и в процессе их лечения методом трансплантации клеток пуповинной крови или гемопоэтических стволовых клеток.

Клинический пример болезни Краббе

Пациент мужского пола в возрасте 8 мес. впервые был направлен на консультацию к врачу-генетику в Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)» (СПб ГБУЗ МГЦ).

Анамнез жизни: мальчик от 4-й беременности (1-я — замершая, 2-я — медицинский аборт, 3-я — здоровая дочь), протекавшей на фоне анемии, многоводия. Роды срочные на 41-й неделе беременности путем кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Вес при рождении — 4100 г.

Ребенок от кровнородственного брака, отец и мать пробанда — четвероюродные брат и сестра. Родители родом из Дагестана.

Анамнез заболевания: в первые дни жизни в роддоме отмечалась гипербилирубинемия, синдром угнетения нервной системы. С первых месяцев жизни наблюдался неврологом с диагнозом «перинатальное поражение ЦНС», отмечалась задержка психомоторного развития. В возрасте 6 мес. проведено обследование. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена гепатомегалия и паренхиматозные изменения печени (гепатоз). На электроэнцефалограмме: признаки выраженной дезорганизации регуляторного характера коркового ритма на фоне признаков дисфункции подкорково-диэнцефальных структур. Типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована. Нейросонография: диффузные атрофические изменения головного мозга. Изменения в паренхиме мозга могут соответствовать метаболическим нарушениям. Проведено МРТ головного мозга МР-признаки поражения белого вещества головного мозга, вероятнее всего заболевание из группы метаболических энцефалопатий. Наружная заместительная гидроцефалия. *Mega cisterna magna*.

К 8 мес. по результатам обследования неврологом установлен диагноз: «Детский церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма. По системе Gross Motor Function Classification System (GMFCS) уровень IV. Задержка психомоторного развития».

Мальчик осмотрен офтальмологом: офтальмопарез обоих глаз.

В связи с подозрением на заболевание из группы наследственных болезней обмена направлен в СПб ГБУЗ МГЦ.

При объективном осмотре врачом-генетиком в возрасте 8 мес. в СПб ГБУЗ МГЦ: телосложение правильное, задержка физического развития. Рост 68,5 см (–2 сигмальных отклонения — SDS), вес 7,75 к (–1,65 SDS), окружность головы 44,6 см (10-й перцентиль), окружность грудной клетки 44 см (менее 3-го перецентиля). Грубая задержка психомоторного развития — голову удерживает с трудом, не переворачивается, не сидит. Микроаномалий развития не обнаружено. Отмечалась очаговая неврологическая симптоматика — изменения по пирамидному типу и мышечная дистония — тонус в нижних конечностях повышен. Живот правильной формы, печень +2 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Суставы интактны.

Результаты обследования в СПб ГБУЗ МГЦ:

- исследование лактата, пирувата в крови и их соотношения — повышение лактата до 3435 (560–2250 мкмоль/л) и пирувата до 289 (29–113 мкмоль/л), соотношение в пределах нормы — 12 (до 20) — данные о наличии митохондриального заболевания сомнительные;
- тандемная масс-спектрометрия (ТМС) — выявлены нарушения в аминокислотном обмене и в окислении длинноцепочечных жирных кислот, вероятно вторичного характера;
- органические кислоты мочи — данных о наличии наследственных ацидурий не получено.

По клиническим данным заподозрено заболевание из группы лизосомных болезней накопления с ранним дебютом.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382

Для дообследования сухие пятна крови направлены в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ МГНЦ): скрининг на лизосомные болезни накопления, выявлено снижение активности галактоцереброзидазы до 0,06 (0,7–10,0 мкмоль/(л × ч). При повторном исследовании снижение до 0,1 (0,7–10,0 мкмоль/ч). Установлен диагноз болезни Краббе, инфантильная форма.

Для подтверждения диагноза болезни Краббе в ФГБНУ МГНЦ было проведено молекулярно-генетическое исследование: обнаружена делеция 30 тыс. п. н. в гомозиготном состоянии гена *GALC*. Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ 5-го экзона. Предшествующий делеции полиморфный вариант c.550C>T (p.Arg184Cys), обнаружен в гомозиготном состоянии. Диагноз болезни Краббе подтвержден на молекулярно-генетическом уровне.

Таким образом, к возрасту 9 мес. ребенку был установлен диагноз наследственного заболевания. Прогноз при инфантильной форме болезни Краббе неблагоприятный, ребенок умер не достигнув возраста 3 лет.

По литературным данным, делеция размером 30 тыс. п. н. (c.1161+6532_polyA+9kbdel) описана одной из первых и является наиболее распространенной мутацией среди пациентов европейского происхождения. Эта делеция начинается около середины интрона 10 и распространяется до экзона 17 плюс дополнительные 9 тыс. п. н. Следовательно, это приводит к удалению кодирующей области для субъединицы 30 кДа и 15 % кодирующей области для субъединицы 50 кДа. Делеция размером 30 тыс. п. н. неизменно связана с полиморфным доброкачественным вариантом c.550C>T на той же аллели. Почти у всех людей с болезнью Краббе активность фермента галактоцереброзидазы снижена до 0–5 % от нормальной активности в лейкоцитах, выделенных из цельной гепаринизированной крови, или в культивированных фибробластах кожи [73].

БОЛЕЗНЬ КРАББЕ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ САПОЗИНА С

В очень редких случаях у пациентов с глобоид-клеточной лейкодистрофией активность галактоцереброзидазы сохраняется в пределах нормы и мутаций в гене *GALC* не обнаруживается, но присутствуют специфические мутации в гене просапозина (*PSAP*). Эти мутации приводят к недостаточности активатора галактоцереброзидазы — сапозина А [100]. Сапозин А — термоустойчивый 16-кД-гликопротеин, образующийся из первого домена просапозина, является вторым активаторным белком для глюкозилцерамидазы и бета-галактозилцерамидазы.

В одной из родственных арабских семей у ребенка с атипичной формой болезни Краббе идентифицирована гомозиготная делеция трех нуклеотидов в гене *PSAP*, приводящая к отсутствию консервативного валина в 11-м положении зрелого сапозина А [100]. У этого больного была снижена активность галактоцереброзидазы в лейкоцитах, в то время как в фибробластах она сохранялась в пределах нормы. В возрасте 3,5 мес. у девочки развились тяжелые быстро прогрессирующие неврологические нарушения. Спустя 5 мес. ребенок умер от тяжелой энцефалопатии.

Создана трансгенная линия мышей с недостаточностью сапозина А [76]. У нулевых по сапозину А мутантов в возрасте 2,5 мес. начинает развиваться медленно прогрессирующий паралич передних конечностей, гибель наступает через 2–3 мес. Тремор и другие симптомы демиелинизации появляются лишь на конечной стадии заболевания. Качественно патологические и биохимические аномалии идентичны тем, которые наблюдаются при глобоид-клеточной лейкодистрофии, однако у мутантных мышей они выражены в гораздо более мягкой форме. Полученные результаты указывают на то, что сапозин А необходим для деградации галактозилцерамида.

Нулевые мутанты по сапозину А способны размножаться, при этом у самок во время беременности наблюдается улучшение многих неврологических показателей, и в частности, резко снижается уровень демиелинизации и инфильтрации «глобоидных» клеток [75]. Предполагается, что эти улучшения связаны с повышением уровня эстрогена, происходящим во время беременности. Исходя из этих данных, предполагается, что дополнительное назначение эстрогена пациентам с наследственными лейкодистрофиями может в определенной степени способствовать улучшению их состояния.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРОСАПОЗИНА — SAP-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АКТИВАТОРОВ СФИНГОЛИПИДОВ

Просапозин — полифункциональный белок, роль которого особенно важна при развитии двух систем — нервной и репродуктивной. После синтеза просапозин расщепляется с образованием четырех небольших белков A, B, C и D, которые называются сапозинами — сфингомиелин-активаторными протеинами [82]. Сапозины являются активаторами лизосомных ферментов, участвующих в деградации сфинголипидов. Сапозины A и D принимают участие в процессинге сфинголипидов, а сапозин C служит активатором для бета-глюкоцереброзидазы — фермента деградации глюкоцереброзида.

Мутации в гене просапозина (*PSAP*), затрагивающие функции различных сапозинов, могут приводить к четырем нозологически самостоятельным формам лизосомных болезней и одной из аутосомно-доминантных форм болезни Паркинсона [83]. В редких случаях мутации нарушают функции всех сапозинов и становятся причиной комбинированной сапозиновой недостаточности [43]. Чаще всего мутации в гене *PSAP* приводят к недостаточности

сапозина B и обнаруживаются у больных с вариантными формами метахроматической лейкодистрофии [61]. Недостаточность сапозина A обнаруживается также у некоторых пациентов с атипичной формой болезни Краббе [100]. Сапозин C отсутствует у пациентов с тяжелой атипичной формой болезни Гоше [5, 27, 103, 108]. Мутации в гене *PSAP*, сопровождающиеся инактивацией сапозина D, ассоциированы с одним из наследственных вариантов болезни Паркинсона [83].

Клиника и эпидемиология

Комбинированная сапозиновая недостаточность проявляется вскоре после рождения ребенка в виде грубых неврологических нарушений — гиперкинезов, клонических судорог, фасцикуляций языка и пераукрикулярных мышц — в сочетании с респираторной недостаточностью и гепатоспленомегалией [43, 66]. Характерен «лошадиный» крик. При гистологическом обследовании в костном мозге больных обнаруживаются крупные, лишенные вакуолей клетки, подобные клеткам Гоше, а в клетках печени видны отложения глюкозилцерамида и церамида. В культивируемых фибробластах и лейкоцитах больных снижена активность глюкозилцерамидазы, галактозилцерамидазы и церамидазы. Витальный прогноз неблагоприятный.

Биохимические основы патогенеза

Просапозин — гликопротеин с молекулярным весом 70 кД, состоящий из 511 аминокислот, является предшественником для четырех сапозинов, обозначаемых A, B, C и D [79]. Каждый из доменов просапозина размером примерно 80 аминокислот фланкирован протеолитическими сайтами расщепления и имеет сходное расположение цистеиновых остатков, сайтов гликозилирования и спиралевидных (хеликсных) участков. Просапозин может существовать в двух формах — как секреторный и как интегральный мембранный белок. *In vivo* он действует как ганглиозид-связывающий и транспортирующий белок, а также как нейротропный фактор [48, 81]. Просапозин и сапозины способны формировать устойчивые комплексы с 13 различными ганглиозидами, трансфецируя их от донорских липосом к мембранам теней эритроцитов. При этом просапозин в большей степени, чем зрелые сапозины, активирует GM1-бета-галактозидазу.

Сапозин B образуется из второго домена просапозина. Это термоустойчивый неэнзиматический активатор арилсульфатазы A, а также α- и β-галактозидазы [82]. Производным третьего домена является сапозин C — активатор β-галактозидазы и β-глюкоцереброзидазы. Предполагается, что сапозины B и C участвуют в транспортировке липидных антигенов от лизосомных мембран к CD1B и облегчают их ассоциацию с CD1D [56, 112, 115]. Высокий процент гомологии между сапозинами A и C позволяет предполагать их происхождение от общего предкового сегмента, дуплицированного в гене просапозина. Сапозин D образуется из четвертого домена просапозина и является активатором для кислой церамидазы и специфической сфингомиелинфосфодиэстеразы [11, 78].

Картирование и идентификация гена *PSAP*

Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* ген *PSAP* был картирован в области 10q22.1 [12]. Он состоит из 13 экзонов размером от 57 до 120 нуклеотидов, распределенных на площади около 20 кб [90]. Величина интронов варьирует от 91 до 3812 нуклеотидов. Районы, кодирующие сапозины A, B и D, содержат по три экзона, в то время как сапозин C кодируется двумя экзонами. Анализ положения интронов указывает на то, что ген просапазина до инсерции интронных областей эволюционировал от предкового ДНК-сегмента путем двух дупликаций и, по крайней мере, одной структурной перестройки, включающей двойной кроссинговер.

Мутации в гене *PSAP*

Мы уже писали о мутациях в гене *PSAP*, обнаруживаемых у пацентов с атипичными вариантами болезни Гоше, метахроматической лейкодистрофии и болезни Краббе. К комбинированной сапозиновой недостаточности приводят такие мутации в гене *PSAP*, которые приводят к недостаточности всех сапозинов. Примером может служить гомозиготная делеция одного нуклеотида 803delG в области B домена, сопровождающаяся сдвигом рамки считывания, идентифицированная в одной из словацких семей у пациента с комбинированной сапозиновой недостаточностью [53]. Иммуногистохимический анализ подтвердил отсутствие у него всех четырех сапозинов. В трех семьях с аутосомно-доминантной формой болезни Паркинсона идентифицированы три разных патогенных варианта в гене *PSAP*, затрагивающие сапозин D [83]. Экзомное секвенирование не выявило никаких других мутаций, ассоциированных с наследственными вариантами болезни Паркинсона или лизосомными болезнями накопления. У всех пациентов был нарушен процесс аутофагии, изменена внутриклеточная локализация просапозина и наблюдалась агрегация альфа-синуклеина в культуре кожных фибробластов или в допаминергических нейронах, дифференцировка которых была индуцирована из плюрипотентных стволовых клеток.

Экспериментальные модели

С использованием техники гомологичной рекомбинации создана модельная «нокаут»-линия мышей с инактивированным геном *Psap* сфинголипидного активаторного белка просапозина [39]. Значительный процент мутантных животных линии Sap(–/–) погибает в период внутриутробного развития или вскоре после рождения. У выживших мышей наблюдается комплекс фенотипических и биохимических аномалий, сходных с теми, которые характерны для больных с комбинированной сапозиновой недостаточностью. К 18–20 дням у них развивается тремор головы, мышечная слабость и атаксия передних конечностей, которые с возрастом прогрессируют до постоянного

тонического статуса и эпилепсии. Гибель животных наступает в 35–38-дневном возрасте на фоне полного истощения. При патологоанатомическом обследовании выявлены тяжелая гипомиелинизация, увеличение общего содержания ганглиозидов и, особенно, моносиалоганглиозидов в мозге и кислые Schiff-положительные включения в нервной системе, а также в аномальных клетках печени и селезенки. В тканях мозга, печени и почек мутантных мышей резко увеличено содержание лактозилцерамида, а также церамида, глюкозилцерамида, галактозилцерамида, сульфатида и глоботриаозилцерамида. В культивируемых фибробластах мутантных животных катаболизм этих веществ был значительно замедлен. Сконструированная модельная линия мышей может быть использована для уточнения функций индивидуальных сапозинов и просапозина, а также для разработки методов терапии соответствующих наследственных заболеваний человека.

У нулевых по сапозину D мутантных мышей в возрасте 2 мес. развивается прогрессирующая полиурия, а в 4 мес. появляются признаки атаксии и почечной тубулярной дегенерации с последующим гидронефрозом [74]. В мозжечке сапозин D-дефицитных мышей происходит прогрессирующая селективная потеря клеток Пуркинье, и к 12 мес. они почти полностью исчезают. В клетках почек, мозга и особенно мозжечка происходит массированное накопление церамидов, что подтверждает роль сапозина D в церамидном метаболизме. В дополнение к этому у мутантных мышей с недостаточностью сапозина D наблюдается прогрессирующая двигательная дисфункция и дегенерация допаминергических нейронов. Эти данные указывают на участие сапозина D в генетическом контроле некоторых аутосомно-доминантных форм болезни Паркинсона.

Лабораторная диагностика и лечение

У детей с тяжелой прогрессирующей неврологической симптоматикой, очевидной уже в неонатальном периоде, в лейкоцитах снижена активность глюкозилцерамидазы, галактозилцерамидазы и церамидазы. Отсутствуют иммунологические формы просапозина. На КТ/МРТ головного мозга выявляются области пониженной плотности белого вещества. Подтверждающим тестом является идентификация в гене *PSAP* мутаций с преждевременной терминацией трансляции.

Методы патогенетической терапии не описаны.

МНОЖЕСТВЕННАЯ СУЛЬФАТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, МУКОСУЛЬФАТИДОЗ ИЛИ ЮВЕНИЛЬНЫЙ СУЛЬФАТИДОЗ, БОЛЕЗНЬ ОСТИНА

Клиника и эпидемиология

Множественная сульфатазная недостаточность — это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением сульфатидов, сульфатированных гликозаминогликанов, сфинголипидов и стероидных сульфатов. В основе патогенеза лежит недостаточность модифицирующего сульфатазу фактора 1, участвующего в биосинтезе целого семейства сульфатаз, обусловленная присутствием инактивирующих мутаций в гене *SUMF1* [28, 32].

Клинически болезнь характеризуется комбинированными проявлениями метахроматической лейкодистрофии и мукополисахаридоза [23]. У ребенка наблюдаются тяжелые неврологические нарушения с развитием гидроцефалии, задержкой психомоторного и психоречевого развития вплоть до умственной отсталости, судорожным синдромом, атаксией, сочетающиеся со скелетными аномалиями, рисками стеноза позвоночного канала, низкорослостью, органомегалией, кардиомиопатией, грубыми чертами лица, нейросенсорной тугоухостью, снижением зрения (помутнение роговицы и дегенерация сетчатки) и ихтиозом. На МРТ можно увидеть лейкодистрофию, атрофию коры больших полушарий и мозжечка, вентрикуломегалию, атрофию мозолистого тела, признаки сдавления спинного мозга в шейном отделе позвоночника. Средняя продолжительность жизни детей с множественной сульфатазной недостаточностью составляет по данным метаанализа 13 лет (9,8–16,2 года) [96].

В зависимости от начала заболевания выделяют неонатальные, поздние инфантильные и ювенильные формы.

Наиболее тяжелая форма — неонатальная, с широким спектром проявлений мукополисахаридоза и летальным исходом в первые 2 года жизни. В часть симптомов входят скелетные деформации и гепатоспленомегалия, которые могут возникнуть пренатально [95].

Чаще всего встречается поздняя инфантильная форма с дебютом до 2 лет. Клинически она сходна с поздней инфантильной метахроматической лейкодистрофией, но сопровождается прогрессирующей потерей умственных и двигательных способностей и развитием скелетных аномалий. Потеря большинства навыков происходит к 5 годам.

При редких ювенильных формах болезнь дебютирует позднее — до 4 лет и развивается медленнее [19].

Частота заболевания 1 : 2 000 000, частота гетерозиготного носительства мутаций в гене — 1 : 700.

Биохимические основы патогенеза

Модифицирующий сульфатазу фактор 1, или формилглицин(FGly)-производящий фермент — FGE, участвует в посттрансляционной модификации и каталитической активации целого семейства сульфатаз, основной функцией которых является гидролиз сульфатных эфиров, таких как гликозаминогликаны, сульфолипиды и стероидные сульфаты. Эта модификация, происходящая в эндоплазматическом ретикулуме, заключается в превращении цистеинового остатка в С-α-формилглицин (FGly) — каталитический остаток в активном сайте эукариотических сульфатаз [89]. По крайней мере, 9 сульфатаз не имеют

каталитической активности у больных множественной сульфатазной недостаточностью [34].

Коэкспрессия модифицирующего сульфатазу фактора 1 с сульфатазами приводит к потенцированному увеличению их каталитической активности, что указывает на то, что это необходимый и лимитирующий фактор для сульфатаз [28]. Каталитическая активность самого FGE зависит от положения двух аминокислот — cys336 и cys341 — в активном сайте фермента [89]. Эволюционный консерватизм модифицирующего сульфатазу фактора 1, который прослеживается от прокариот до эукариот, свидетельствует о важной биологической функции этого фермента. Идентичность по аминокислотным последовательностям между FGE человека и ортологичными белками мыши и крысы составляет 87 и 94 % соответственно.

Картирование гена *SUMF1*

Анализ секвенированных геномных ДНК человека показал, что ген *SUMF1* расположен в области 3p26 [32]. Это подтверждается также данными по картированию гена *Sumf1* в синтенной области генома мыши. Выделение очищенного бычьего FGE позволило изолировать кДНК гена *SUMF1* человека, которая кодирует белок протяженностью 374 аминокислоты, 33 из которых являются сигнальной последовательностью. Молекулярный вес этого белка 42–44 кД, он имеет сайт гликозилирования и тройственную доменную структуру. Ген *SUMF1* экспрессируется во всех исследованных тканях с образованием мРНК размером в 2,1 кб [28, 32]. Ген разделен на 9 экзонов, распределенных на площади в 105 кб геномной ДНК.

Мутации в гене *SUMF1*

Идентификация гомозиготных и компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *SUMF1* у больных множественной сульфатазной недостаточностью стала доказательством его причастности к развитию заболевания [28, 32]. В опытах *in vitro* показано, что трансдукция нормальной кДНК гена *SUMF1* частично восстанавливает сульфатазную активность в культуре фибробластов больных, и этого не происходит, если вводится мутантная кДНК. Спектр мутаций в гене *SUMF1* достаточно разнообразен [29]. Это миссенс-, нонсенс-, сплайсинговые мутации и микроделеции. В большинстве случаев идентифицированные мутации полностью разрушают активность всех девяти исследованных сульфатаз. Для двух миссенс-мутаций было показано, что у некоторых сульфатаз сохраняется достаточно высокая остаточная активность. Таким образом, некоторые мутации могут оказывать вариабельный эффект на активность различных сульфатаз.

Анализ взаимодействия между генотипом и фенотипом показал, что пациенты с тяжелыми неонатальными формами множественной сульфатазной недостаточности и нарушением стабильности и каталитической активности модифицирующего сульфатазу фактора 1 чаще всего являются компаунд-гетерозиготами по сплайсинговым и нонсенс-мутациям [94]. Двое больных в этом исследовании с поздним началом и мягким течением заболевания оказались гомозиготами по миссенс-мутации G263V, для которой в опытах *in vitro* была показана самая высокая остаточная активность некоторых сульфатаз.

Экспериментальные модели

Создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с нулевой активностью FGE [99]. Мутантные животные рано умирали и имели фенотипические особенности, сходные с клиническими проявлениями множественной сульфатазной недостаточности, включая врожденную задержку роста, неврологические и скелетные аномалии. Во всех тканях наблюдали массивные лизосомные накопления гликозаминогликанов, коррелирующие с воспалительными процессами, апоптозом и нейродегенерацией. Активность всех сульфатаз у *Sumf1*-нулевых мышей полностью отсутствовала. В клетках мутантных мышей наблюдали увеличенное количество аутофагосом, обусловленное нарушением их слияния с лизосомами, а также накопления убиквитин-положительных включений и большое число нефункциональных митохондрий [98]. Сходный характер нарушений выявлен также у трансгенных мышей, моделирующих мукополисахаридоз III типа. Авторы предполагают, что нарушение аутофагии может быть общим механизмом, лежащим в основе нейродегенеративных процессов при многих лизосомных болезнях.

Лабораторная диагностика и лечение

У детей с клиническими симптомами мукополисахаридоза и постепенной задержкой и регрессом психомоторных функций в моче повышено содержание сульфатидов, дерматансульфата, гепарансульфата и холестерилсульфата, а в плазме — холестерилсульфата. В лейкоцитах и культуре фибробластов резко снижена активность сульфатаз A, B и C, идуронатсульфатазы, гепаран-N-сульфамидазы и других сульфатаз. Подтверждением диагноза является идентификация мутаций в гене *SUMF1*.

Хотя предпринимаются попытки производства рекомбинантного модифицирующего сульфатазу фактора 1 с использованием микроРНК-технологии, никакой патогенетической терапии множественной сульфатазной недостаточности в настоящее время не описано [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель нашего обзора состояла в обобщении современных знаний по лейкодистрофиям как отдельной нозологической группе в структуре лизосомных болезней накопления. К сожалению, в настоящее время для большинства лейкодистрофий не разработано патогенетической терапии, но расширение знаний и выявление пациентов с некурабельными заболеваниями несомненно приведет к актуализации поиска подходов к терапии. Для тех форм,

DOI: https://doi.org/10.17816/PED626382

где есть возможность трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, важным аспектом эффективности терапии является ранняя диагностика заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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. Горбунова В.Н. Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — ганглиозидозы // Педиатр. 2023. Т. 14, № 4. С. 93–111. EDN: RCEJRI doi: 10.17816/PED14493-111
2. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. EDN: QPKGRK doi: 10.17816/PED12369-83
3. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–82. EDN: RNUPLG doi: 10.17816/PED12469-81
4. Горбунова В.Н. Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы IV, VI иVII типов — синдромы Моркио, Марото – Лами и Слая // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 107–125. EDN: DAIBKU doi: 10.17816/PED126107-125
5. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Янус Г.А., Костик М.М. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — болезни Фабри, Гоше, Фарбера // Педиатр. 2022. Т. 13, № 2. С. 61–88. EDN: GCZIQQ doi: 10.17816/PED13261-88
6. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна – Пика, болезнь Вольмана // Педиатр. 2022. Т. 13, № 4. С. 5–27. EDN: EWBFUJ doi: 10.17816/PED1345-27
7. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Захарова Е.Ю. Клиника и эпидемиология лизосомных болезней накопления // Медицинская генетика. 2022; Т. 21, № 6. С. 3–15. EDN: WFARHF doi: 10.25557/2073-7998.2022.06.3-15
8. Неврология. Национальное руководство. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 872–873.
9. Amadi I.M., Agrawal V., Christianson T., et al. Inhibition of endogenous miR-23a/miR-377 in CHO cells enhances difficult-to-express recombinant lysosomal sulfatase activity // Biotechnol Prog. 2020. Vol. 36, N. 3. P. e2974. doi: 10.1002/btpr.2974
10. Austin J., McAfee D., Armstrong D., et al. Abnormal sulphatase activities in two human diseases (metachromatic leukodystrophy and gargoylism) // Biochem J. 1964. Vol. 93, N. 2. P. 15C-17C. doi: 10.1042/bj0930015c
11. Azuma N., O'Brien J.S., Moser H.W., Kishimoto Y. Stimulation of acid ceramidase activity by saposin D // Arch Biochem Biophys. 1994. Vol. 311, N. 2. P. 354–357. doi: 10.1006/abbi.1994.1248
12. Bar-Am I., Avivi L., Horowitz M. Assignment of the human prosaposin gene (PSAP) to 10q22.1 by fluorescence *in situ* hybridization // Cytogenet Cell Genet. 1996. Vol. 72, N. 4. P. 316–318. doi: 10.1159/000134212
13. Bayever E., Ladisch S., Philippart M., et al. Bone-marrow transplantation for metachromatic leukodystrophy // Lancet. 1985. Vol. 2, N. 8453. P. 471–473. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90402-7
14. Beerepoot S., Nierkens S., Boelens J.J., et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective // Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14, N. 1. P. 240. doi: 10.1186/s13023-019-1220-4
15. Borges F.M., Costa M.J.G.D., Carneiro Z.A., Lourenço C.M. Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis // Rev Assoc Med Bras (1992). 2020. Vol. 66, N. 10. P. 1344–1350. doi: 10.1590/1806-9282.66.10.1344
16. Bradbury A.M., Bongarzone E.R., Sands M.S. Krabbe disease: New hope for an old disease // Neurosci Lett. 2021. Vol. 752. P. 135841. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135841
17. Bradbury A.M., Bagel J.H., Nguyen D., et al. Krabbe disease successfully treated via monotherapy of intrathecal gene therapy // J Clin Invest. 2020. Vol. 130, N. 9. P. 4906–4920. doi: 10.1172/JCI133953
18. Biffi A., Cesani M., Fumagalli F., et al. Metachromatic leukodystrophy-mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation // Clin Genet. 2008. Vol. 74, N. 4. P. 349–357. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01058.x
19. Blanco-Aguirre M.E., Kofman-Alfaro S.H., Rivera-Vega M.R., et al. Unusual clinical presentation in two cases of multiple sulfatase deficiency // Pediat Derm. 2001. Vol. 18, N. 5. P. 388–392. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.01959.x
20. Bonkowsky J.L., Nelson C., Kingston J.L., et al. The burden of inherited leukodystrophies in children // Neurology. 2010. Vol. 75, N. 8. P. 718–725. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eee46b
21. Cannizzaro L.A., Chen Y.Q., Rafi M.A., Wenger D.A. Regional mapping of the human galactocerebrosidase gene (GALC) to 14q31 by *in situ* hybridization // Cytogenet Cell Genet. 1994. Vol. 66, N. 4. P. 244–245. doi: 10.1159/000133703
22. Capucchio M.T., Prunotto M., Lotti D., et al. Krabbe's disease in two West Highland White terriers // Clin Neuropathol. 2008. Vol. 27, N. 5. P. 295–301. doi: 10.5414/npp27295
23. Cappuccio G., Alagia M., Brunetti-Pierri N. A systematic cross-sectional survey of multiple sulfatase deficiency // Mol Genet Metab. 2020. Vol. 130, N. 4. P. 283–288. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.06.005

24. Chabas A., Castellvi S., Bayes M., et al. Frequency of the arylsulfatase A pceudodeficiency allele in Spanish population // Clin Genet. 1993. Vol. 44, N. 6. P. 320–323. doi: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03908.x
25. Chen Y.Q., Rafi M.A., de Gala G., Wenger D.A. Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy // Hum Molec Genet. 1993. Vol. 2, N. 11. P. 1841–1845. doi: 10.1093/hmg/2.11.1841
26. Chen Y.Q., Wenger D.A. Galactocerebrosidase from human urine: purification and partial characterization // Biochim Biophys Acta. 1993. Vol. 1170, N. 1. P. 53–61. doi: 10.1016/0005-2760(93)90175-9
27. Christomanou H., Chabas A., Pampols T., Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease: a second patient with the newly identified lipid storage disorder // Klin Wochenschr. 1989. Vol. 67, N. 19. P. 999–1003. doi: 10.1007/BF01716064
28. Cosma M.P., Pepe S., Annunziata I., et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases // Cell. 2003. Vol. 113, N. 4. P. 445–456. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00348-9
29. Cosma M.P., Pepe S., Parenti G., et al. Molecular and functional analysis of SUMF1 mutations in multiple sulfatase deficiency // Hum Mutat. 2004. Vol. 23, N. 6. P. 576–581. doi: 10.1002/humu.20040
30. De Gasperi R., Sosa M.A.G., Sartorato E.L., et al. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy // Am J Hum Genet. 1996. Vol. 59, N. 6. P. 1233–1242.
31. DeLuca C., Brown J.A., Shows T.B. Lysosomal arylsulfatase deficiencies in humans: chromosome assignment arylsulfatase A and B // Proc Nat Acad Sci. 1979. Vol. 76, N. 4. P. 1957–1961. doi: 10.1073/pnas.76.4.1957
32. Dierks T., Schmidt B., Borissenko L.V., et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C-alpha-formylglycine generating enzyme // Cell. 2003. Vol. 113, N. 4. P. 435–444. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00347-7
33. Escolar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M., et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease // New Eng J Med. 2005. Vol. 352, N. 20. P. 2069–2081. doi: 10.1056/NEJMoa042604
34. Fedde K., Horwitz A.L. Complementation of multiple sulfatase deficiency in somatic cell hybrids // Am J Hum Genet. 1984. Vol. 36, N. 3. P. 623–633.
35. Fenu S., Castellotti B., Farina L., et al. B deficiency as a cause of adult-onset metachromatic leukodystrophy // Neurology. 2019. Vol. 93, N. 7. P. 310–312. doi: 10.1212/WNL.0000000000007951
36. Fiumara A., Barone R., Arena A., et al. Krabbe leukodystrophy in a selected population with high rate of late onset forms: longer survival linked to c.121G-A (p.gly41ser) mutation // Clin Genet. 2011. Vol. 80, N. 5. P. 452–458. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01572.x
37. Fiumara A., Pavone L., Siciliano L., et al. Late-onset globoid cell leucodystrophy: report on 7 new patients // Child's Nerv Syst. 1990. Vol. 6, N. 4. P. 194–197. doi: 10.1007/BF01850970
38. Fletcher T.F., Kurtz H.J. Animal model: globoid cell leukodystrophy in the dog // Am J Pathol. 1972. Vol. 66, N. 2. P. 375–378.
39. Fujita N., Suzuki K., Vanier M.T., et al. Targeted disruption of the mouse sphingolipid activator protein gene: a complex phenotype, including severe leukodystrophy and wide-spread storage of multiple sphingolipids // Hum Mol Genet. 1996. Vol. 5, N. 6. P. 711–725. doi: 10.1093/hmg/5.6.711
40. Gieselmann V., Polten A., Kreysing J., von Figura K. Arylsulfatase A pceudodeficiency: loss of polyadenylylation signal and N-glycosylation site // Proc Nat Acad Sci. 1989. Vol. 86, N. 23. P. 9436–9440. doi: 10.1073/pnas.86.23.9436
41. Gieselmann V., Zlotogora J., Harris A., et al. Molecular genetics of metachromatic leukodystrophy // Hum Mutat. 1994. Vol. 4. P. 233–242. doi: 10.1002/humu.1380040402
42. Guenzel A.J., Turgeon C.T., Nickander K.K., et al. The critical role of psychosine in screening, diagnosis, and monitoring of Krabbe disease // Genet Med. 2020. Vol. 22, N. 6. P. 1108–1118. doi: 10.1038/s41436-020-0764-y
43. Harzer K., Paton B.C., Poulos A., et al. Sphingolipid activator protein deficiency in a 16-week-old atypical Gaucher disease patient and his fetal sibling: biochemical signs of combined sphingolipidoses // Europ J Pediatr. 1989. Vol. 149, N. 1. P. 31–39. doi: 10.1007/BF02024331
44. Hawkins-Salsbury J.A., Parameswar A.R., Jiang X., et al. Psychosine, the cytotoxic sphingolipid that accumulates in globoid cell leukodystrophy, alters membrane architecture // J Lipid Res. 2013. Vol. 54, N. 12. P. 3303–3311. doi: 10.1194/jlr.M039610
45. Heinisch U., Zlotogora J., Kafert S., Gieselmann V. Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area // Am J Hum Genet. 1995. Vol. 56, N. 1. P. 51–57.
46. Herz B., Bach G. Arylsulfatase A in pceudodeficiency // Hum Genet. 1984. Vol. 66, N. 2–3. P. 147–150. doi: 10.1007/BF00286589
47. Hess B., Saftig P., Hartmann D., et al. Phenotype of arylsulfatase A-deficient mice: relationship to human metachromatic leukodystrophy // Proc Nat Acad Sci. 1996. Vol. 93, N. 25. P. 14821–14826. doi: 10.1073/pnas.93.25.14821
48. Hiraiwa M., Soeda S., Kishimoto Y., O'Brien J.S. Binding and transport of gangliosides by prosaposin // Proc Nat Acad Sci. 1992. Vol. 89, N. 23. P. 11254–11258. doi: 10.1073/pnas.89.23.11254
49. Hohenschutz C., Eich P., Friedl W., et al. Pceudodeficiency of arylsulfatase A: a ommon genetic polymorphism with possible disease implications // Hum Genet. 1989. Vol. 82, N. 1. P. 45–48. doi: 10.1007/BF00288270
50. Holdschmidt H., Sandhoff K., Kwon H.Y., et al. Sulfatide activator protein: alternative splicing that generates three mRNA and a newly found mutation responsible for a clinical disease // J Biol Chem. 1991. Vol. 266. P. 7556–7560.
51. Holve S., Hu D., McCandless S.E. Metachromatic leukodystrophy in the Navajo: fallout of the American-Indian Wars of the nineteenth century // Am J Med Genet. 2001. Vol. 101, N. 3. P. 203–208. doi: 10.1002/ajmg.1362
52. Hoogerbrugge P.M., Poorthuis B.J.H.M., Romme A.E., et al. Effect of bone marrow transplantation on enzyme levels and clinical course in the neurologically affected twitcher mouse // J Clin Invest. 1988. Vol. 81, N. 6. P. 1790–1794. doi: 10.1172/JCI113521
53. Hulkova H., Cervenkova M., Ledvinova J., et al. A novel mutation in the coding region of the prosaposin gene leads to a complete deficiency of prosaposin and saposins, and is associated with a complex sphingolipidosis dominated by lactosylceramide accumulation // Hum Molec Genet. 2001. Vol. 10, N. 9. P. 927–940. doi: 10.1093/hmg/10.9.927
54. Juárez-Osuna J.A., Mendoza-Ruvalcaba S.C., Porras-Dorantes A., et al. Arylsulfatase A pseudodeficiency in Mexico: Enzymatic activity and haplotype analysis // Mol Genet Genomic Med. 2020. Vol. 8, N. 8. P. e1305. doi: 10.1002/mgg3.1305
55. Kaback M.M., Howell R.R. Infantile metachromatic leukodystrophy: heterozygote detection in skin fibroblast and possible applica-

tions to intrauterine diagnosis // New Eng J Med. 1970. Vol. 282, N. 24. P. 1336–1340. doi: 10.1056/NEJM197006112822403
56. Kang S.J., Cresswell P. Saposins facilitate CD1d-restricted presentation of an exogenous lipid antigen to T cells // Nature Immun. 2004. Vol. 5, N. 2. P. 175–181. doi: 10.1038/ni1034
57. Kappler J., Leinekugel P., Conzelmann E., et al. Genotype-phenotype relationship in various degrees of arylsulfatase A deficiency // Hum Genet. 1991. Vol. 86, N. 5. P. 463–470. doi: 10.1007/BF00194634
58. Kobayashi T., Yamanaka T., Jacobs J.M., et al. The twitcher mouse: an enzymatically authentic model of human globoid cell leikodystrophy (Krabbe disease) // Brain Res. 1980. Vol. 202, N. 2. P. 479–483. doi: 10.1016/0006-8993(80)90159-6
59. Kohn H., Manowitz P., Miller M., Kling A. Neuropsychological deficits in obligatory heterozygotes for metachromatic leukodystrophy // Hum Genet. 1988. Vol. 79, N. 1. P. 8–12. doi: 10.1007/BF00291701
60. Kolnikova M., Jungova P., Skopkova M., et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy due to novel pathogenic variants in the *PSAP* gene // J Mol Neurosci. 2019. Vol. 67, N. 4. P. 559–563. doi: 10.1007/s12031-019-1259-7
61. Kretz K.A., Carson G.S., Morimoto S., et al. Characterization of a mutation in a family with saposin B deficiency: a glycosylation site defect // Proc Nat Acad Sci. 1990. Vol. 87, N. 7. P. 2541–2544. doi: 10.1073/pnas.87.7.2541
62. Kreysing J., von Figura K., Gieselmann V. Structure of the arylsulfatase A gene // Europ J Biochem. 1990. Vol. 191, N. 3. P. 627–631. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19167.x
63. Krivit W., Shapiro E., Kennedy W., et al. Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation // New Eng J Med. 1990. Vol. 322, N. 1. P. 28–32. doi: 10.1056/NEJM199001043220106
64. Krivit W., Shapiro E.G., Peters C., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy // New Eng J Med. 1998. Vol. 338, N. 16. P. 1119–1126. doi: 10.1056/NEJM199804163381605
65. Krieg S.I., Krägeloh-Mann I., Groeschel S., et al. Natural history of Krabbe disease — a nationwide study in Germany using clinical and MRI data // Orphanet J Rare Dis. 2020. Vol. 15, N. 1. P. 243. doi: 10.1186/s13023-020-01489-3
66. Kuchar L., Ledvinova J., Hrebicek M., et al. Prosaposin deficiency and saposin B deficiency (activator-deficient metachromatic leukodystrophy): report on two patients detected by analysis of urinary sphingolipids and carrying novel PSAP gene mutations // Am J Med Genet. 2009. Vol. 149A, N. 4. P. 613–621. doi: 10.1002/ajmg.a.32712
67. Loonen M.C.B., Van Diggilen O.P., Janse H.C., et al. Late-onset globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): clinical and genetic delineation of two forms and their relation to the early-infantile form // Neuropediatrics. 1985. Vol. 16. P. 137–142. doi: 10.1055/s-2008-1052558
68. Lugowska A., Berger J., Tylki-Szymanska A., et al. High prevalence of I179S mutation in patients with late-onset metachromatic leukodystrophy // Clin Genet. 2002. Vol. 61, N. 5. P. 389–390. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610514.x
69. Lukatela G., Krauss N., Theis K., et al. Crystal structure of human arylsulfatase A: the aldehyde function and the metal ion at the active site suggest a novel mechanism for sulfate ester hydrolysis // Biochemistry. 1998. Vol. 37, N. 11. P. 3654–3664. doi: 10.1021/bi9714924
70. Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Characterization of the large deletion in the *GALC* gene found in patients with Krabbe disease // Hum Molec Genet. 1995. Vol. 4, N. 12. P. 2335–2338. doi: 10.1093/hmg/4.12.2335
71. Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (*GALC*) gene // Genomics. 1995. Vol. 26, N. 2. P. 407–409. doi: 10.1016/0888-7543(95)80230-j
72. Lyon G., Hargberg B., Evrard P., et al. Symptomatology of the late onset Krabbe's leukodystrophy: the European experience // Dev Neurosci. 1991. Vol. 13, N. 4–5. P. 240–244. doi: 10.1159/000112167
73. Madsen A.M.H., Wibrand F., Lund A.M., et al. Genotype and phenotype classification of 29 patients affected by Krabbe disease // JIMD Rep. 2019. Vol. 46, N. 1. P. 35–45. doi: 10.1002/jmd2.12007
74. Matsuda J., Kido M., Tadano-Aritomi K., et al. Mutation in saposin D domain of sphingolipid activator protein gene causes urinary system defects and cerebellar Purkinje cell degeneration with accumulation of hydroxy fatty acid-containing ceramide in mouse // Hum Molec. Genet. 2004. Vol. 13, N. 21. P. 2709–2723. doi: 10.1093/hmg/ddh281
75. Matsuda J., Vanier M.T., Saito Y., et al. Dramatic phenotypic improvement during pregnancy in a genetic leukodystrophy: estrogen appears to be a critical factor // Hum Molec Genet. 2001. Vol. 10, N. 23. P. 2709–2715. doi: 10.1093/hmg/10.23.2709
76. Matsuda J., Vanier M.T., Saito Y., et al. A mutation in the saposin A domain of the sphingolipid activator protein (prosaposin) gene results in a late-onset, chronic form of globoid cell leukodystrophy in the mouse // Hum Molec Genet. 2001. Vol. 10, N. 11. P. 1191–1199. doi: 10.1093/hmg/10.11.1191
77. Matzner U., Herbst E., Hedayati K.K., et al. Enzyme replacement improves nervous system pathology and function in a mouse model for metachromatic leukodystrophy // Hum Molec Genet. 2005. Vol. 14, N. 9. P. 1139–1152. doi: 10.1093/hmg/ddi126
78. Morimoto S., Martin B.M., Kishimoto Y., O'Brien J.S. Saposin D: a sphingomyelinase activator // Biochem Biophys Res Commun. 1988. Vol. 156, N. 1. P. 403–410. doi: 10.1016/s0006-291x(88)80855-6
79. Morimoto S., Martin B.M., Yamomoto Y., et al. Saposin A: second cerebrosidase activator protein // Proc Nat Acad Sci. 1989. Vol. 86, N. 9. P. 3389–3393. doi: 10.1073/pnas.86.9.3389
80. Narahara K., Takahashi Y., Murakami M., et al. Terminal 22q deletion associated with a partial deficiency of arylsulfatase A // J Med Genet. 1992. Vol. 29, N. 6. P. 432–433. doi: 10.1136/jmg.29.6.432
81. O'Brien J.S., Carson G.S., Seo H.S., et al. Identification of prosaposin as a neurotrophic factor // Proc Natl Acad Sci. 1994. Vol. 91, N. 20. P. 9593–9596. doi: 10.1073/pnas.91.20.9593
82. O'Brien J.S., Kishimoto Y. Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders // FASEB J. 1991. Vol. 5, N. 3. P. 301–308. doi: 10.1096/fasebj.5.3.2001789
83. Oji Y., Hatano T., Ueno S.I., et al. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease // Brain. 2020. Vol. 143, N. 4. P. 1190–1205. doi: 10.1093/brain/awaa064
84. Polten A., Fluharty A.L., Fluharty C.B., et al. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy // New Eng J Med. 1991. Vol. 324, N. 1. P. 18–22. doi: 10.1056/NEJM199101033240104
85. Propping P., Friedl W., Huschka M., et al. The influence of low arylsulfatase A activity on neuropsychiatric morbidity: large-scale screening in patients // Hum Genet. 1986. Vol. 74, N. 3. P. 244–248. doi: 10.1007/BF00282542
86. Rafi M.A., Luzi P., Chen Y.Q., Wenger D.A. A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease // Hum Molec Genet. 1995. Vol. 4, N. 8. P. 1285–1289. doi: 10.1007/BF00282542
87. Rauschka H., Colsch B., Baumann N., et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influenc-

es phenotype // Neurology. 2006. Vol. 67, N. 5. P. 859–863. doi: 10.1212/01.wnl.0000234129.97727.4d
88. van Rappard D.F., Boelens J.J., Wolf N.I. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol. 29, N. 2. P. 261–273. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001
89. Roeser D., Preusser-Kunze A., Schmidt B., et al. A general binding mechanism for all human sulfatases by the formylglycine-generating enzyme // Proc Nat Acad Sci. 2006. Vol. 103, N. 1. P. 81–86. doi: 10.1073/pnas.0507592102
90. Rorman E.G., Scheinker V., Grabovsky G.A. Sructure and evolution of the human prosopsin chromosomal gene // Genomics. 1992. Vol. 13, N. 2. P. 312–318. doi: 10.1016/0888-7543(92)90247-p
91. Rosenberg J.B., Kaminsky S.M., Aubourg P., et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy // J Neurosci Res. 2016. Vol. 94, N. 11. P. 1169–1179. doi: 10.1002/jnr.23792
92. Sakai N., Inui K., Fujii N., et al. Krabbe disease: isolation and characterization of the full-length cDNA for human galactocerebrosidase // Biochem Biophys Res Commun. 1994. Vol. 198, N. 2. P. 485–491. doi: 10.1006/bbrc.1994.1071
93. Shaimardanova A.A., Chulpanova D.S., Solovyeva V.V., et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches // Front Med (Lausanne). 2020. Vol. 7. P. 576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221
94. Schlotawa L., Ennemann E.C., Radhakrishnan K., et al. SUMF1 mutations affecting stability and activity of formylglycine generating enzyme predict clinical outcome in multiple sulfatase deficiency // Europ J Hum Genet. 2011. Vol. 19. P. 253–261. doi: 10.1038/ejhg.2010.219
95. Schlotawa L., Adang L., De Castro M., Ahrens-Nicklas R. Multiple sulfatase deficiency. 2019. In: GeneReviews® [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, editors. Seattle (WA): University of Washington. Vol. 1993–2023.
96. Schlotawa L., Preiskorn J., Ahrens-Nicklas R., et al. A systematic review and meta-analysis of published cases reveals the natural disease history in multiple sulfatase deficiency // J Inherit Metab Dis. 2020. Vol. 43, N. 6. P. 1288–1297. doi: 10.1002/jimd.12282
97. Schoenmakers D.H., Beerepoot S., Krägeloh-Mann I., et al. Recognizing early MRI signs (or their absence) is crucial in diagnosing metachromatic leukodystrophy // Ann Clin Transl Neurol. 2022. Vol. 9, N. 12. P. 1999–2009. doi: 10.1002/acn3.51692
98. Settembre C., Fraldi A., Jahreiss L., et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders // Hum Molec Genet. 2008. Vol. 17, N. 1. P. 119–129. doi: 10.1093/hmg/ddm289
99. Settembre C., Annunziata I., Spampanato C., et al. Systemic inflammation and neurodegeneration in a mouse model of multiple sulfatase deficiency // Proc Nat Acad Sci. 2007. Vol. 104. P. 4506–4511. doi: 10.1073/pnas.0700382104
100. Spiegel R., Bach G., Sury V., et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: report of saposin A deficiency in humans // Molec Genet Metab. 2005. Vol. 84, N. 2. P. 160–166. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.10.004
101. Stein C., Gieselmann V., Kreysing J., et al. Clonning and exprssion of human arylsulfatase // J Biol Chem. 1989. Vol. 264, N. 2. P. 1252–1259.
102. Stevens R.L., Fluharty A.L., Kihara H., et al. Cerebroside sulfatase activator deficiency induced metachromatic leukodystrophy // Am J Hum Genet. 1981. Vol. 33, N. 6. P. 900–906.
103. Sun Y., Ran H., Zamzow M., et al. Specific saposin C deficiency: CNS impairment and acid beta-glucosidase effects in the mouse // Hum Molec Genet. 2010. Vol. 19, N. 4. P. 634–647. doi: 10.1093/hmg/ddp531
104. Sweet H.O. Twitcher (*twi*) is on chromosome 12 // Mouse News Letter. 1986. Vol. 75. P. 30.
105. Tappino B., Biancheri R., Mort M., et al. Identification and characterization of 15 novel GALC gene mutations causing Krabbe disease // Hum Mutat. 2010. Vol. 31. P. E1894–1914. doi: 10.1002/humu.21367
106. Tohyama J., Vanier M.T., Suzuki K., et al. Paradoxical influence of acid beta-galactosidase gene dosage on phenotype of the twitcher mouse (genetic galactosylceramidase deficiency) // Hum Molec Genet. 2000. Vol. 9, N. 11. P. 1699–1707. doi: 10.1093/hmg/9.11.1699
107. Turgeon C.T., Orsini J.J., Sanders K.A., et al. Measurement of psychosine in dried blood spots — a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease // J Inherit Metab Dis. 2015. Vol. 38, N. 5. P. 923–929. doi: 10.1007/s10545-015-9822-z
108. Tylki-Szymanska A., Czartoryska B., Vanier M.T., et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency // Clin Genet. 2007. Vol. 72, N. 6. P. 538–542. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00899.x
109. Weinstock N.I., Shin D., Dhimal N., et al. Macrophages expressing GALC improve peripheral Krabbe disease by a mechanism independent of cross-correction // Neuron. 2020. Vol. 107, N. 1. P. 65–81. e9. doi: 10.1016/j.neuron.2020.03.031
110. Wenger D.A., Rafi M.A., Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications // Hum Mutat. 1997. Vol. 10, N. 4. P. 268–279. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:4<268::AID-HUMU2>3.0.CO.Vol.2-D
111. Wenger D.A., Zhang X.L., Rafi M., DeGala G. Molecular basis for SAP-1 (sulfatide G(M1) activator protein) deficiency // Am J Hum Genet. 1989. Vol. 45, N. suppl. P. A13.
112. Winau F., Schwierzeck V., Hurwitz R., et al. Saposin C is required for lipid presentation by human CD1b // Nature Immun. 2004. Vol. 5, N. 2. P. 169–174. doi: 10.1038/ni1035
113. Wolf N.I., Breur M., Plug B., et al. Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no cross-correction // Ann Clin Transl Neurol. 2020. Vol. 7, N. 2. P. 169–180. doi: 10.1002/acn3.50975
114. Xu C., Saka N., Taniike M., et al. Six novel mutations detected in the GALC gene in 17 Japanese patients with Krabbe disease, and new genotype-phenotype correlation // J Hum Genet. 2006. Vol. 51, N. 6. P. 548–554. doi: 10.1007/s10038-006-0396-3
115. Yuan W., Qi X., Tsang P., et al. Saposin B is the dominant saposin that facilitates lipid binding to human CD1d molecules // Proc Nat Acad Sci. 2007. Vol. 104, N. 13. P. 5551–5556. doi: 10.1073/pnas.0700617104
116. Zhang X.L., Rafi M.A., DeGala G., Wenger D.A. Insertion in the mRNA of a metachromatic leukodystrophy patient with sphingolipid activator protein-1 deficiency // Proc Nat Acad Sci USA. 1990. Vol. 87, N. 4. P. 1426–1430. doi: 10.1073/pnas.87.4.1426
117. Zlotogora J., Bach G., Barak Y., Elian E. Metachromatic leukodystrophy in the habbanite Jews: high frequency in a genetic isolate and screening for heterozygotes // Am J Hum Genet. 1980. Vol. 32, N. 5. P. 663–669.
118. Zlotogora J., Regev R., Zeigler M., et al. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community // Am J Med Genet. 1985. Vol. 21. P. 765–770. doi: 10.1002/ajmg.1320210420
119. Zlotogora J., Chakraborty C., Knowlton R.J., Wenger D.A. Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage // Am J Hum Genet. 1990. Vol. 47, N. 1. P. 37–44.

120. Zlotogora J., Gieselman V., von Figura K., et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy in Israel // Biomed Pharmacother. 1994. Vol. 48. P. 347–350. doi: 10.1016/0753-3322(94)90049-3

121. Zlotogora J., Bach G., Bösenberg C., et al. Molecular basis of late infantile metachromatic leukodystrophy in the Habbanite Jews // Hum Mutat. 1995. Vol. 5, N. 2. P. 137–143. doi: 10.1002/humu.13800502077

REFERENCES

1. Gorbunova VN. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — gangliosidoses. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4): 93–111. EDN: RCEJRI doi: 10.17816/PED14493-111

2. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(3):69–83. EDN: QPKGRK doi: 10.17816/PED12369-83

3. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(4):69–82. EDN: RNUPLG doi: 10.17816/PED12469-81

4. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII — Morquio, Maroto–Lamy and Sly syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;12(6):107–125. EDN: DAIBKU doi: 10.17816/PED126107-125

5. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Janus GA, Kostik MM. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — Fabry, Gaucher and Farber diseases. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(2):61–88. EDN: GCZIQQ doi: 10.17816/PED13261-88

6. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — sphingomyelin lipidosis, or Niemann–Pick disease, Wolman disease. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(4):5–27. EDN: EWBFUJ doi: 10.17816/PED1345-27

7. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Zakharova EY. Clinical characteristics and epidemiology of lysosomal storage diseases. *Medical Genetics*. 2022;21(6):3–15. EDN: WFARHF doi: 10.25557/2073-7998.2022.06.3-15

8. Neurology. National guide. Vol 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 872–873. (In Russ.)

9. Amadi IM, Agrawal V, Christianson T, et al. Inhibition of endogenous miR-23a/miR-377 in CHO cells enhances difficult-to-express recombinant lysosomal sulfatase activity. *Biotechnol Prog*. 2020;36(3):e2974. doi: 10.1002/btpr.2974

10. Austin J, McAfee D, Armstrong D, et al. Abnormal sulphatase activities in two human diseases (metachromatic leukodystrophy and gargoylism). *Biochem J.* 1964;93(2):15C-17C. doi: 10.1042/bj0930015c

11. Azuma N, O'Brien JS, Moser HW, Kishimoto Y. Stimulation of acid ceramidase activity by saposin *D Arch Biochem Biophys*. 1994;311(2):354–357. doi: 10.1006/abbi.1994.1248

12. Bar-Am I, Avivi L, Horowitz M. Assignment of the human prosaposin gene (PSAP) to 10q22.1 by fluorescence *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 1996;72(4):316–318. doi: 10.1159/000134212

13. Bayever E, Ladisch S, Philippart M, et al. Bone-marrow transplantation for metachromatic leukodystrophy. *Lancet*. 1985;2(8453): 471–473. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90402-7

14. Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):240. doi: 10.1186/s13023-019-1220-4

15. Borges FM, Costa MJGD, Carneiro ZA, Lourenço CM. Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(10):1344–1350. doi: 10.1590/1806-9282.66.10.1344

16. Bradbury AM, Bongarzone ER, Sands MS. Krabbe disease: New hope for an old disease. *Neurosci Lett*. 2021;752:135841. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135841

17. Bradbury AM, Bagel JH, Nguyen D, et al. Krabbe disease successfully treated via monotherapy of intrathecal gene therapy. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4906–4920. doi: 10.1172/JCI133953

18. Biffi A, Cesani M, Fumagalli F, et al. Metachromatic leukodystrophy-mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet*. 2008;74(4):349–357. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01058.x

19. Blanco-Aguirre ME, Kofman-Alfaro SH, Rivera-Vega MR, et al. Unusual clinical presentation in two cases of multiple sulfatase deficiency. *Pediat Derm*. 2001;18(5):388–392. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.01959.x

20. Bonkowsky JL, Nelson C, Kingston JL, et al. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology*. 2010;75(8):718–725. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eee46b

21. Cannizzaro LA, Chen YQ, Rafi MA, Wenger DA. Regional mapping of the human galactocerebrosidase gene (GALC) to 14q31 by *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 1994;66(4):244–245. doi: 10.1159/000133703

22. Capucchio MT, Prunotto M, Lotti D, et al. Krabbe's disease in two West Highland White terriers. *Clin Neuropathol*. 2008;27(5):295–301. doi: 10.5414/npp27295

23. Cappuccio G, Alagia M, Brunetti-Pierri N. A systematic cross-sectional survey of multiple sulfatase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2020;130(4):283–288. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.06.005

24. Chabas A, Castellvi S, Bayes M, et al. Frequency of the arylsulfatase A pceudodeficiency allele in Spanish population. *Clin Genet*. 1993;44(6):320–323. doi: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03908.x

25. Chen YQ, Rafi MA, de Gala G, Wenger DA. Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy. *Hum Molec Genet*. 1993;2(11): 1841–1845. doi: 10.1093/hmg/2.11.1841

26. Chen YQ, Wenger DA. Galactocerebrosidase from human urine: purification and partial characterization. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1170(1):53–61. doi: 10.1016/0005-2760(93)90175-9

27. Christomanou H, Chabas A, Pampols T, Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease: a second patient with the newly identified lipid storage disorder. *Klin Wochenschr*. 1989;67(19): 999–1003. doi: 10.1007/BF01716064

28. Cosma MP, Pepe S, Annunziata I, et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases. *Cell.* 2003;113(4):445–456. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00348-9

29. Cosma MP, Pepe S, Parenti G, et al. Molecular and functional analysis of SUMF1 mutations in multiple sulfatase deficiency. *Hum Mutat*. 2004;23(6):576–581. doi: 10.1002/humu.20040

30. De Gasperi R, Sosa MAG, Sartorato EL, et al. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy. *Am J Hum Genet*. 1996;59(6):1233–1242.

31. DeLuca C, Brown JA, Shows TB. Lysosomal arylsulfatase deficiencies in humans: chromosome assignment arylsulfatase A and B. *Proc Nat Acad Sci*. 1979;76(4):1957–1961. doi: 10.1073/pnas.76.4.1957
32. Dierks T, Schmidt B, Borissenko LV, et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C-alpha-formylglycine generating enzyme. *Cell*. 2003;113(4): 435–444. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00347-7
33. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *New Eng J Med*. 2005;352(20):2069–2081. doi: 10.1056/NEJMoa042604
34. Fedde K, Horwitz AL. Complementation of multiple sulfatase deficiency in somatic cell hybrids. *Am J Hum Genet*. 1984;36(3): 623–633.
35. Fenu S, Castellotti B, Farina L, et al. B deficiency as a cause of adult-onset metachromatic leukodystrophy. *Neurology*. 2019;93(7):310–312. doi: 10.1212/WNL.0000000000007951
36. Fiumara A, Barone R, Arena A, et al. Krabbe leukodystrophy in a selected population with high rate of late onset forms: longer survival linked to c.121G-A(p.gly41ser) mutation. *Clin Genet*. 2011;80(5): 452–458. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01572.x
37. Fiumara A, Pavone L, Siciliano L, et al. Late-onset globoid cell leucodystrophy: report on 7 new patients. *Child's Nerv Syst*. 1990;6(4):194–197. doi: 10.1007/BF01850970
38. Fletcher TF, Kurtz HJ. Animal model: globoid cell leukodystrophy in the dog. *Am J Pathol*. 1972;66(2):375–378.
39. Fujita N, Suzuki K, Vanier MT, et al. Targeted disruption of the mouse sphingolipid activator protein gene: a complex phenotype, including severe leukodystrophy and wide-spread storage of multiple sphingolipids. *Hum Mol Genet*. 1996;5(6):711–725. doi: 10.1093/hmg/5.6.711
40. Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, von Figura K. Arylsulfatase A pceudodeficiency: loss of polyadenylylation signal and N-glycosylation site. *Proc Nat Acad Sci*. 1989;86(23):9436–9440. doi: 10.1073/pnas.86.23.9436
41. Gieselmann V, Zlotogora J, Harris A, et al. Molecular genetics of metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat*. 1994;4: 233–242. doi: 10.1002/humu.1380040402
42. Guenzel AJ, Turgeon CT, Nickander KK, et al. The critical role of psychosine in screening, diagnosis, and monitoring of Krabbe disease. *Genet Med*. 2020;22(6):1108–1118. doi: 10.1038/s41436-020-0764-y
43. Harzer K, Paton BC, Poulos A, et al. Sphingolipid activator protein deficiency in a 16-week-old atypical Gaucher disease patient and his fetal sibling: biochemical signs of combined sphingolipidoses. *Europ J Pediatr*. 1989;149(1):31–39. doi: 10.1007/BF02024331
44. Hawkins-Salsbury JA, Parameswar AR, Jiang X, et al. Psychosine, the cytotoxic sphingolipid that accumulates in globoid cell leukodystrophy, alters membrane architecture. *J Lipid Res*. 2013;54(12):3303–3311. doi: 10.1194/jlr.M039610
45. Heinisch U, Zlotogora J, Kafert S, Gieselmann V. Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area. *Am J Hum Genet*. 1995;56(1):51–57.
46. Herz B, Bach G. Arylsulfatase A in pceudodeficiency. *Hum Genet*. 1984;66(2–3):147–150. doi: 10.1007/BF00286589
47. Hess B, Saftig P, Hartmann D, et al. Phenotype of arylsulfatase A-deficient mice: relationship to human metachromatic leukodystrophy. *Proc Nat Acad Sci*. 1996;93(25):14821–14826. doi: 10.1073/pnas.93.25.14821
48. Hiraiwa M, Soeda S, Kishimoto Y, O'Brien JS. Binding and transport of gangliosides by prosaposin. *Proc Nat Acad Sci*. 1992;89(23):11254–11258. doi: 10.1073/pnas.89.23.11254
49. Hohenschutz C, Eich P, Friedl W, et al. Pceudodeficiency of arylsulfatase A: a ommon genetic polymorphism with possible disease implications. *Hum Genet*. 1989;82(1):45–48. doi: 10.1007/BF00288270
50. Holdschmidt H, Sandhoff K, Kwon HY, et al. Sulfatide activator protein: alternative splicing that generates three mRNA and a newly found mutation responsible for a clinical disease. *J Biol Chem*. 1991;266:7556–7560.
51. Holve S, Hu D, McCandless SE. Metachromatic leukodystrophy in the Navajo: fallout of the American-Indian Wars of the nineteenth century. *Am J Med Genet*. 2001;101(3):203–208. doi: 10.1002/ajmg.1362
52. Hoogerbrugge PM, Poorthuis BJHM, Romme AE, et al. Effect of bone marrow transplantation on enzyme levels and clinical course in the neurologically affectd twitcher mouse. *J Clin Invest*. 1988;81(6):1790–1794. doi: 10.1172/JCI113521
53. Hulkova H, Cervenkova M, Ledvinova J, et al. A novel mutation in the coding region of the prosaposin gene leads to a complete deficiency of prosaposin and saposins, and is associated with a complex sphingolipidosis dominated by lactosylceramide accumulation. *Hum Molec Genet*. 2001;10(9):927–940. doi: 10.1093/hmg/10.9.927
54. Juárez-Osuna JA, Mendoza-Ruvalcaba SC, Porras-Dorantes A, et al. Arylsulfatase A pseudodeficiency in Mexico: Enzymatic activity and haplotype analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(8):e1305. doi: 10.1002/mgg3.1305
55. Kaback MM, Howell RR. Infantile metachromatic leukodystrophy: heterozygote detection in skin fibroblast and possible applications to intrauterine diagnosis. *New Eng J Med*. 1970;282(24):1336–1340. doi: 10.1056/NEJM197006112822403
56. Kang SJ, Cresswell P. Saposins facilitate CD1d-restricted presentation of an exogenous lipid antigen to T cells. *Nature Immun*. 2004;5(2):175–181. doi: 10.1038/ni1034
57. Kappler J, Leinekugel P, Conzelmann E, et al. Genotype-phenotype relationship in various degrees of arylsulfatase A deficiency. *Hum Genet*. 1991;86(5):463–470. doi: 10.1007/BF00194634
58. Kobayashi T, Yamanaka T, Jacobs JM, et al. The twitcher mouse: an enzymatically authentic model of human globoid cell leikodystrophy (Krabbe disease). *Brain Res*. 1980;202(2):479–483. doi: 10.1016/0006-8993(80)90159-6
59. Kohn H, Manowitz P, Miller M, Kling A. Neuropsychological deficits in obligatory heterozygotes for metachromatic leukodystrophy. *Hum Genet*. 1988;79(1):8–12. doi: 10.1007/BF00291701
60. Kolnikova M, Jungova P, Skopkova M, et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy due to novel pathogenic variants in the PSAP Gene. *J Mol Neurosci*. 2019;67(4):559–563. doi: 10.1007/s12031-019-1259-7
61. Kretz KA, Carson GS, Morimoto S, et al. Characterization of a mutation in a family with saposin B deficiency: a glycosylation site defect. *Proc Nat Acad Sci*. 1990;87(7):2541–2544. doi: 10.1073/pnas.87.7.2541
62. Kreysing J, von Figura K, Gieselmann V. Structure of the arylsulfatase A gene. *Europ J Biochem*. 1990;191(3):627–631. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19167.x
63. Krivit W, Shapiro E, Kennedy W. et al. Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation. *New Eng J Med*. 1990;322(1):28–32. doi: 10.1056/NEJM199001043220106

64. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *New Eng J Med*. 1998;338(16):1119–1126. doi: 10.1056/NEJM199804163381605
65. Krieg SI, Krägeloh-Mann I, Groeschel S, et al. Natural history of Krabbe disease — a nationwide study in Germany using clinical and MRI data. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):243. doi: 10.1186/s13023-020-01489-3
66. Kuchar L, Ledvinova J, Hrebicek M, et al. Prosaposin deficiency and saposin B deficiency (activator-deficient metachromatic leukodystrophy): report on two patients detected by analysis of urinary sphingolipids and carrying novel PSAP gene mutations. *Am J Med Genet*. 2009;149A(4):613–621. doi: 10.1002/ajmg.a.32712
67. Loonen MCB, Van Diggilen OP, Janse HC, et al. Late-onset globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): clinical and genetic delineation of two forms and their relation to the early-infantile form. *Neuropediatrics*. 1985;16:137–142. doi: 10.1055/s-2008-1052558
68. Lugowska A, Berger J, Tylki-Szymanska A, et al. High prevalence of I179S mutation in patients with late-onset metachromatic leukodystrophy. *Clin Genet*. 2002;61(5):389–390. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610514.x
69. Lukatela G, Krauss N, Theis K, et al. Crystal structure of human arylsulfatase A: the aldehyde function and the metal ion at the active site suggest a novel mechanism for sulfate ester hydrolysis. *Biochemistry*. 1998;37(11):3654–3664. doi: 10.1021/bi9714924
70. Luzi P, Rafi MA, Wenger DA. Characterization of the large deletion in the *GALC* gene found in patients with Krabbe disease. *Hum Molec Genet*. 1995;4(12):2335–2338. doi: 10.1093/hmg/4.12.2335
71. Luzi P, Rafi MA, Wenger DA. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (*GALC*) gene. *Genomics*. 1995;26(2):407–409. doi: 10.1016/0888-7543(95)80230-j
72. Lyon G, Hargberg B, Evrard P, et al. Symptomatology of the late onset Krabbe's leukodystrophy: the European experience. *Dev Neurosci*. 1991;13(4–5):240–244. doi: 10.1159/000112167
73. Madsen AMH, Wibrand F, Lund AM, et al. Genotype and phenotype classification of 29 patients affected by Krabbe disease. *JIMD Rep*. 2019;46(1):35–45. doi: 10.1002/jmd2.12007
74. Matsuda J, Kido M, Tadano-Aritomi K, et al. Mutation in saposin D domain of sphingolipid activator protein gene causes urinary system defects and cerebellar Purkinje cell degeneration with accumulation of hydroxy fatty acid-containing ceramide in mouse. *Hum Molec Genet*. 2004;13(21):2709–2723. doi: 10.1093/hmg/ddh281
75. Matsuda J, Vanier MT, Saito Y, et al. Dramatic phenotypic improvement during pregnancy in a genetic leukodystrophy: estrogen appears to be a critical factor. *Hum Molec Genet*. 2001;10(23):2709–2715. doi: 10.1093/hmg/10.23.2709
76. Matsuda J, Vanier M. T, Saito Y, et al. A mutation in the saposin A domain of the sphingolipid activator protein (prosaposin) gene results in a late-onset, chronic form of globoid cell leukodystrophy in the mouse. *Hum Molec Genet*. 2001;10(11):1191–1199. doi: 10.1093/hmg/10.11.1191
77. Matzner U, Herbst E, Hedayati KK, et al. Enzyme replacement improves nervous system pathology and function in a mouse model for metachromatic leukodystrophy. *Hum Molec Genet*. 2005;14(9):1139–1152. doi: 10.1093/hmg/ddi126
78. Morimoto S, Martin BM, Kishimoto Y, O'Brien J.S. Saposin D: a sphingomyelinase activator. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;156(1):403–410. doi: 10.1016/s0006-291x(88)80855-6
79. Morimoto S, Martin BM, Yamomoto Y, et al. Saposin A: second cerebrosidase activator protein. *Proc Nat Acad Sci*. 1989;86(9):3389–3393. doi: 10.1073/pnas.86.9.3389
80. Narahara K, Takahashi Y, Murakami M. et al. Terminal 22q deletion associated with a partial deficiency of arylsulfatase A. *J Med Genet*. 1992;29(6):432–433. doi: 10.1136/jmg.29.6.432
81. O'Brien JS, Carson GS, Seo HS, et al. Identification of prosaposin as a neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91(20):9593–9596. doi: 10.1073/pnas.91.20.9593
82. O'Brien JS, Kishimoto Y. Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders. *FASEB J*. 1991;5(3):301–308. doi: 10.1096/fasebj.5.3.2001789
83. Oji Y, Hatano T, Ueno SI, et al. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain*. 2020;143(4):1190–1205. doi: 10.1093/brain/awaa064
84. Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB, et al. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *New Eng J Med*. 1991;324(1):18–22. doi: 10.1056/NEJM199101033240104
85. Propping P, Friedl W, Huschka M, et al. The influence of low arylsulfatase A activity on neuropsychiatric morbidity: large-scale screening in patients. *Hum Genet*. 1986;74(3):244–248. doi: 10.1007/BF00282542
86. Rafi MA, Luzi P, Chen YQ, Wenger DA. A large deletion together with a point mutation in the *GALC* gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease. *Hum Molec Genet*. 1995;4(8):1285–1289. doi: 10.1007/BF00282542
87. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology*. 2006;67(5):859–863. doi: 10.1212/01.wnl.0000234129.97727.4d
88. van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):261–273. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001
89. Roeser D, Preusser-Kunze A, Schmidt B, et al. A general binding mechanism for all human sulfatases by the formylglycine-generating enzyme. *Proc Nat Acad Sci*. 2006;103(1):81–86. doi: 10.1073/pnas.0507592102
90. Rorman EG, Scheinker V, Grabovsky GA. Sructure and evolution of the human prosopsin chromosomal gene. *Genomics*. 1992;13(2):312–318. doi: 10.1016/0888-7543(92)90247-p
91. Rosenberg JB, Kaminsky SM, Aubourg P, et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Res*. 2016;94(11):1169–1179. doi: 10.1002/jnr.23792
92. Sakai N, Inui K, Fujii N, et al. Krabbe disease: isolation and characterization of the full-length cDNA for human galactocerebrosidase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;198(2):485–491. doi: 10.1006/bbrc.1994.1071
93. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221
94. Schlotawa L, Ennemann EC, Radhakrishnan K, et al. SUMF1 mutations affecting stability and activity of formylglycine generating enzyme predict clinical outcome in multiple sulfatase deficiency. *Europ J Hum Genet*. 2011;19:253–261. doi: 10.1038/ejhg.2010.219
95. Schlotawa L, Adang L, De Castro M, Ahrens-Nicklas R. Multiple sulfatase deficiency. 2019. In: GeneReviews® [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, editors. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023.

96. Schlotawa L, Preiskorn J, Ahrens-Nicklas R, et al. A systematic review and meta-analysis of published cases reveals the natural disease history in multiple sulfatase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(6):1288–1297. doi: 10.1002/jimd.12282
97. Schoenmakers DH, Beerepoot S, Krägeloh-Mann I, et al. Recognizing early MRI signs (or their absence) is crucial in diagnosing metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(12):1999–2009. doi: 10.1002/acn3.51692
98. Settembre C, Fraldi A, Jahreiss L, et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders. *Hum Molec Genet*. 2008;17(1):119–129. doi: 10.1093/hmg/ddm289
99. Settembre C, Annunziata I, Spampanato C, Et al. Systemic inflammation and neurodegeneration in a mouse model of multiple sulfatase deficiency. *Proc Nat Acad Sci.* 2007;(104):4506–4511. doi: 10.1073/pnas.0700382104
100. Spiegel R, Bach G, Sury V, et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: report of saposin A deficiency in humans. *Molec Genet Metab*. 2005;84(2):160–166. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.10.004
101. Stein C, Gieselmann V, Kreysing J, et al. Clonning and exprssion of human arylsulfatase. *J Biol Chem*. 1989;264(2):1252–1259.
102. Stevens RL, Fluharty AL, Kihara H, et al. Cerebroside sulfatase activator deficiency induced metachromatic leukodystrophy. *Am J Hum Genet*. 1981;33(6):900–906.
103. Sun Y, Ran H, Zamzow M, et al. Specific saposin C deficiency: CNS impairment and acid beta-glucosidase effects in the mouse. *Hum Molec Genet*. 2010;19(4):634–647. doi: 10.1093/hmg/ddp531
104. Sweet H.O. Twitcher (*twi*) is on chromosome 12. *Mouse News Letter*. 1986;75:30.
105. Tappino B, Biancheri R, Mort M, et al. Identification and characterization of 15 novel GALC gene mutations causing Krabbe disease. *Hum Mutat*. 2010;31:E1894–1914. doi: 10.1002/humu.21367
106. Tohyama J, Vanier MT, Suzuki K, et al. Paradoxical influence of acid beta-galactosidase gene dosage on phenotype of the twitcher mouse (genetic galactosylceramidase deficiency). *Hum Molec Genet*. 2000;9(11):1699–1707. doi: 10.1093/hmg/9.11.1699
107. Turgeon CT, Orsini JJ, Sanders KA, et al. Measurement of psychosine in dried blood spots — a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(5):923–929. doi: 10.1007/s10545-015-9822-z
108. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Vanier MT, et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet*. 2007;72(6):538–542. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00899.x
109. Weinstock NI, Shin D, Dhimal N, et al. Macrophages expressing galc improve peripheral krabbe disease by a mechanism independent of cross-correction. *Neuron*. 2020;107(1):65–81.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2020.03.031
110. Wenger DA, Rafi MA, Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat*. 1997;10(4):268–279. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:4<268::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D
111. Wenger DA, Zhang XL, Rafi M, DeGala G. Molecular basis for SAP-1 (sulfatide G(M1) activator protein) deficiency. *Am J Hum Genet*. 1989;45(suppl.):A13.
112. Winau F, Schwierzeck V, Hurwitz R, et al. Saposin C is required for lipid presentation by human CD1b. *Nature Immun*. 2004;5(2):169–174. doi: 10.1038/ni1035
113. Wolf NI, Breur M, Plug B, et al. Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no cross-correction. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(2):169–180. doi: 10.1002/acn3.50975
114. Xu C, Saka, N, Taniike M, et al. Six novel mutations detected in the GALC gene in 17 Japanese patients with Krabbe disease, and new genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet*. 2006;51(6):548–554. doi: 10.1007/s10038-006-0396-3
115. Yuan W, Qi X, Tsang P, et al. Saposin B is the dominant saposin that facilitates lipid binding to human CD1d molecules. *Proc Nat Acad Sci.* 2007;104(13):5551–5556. doi: 10.1073/pnas.0700617104
116. Zhang XL, Rafi MA, DeGala G, Wenger DA. Insertion in the mRNA of a metachromatic leukodystrophy patient with sphingolipid activator protein-1 deficiency. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1990;87(4):1426–1430. doi: 10.1073/pnas.87.4.1426
117. Zlotogora J, Bach G, Barak Y, Elian E. Metachromatic leukodystrophy in the habbanite Jews: high frequency in a genetic isolate and screening for heterozygotes. *Am J Hum Genet*. 1980;32(5):663–669.
118. Zlotogora J, Regev R, Zeigler M, et al. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community. *Am J Med Genet*. 1985;21:765–770. doi: 10.1002/ajmg.1320210420
119. Zlotogora J, Chakraborty C, Knowlton RJ, Wenger DA. Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage. *Am J Hum Genet*. 1990;47(1):37–44.
120. Zlotogora J, Gieselman V, von Figura K, et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy in Israel. *Biomed Pharmacother*. 1994;48):347–350. doi: 10.1016/0753-3322(94)90049-3
121. Zlotogora J, Bach G, Bösenberg C, et al. Molecular basis of late infantile metachromatic leukodystrophy in the Habbanite Jews. *Hum Mutat*. 1995;5(2):137–143. doi: 10.1002/humu.1380050207

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Николаевна Горбунова,** д-р биол. наук, профессор, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; Author ID: 104696; e-mail: vngor@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Viktoria N. Gorbunova,** PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Department of General and molecular medical genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; Author ID: 104696; e-mail: vngor@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-педиатр, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-терапевт, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

Варвара Сергеевна Круглова, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2648-3772; e-mail: varvara-kruglova@mail.ru

AUTHORS' INFO

Natalia V. Buchinskaia, MD, PhD pediatrician, Assistant at the Department of Hospital Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Anastasia O. Vechkasova, General Practitioner, Geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

Varvara S. Kruglova, Geneticist, Consulting Department of Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2648-3772; e-mail: varvara-kruglova@mail.ru

К юбилею Валерии Павловны Новиковой



В начале ноября 2023 г. принимала поздравления с днем рождения Валерия Павловна Новикова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Такие качества Валерии Павловны, как умение ставить и достигать цели, решать вместе с коллективом самые сложные задачи, с упорством и настойчивостью реализовывать намеченные планы, позволили достигнуть высоких результатов. В.П. Новикова — академик Международной академии наук экологии и безопасности, член трех диссертационных Советов крупных медицинских университетов Санкт-Петербурга, член редколлегии журналов, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК, «Профилактическая и клиническая медицина» и «Университетский терапевтический вестник», научного журнала «Медицина: теория и практика», главный редактор журнала «Детская медицина Северо-Запада» (список ВАК), а также председатель Лиги врачей Северо-Запада.

Валерия Павловна — педиатр, ведущий детский гастроэнтеролог, опытный педагог, талантливый ученый и блестящий руководитель, автор 850 научных работ, более 10 патентов РФ. Под ее руководством написано и успешно защищено большое число кандидатских и докторских диссертационных работ. В настоящее время ведется работа над 10 диссертациями.

Валерия Павловна успешно заведует кафедрой, владея уникальными дипломатическими способностями, что невероятно важно для руководителя. Под ее руководством кафедра занимает высокие места в университетском рейтинге. Ежемесячно проводятся научно-практические конференции и дискуссионные клубы, привлекающие не только врачей-педиатров, но и специалистов терапевтического профиля. Благодаря ее инициативе студенческое научное общество (СНО) на кафедре получило новую жизнь и в 2023 г. было признано лучшим среди всех СНО Педиатрического университета.

Профессиональный авторитет и богатый практический опыт педиатра позволили Валерии Павловне стать одним из авторов ряда глав в книгах «Детские болезни», «Руководство по педиатрии», «Руководство по перинатологии», «Гериатрическая гастроэнтерология», «Гастроэнтерология детского возраста», «Атопический дерматит. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению» и многих других изданий, пользующихся большой популярностью среди студентов, ординаторов и практикующих врачей. В прошлом году Валерия Павловна выступила одним из редакторов четырех томов основного международного педиатрического руководства «Педиатрия по Нельсону».

Высокие профессиональные качества Валерии Павловны — широчайший круг интересов и знаний, организованность и колоссальная трудоспособность, желание познавать новое и постоянно учиться — позволяют ей успешно трудиться на благо дальнейшего развития отечественной науки.

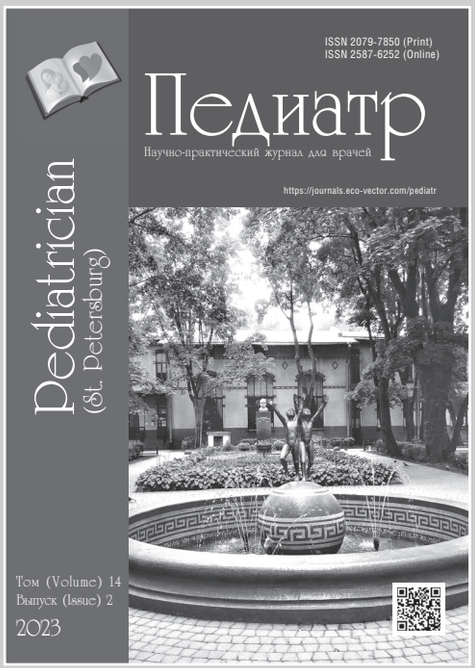
Свой юбилей Валерия Павловна встречает в расцвете творческих сил, с перспективными планами и новыми научными идеями, оставаясь мудрым и талантливым руководителем.

Сердечно поздравляем Валерию Павловну с юбилеем, желаем крепкого здоровья и творческого долголетия!

Коллектив кафедры пропедевтики детских болезней и лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии, Администрация СПбГПМУ

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