2022
16+
ТОМ 13 Volume
Выпуск 3 Issue

Педиатр

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

V.A. Averin – Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov – Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

G. Vento – Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin – Prof., MD, PhD (medicine), Director. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia).

V.A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ООО «Эко-Вектор»

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

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

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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

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

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

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13,5.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 2-5013-lv.
Подписано в печать 04.07.2022

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

З.В. Нестеренко
Аксиологический компонент в цифровизации здравоохранения и медицины 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.Ю. Иоффе, Ю.Л. Скородок, Е.В. Плотникова, И.И. Нагорная, К.О. Наговицына, Л.А. Желенина
Применение стимуляционных тестов для дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у мальчиков. Как повысить специфичность метода? 15

А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, В.П. Ганапольский, И.П. Зайцева
Влияние экстремальных факторов на соотношение кардиоинтервалов в структуре кардиоцикла 23

В.М. Суслов, Л.Н. Либерман, Г.А. Суслова, Н.П. Бурэ, Е.И. Адулас, Д.И. Руденко
Лечебная физкультура у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна: динамика течения заболевания 37

Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, И.Ю. Коган
Иммуногистохимическое исследование апоптоз-индуцирующего фактора при неразвивающейся беременности после ЭКО 47

◆ ЛЕКЦИЯ

Т.В. Брус, В.А. Евграфов
Патофизиология печеночной недостаточности 55

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л.А. Романова, Н.Н. Рухляда, А.Н. Тайц, А.А. Малышева, К.А. Дудова
Аутоампутация придатков матки вследствие перекрута 65

Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, В.А. Резник, Р.А. Насыров, В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, Н.В. Павлова, С.Л. Баннова, О.Л. Красногорская, Г.В. Кондратьев, Т.М. Чернова, М.А. Шакмаева, А.С. Чепелев, В.А. Галичина
Новая коронавирусная инфекция у ребенка в возрасте 2 лет 4 месяцев с острым лимфобластным лейкозом (случай с летальным исходом) 73

А.С. Чепелев, О.Л. Красногорская, Е.П. Федотова, В.А. Галичина, М.Б. Панеях, Н.А. Сидорова, Р.А. Насыров
Внутрижелудочковое кровоизлияние у новорожденного, родившегося с экстремально низкой массой тела: случай из практики 83

◆ EDITORIAL

Zoia V. Nesterenko
Axiological component in digitalization of health care and medicine 5

◆ ORIGINAL STUDIES

I.Yu. Ioffe, Yu.L. Skorodok, E.V. Plotnikova, I.I. Nagornaya, K.O. Nagovitsyna, L.A. Jelenina
The use of stimulation tests for the differential diagnosis of delayed puberty in boys. How to increase the specificity of the method? 15

A.E. Kim, E.B. Shustov, V.P. Ganapolsky, I.P. Zaitseva
Influence of extreme factors on the ratio of cardiointervals in the structure of the cardiocycle 23

V.M. Suslov, L.N. Lieberman, G.A. Suslova, N.P. Bure, E.I. Adulas, D.I. Rudenko
Physical therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy: dynamics of the course of the disease 37

T.G. Tral, G.Kh. Tolibova, I. Yu. Kogan
Immunohistochemical evaluation of apoptosis inducing factor in missed abortion after IVF 47

◆ LECTURE

T.V. Brus, V.A. Evgrafov
Pathophysiology of hepatic insufficiency 55

◆ CLINICAL OBSERVATION

L.A. Romanova, N.N. Rukhlyada, A.N. Taits, A.A. Malysheva, K.A. Dudova
Autoamputation of the uterine adnexa due to torsion 65

D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, V.A. Reznik, R.A. Nasyrov, V.N. Timchenko, E.B. Pavlova, N.V. Pavlova, S.L. Bannova, O.L. Krasnogorskaya, G.V. Kondratiev, T.M. Chernova, M.A. Shakmaeva, A.S. Chepelev, V.A. Galichina
New coronavirus infection in a child at the age of 2 years 4 months with acute lymphoblastic leukemia (fatal case) 73

A.S. Chepelev, O.L. Krasnogorskaya, E.P. Fedotova, V.A. Galichina, M.B. Paneiakh, N.A. Sidorova, R.A. Nasyrov
Intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infant: a case report 83

◆ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

М.А. Зимина, Н.Р. Карелина,
А.Р. Хисамутдинова, Л.Ю. Артюх
Структура практических занятий по анатомии человека для иностранных студентов, обучающихся в СПбГПМУ на английском языке 89

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 103

◆ MEDICAL EDUCATION

M.A. Zimina, N.R. Karelina,
A.R. Khisamutdinova, L.Yu. Artyukh
The structure of practical classes on human anatomy for foreign students studying at St. Petersburg state pediatric medical university in English 89

◆ INFORMATION

Rules for authors 103

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1335-13
Обзорная статья

АКСИОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ В ЦИФРОВИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНЫ

© З.В. Нестеренко

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

Для цитирования: Нестеренко З.В. Аксиологический компонент в цифровизации здравоохранения и медицины // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 5–13. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1335-13

Основой современной промышленной революции стала цифровизация и искусственный интеллект, в связи с влиянием процесса цифровизации во всех направлениях экономики, общественной жизни, включая сферу здравоохранения и образования. Создание модернизированной системы здравоохранения, которая соответствовала бы мировым стандартам, предполагает повышение и качества, и доступности медицинской помощи, что требует новых технологических решений. Развитие любой новой технологии опирается на цифровизацию, которая привела к созданию Интернета, роботов, искусственного интеллекта. Цифровое здравоохранение представляет собой новый формат медицинской отрасли, который позволяет повысить эффективность и качество оказываемой медицинской помощи. Подготовка современных специалистов предусматривает существенным образом изменение методики преподавания. Очевидна зависимость качества медицинского образования от многокомпонентной и все более цифровой природы социальной реальности. Необходима дополнительная специальная подготовка врачей для дистанционной работы, разработка учебных программ с учетом цифровизации здравоохранения. Актуальность проблемы цифровизации высшего медицинского образования предполагает анализ состояния модернизационных процессов в медицинских вузах, положений об электронной информационной образовательной среде вуза, включающей электронные информационные и образовательные ресурсы, совокупность информационных, телекоммуникационных технологий и технологических средств. Обоснована необходимость систематизации социальных эффектов цифровизации высшего образования и проведения соответствующих исследований.

Ключевые слова: цифровизация; здравоохранение; высшая школа; образование; информационные технологии.

Поступила: 05.04.2022 **Одобрена:** 18.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1335-13
Review Article

AXIOLOGICAL COMPONENT IN DIGITALIZATION OF HEALTH CARE AND MEDICINE

© Zoia V. Nesterenko
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Nesterenko ZV. Axiological component in digitalization of health care and medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):5-13. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1335-13

The basis of the modern industrial revolution is digitalization and artificial intelligence due to the influence of the digitalization process on all aspects of the economy, public life, including healthcare and education. The creation of a modernized healthcare system that would meet world standards implies an increase in both the quality and accessibility of medical care, which requires new technological solutions. The development of any new technology relies on digitalization, which has led to the creation of the Internet, robots, and artificial intelligence. Digital health is a new format for the medical industry to improve the efficiency and quality of medical care. The training of modern specialists provides for a significant change in teaching methods. The dependence of the quality of medical education on the multicomponent and increasingly digital nature of social reality is obvious. Additional special training of doctors for remote work is needed, the development of curricula taking into account the digitalization of healthcare. The relevance of the problem of digitalization of higher medical education involves an analysis of the state of modernization processes in medical universities, regulations on the electronic information educational environment of the university, including electronic information and educational resources, a set of information, telecommunication technologies and technological tools. The necessity of systematizing the social effects of the digitalization of higher education and conducting appropriate prolonged studies is substantiated.

Keywords: digitalization; healthcare; higher education; education; information technology.

Received: 05.04.2022 **Revised:** 18.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

Информационная отрасль в XXI в. стала весьма значимой в экономической статистике многих стран мира. Цифровая эпоха наступила на всех континентах. В цифровизации, в дальнейшей технологизации всех процессов оказания медицинской помощи видят перспективы специалисты развитых стран [10, 11, 15]. Цифровизация — это глобальное явление, дополняющее человеческий интеллект, способ совершенствования технологий, роботов, Интернета. Важно определить роль насыщенного искусственным интеллектом образования, чтобы человеческий интеллект мог сохранить все свои способности к системному мышлению и эмоциональному восприятию. Цифровые продукты для здоровья стали неотъемлемой частью диагностики, лечения, профилактики и контроля состояния здоровья [1, 11].

Цифровое здравоохранение — структурное подразделение здравоохранения (как часть государственной отрасли), которая в совокупности организационных, юридических, экономических, медицинских, научных и технических мер на базе медицинских организаций всех уровней и форм собственности дополнительно обеспечивает сохранение и укрепление здоровья населения, в том числе предоставление медицинской помощи [6, 10].

Цифровая медицина — результат цифровой трансформации медицины, система научных знаний и практической деятельности по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, сохранению и укреплению здоровья и трудоспособности людей, продлению жизни, а также облегчению страданий от физических и психических недугов на основе цифровой платформы здравоохранения, накапливающей, поддерживающей и развивающей систему научных знаний в сфере медицины и доступ к медицинским сервисам на основе информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) [10].

Цифровую медицинскую помощь могут оказывать на расстоянии с применением телемедицинских технологий и дистанционного обмена клиническими данными между пациентом и медицинским специалистом с использованием мобильных устройств и связанных с ними носимых персонализированных медицинских приборов, с применением аналитических систем принятия решений, основанных в том числе на обработке значительного объема данных с использованием цифровых медицинских сервисов. Цифровая медицинская помощь опирается на существующие и разрабатываемые информационные системы в здравоохранении, а также на хранение информации о здоровье и обмен цифровыми медицинскими записями о пациентах (интегрированных электронных медицинских карт — ИЭМК), в связи с чем предполагается создание единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения[1].

На сегодняшний день все — от диагностики до лабораторных тестов, мониторинга и регистрации пациентов — не обходится без применения современных технологий. Для помощи врачам активно разрабатываются алгоритмы при решении самых разнообразных задач [14]:

- помощь в постановке диагнозов и назначение лечения;
- анализ данных тяжелобольных пациентов в режиме реального времени;
- удаленная первая медицинская помощь и сбор данных пациента;
- оценки вероятности осложнений заболеваний.

Технологии цифровой медицины включают: функции машинного обучения, обработку большого массива биометрических и других медицинских данных человека, компьютерное программирование и мониторинг процессов диагностики, лечения, терапии, хирургического и иных видов вмешательств, а также оценку и прогнозирование медицинских исследований и практики, использование датчиков контроля состояния здоровья и функционирования отдельных органов.

Вступил в силу закон о телемедицине «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»[2], который позволяет проводить дистанционные консультации, оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Телемедицинские технологии применяются в организации и оказании медицинской помощи при дистанционном взаимодействии медицинских работников с пациентами и(или) их законными представителями: дистанционное наблюдение (осмотр) или консультации (консилиум врачей) в режиме реального времени. Законом предусмотрено осуществление документирования информации об оказании медицинской помощи пациенту с применением телемедицинских технологий, включая внесение сведений в его медицинскую карту. Такой документооборот осуществляется с использованием электронной подписи медицинского работника [3].

Цифровизация затронула не только технологии лечения и предупреждения болезней, но и процесс организации работы клиники, систематизацию про-

[1] Постановление Правительства Российской Федерации от 09.02.2022 № 140 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения».

[2] Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (последняя редакция).

цессов внутри нее. При оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий используются также специальные способы идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия[3].

Созданы программы и системы, которые автоматизируют полный цикл оказания медицинской помощи в клинике:

- электронная медицинская карта;
- радиологическая информационная система;
- система хранения изображений;
- лабораторная информационная система (ЛИС);
- электронный рецепт;
- система поддержки принятия врачебных решений;
- телемедицина;
- аптека и др.

В России создан паспорт «Стратегии цифровой трансформации отрасли „Здравоохранение“ до 2024 года и на плановый период 2030 года»[4] для формирования целостного взгляда на разработку цифровых систем за счет образования национальной цифровой платформы.

Существует много других систем для разных форматов клиник, сетей клиник, процессов, форм собственности, моделей финансирования и т. д. В одной клинике могут использоваться от 40 до 300 различных информационных систем и их модулей, которые эффективно взаимодействуют через специальную программу — интеграционную шину. Основными функциями такой программы являются: интеграция потоков данных между программами, потоков документов и бизнес-процессов. Цифровое здравоохранение, которое создается в стране, базируется на централизации всех данных в цифровом виде при организации медицинской помощи, применении машинных методов их обработки, обеспечении коммуникации всех участников процесса, включая дистанционный мониторинг здоровья [10, 11].

Определение «телемедицина» отражает многочисленные возможности использования информационных и телекоммуникационных технологий в области диагностики и лечения заболеваний, мониторинга функциональных показателей жизнедеятельности, образования медицинских специалистов, информации медицинских знаний, что позволит оптимально распределять кадровые и материальные ресурсы системы здравоохранения, обеспечивая высокое качество и эффективность медицинской помощи.

Необходим пересмотр действующих или создание новых стандартов и порядков оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, включая требования к оснащению медицинских организаций в части IT-инфраструктуры в целом и инфраструктуры телемедицинских технологий в частности [3, 10, 11].

Стратегия модернизации системы высшего образования требует формирования новых учебных программ, инноваций педагогических методик, внедрения современных информационных технологий обучения, активизации самостоятельной работы студентов, использования рейтинговой оценки знаний, повышения конкурентоспособности и мобильности студентов, преподавателей и научных работников [2, 4, 12].

Цифровизация в медицине, здравоохранении, профессиональном образовании требует адаптации к возможностям медицинского университета, осмысления опыта цифровизации в высшем медицинском образовании, оптимизации задач по управлению качеством и доступностью медицинской помощи, что диктует количественную оценку программного обеспечения с применением современных информационных технологий, математических методов, анализа большого массива данных и других технологических средств, а также создание инновационных сервисов и платформ, позволяющих использовать дистанционные коммуникации с пациентами, врачами, медицинскими и фармацевтическими службами, осуществлять мониторинг лечебно-профилактических процессов в медицинских организациях [8, 17–20].

Цифровизация высшего образования — одно из направлений инновационной политики вуза, реализуемой с учетом условий внешней среды и собственных потребностей. Подготовка профессиональных специалистов, владеющих надлежащими знаниями и цифровыми технологиями, требует соответствующих образовательных информационных инструментов для обеспечения учебного и научного процессов, формирования совокупности информационных, телекоммуникационных и технологических средств в виде электронной информационной образовательной среды (ЭИОС) [8].

Необходимы проведение компьютеризации различных форм и методов учебного процесса

---

[3] Постановление Правительства Российской Федерации от 22.12.2021 № 2389 «О проведении эксперимента по регистрации граждан Российской Федерации в федеральной государственной информационной системе “Единая система идентификации и аутентификации в инфраструктуре, обеспечивающей информационно-технологическое взаимодействие информационных систем, используемых для предоставления государственных и муниципальных услуг в электронной форме” с использованием мобильного приложения».

[4] Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29.12.2021 № 3980-р; Паспорт «Стратегии цифровой трансформации отрасли “Здравоохранение” до 2024 года и на плановый период 2030 года».

и контроля знаний, работка системы управления службами (деканатами, кафедрами, библиотеками, кадрами, приемными комиссиями, учебно-методическими управлениями и др.), дистанционная реализация ряда программ непрерывного медицинского образования на факультетах последипломного образования, разработка методов и форм практико-ориентированного и проектного обучения с использованием информационных технологий [2, 5, 13].

Современный процесс цифровизации в профессиональном образовании и обучении предоставляет учащимся большие возможности, но в то же время вызывает определенные трудности и проблемы. Одна из них — разработка методического обеспечения для определения эффективности цифровизации в области профессионального образования и обучения [17–19]. Ученые считают, что изменения в высшем образовании обусловлены не только технологическим прогрессом, но и происходящими в обществе социально-демографическими переменами. По сравнению с предыдущими поколениями современные молодые люди отличаются новаторскими запросами к процессу обучения, выдвигают новые требования к методическому обеспечению учебных занятий, более адекватные их образовательному потенциалу. Преподавателям высшей школы следует переосмысливать традиционные методы обучения с целью повышения мотивации студентов [16, 20], когда обучающемуся необходимо не только давать сумму базовых знаний и набор полезных навыков труда, но и воспитывать у него умения воспринимать и осваивать новое: знания, виды и формы трудовой деятельности, приемы организации и управления, эстетические и культурные ценности, формируя способность к творчеству.

Актуальность проблемы цифровизации высшего образования, в том числе медицинского, предполагает анализ состояния модернизационных процессов в медицинских вузах, в которых значимое место принадлежит внедрению информационных технологий [2, 21, 22].

На сегодняшний день в российской высшей школе уже разработан и совершенствуется ряд теоретических и практических положений об ЭИОС вуза, которая включает в себя электронные информационные и образовательные ресурсы, совокупность информационных, телекоммуникационных технологий и технологических средств.

ЭИОС обеспечивает освоение обучающимися образовательных программ независимо от их местонахождения и способствует решению следующих задач: 1) формирование информационного обеспечения как учебного процесса, так и личного информационного пространства обучающихся и преподавателей; 2) индивидуализация обучения, которая предусматривает расширение доступа обучающихся к ЭИОС; 3) обеспечение объективности контроля знаний; 4) активизация самостоятельной деятельности студентов, создание для них возможностей формирования гибкой образовательной траектории и распределения временных ресурсов [16, 18].

Цель функционирования ЭИОС — создание на основе современных информационных технологий единого образовательного пространства в целях повышения качества и эффективности образования, обеспечение его информационной открытости согласно требованиям действующего законодательства Российской Федерации в сфере образования. В соответствии с Федеральным законом «Об образовании в Российской Федерации»[5] при реализации образовательных программ используются различные образовательные технологии, в том числе дистанционные, электронное обучение. В Федеральном государственном образовательном стандарте[6] представлены следующие основные требования к ЭИОС:

- каждый обучающийся в течение всего периода обучения должен быть обеспечен индивидуальным неограниченным доступом к ЭИОС вуза из любой точки, в которой имеется доступ к информационно-коммуникационной сети Интернет, как на территории вуза, так и вне его;
- ЭИОС должна обеспечивать доступ к учебным планам, рабочим программам дисциплин (модулей), практик, к электронным учебным изданиям и электронным образовательным ресурсам, указанным в рабочих программах дисциплин (модулей), практик [16, 17].

В настоящее время состав и структура большого объема профильных медицинских информационных ресурсов, представленных в сети Интернет, позволяет медицинским работникам, преподавателям вузов и обучающимся иметь доступ к обширным сведениям о научных достижениях в области медицинских технологий и практическом мировом опыте в лечении и профилактике многих заболеваний, о научных исследованиях по созданию новых лекарственных средств и применению их в современных терапевтических схемах [8]. Полные тексты документов по медицине и здравоохранению

[5] Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации».

[6] Приказ Министерства просвещения Российской Федерации от 31.05.2021 № 287 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта основного общего образования».

размещены в различных электронных библиотечных системах, электронных журналах (выпускаются отраслевыми издательствами, научно-исследовательскими институтами и медицинскими вузами). В настоящее время материалы отечественных электронных версий медицинских журналов доступны на порталах eLibrary.ru, Научной электронной библиотеки «Киберленинка» и др.

Для доступа к текстам зарубежных изданий российские вузы используют подписки на международные научные базы данных Web of Science и Scopus. Все эти ресурсы рассматриваются как составная часть информационно-образовательной среды медицинских университетов [10, 22].

В учебном процессе вуза используются практико-ориентированные и проектные технологии обучения. В рамках первого направления подготовлена рабочая программа повышения квалификации преподавателей с освоением ими контента, а также практических навыков по разработке образовательных ресурсов. Основная цель — сформировать у преподавателей систему методических знаний, умений и навыков в области организации практико-ориентированного образовательного процесса на кафедрах университета. Они должны уметь разрабатывать педагогически обоснованные формы, методы, способы и приемы организации контактной (аудиторной/внеаудиторной) и самостоятельной работы студентов, обучающихся по медицинским профессиям практико-ориентированной направленности (интерактивные, имитационные и др.).

Преподаватели должны владеть навыками создания на занятиях среды, обеспечивающей формирование у обучающихся профессиональных компетенций. В связи с этим им нужно детально изучить подходы, принципы, технологии, формы и методы практико-ориентированного обучения, активно используемые в высшей школе в целом и в медицинском образовании в частности. Следует иметь в виду и необходимость своевременной актуализации интерактивных образовательных программ с учетом новых клинических рекомендаций и изменений нормативно-правовой базы в системе здравоохранения [4, 7, 9].

Другое направление — это освоение проектных технологий обучения, в том числе с применением разработанных и уже действующих в медицине и здравоохранении программных продуктов. Проектное обучение представляет собой мотивированную практико-ориентированную учебную деятельность обучающихся, направленную на самореализацию творческих, исследовательских и других навыков, формирование их интеллектуального потенциала. Как правило, тематика проектов направлена на разработку технологически обеспеченных оптимальных вариантов решения актуальных и перспективных медицинских и социальных проблем. Приобретенные знания и умения формируют проектные, исследовательские и аналитические компетенции, развивая системное мышление и критическую рефлексию [4, 7, 9].

Вероятно, учитывая специфику врачебной специальности, целесообразно при обучении в медицинских вузах сочетать методы работы с пациентом у постели и с виртуальным пациентом с использованием обучающей компьютерной программы [4].

Для новой модели здравоохранения цифровизация медицины предполагает электронное медицинское образование, подготовку специалистов, владеющих методами работы в цифровом поле, появление новых специальностей будущего; необходимость создания инфраструктурной и ресурсной базы для этого направления. Стартовым пунктом первого в России Института медицинского электронного образования, который сформирован на базе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, стал 2018 г. [4].

Перспективным решением дальнейшего развития цифровизационного процесса обучения является организация в медицинских вузах специальных кафедр и лабораторий информационных и интернет-технологий [8, 9, 17].

Цифровизация образования — трудный и долгий процесс. Пока еще отсутствует готовность к его реализации. Сегодня вузы не имеют надлежащего уровня финансового, кадрового, технического, программного обеспечения. Имеет место слабая техническая оснащенность вузов, низкая пропускная способность сети Интернет, не хватает компьютеров и ИКТ-оборудования, а многие из тех технических средств, что есть морально устарели [12, 14].

Особое внимание следует уделить цифровой грамотности научно-педагогического состава университета. Повышение ИКТ-компетенций преподавателей должно стать основным направлением курсов повышения квалификации, так как многие преподаватели слабо владеют ИКТ-знаниями, что отражается на уровне качества образования.

Преподавателям необходимо свободно владеть цифровыми технологиями для подготовки онлайн-лекций, онлайн-тестов, онлайн-курсов и т. д. При слабом уровне ИКТ-компетенций создаются несоответствующего уровня онлайн-курсы, тестирование и системы оценки. Отсутствует система качественных оценок уровня образовательного

процесса в данном направлении. Конкурсная основа среди преподавателей по созданию онлайн-курсов — здоровая мотивация материального поощрения при разработке единого портала или программы дистанционного обучения, где все вузы будут иметь открытый доступ к онлайн-курсам. Для программного обеспечения вузов очень мало лицензированных программ, а использование демоверсий программ не в состоянии обеспечить обучение в современной информационно-образовательной среде. Поэтому необходимо увеличить вложения финансовых средств в сферу цифровизации образования, выделяемых средств не хватает для покрытия всех расходов [12, 14].

Процесс цифровизации образования необходимо методично реализовывать в российской системе образования [7]. Одновременно будет происходить изменение подхода к управлению образовательными организациями, повышение конкуренции на рынке образовательных услуг в связи с появлением новых провайдеров, рост мобильности обучающихся, изменение их запросов к содержанию, формам и технологиям обучения. Для эффективной работы нужна техническая поддержка (и при подготовке электронных учебно-методических материалов, и при использовании интернет-ресурсов). В связи с этим возникает потребность в специалистах или даже в отдельных структурных единицах в вузе, которые бы осуществляли такую поддержку [12, 14, 19].

Нужны комплексные, лонгитюдные исследования, позволяющие описать процесс трансформации института высшего образования под воздействием цифровизации и оценить его с позиции социальных вызовов, с которыми сталкивается или столкнется в будущем и система высшего образования, и общество в целом [14, 21].

Таким образом, смещение социальных стандартов жизни, высокие темпы технологического развития, определяющие динамику изменений социальных институтов, структур, взаимоотношений, а также внедрение инновационных разработок в социальную повседневность и практическую деятельность вызывает необходимость изменения качества медицинского образования, зависящего от многокомпонентной и все более цифровой природы социальной реальности. Наиболее значимой задачей высшего медицинского образования является высокопрофессиональная подготовка специалистов для работы в практическом здравоохранении с применением современных информационных технологий, что ведет к необходимости значительных перемен в формировании образовательной деятельности высших медицинских учебных заведений: разработка и внедрение инновационных образовательных технологий с использованием информационных технологий, предназначенных для практического здравоохранения. Решение задач цифровизации медицины требует значительной активизации учебно-методической деятельности кафедр, организационных структур медицинских вузов по подготовке методического обеспечения и внедрения его в образовательный процесс.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев С.В. Концепция развития исследовательской деятельности учащихся. Исследовательская работа школьников. 2002. 24 с.
2. Байденко В.И. Новые стандарты высшего образования // Высшее образование сегодня. 2007. № 5. С. 4–9.
3. Борисов Д.Н., Иванов В.В. Телемедицина // Врач и информационные технологии. 2017. № 3. С. 112–120.
4. Булатов С.А. Цифровизация в обучении студентов практическим умениям врача – объективная необходимость или дань моде // РОСОМЕД-2021 – X Юбилейный съезд РОСОМЕД и Международная конференция «Симуляционное обучение в медицине: опыт, развитие, инновации»; 16–18 сентября 2021. г. Нижний Новгород. Доступ по ссылке: https://rosomed.ru/theses?conf=85
5. Бурлуцкая А.В., Шадрин С.А., Сутовская Д.В., и др. Компетентностно-инновационные технологии преподавания педиатрии // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 4–1. С. 60–62.
6. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Иориш А.Е., и др. Значение компьютерных технологий в профилактической педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1999. Т. 44, № 4. С. 7–13.
7. Гаирбекова П.И. Актуальные проблемы цифровизации образования России // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 2. С. 65. DOI: 10.17513/spno.30673

8. Дремова Н.Б., Конопля А.И. Инновационные технологии в учебном процессе медицинского университета: методическое пособие. Курск: КГМУ, 2014. 124 с.
9. Кадырова Э.А. Медицинские информационные ресурсы сети Интернет // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2017. № 4. С. 79–86. DOI: 10.24411/2220-8453-2017-00022
10. Карпов О.Э., Субботин С.А., Шишканов Д.В., Замятин М.Н. Цифровое здравоохранение: необходимость и предпосылки // Врач и информационные технологии. 2017. № 3. С. 19.
11. Кархция А.А. Цифровая медицина — реальность сегодняшнего дня // Экономические и социальные проблемы России. 2021. Т. 2, № 8. С. 132–142. DOI: 10.31249/espr/2021.02.08
12. Кликунов Н.Д. Влияние сетевых технологий на трансформацию высшего образования в России // Высшее образование в России. 2017. № 3. С. 78–85.
13. Лазаренко В.А., Калуцкий П.В., Дремова Н.Б., Овод А.О. Адаптация высшего медицинского образования к условиям цифровизации здравоохранения // Высшее образование в России. 2020. Т. 29, № 1. С. 105–115. DOI: 10.31992/0869-3617-2020-29-1-105-115
14. Минина В.Н. Цифровизация высшего образования и ее социальные результаты // Вестник Санкт-Петербургского университета. Социология. 2020. Т. 13, № 1. С. 84–101. DOI: 10.21638/spbu12.2020.106
15. Пороховский А.А. Цифровизация и искусственный интеллект: перспективы и вызовы // Экономика. Налоги. Право. 2020. Т. 13, № 2. С. 84–91. DOI: 10.26794/1999-849X-2020-13-2-84-91
16. Трудности и перспективы цифровой трансформации образования / под ред. А.Ю. Уварова, И.Д. Фрумина. Москва: Издательский дом ВШЭ, 2019. 343 с.
17. Храмцов А.И., Насыров Р.А., Храмцова Г.Ф. Применение цифровых технологий в работе патологоанатома: обучение использованию систем автоматического распознания речи // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 63–68. DOI: 10.17816/PED12363-68
18. Чекалина Т.А., Тумандеева Т.В., Максименко Н.В. Основные направления и перспективы развития онлайн-обучения // Профессиональное образование в России и за рубежом. 2018. № 3. С. 44–52.
19. Ashmarina S.I., Kandrashina E.A., Izmailov A.M., Mirzayev N.S. Gaps in the System of Higher Education in Russia in Terms of Digitalization. In: S. Ashmarina, A. Mesquita, M. Vochozka, editors. Digital Transformation of the Economy: Challenges, Trends and New Opportunities. Advances in Intelligent Systems and Computing. 1st ed. Springer, Cham; 2020.
20. Baumol U., Bockshecker A. Evolutionary change of higher education driven by digitalization // 2017 16th International Conference on Information Technology Based Higher Education and Training (ITHET); 10–12 Jul 2017. Ohrid, Macedonia. DOI: 10.1109/ITHET.2017.8067811
21. Busse J., Lange A., Schumann M. Effects of Digitalization on Vocational Education and Training: First Results of a Qualitative Studyю In: N. Pinkwart, J. Konert, editors. DELFI 2019. Bonn: Gesellschaft für Informatik e.V. 16–19 Sept 2019; Berlin. P. 67–72. DOI: 10.18420/delfi2019_206
22. Satterley N., editor. Healthy, Prosperous Lives for All: the European Health Equity Status Report. Executive Summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2019. 33 p.

REFERENCES

1. Alekseev SV. *Kontseptsiya razvitiya issledovatel'skoi deyatel'nosti uchashchikhsya. Issledovatel'skaya rabota shkol'nikov*. 2002. 24 p. (In Russ.)
2. Baidenko VI. Novye standarty vysshego obrazovaniya. *Vysshee obrazovanie segodnya*. 2007;(5):4–9. (In Russ.)
3. Borisov DN, Ivanov VV. Organizational telemedicine. *Physicians and IT*. 2017;(3):112–120. (In Russ.)
4. Bulatov SA. Digitalization in teaching students the practical skills of a doctor is an objective necessity or a tribute to fashion. Proceeding of the ROSOMED-2021 — X Jubilee Congress ROSOMED and International conference *"Simulyatsionnoe obuchenie v meditsine: opyt, razvitie, innovatsii"*; 2021 Sept 16–18. Nizhny Novgorod. Available from: https://rosomed.ru/theses?conf=85 (In Russ.)
5. Burlutskaya AV, Shadrin SA, Sutovskaya DV, et al. Kompetentnostno-innovatsionnye tekhnologii prepodavaniya pediatrii. *Mezhdunarodnyi zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya*. 2013;(4–1):60–62. (In Russ.)
6. Vorontsov IM, Shapovalov VV, Ivanova TI, et al. The role of computer technologies in preventive pediatrics. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 1999;44(4):7–13. (In Russ.)
7. Gairbekova PI. Current problems of digitalization of education in Russia. *Modern problems of science and education*. 2021;(2):65. (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.30673
8. Dremova NB, Konoplya AI. *Innovatsionnye tekhnologii v uchebnom protsesse meditsinskogo universiteta: metodicheskoe posobie*. Kursk: KGMU, 2014. 124 p. (In Russ.)
9. Kadyrova EA. Medical information resources of the Internet. *Medical Education and Professional Development*. 2017;(4):79–86. (In Russ.) DOI: 10.24411/2220-8453-2017-00022
10. Karpov OE, Subbotin SA, Shishkanov DV, Zamyatin MN. Digital public health. Necessity and background. *Physicians and IT*. 2017;(3):19. (In Russ.)
11. Kartskhiya AA. Digital medicine — today's reality. *Economic and social problems of Russia*. 2021;2(8): 132–142. (In Russ.) DOI: 10.31249/espr/2021.02.08

12. Klikunov ND. The impact of network technologies on the transformation of Russian higher education. *Higher Educations in Russia*. 2017;(3):78–85. (In Russ.)
13. Lazarenko VA, Kalutskiy PV, Dremova NB, Ovod AI. Adaptation of Higher Medical Education to the Conditions of Digitalization of Healthcare. *Higher Educations in Russia*. 2020;29(1):105–115. (In Russ.) DOI: 10.31992/0869-3617-2020-29-1-105-115
14. Minina VN. Digitalization of higher education and its social outcomes. *Vestnik of Saint Petersburg University. Sociology*. 2020;13(1):84–101. (In Russ.) DOI: 10.21638/spbu12.2020.106
15. Porokhovsky AA. Digitalization and artificial intelligence: prospects and challenges. *Ehkonomika. Nalogi. Pravo*. 2020;13(2):84–91. (In Russ.) DOI: 10.26794/1999-849X-2020-13-2-84-91
16. Uvarov AYu, Frumin ID, editors. *Trudnosti i perspektivy tsifrovoi transformatsii obrazovaniya*. Moscow: Izdatel'skii dom VSHEH, 2019. 343 p. (In Russ.)
17. Khramtsov AI, Nasyrov RA, Khramtsova GF. Application of digital technology in the work of a pathologist: guidelines for learning how to use speech recognition systems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3): 63–68. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12363-68
18. Chekalina TA, Tumandeeva TV, Maksimenko NV. The main directions and prospects of online learning. *Professional Education in Russia and Abroad*. 2018;(3): 44–52. (In Russ.)
19. Ashmarina SI, Kandrashina EA, Izmailov AM, Mirzayev NS. Gaps in the System of Higher Education in Russia in Terms of Digitalization. S. Ashmarina, A. Mesquita, M. Vochozka, editors. *Digital Transformation of the Economy: Challenges, Trends and New Opportunities. Advances in Intelligent Systems and Computing. 1st ed*. 2020. Springer, Cham; 2020.
20. Baumol U, Bockshecker A. Evolutionary change of higher education driven by digitalization. 16th International Conference on *Information Technology Based Higher Education and Training (ITHET)*; 10–12 Jul 2017. Ohrid, Macedonia. DOI: 10.1109/ITHET.2017.8067811
21. Busse J, Lange A, Schumann M. Effects of Digitalization on Vocational Education and Training: First Results of a Qualitative Study. N. Pinkwart, J. Konert, editors. *DELFI 2019. Bonn: Gesellschaft für Informatik e.V*. 16–19 Sept 2019; Berlin. P. 67–72. DOI: 10.18420/delfi2019_206
22. Satterley N, editor. *Healthy, Prosperous Lives for All: the European Health Equity Status Report. Executive Summary*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2019. 33 p.

◆ Информация об авторе

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

◆ Information about the author

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





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/PED13315-22
Научная статья

ПРИМЕНЕНИЕ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ ПУБЕРТАТА У МАЛЬЧИКОВ. КАК ПОВЫСИТЬ СПЕЦИФИЧНОСТЬ МЕТОДА?

© И.Ю. Иоффе, Ю.Л. Скородок, Е.В. Плотникова, И.И. Нагорная, К.О. Наговицына, Л.А. Желенина

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

Для цитирования: Иоффе И.Ю., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Нагорная И.И., Наговицына К.О., Желенина Л.А. Применение стимуляционных тестов для дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у мальчиков. Как повысить специфичность метода? // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 15–22. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13315-22

Актуальность. При конституциональной задержке полового развития пубертат начинается и полностью завершается без какого-либо медицинского вмешательства. При гипогонадотропном гипогонадизме половое созревание отсутствует, либо не проходит до конца. Дифференциальную диагностику этих состояний затрудняет отсутствие стандартных рекомендаций по выбору, проведению и оценке стимуляционных тестов.

Цель – оценить информативность и найти пути повышения специфичности стимуляционных тестов с трипторелином и хорионическим гонадотропином в отношении гипогонадотропного гипогонадизма.

Материалы и методы. Обследовали 44 мальчика-подростка в возрасте 13,5–17 лет с синдромом задержки пубертата. Оценивали половое развитие по Таннеру, костный возраст (рентгенограмма недоминантной кисти по атласу Грюлиха). Всем проводили тест с трипторелином. Тест с одно- и трехдневным внутримышечным введением хорионического гонадотропина провели 26 и 35 пациентам соответственно. Для статистического анализа применяли программу StatTech v. 2.6.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых.

Результаты. Выявили, что отрицательный тест с трипторелином наблюдается у части пациентов с конституциональной задержкой полового развития. Установили пороговые стимулированные уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (8,90 и 5,90 МЕ/л соответственно). Концентрации гонадотропинов, равные и ниже указанных, позволяют диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм с высокой чувствительностью и специфичностью. Определили пороговые точки стимулированных одно- и трехдневным введением хорионического гонадотропина уровней тестостерона (2,11 и 5,84 нмоль/л соответственно). Концентрации тестостерона, равные и ниже указанных, позволяют диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм с высокой чувствительностью и специфичностью. Выявили положительную корреляцию высокой степени между стимулированным уровнем лютеинизирующего гормона и стимулированным в ходе трехдневного теста с хорионическим гонадотропином уровнем тестостерона.

Заключение. Отрицательный тест с трипторелином наблюдается у части пациентов с конституциональной задержкой полового развития. Специфичность теста можно повысить, используя установленные нами пороговые стимулированные уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (8,90 и 5,90 МЕ/л соответственно). Использование установленных нами пороговых уровней тестостерона (2,11 и 5,84 нмоль/л в ходе одно- и трехдневной функциональной пробы тестикул соответственно) способствует повышению специфичности считавшихся устаревшими стимуляционных тестов с хорионическим гонадотропином.

Ключевые слова: синдром задержки пубертата; юноши; гипогонадотропный гипогонадизм; конституциональная задержка полового развития; трипторелин; хорионический гонадотропин.

Поступила: 29.04.2022 **Одобрена:** 26.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13315-22
Research Article

THE USE OF STIMULATION TESTS FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DELAYED PUBERTY IN BOYS. HOW TO INCREASE THE SPECIFICITY OF THE METHOD?

© Irina Yu. Ioffe, Yulia L. Skorodok, Elena V. Plotnikova, Irena I. Nagornaya, Ksenia O. Nagovitsyna, Lyudmila A. Jelenina

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

For citation: Ioffe IYu, Skorodok YuL, Plotnikova EV, Nagornaya II, Nagovitsyna KO, Jelenina LA. The use of stimulation tests for the differential diagnosis of delayed puberty in boys. How to increase the specificity of the method? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):15-22. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13315-22

BACKGROUND: In patients with a constitutional delay of puberty starts and ends completely without any medical intervention. In adolescents with hypogonadotropic hypogonadism puberty is absent or does not continue its development. Differential diagnosis of the conditions is complicated due to lack of standard recommendations for the selection, conducting and assessment of stimulation tests.

AIM: To assess the information content and find ways to increase the specificity of stimulation tests with triptorelin and corionic gonadotropin in relation to hypogonadotropic hypogonadism.

MATERIALS AND METHODS: We examined 44 adolescent boys aged 13.5–17 years with delayed puberty. Sexual development was assessed according to Tanner scale, bone age (X-ray of the non-dominant hand according to the Greulich atlas). All boys were tested with triptorelin. The test with one- and three-day intramuscular injection of human chorionic gonadotropin was performed in 26 and 35 patients, respectively. Statistical analysis was performed using the StatTech v. 2.6.1 (developer — Stattech LLC, Russia). To assess the diagnostic significance of quantitative signs in predicting a certain outcome the ROC-curve analysis was performed.

RESULTS: It was revealed that a negative test with triptorelin was observed in some patients with constitutional delay of puberty. Threshold stimulated luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels were set (8.90 and 5.90 IU/l respectively). Gonadotropins values equal to or lower than selected thresholds allow diagnosing of hypogonadotropic hypogonadism with high sensitivity and specificity. Threshold testosterone levels stimulated by one- and three-day administration of human chorionic gonadotropin were determined (2.11 and 5.84 nmol/l respectively). Testosterone values equal to or lower than selected thresholds allow diagnosing of hypogonadotropic hypogonadism with high sensitivity and specificity. A high degree of positive correlation was found between stimulated luteinizing hormone levels and stimulated testosterone levels during a three-day test with human chorionic gonadotropin.

CONCLUSIONS: A negative test with triptorelin is observed in some patients with constitutional delay of puberty. The specificity of the test can be improved by using threshold stimulated levels of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone (8.90 and 5.90 IU/L, respectively). The use of the threshold levels of testosterone (2.11 and 5.84 nmol/l within the one- and three-day functional tests of the testicles respectively) can help to increase the specificity of the considered outdated stimulation tests with human chorionic gonadotropin.

Keywords: delayed puberty; adolescent boys; hypogonadotropic hypogonadism; constitutional delay of puberty; triptorelin; human chorionic gonadotropin.

Received: 29.04.2022 **Revised:** 26.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром задержки пубертата — это отставание сроков начала или прогрессирования полового созревания более чем на 2 стандартных отклонения в сравнении с популяцией [1, 3, 4, 9]. Конституциональная задержка полового развития (КЗПР) — самая частая причина синдрома задержки пубертата (2 % в общей популяции), характеризуется временной недостаточностью гонадотропин-рилизинг-гормона [5, 9]. При КЗПР половое созревание начинается и полностью завершается без какого-либо медицинского вмешательства. При гипогонадотропном гипогонадизме (ГГ) пубертатный период отсутствует, либо не проходит до конца [7]. Отсутствие лечения при ГГ приводит к развитию медицинских и психосоциальных проблем [1–3, 7, 8] Поэтому дифференциальная диагностика ГГ и КЗПР крайне важна, но затруднительна ввиду отсутствия стандартных рекомендаций по выбору, проведению и оценке стимуляционных тестов [1, 7, 8]. В Российских федеральных клинических рекомендациях центральное место в лабораторной диагностике ГГ занимает тест с трипторелином, который, по мнению авторов, позволяет исключить заболевание при максимальном стимулированном уровне лютеинизирующего гормона (ЛГ) >10 МЕ/л [1, 3, 10]. Исследования G. Binder и соавт. [6] показали, что на ГГ указывает уровень стимулированного ЛГ <5,3 МЕ/л. Исторически первые в дифференциальной диагностике синдрома задержки пубертата тесты с хорионическим гонадотропином (ХГ) некоторые авторы сегодня признают малоинформативными и недостаточно стандартизированными [7, 10].

Цель — оценить информативность и найти пути повышения специфичности стимуляционных тестов с трипторелином и ХГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 44 мальчика-подростка в возрасте 13,5–17 лет с синдромом задержки пубертата. Оценивали половое развитие по Таннеру, костный возраст (рентгенограмма недоминантной кисти по атласу Грюлиха). Всем провели тест с трипторелином. Повышение уровня ЛГ более 10 МЕ/л через 60 и/или 240 мин после введения препарата в дозе 100 мкг подкожно расценивали как положительный результат [1, 3]. Тест с одно- и трехдневным внутримышечным введением ХГ, или функциональную пробу тестикул (ФПТ1 и ФПТ3), провели 26 и 35 пациентам соответственно. Повышение уровня тестостерона более 3,5 нмоль/л через 24 ч после введения препарата в дозе 2000 МЕ/м^2 расценивали как положительную ФПТ1. Повышение уровня тестостерона более 3,5 нмоль/л через 24 ч после продолженного последовательного двукратного введения препарата в дозе 1500 МЕ/м^2 расценивали как положительную ФПТ3 [1, 3]. Через 6 мес. всем пациентам повторно оценивали стадии пубертата по Таннеру. В зависимости от данных длительного наблюдения пациентов разделили на две группы. Группу 1 составил 21 пациент (47,7 %) с отсутствием прогрессирования пубертата. В группу 2 включили 23 юноши (52,3 %), которые впоследствии демонстрировали спонтанное или индуцированное препаратами тестостерона половое развитие, что расценили как КЗПР.

Для статистического анализа использовали программу StatTech v. 2.6.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1–Q_3]. Группы сравнивали с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями определяли по шкале Чеддока. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов группы 1 тест с трипторелином был отрицательным, что позволило диагностировать у них ГГ. В группе 2 у 17 юношей (74 %) тест был положительным, у 6 (26 %) — отрицательным, из чего следует, что отрицательный тест с трипторелином может наблюдаться и при КЗПР. По-видимому, это обусловлено биологической незрелостью гонадотрофов. Стимулированные трипторелином уровни ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациентов с ГГ и юношей с КЗПР приведены в табл. 1.

Стимулированные уровни ЛГ и ФСГ у пациентов с ГГ (табл. 1) не достигали нормальных для пубертатного возраста значений и были достоверно ниже, чем у подростков с КЗПР.

С целью оценки прогностической значимости, чувствительности и специфичности стимулированных уровней ЛГ и ФСГ в отношении ГГ был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 2, 3, на рис. 1, 2.

В табл. 2 стимулированные уровни ЛГ расположены в порядке убывания чувствительности и увеличения специфичности показателя. Пороговая стимулированная концентрация ЛГ в точке cut-off,

Таблица 1 / Table 1

Стимулированные трипторелином уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития, *Me* [Q_1–Q_3]
Stimulated with Triptorelin luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels in patients with hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty, *Me* [Q_1–Q_3]

Показатель, МЕ/л / Indicator (IU/l)	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Нормальные значения [4], МЕ/л / Normative values (IU/l)	*p*
Стимулированный уровень ЛГ / Simulated LH	0,60 [0,2–2,8] (*n* = 21)	13,10 [9,8–20,45] (*n* = 23)	12,5 ± 0,8	<0,001*
Стимулированный уровень ФСГ / Stimulated FSH	1,9 [0,48–5,1] (*n* = 15)	8,89 [5,91–14,3] (*n* = 17)	4,6 ± 0,3	<0,001*

* Статистически значимые различия. *Примечание.* ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. * Statistically significant differences. *Note.* LH — luteinizing hormone; FSH — follicle stimulating hormone

Таблица 2 / Table 2

Прогностическая значимость порогового стимулированного трипторелином уровня лютеинизирующего гормона
Prognostic significance of the threshold triptorelin-stimulated luteinizing hormone level

Пороговый уровень лютеинизирующего гормона, МЕ/л / Threshold luteinizing hormone level, IU/l	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specifity, %
12,50	100,0	65,2
8,90	100,0	82,6
8,70	95,2	82,6
8,62	95,2	87,0
6,50	90,5	87,0
6,00	90,5	91,3
2,80	71,4	91,3
2,31	71,4	95,7

Таблица 3 / Table 3

Прогностическая значимость порогового стимулированного трипторелином уровня фолликулостимулирующего гормона
Prognostic significance of the threshold triptorelin-stimulated follicle stimulating hormone level

Пороговый уровень фолликулостимулирующего гормона, МЕ/л / Threshold follicle stimulating hormone level, IU/l	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specifity, %
7,80	93,3	58,8
7,67	86,7	58,8
7,20	86,7	64,7
6,20	80,0	64,7
5,90	80,0	82,4
5,80	73,3	82,4
5,60	73,3	88,2
4,40	66,7	88,2
4,20	53,3	94,1
3,10	53,3	100,0

которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 8,90 МЕ/л. ГГ прогнозировали при значениях ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 82,6 % соответственно. Площадь под ROC-кривой (рис. 1) — 0,959 ± 0,031 с 95 % доверительным интервалом (ДИ) 0,898–1,000. Это свидетельствует, что установленная пороговая точка стимулированного ЛГ статистически значима ($p < 0,001$).

В табл. 3 стимулированные уровни ФСГ расположены в порядке убывания чувствительности и увеличения специфичности показателя. Пороговая стимулированная концентрация ФСГ в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 5,90 МЕ/л. ГГ прогнозировали при значениях ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели распределились по 80,0 и 82,4 % соответственно. Площадь под ROC-кривой (рис. 2) составила 0,871 ± 0,064 с 95 % ДИ 0,745–0,997. Это свидетельствует, что установленный пороговый уровень ФСГ статистически значим ($p < 0,001$).

У всех подростков с ГГ уровень тестостерона, стимулированный однократным введением ХГ, не превысил 3,5 нмоль/л, в то время как среди юношей с КЗПР отрицательный результат ФПТ1 наблюдали только у 5 (35,7 %). В трех случаях отрицательная ФПТ1 у мальчиков с КЗПР сочеталась с отрицательным результатом теста с трипторелином.

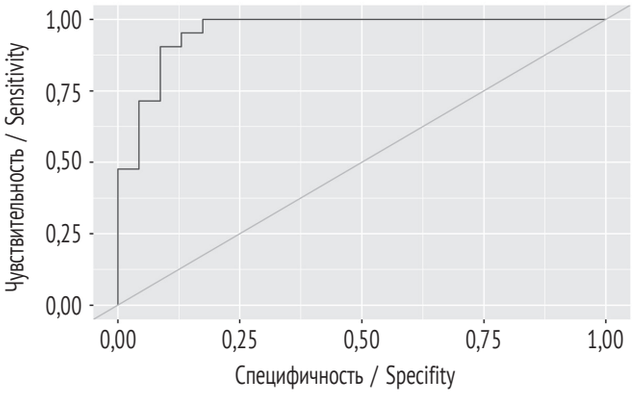


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированных уровней лютеинизирующего гормона

Fig. 1. ROC-curve showing the realibility of hypogonadotropic hypogonadism diagnosis based on stimulated luteinizing hormone

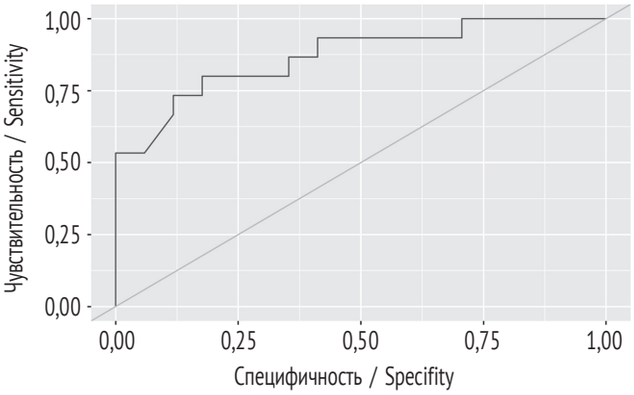


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированных уровней фолликулостимулирующего гормона

Fig. 2. ROC-curve showing the realibility of hypogonadotropic hypogonadism diagnosis based on stimulated follicle stimulating hormone

Таблица 4 / Table 4

Уровни тестостерона, стимулированные одно- и трехдневным введением хорионического гонадотропина у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития, *Me* [Q_1–Q_3]
Testosterone levels stimulated within one and three-days human chorionic gonadotropin test in patients with hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty, *Me* [Q_1–Q_3]

Показатель, нмоль/л / Indicator, nmol/l	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Нормальные значения, нмоль/л / Normative values, nmol/l	*p*
Стимулированный уровень тестостерона (ФПТ 1) / Testosteroneon 1 day hCG test	1,01 [0,71–2,16] (*n* = 12)	3,94 [2,18–6,59] (*n* = 14)	>3,5	0,035*
Стимулированный уровень тестостерона (ФПТ 3) / Testosterone on 3 day hCG test	2,08 [1,44–3,93] (*n* = 15)	10,57 [7,98–14,17] (*n* = 20)	>3,5	<0,001*

* Статистически значимые различия. *Примечание*. ФПТ1, ФПТ3 — функциональная проба тестикул. * Stastistically significant differences.

Положительную ФПТ3 зарегистрировали у 5 (24 %) пациентов с ГГ и у 18 (78 %) юношей с КЗПР. При этом отрицательная ФПТ3 сочеталась с отрицательным тестом с трипторелином во всех случаях, в том числе у двоих юношей с КЗПР, костный возраст у которых не достигал пубертатных значений.

Стимулированные уровни тестостерона в ходе ФПТ1 и ФПТ3 приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, концентрации стимулированного тестостерона в ходе ФПТ1 и ФПТ3 у пациентов с ГГ не достигли нормальных значений и были достоверно ниже, чем у юношей с КЗПР.

С целью оценки прогностической значимости ФПТ1 и ФПТ3 в отношении ГГ был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 5, 6, на рис. 3, 4.

В табл. 5 стимулированные уровни тестостерона расположены в порядке убывания чувствительности и увеличения специфичности показателя. Пороговая стимулированная концентрация тестостерона в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 2,11 нмоль/мл. ГГ прогнозировали при значениях ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0 и 78,6 % соответственно. Площадь под ROC-кривой (рис. 3) — 0,744 ± 0,097 с 95 % ДИ 0,553–0,935. Это свидетельствует, что установленный пороговый уровень тестостерона в ходе ФПТ1 статистически значим ($p = 0{,}035$).

В табл. 6 стимулированные уровни тестостерона расположены в порядке убывания чувствительности и увеличения специфичности показателя.

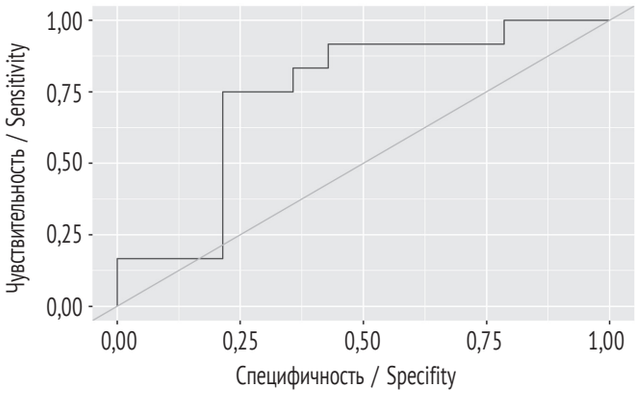


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании уровней тестостерона, стимулированных однодневным введением хорионического гонадотропина

Fig. 3. ROC-curve showing the realibility of hypogonadotropic hypogonadism diagnosis based on testosterone levels stimulated with one-day human chorionic gonadotropin test

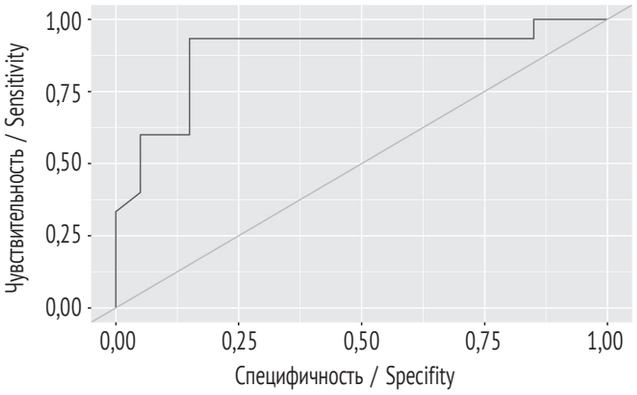


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании уровней тестостерона, стимулированных трехдневным введением хорионического гонадотропина

Fig. 4. Roc-curve showing the realibility of hypogonadotropic hypogonadism diagnosis based on testosterone levels stimulated with three-day human chorionic gonadotropin test

Таблица 5 / Table 5

Прогностическая значимость порогового уровня тестостерона, стимулированного однодневным введением хорионического гонадотропина

Prognostic significance of the threshold testosterone levels stimulated within one-day human chorionic gonadotropin test in patients with hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty

Пороговые уровни тестостерона, нмоль/л / Threshold testosterone levels, nmol/l	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specifity, %
3,53	91,7	57,1
3,38	83,3	57,1
3,25	83,3	64,3
2,42	75,0	64,3
2,11	75,0	78,6

Таблица 6 / Table 6

Прогностическая значимость порогового уровня тестостерона, стимулированного трехдневным введением хорионического гонадотропина

Prognostic significance of the threshold testosterone levels stimulated within three-days of human chorionic gonadotropin test in patients with hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty

Пороговые уровни тестостерона, нмоль/л / Threshold testosterone levels, nmol/l	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specifity, %
5,84	93,3	85,0
3,70	60,0	85,0
3,20	60,0	95,0

Пороговая стимулированная концентрация тестостерона в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 5,84 нмоль/мл. ГГ прогнозировали при значениях ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 93,3 и 85,0 % соответственно. Площадь под ROC-кривой (рис. 4) — 0,882 ± 0,058 с 95 % ДИ 0,769–0,995. Это свидетельствует, что установленный пороговый уровень тестостерона в ходе ФПТ3 статистически значим ($p < 0{,}001$).

Проведение корреляционного анализа позволило установить взаимосвязь высокой степени между стимулированным уровнем ЛГ и стимулированным в ходе ФПТ3 уровнем тестостерона ($r = 0{,}814$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отрицательные значения в тесте с трипторелином наблюдаются у части пациентов с конституциональной задержкой полового развития. Специфичность теста можно повысить, используя полученные при статистическом анализе пороговые стимулированные уровни ЛГ и ФСГ (8,90 и 5,90 МЕ/л соответственно). Концентрации гонадотропинов, равные и ниже указанных, позволяют достовернее диагностировать ГГ. Использование установленных нами пороговых уровней тестостерона (2,11 и 5,84 нмоль/л в ходе одно- и трехдневной функциональной пробы тестикул соответственно) способствует повышению специфичности считавшихся устаревшими стимуляционных тестов с ХГ.

Корреляция высокой степени между стимулированным трипторелином уровнем ЛГ и стимулированным трехкратным введением ХГ уровнем тестостерона позволяет применять более доступную в амбулаторных условиях трехдневную функциональную пробу тестикул для диагностики ГГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. Москва: Практика, 2014. С. 261–266.
2. Латышев О.Ю., Киселева Е.В., Окминян Г.Ф., и др. Современные тенденции в терапии врожденного гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков: анализ серии клинических случаев // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 80–85. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-80-85
3. Лисс В.Л., Нагорная И.И., Николаева Л.В., и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / под ред. Н.П. Шабалова. Москва: МЕДпресс-информ, 2021.
4. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. Санкт-Петербург: Медкнига «ЭЛБИ», 2004. 384 с.
5. Ходулева Ю.Н., Асауленко З.П., Байрамов А.А., и др. Дегенеративные изменения нейронов медиального аркуатного гипоталамического ядра в модели мужского гипогонадизма // Педиатр. 2015. Т. 6, № 3. С. 62–68. DOI: 10.17816/PED6362-68
6. Binder G., Schweizer R., Blumenstock G., Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys // Clin Endocrinol. 2015. Vol. 82, No. 1. P. 100–105. DOI: 10.1111/cen.12613
7. Boehm U., Bouloux P.-M., Dattani M.T., et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism — pathogenesis, diagnosis and treatment) // Nat Rev Endocrinol. 2015. Vol. 11. P. 547–564. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
8. Bozzola M., Bozzola E., Montalbano C., et al. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician // Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2018. Vol. 23, No. 2. P. 57–61. DOI: 10.6065/apem.2018.23.2.57
9. Palmert M.R., Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty // N Engl J Med. 2012. Vol. 366. P. 443–453. DOI: 10.1056/NEJMcp1109290
10. Kim S.-H. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future // Endocrinol Metab (Seoul). 2015. Vol. 30, No. 4. P. 456–466. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.456

REFERENCES

1. Dedov II, Peterkova VA, editors. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s ehndokrinnymi zabolevaniyami*. Moscow: Praktika, 2014. P. 261–266. (In Russ.)
2. Latyshev OYu, Kiseleva EV, Okminyan GF, et al. Current tendencies in treatment of congenital hypogonadotropic hypogonadism in boys: clinical cases' analysis. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(2): 80–85. (In Russ.) DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-80-85
3. Liss VL, Nagornaya II, Nikolaeva LV, et al. *Diagnostika i lechenie ehndokrinnykh zabolevanii u detei i podrostkov*. Shabalov NP, editor. Moscow: MEDpress-inform, 2021. (In Russ.)
4. Stroev YuI, Churilov LP. *Ehndokrinologiya podrostkov*. Saint Petersburg: Medkniga "EHLBI", 2004. 384 p. (In Russ.)
5. Khodulaeva YN, Asaulenko ZP, Baymarov AA, et al. Degenerative changes of the Medial arcuate hypothalamic nucleus neurons in the male hypogonadism model. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(3):62–68. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED6362-68
6. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clin Endocrinol*. 2015;82(1):100–105. DOI: 10.1111/cen.12613
7. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic

hypogonadism — pathogenesis, diagnosis and treatment). *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:547–564. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
8. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, et al. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;23(2):57–61. DOI: 10.6065/apem.2018.23.2.57
9. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012;366:443–453. DOI: 10.1056/NEJMcp1109290
10. Kim S-H. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(4):456–466. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.456

◆ Информация об авторах

**Ирина Юрьевна Иоффе* — старший лаборант, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ioffe.i@bk.ru

Юлия Леонидовна Скородок — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: julia_skorodok@mail.ru

Елена Валерьевна Плотникова — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: miss.plotnicko@yandex.ru

Ирена Игоревна Нагорная — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: irena_nagornaya@mail.ru

Ксения Олеговна Наговицына — ординатор кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nagoksyusha@mail.ru

Людмила Александровна Желенина — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: jelenina@mail.ru

◆ Information about the authors

**Irina Yu. Ioffe* — senior assistant, Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ioffe.i@bk.ru

Yulia L. Skorodok — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia_skorodok@mail.ru

Elena V. Plotnikova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: miss.plotnicko@yandex.ru

Irena I. Nagornaya — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irena_nagornaya@mail.ru

Ksenia O. Nagovitsyna — Resident doctor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nagoksyusha@mail.ru

Lyudmila A. Jelenina — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jelenina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13323-35
Научная статья

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА СООТНОШЕНИЕ КАРДИОИНТЕРВАЛОВ В СТРУКТУРЕ КАРДИОЦИКЛА

© А.Е. Ким [1], Е.Б. Шустов [2], В.П. Ганапольский [1], И.П. Зайцева [3]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия

Для цитирования: Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганапольский В.П., Зайцева И.П. Влияние экстремальных факторов на соотношение кардиоинтервалов в структуре кардиоцикла // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 23–35. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13323-35

Актуальность. Пропорция золотого сечения, открытая Пифагором, имеет большое значение в организации живой природы. Поскольку золотая пропорция — один из критериев самоорганизации в живой природе, естественно предположить, что и в работе сердца возможно проявление этого критерия. Организация сердечного цикла является результатом длительной эволюции живого организма в направлении оптимизации структуры и функций, обеспечения жизнедеятельности при минимальных затратах энергии. Однако в клинической медицине и физиологических исследованиях до последнего времени этот подход почти не использовался, в литературе имеются лишь отдельные сообщения об эффективности применения данного метода.

Цель исследования — изучение чувствительности показателей симметрийного анализа кардиоцикла в соответствии с методологией золотого сечения к физическим нагрузкам, гипоксическому и температурному воздействию для интегральной оценки функционального состояния работы сердца. Для геометрического анализа электрокардиограммы использованы соотношения основных параметров, позволяющие оценить их соответствие критериям золотого сечения.

Материалы и методы. Геометрический анализ интервалов электрокардиограммы в соответствии с принципами золотого сечения у здоровых лиц, подвергающихся воздействию истощающей физической нагрузки, гипоксии, комбинированной гипертермии или низких температур. В ходе работы были проанализированы результаты исследования 252 добровольцев-мужчин в возрасте 20–35 лет, из которых 46 человек проходили тест истощающей физической нагрузки, 113 — гипоксическую пробу, 34 — пробу на переносимость комбинированной гипертермии, 69 — пробу на переносимость умеренного охлаждения.

Результаты. Использование геометрического анализа кардиоциклов в состоянии покоя, при физической нагрузке, а также умеренном по интенсивности воздействии типовых неблагоприятных факторов внешней среды (гипоксия, высокие или низкие температуры) показало принципиальную возможность оценки динамики функционального состояния у молодых практически здоровых лиц. Более динамичными были показатели, характеризующие активность процессов регуляции работы миокарда на экстракардиальном и интракардиальном уровне. Показатель симметрийного анализа, характеризующий уровень миокардиального гомеостаза, энергетические процессы и сократимость, в большей степени отражает прогностически неблагоприятные характеристики с точки зрения срыва адаптации миокарда. Установлено, что для практических здоровых лиц (в обычном состоянии деятельности, без внешних воздействий), 1-й класс функционального состояния встречается в 83 % случаев, напряжение гемодинамики отмечается у 16 % обследуемых, неадекватность гемодинамики — у 1 %.

Заключение. Выявленные в результате неблагоприятных внешних воздействий отклонения от идеальной пропорции золотого сечения оставались в пределах допустимых колебаний, что свидетельствовало о достаточно совершенном функционировании сердца и сердечно-сосудистой системы в целом у обследованного контингента молодых практически здоровых лиц. Предложенная Н.В. Дмитриевой в 1989 г. классификация функциональных состояний, основанная на оценке степени отклонения расчетных коэффициентов от оптимального значения, соответствующего золотому сечению, не является оптимальной для здоровых молодых мужчин, к которым относятся и спортсмены без признаков «спортивного сердца» и иной патологии миокарда. Она не учитывает знак отклонения, в результате чего для состояния покоя, при преобладании брадикардии, типичной для спортсменов, возникает гипердиагностика напряженной гемодинамики. В то же время работа сердца при кратковременных интенсивных физических нагрузках, закономерно вызывающих выраженную симпатикотонию, может необоснованно быть охарактеризована как преморбидное или патологическое состояние.

Ключевые слова: гипертермия; гипоксия; гипотермия; золотое сечение; кардиоцикл; физические нагрузки; функциональная диагностика; электрокардиография.

Поступила: 19.04.2022 **Одобрена:** 23.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13323-35
Research Article

INFLUENCE OF EXTREME FACTORS ON THE RATIO OF CARDIOINTERVALS IN THE STRUCTURE OF THE CARDIOCYCLE

© Aleksey E. Kim [1], Evgeny B. Shustov [2], Vyacheslav P. Ganapolsky [1], Irina P. Zaitseva [3]

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

[2] Golikov Research Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

[3] P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

For citation: Kim AE, Shustov EB, Ganapolsky VP, Zaitseva IP. Influence of extreme factors on the ratio of cardiointervals in the structure of the cardiocycle. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):23-35. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13323-35

BACKGROUND: The proportion of the golden section, discovered by Pythagoras, is of great importance in the organization of wildlife. Since the golden proportion is one of the criteria for self-organization in living nature, it is natural to assume that this criterion can also be manifested in the work of the heart. The organization of the cardiac cycle is the result of a long evolution of a living organism in the direction of optimizing the structure and functions, ensuring life with minimal energy consumption. However, in clinical medicine and physiological research, until recently, this approach has hardly been used, and there are only a few reports in the literature on the effectiveness of this method.

AIM: To study the sensitivity of indicators of the symmetry analysis of the cardiocycle in accordance with the methodology of the golden section to physical exertion, hypoxic and temperature effects for an integral assessment of the functional state of the heart. For the geometric analysis of the ECG, the ratios of the main parameters were used to assess their compliance with the criteria of the golden section.

MATERIALS AND METHODS: Geometric analysis of ECG interval intervals according to the principles of the golden section in healthy individuals exposed to debilitating physical activity, hypoxia, combined hyperthermia or low temperatures. In the course of the work, the results of a study of 252 male volunteers aged 20–35 years were analyzed, of which 46 people underwent an exhaustive exercise test, 113 a hypoxic test, 34 a combined hyperthermia tolerance test, and 69 a moderate cooling tolerance test.

RESULTS: the use of a geometric analysis of cardiocycles at rest, during exercise, as well as moderate exposure to typical adverse environmental factors (hypoxia, high or low temperatures) showed the fundamental possibility of assessing the dynamics of the functional state in young practically healthy individuals. The indicators characterizing the activity of the processes of regulation of myocardial work at the extracardiac and intracardiac levels were more dynamic. The indicator of symmetry analysis, which characterizes the level of myocardial homeostasis, energy processes and contractility, to a greater extent reflects unfavorable prognostic characteristics in terms of failure of myocardial adaptation. It has been established that for practically healthy individuals (in the normal state of activity, without external influences), the 1st class of the functional state occurs in 83% of cases, hemodynamic stress is noted in 16% of the subjects, hemodynamic inadequacy — in 1%.

CONCLUSIONS: The deviations from the ideal proportion of the golden section identified as a result of adverse external influences remained within acceptable fluctuations, which indicated a fairly perfect functioning of the heart and the cardiovascular system as a whole in the surveyed contingent of young, practically healthy individuals. Proposed by N.V. Dmitrieva (1989) the classification of functional states, based on the assessment of the degree of deviation of the calculated coefficients from the optimal value corresponding to the golden section, is not optimal for healthy young men, which include athletes without signs of "sports heart" and other myocardial pathology. It does not take into account the sign of the deviation, as a result, for the state of rest, with the predominance of bradycardia, typical for athletes, there is an overdiagnosis of tense hemodynamics. At the same time, the work of the heart during short-term intense physical exertion, which naturally causes pronounced sympathicotonia, can be unreasonably characterized as a premorbid or pathological condition.

Keywords: hyperthermia; hypoxia; hypothermia; golden ratio; cardiocycle; physical activity; functional diagnostics; electrocardiography.

Received: 19.04.2022 **Revised:** 23.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Успехи современной физиологии и кардиологии дают возможность охарактеризовать деятельность сердечно-сосудистой системы с помощью многочисленных показателей, однако существует настоятельная необходимость разработки способов интегральной оценки ее деятельности. Использование принципа золотого сечения представляется перспективным решением проблемы, однако до настоящего времени оценка значимости методологии «гармонического» анализа в физиологии сердечно-сосудистой системы и клинической кардиологии остается малоисследованной [7, 11, 13, 14, 23]. Один из перспективных направлений поиска интегральных критериев оценки изменений электрокардиографических показателей — системно-симметрийный подход.

Пропорция золотого сечения, открытая Пифагором, имеет большое значение в организации живой природы. Суть золотого сечения заключается в следующем. Некоторый отрезок АВ можно разделить на две части точкой С так, что отношение большей части (АС) к меньшей (СВ) равнялось бы отношению всего отрезка (АВ) к большей его части (АС). Пифагор назвал такое деление золотой пропорцией. В XVI в. Леонардо да Винчи ввел общепринятое название этой пропорции — золотое сечение, которое в цифровом значении выражается формулой: 0,382 + 0,618 = 1.

Поскольку золотая пропорция — один из критериев самоорганизации в живой природе, естественно предположить, что и в работе сердца возможно проявление этого критерия. Организация сердечного цикла является результатом длительной эволюции живого организма в направлении оптимизации структуры и функций, обеспечения жизнедеятельности при минимальных затратах энергии. Однако в клинической медицине и физиологических исследованиях до последнего времени этот подход почти не использовался, в литературе существуют лишь отдельные сообщения об эффективности применения данного метода [3, 4, 6, 15, 19].

Установлено, что работа сердца в отношении временных циклов, изменения давления крови и объемов желудочков оптимизирована по одному и тому же принципу — по правилу золотой пропорции. Длительность систолы, диастолы и всего сердечного цикла соотносятся между собой в пропорции 0,382 : 0,618 : 1, то есть в полном соответствии с золотой пропорцией [8, 12, 16, 21] .

Цель исследования — изучение чувствительности показателей симметрийного анализа кардиоцикла в соответствии с методологией золотого сечения к физическим нагрузкам, гипоксическому и температурному воздействию для интегральной оценки функционального состояния работы сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В работе использованы материалы, полученные в ходе проведения модельных исследований с участием здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 20–35 лет, проходивших отбор для поступления на работу, связанную с воздействием на организм человека неблагоприятных физических факторов (истощающие физические нагрузки, умеренная гипоксия, гипертермия, гипотермия). Всего в ходе работы были проанализированы результаты исследования 252 человек, из которых 46 проходили тест истощающей физической нагрузки, 113 — гипоксическую пробу, 34 — пробу на переносимость комбинированной гипертермии, и 69 — пробу на переносимость умеренного охлаждения.

Для истощающих физических нагрузок использовали бег на тредбане на дистанцию 20 км с максимально возможной скоростью; для гипоксии, гипертермии или гипотермии — климатический комплекс «TABAY». Условия гипоксической гипоксии создавали подъемом обследуемых лиц на «высоту» 4500 м, продолжительность гипоксического воздействия составляла 4 ч, скорость подъема и спуска — 10 м/с. Комбинированную гипертермию получили при работе обследуемых лиц в изолирующих прорезиненных влагонепроницаемых защитных костюмах при следующих параметрах микроклимата: температура воздуха 45 °С, влажность 95 %, скорость движения воздуха 0,5 м/с. Критериями завершения нагрузочного тестирования были: достижение ректальной температуры 39,5 °С или ухудшение самочувствия и отказ от дальнейшего пребывания в условиях теплового воздействия. Реакцию организма на холодовое воздействие оценивали при следующих условиях: температура воздуха –15 °С, влажность 65–80 %, скорость движения воздуха 0,5 м/с, теплозащита одежды 1 Кло. Время пребывания обследуемых в этих условиях колебалось от 125 до 160 мин и определялось индивидуальной переносимостью воздействия.

После регистрации фоновых показателей испытатели размещались в климатическом комплексе «TABAY», в котором они находились в положении сидя, воздерживаясь от физической активности вне периода выполнения тестовых заданий. Каждые 15 мин проводился опрос о самочувствии и признаках гипоксического или температурного (теплового, холодового) дискомфорта.

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали методом электрокардиографии (ЭКГ) как в условиях относительного покоя. Регистрировалось артериальное давление крови по Короткову. При анализе ЭКГ учитывали следующие параметры: частоту сердечных сокращений, правильность ритма, наличие экстрасистол, смещение сегмента *ST* относительно изолинии, амплитуду зубцов *R*, *Q*, *S*, *T*, продолжительность интервалов *PQ*, *QT*, зубца *P*, комплекса *QRS* [1, 2, 9]. Регистрация ЭКГ производилась в 12 общепринятых отведениях.

Для геометрического анализа ЭКГ с позиций золотого сечения использованы следующие соотношения параметров ЭКГ:

$$F_1 = \frac{QT - QRS}{QT - PQ} \times \frac{RR - PQ}{RR - QRS} = 1,309;$$

$$F_2 = \frac{R - P}{R - T} = 1,309.$$

Представленные соотношения характеризуют уровень миокардиального гомеостаза (F_1) и отражают оптимальный уровень координированной деятельности миокарда предсердий и желудочков (F_2) [5]. Для здоровых лиц это соотношение составляет 1,285 ± 0,065, то есть отклонение от идеальной пропорции в обе стороны менее 5 %.

Выделяют четыре класса функциональных характеристик системы кровообращения [4]. Для I класса — отсутствие функциональных изменений системы кровообращения — отклонение от идеальной пропорции менее 5 %. Для II класса — напряженное состояние системы кровообращения — отклонения от указанной пропорции до 10 %. Для III класса — состояние перенапряжения, неудовлетворительная адаптация к внешней среде — отклонения варьируют от 10 до 15 %. Для IV класса — преморбидные состояния и патологические изменения ЭКГ — отклонения превышают 15 %.

Вычисляли также коэффициенты пропорциональности отношения общей систолы и длительности кардиоцикла (K_1) и длительности систолы желудочков и общей систолы (K_2):

$$K_1 = \frac{PQ + QT}{RR} = 0,618;$$

$$K_2 = \frac{QT - 1/2QRS}{PQ + QT} = 0,618.$$

Коэффициент K_1 — показатель состояния экстракардиальной регуляции сердечной деятельности. Изменения K_1 свидетельствуют о напряжении регуляторных механизмов вегетативного характера. Коэффициент K_2 — показатель работы внутреннего контура регуляции сердца и состояния сократимости миокарда. Для лиц с удовлетворительным состоянием сердечно-сосудистой системы K_1 и K_2 находятся в пределах 0,580–0,655; градации отклонений от идеального значения те же, что для коэффициентов F_1, F_2. Представленные соотношения позволяют характеризовать уровень миокардиального гомеостаза, определяемого как оптимальный уровень координированной деятельности миокарда предсердий и желудочков и асинхронности фаз их сокращения и расслабления, приводящих к более полному использованию ударного объема.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужчины, 20–35 лет, годные по состоянию здоровья к работе в составе спасательных подразделений при воздействии экстремальных факторов внешней среды.

Критерии невключения: несоответствие критериям включения; наличие хронических заболеваний, признаков острых инфекционных заболеваний, астенических состояний и переутомления.

Критерии исключения: невыполнение программы исследования по показателям здоровья, отказ испытателя-добровольца от дальнейшего участия в исследовании.

Условия проведения

Исследования выполнены в период 2019–2021 гг.:

- воздействие температурных факторов и гипоксии — в Научно-исследовательском отделе обитаемости Научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;
- исследования с физической нагрузкой — на базе кафедры физического воспитания ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова».

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составляла 5 дней, из них в первый день проводилась оценка фонового состояния, на вторые сутки — непосредственное воздействие неблагоприятного фактора, на третьи и пятые сутки — заключительная оценка функционального состояния испытателей-добровольцев.

Рандомизация

После проведения фонового обследования участники эксперимента были рандомизированы случайным образом по персональным номерам информированного согласия с помощью генератора

случайных чисел, реализованного в среде программы Excel, на четыре группы, в соответствии с профилем планируемых особенностей будущей работы.

Медицинские вмешательства

В ходе выполнения исследований проводилась регистрация: ЭКГ в стандартных отведениях; артериального давления крови; легочной вентиляции; в сериях с воздействием неблагоприятных температур — показатели теплового состояния и теплоощущения.

Методы статистического анализа данных

Полученные в результате исследования данные были обработаны с помощью процессора электронных таблиц Microsoft Excel, достоверность различий для показателей, имеющих статистическое распределение, близкое к нормальному, оценивалось методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), в остальных случаях — по непараметрическому критерию точного метода Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованный контингент участников — мужчины в возрасте 20–35 лет, годные по состоянию здоровья к работе в составе спасательных подразделений при воздействии экстремальных факторов внешней среды.

Результаты электрокардиографического обследования здоровых молодых мужчин в состоянии покоя, а также сразу после выполнения нагрузочных проб представлены в табл. 1.

Под влиянием **гипоксии** возникали нарушения ритма и проводимости: синусовая аритмия (20 %), миграция водителя ритма по предсердиям (2 %), редкая предсердная и желудочковая экстрасистолия (0,9 и 1,7 % соответственно). Имело место появление атриовентрикулярной блокады I степени (1,7 %), неполной блокады правой ножки пучка Гиса (8 %) и увеличение степени последней (12 %). Наибольшим изменениям подвергся процесс реполяризации желудочков. Отмечены подъем (10 %) или снижение (1 %) сегмента *ST* на 1–2 мм выше или ниже изолинии, увеличение амплитуды зубца *T* (32 %), чаще наблюдавшееся в правых грудных отведениях, или, наоборот, снижение его высоты (11,4 %), уплощение (17 %), деформация (6 %), чаще имевшие место в левых грудных отведениях. В 9 % случаях отмечена инверсия зубца *T*. Достаточно частым (27 %) и характерным ЭКГ-признаком гипоксического воздействия было косовосходящее «уплощение» сегмента *ST*, исчезновение его провисания, направленного выпуклостью книзу. Возникновение синдрома ранней реполяризации желудочков наблюдалось у 5,3 % обследуемых, у 6,1 % имело место появление зубца *U*.

Таблица 1 / Table 1

Результаты электрокардиографического обследования здоровых лиц
The results of an electrocardiographic examination of healthy individuals

Показатель / Indicator	Условия измерения / Measurement conditions				
	покой, до нагрузок / rest, before exertion	физическая нагрузка / exercise stress	гипоксия, 4500 м/ hypoxia, 4500 m	гипертермия / hyperthermia	гипотермия / hypothermia
Число обследованных / Number of examined	252	46	113	34	69
RR, с	0,89 ± 0,047	0,57 ± 0,043***	0,82 ± 0,02**	0,77 ± 0,018***	0,97 ± 0,018***
P, с	0,091 ± 0,013	0,090 ± 0,003	0,096 ± 0,001***	0,094 ± 0,002	0,093 ± 0,001
PQ, с	0,148 ± 0,021	0,148 ± 0,007	0,153 ± 0,003	0,144 ± 0,003	0,158 ± 0,003*
QRS, с	0,091 ± 0,013	0,090 ± 0,004	0,104 ± 0,013	0,095 ± 0,002	0,088 ± 0,001*
QT, с	0,368 ± 0,024	0,308 ± 0,003***	0,359 ± 0,003*	0,351 ± 0,005*	0,381 ± 0,003**
P_{II}, мм	1,18 ± 0,09	0,97 ± 0,33	1,56 ± 0,08***	1,26 ± 0,12	1,07 ± 0,08
R_{II}, мм	15,27 ± 0,25	15,34 ± 2,46	14,80 ± 0,42	12,4 ± 0,79**	15,01 ± 0,61
T_{II}, мм	3,84 ± 0,14	4,14 ± 0,58	3,63 ± 0,17	3,58 ± 0,27	5,34 ± 0,21***
ST_{V6}, мм	0,57 ± 0,122	0,71 ± 0,21	1,01 ± 0,09**	0,75 ± 0,200	0,180 ± 0,068**
T_{V6}, мм	7,11 ± 0,36	5,95 ± 6,22	6,6 ± 0,3	10,8 ± 0,5***	9,6 ± 0,2***
∠α, град.	66,8 ± 0,6	91,8 ± 0,4***	72,0 ± 1,4	59,7 ± 4,5	67,5 ± 2,8

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Отличия от уровня покоя до воздействия достоверны.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Differences from the level of rest before exposure are significant.

В условиях умеренной гипобарической гипоксии пребывание на высоте 4500 м в состоянии покоя практически не сказалось на значениях коэффициентов симметрийного анализа, основанных на золотом сечении (табл. 2). Коэффициент K_1, характеризующий уровень экстракардиальной регуляции работы сердца, по сравнению с состоянием покоя без воздействия практически совпал с идеальным для золотого сечения значением (0,618), что, с учетом исходной ваготонии, свидетельствует об умеренной активации симпатического звена вегетативной нервной системы, выведшей экстракардиальную регуляцию в состояние баланса симпатических и парасимпатических влияний. Внутрикардиальные механизмы регуляции работы сердца (коэффициент K_2) находятся в оптимальном (сбалансированном) рабочем режиме.

В условиях **гипертермии** закономерна избыточность симпатических регуляторных влияний, проявляющаяся в умеренной тахикардии (табл. 1), в сочетании с тепловой эндотелий-зависимой релаксацией гладких мышц сосудов. Однако, как показал анализ соотношений кардиоцикла, в условиях умеренной гипертермии это не приводит к существенной перестройке работы экстракардиального и интракардиального контуров управления миокарда (значения коэффициента K_1 повышаются относительно покоя, но остаются близкими к значениям золотого сечения, а значения коэффициента K_2 строго соответствуют оптимальному уровню) [17].

В результате воздействия **низких температур** в ЭКГ отмечались существенные изменения: в соответствии с развивающейся брадикардией увеличивалась продолжительность интервалов *RR* ($p < 0,001$), *PQ* ($p < 0,05$), *QT* ($p < 0,01$). Время атриовентрикулярного проведения синусового импульса (*PQ*) и продолжительность электрической систолы сердца (*QT*) увеличивались с той же закономерностью, что и продолжительность сердечного цикла, и не выходили за пределы физиологических колебаний нормы. Отмечено статистически значи-

Таблица 2 / Table 2

Показатели симметрийного анализа кардиоциклов у здоровых лиц при неблагоприятных воздействиях
Indicators of symmetric analysis of cardiocycles in healthy individuals under unfavorable influences

Показатель / Indicator	Условия измерения / Measurement conditions				
	покой, до нагрузок / rest, before exertion	физическая нагрузка / exercise stress	гипоксия, 4500 м / hypoxia, 4500 m	гипертермия / hyperthermia	гипотермия / hypothermia
Число обследованных / Number of examined	252	46	113	34	69
K_1, экстракардиальная регуляция / K_1, extracardiac regulation	0,580 ± 0,005	0,760 ± 0,043***	0,62 ± 0,01	0,640 ± 0,013***	0,56 ± 0,01*
K_2, интракардиальная регуляция / K_2, intracardiac regulation	0,620 ± 0,002	0,570 ± 0,007***	0,620 ± 0,002	0,610 ± 0,002	0,630 ± 0,004
F_1, уровень миокардиального гомеостаза / F_1, level of myocardial homeostasis	1,170 ± 0,035	1,210 ± 0,043	1,320 ± 0,013*	1,15 ± 0,01*	1,230 ± 0,012*
F_2, уровень желудочково-предсердной координированности / F_2, level of ventricularatrial coordination	0,880 ± 0,035	0,880 ± 0,042	0,840 ± 0,015	0,78 ± 0,02*	0,66 ± 0,02**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Отличия от уровня покоя до воздействия достоверны.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Differences from rest to exposure are significant.

мое ($p < 0,05$) уменьшение времени внутрижелудочковой проводимости (комплекс *QRS*). Изменения процессов реполяризации выражались в депрессии сегмента *ST* в левых грудных отведениях ($p < 0,01$) и существенном повышении амплитуды зубца *T* (на 34,8 %; $p < 0,001$) [17, 25].

Воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, как и истощающих физических нагрузок, зачастую сопровождаются разновекторными изменениями отдельных параметров ЭКГ, не сводимыми в единую комплексную картину. Однако для практических целей столь подробный анализ отдельных показателей ЭКГ и не требуется, особенно для оценки динамики функционального состояния специалистов, подвергающихся неблагоприятным воздействиям. Как правило, необходимой и достаточной является донозологическая оценка статуса регуляторных влияний на сердце, описываемых в терминах внешнего и внутреннего контуров управления миокардом. Именно такое описание, опирающееся на отнесение показателей к определенным функциональным классам, и обеспечивает процедура геометрического анализа кардиоцикла.

Исследование выявило, что некоторые показатели геометрического (симметрийного) анализа кардиоцикла чувствительны к неблагоприятным воздействиям (табл. 2).

В интересах оценки динамики функционального состояния важно, к какому функциональному классу управления работой сердца относится обследуемое лицо при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, включая истощающие физические нагрузки. В табл. 3 представлена структура распределения обследованных лиц по классам функционального состояния, определяемым по отклонению коэффициентов симметрийного анализа от значений, типичных для золотого сечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В покое у большинства обследованных наблюдалась брадикардия с частотой сердечных сокращений от 48 до 57 в минуту. После физической нагрузки длительность кардиоцикла существенно уменьшилась, соответственно уменьшилась и длительность электрической систолы желудочков (*QT*). Другие временные показатели ЭКГ: продолжительность возбуждения предсердий (*P*), время атриовентрикулярного проведения импульса (*PQ*), внутрижелудочковая проводимость (*QRS*) не претерпели существенных изменений. Увеличилась амплитуда зубцов *P* и *T*, произошло смещение интервала *ST* выше изолинии, однако эти изменения не были статистически значимыми.

Умеренное гипоксическое воздействие не вызвало существенных изменений энергетического метаболизма и сократимости миокарда (F_1), что свидетельствует о хорошей переносимости миокардом данного режима воздействия. Коэффициент F_2, отражающий координированность работы предсердий и желудочков, находится в диапазоне, характеризующем преобладание внутрижелудочковых регуляторных влияний, и не отличается статистически достоверно от значений, полученных в контрольной группе для состояния покоя.

Состояние гипертермии — единственное из нами изученных, где отмечается достоверное снижение уровня миокардиального гомеостаза (коэффициент F_1 снизился в среднем до $1,15 \pm 0,01$ ед., при оптимальном значении 1,309), что может отражать прогностически неблагоприятные нарушения механизмов энергопродукции и сократимости миокарда. При этом закономерным является и дополнительное снижение коэффициента F_2, свидетельствующее об ослаблении координирующих влияний предсердий на структуру кардиоцикла.

В условиях гипотермии, сопровождавшихся проявлением брадикардии, закономерно снизилась (по отношению к уровню золотого стандарта) величина K_1, отражающего напряженность экстракардиальных (в том числе и вегетативных) контуров управления работой сердца, однако эти изменения практически не отличались от результатов исследования в состоянии покоя. Кратковременная умеренная гипотермия не выявила значимой перестройки механизмов внутрисердечной регуляции работы сердца (K_2), миокардиального гомеостаза (F_1), но, даже в большей степени, чем гипертермия, ослабляло влияние предсердий на координированность и силу сердечных сокращений.

Для утомленного состояния организма характерно выраженное повышение зубца *P*, укорочение интервала *PQ* при стабильности или незначительном укорочении комплекса *QRS*. Описанная картина изменений ЭКГ под влиянием физической нагрузки, свидетельствующая о резких сдвигах в функциональном состоянии сердца, указывает на неудовлетворительную приспособляемость организма к выполняемой деятельности. Таким образом, значительная физическая нагрузка у здоровых молодых людей не вызывала существенных нарушений деятельности сердца. Она привела лишь к учащению ритма сердца соответственно запросам усиленно работающих скелетных мышц и смене ваготонии симпатикотонией.

В условиях истощающих физических нагрузок (бег на дистанцию 20 км в максимально возможном темпе) отмечается закономерная перестройка

Таблица 3 / Table 3

Распределение обследованных по классам функционального состояния при различных воздействиях (доля в группе, %)
Distribution of the examined by functional state classes under various influences (proportion in the group, %)

Состояние / State	Класс функционального состояния по Н.В. Дмитриевой (1989) / Functional state class according to N.V. Dmitrieva (1989)			
	1 (оптимальный, отсутствие функциональных изменений), отклонения до 5 % / (optimal, no functional changes), deviations up to 5%	2 (напряжение гемодинамики), отклонения до 10 % / (hemodynamic tension), deviations up to 10 %	3 (перенапряжение, неадекватность адаптации), отклонения до 15 % / (overvoltage, inadequacy of adaptation), deviations up to 15%	4 (преморбидные состояния и патологические изменения), отклонения более 15 % / (premorbid conditions and pathological changes), deviations of more than 15%
Коэффициент K_1 (экстракардиальная регуляция) / K_1 coefficient (extracardiac regulation)				
Покой (без воздействий) / Rest (no effects)	83	16	1	0
Физические нагрузки / Physical exercise	0	0	10	90
Гипоксия, 4500 м / Hypoxia, 4500 m	90	10	0	0
Гипертермия / Hyperthermia	75	25	0	0
Гипотермия / Hypothermia	28	62	10	0
Коэффициент K_2 (интракардиальная регуляция) / K_2 coefficient (intracardiac regulation)				
Покой (без воздействий) / Rest (no effects)	100	0	0	0
Физические нагрузки / Physical exercise	0	90	10	0
Гипоксия, 4500 м / Hypoxia, 4500 m	100	0	0	0
Гипертермия / Hyperthermia	94	6	0	0
Гипотермия / Hypothermia	97	3	0	0
Коэффициент F_1 (миокардиальный гомеостаз) / F_1 coefficient (myocardial homeostasis)				
Покой (без воздействий) / Rest (no effects)	25	65	10	0
Физические нагрузки / Physical exercise	54	26	20	0
Гипоксия, 4500 м / Hypoxia, 4500 m	100	0	0	0
Гипертермия / Hyperthermia	14	40	46	0
Гипотермия / Hypothermia	86	14	0	0
Коэффициент F_2 (желудочково-предсердная координированность) / F_2 coefficient (ventricular-atrial coordination)				
Покой (без воздействий) / Rest (no effects)	0	0	0	100
Физические нагрузки / Physical exercise	0	0	0	100
Гипоксия, 4500 м / Hypoxia, 4500 m	0	0	0	100
Гипертермия / Hyperthermia	0	0	0	100
Гипотермия / Hypothermia	0	0	0	100

механизмов регуляции работы сердца. Преобладание ваготонии (K_1) сменилось на выраженную симпатикотонию, произошло умеренное дополнительное повышение уровня метаболизма миокарда (F_1), однако оно остается в диапазоне функциональных изменений, так как не превышает уровень золотого сечения, а показатель F_2 не отличается от значений в состоянии покоя. Однако при этом отмечается статистически достоверное снижение коэффициента K_2, что может отражать проявляющийся дефицит интракардиальной регуляции на фоне избыточно активированной экстракардиальной. Как правило, дефицит интракардиальных влияний становится прогностическим маркером возможного замедления процессов энергетического и метаболического восстановления миокарда в постнагрузочный период.

Таким образом, воздействие гипоксии приводило к существенным изменениям электрофизиологических свойств сердечной мышцы, которые, по-видимому, были связаны, с одной стороны, с гипервентиляцией, с другой — с влиянием гипоксии на сердечную мышцу. Наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений и работы правого желудочка, снижение ударного объема и мощности левого желудочка. Электрокардиографическое исследование также свидетельствовало о перегрузке правых отделов сердца (появление более чем у половины участников эксперимента предсердных зубцов *P*, напоминающих «P-pulmonale», смещение электрической оси сердца вправо). Под влиянием гипоксии возникали нарушения ритма и проводимости: миграция водителя ритма, предсердная и желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада I степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости. Наибольшим изменениям подвергся процесс реполяризации желудочков — выявлены подъем и депрессия сегмента *ST*, увеличение или снижение амплитуды зубца *T*, его инверсия, изменение формы сегмента *ST* и зубца *T*.

Изучение электрофизиологических свойств сердечной мышцы при перегревании организма выявило активацию функций автоматизма, некоторое ускорение атриовентрикулярной проводимости, замедление внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости, нарушение процессов реполяризации миокарда. Так, при анализе средних величин ЭКГ-параметров найдено достоверное уменьшение интервала *RR* ($p < 0{,}001$), тенденция к увеличению продолжительности волны *P* и комплекса *QRS*, укорочение интервала *PQ*. Нарушение процессов реполяризации выражалось небольшим смещением сегмента *ST* выше изоэлектрической линии (на 0,17 мм), существенным увеличением амплитуды зубца *T*.

Увеличение амплитуды зубца *T*, по мнению ряда авторов, связано с увеличением ударного объема крови. Наши экспериментальные исследования выявили уменьшение ударного объема при перегревании организма, поэтому повышение амплитуды зубца *T* следует, по-видимому, объяснить метаболическими изменениями в сердечной мышце, что подтверждается многочисленными данными литературы [10, 18, 20, 22]. При индивидуальном анализе ЭКГ участников эксперимента получены следующие клинически значимые изменения: исчезновение синусовой аритмии, миграция водителя ритма в предсердия, увеличение электрической активности правого и левого предсердий. Признаков повышения возбудимости миокарда в виде экстрасистолии не выявлено.

По данным литературы, неблагоприятное влияние тепла и физической нагрузки на сердце проявлялось в снижении вольтажа зубцов *R* и *T*, резком сокращении продолжительности интервала *RR*, появлении функциональных нарушений: изменение положения сегмента *ST*, формы зубца *T*, возникновение частичной блокады правой ножки пучка Гиса, появление предсердных экстрасистол [9, 24]. Векторометрический анализ свидетельствовал о значительной нагрузке на правые отделы сердца и дефиците кислорода в миокарде. Эти неспецифические изменения ЭКГ связывают чаще всего с метаболическими нарушениями, кислородным голоданием сердечной мышцы, изменениями величины ударного объема крови [25].

Анализ данных табл. 2 показывает, что у молодых здоровых мужчин в состоянии покоя коэффициенты симметрийного анализа отличаются от эталонных для золотого сечения. Так, коэффициент K_1, характеризующий уровень экстракардиальной регуляции, находится в диапазоне несколько ниже теоретического оптимума, равного 0,618, что отражает естественную склонность тренированного здорового организма к умеренной брадикардии и ваготонии. Однако механизмы интракардиальной регуляции (K_2) при этом практически полностью соответствуют оптимуму золотого сечения, что подтверждает исключительно функциональный ваготонический характер экстракардиальной регуляции работы сердца в состоянии покоя. Уровень метаболизма миокарда (F_1) при этом снижен (оптимальный уровень, соответствующий золотому сечению, равен 1,309), что свидетельствует о наличии отчетливого функционального резерва для метаболических процессов сердца. Коэффициент F_2, отражающий координированность работы предсердий и желудочков, находится в диапазоне, характеризующемся преобладанием внутрижелудочковых

регуляторных влияний, что также отражает типичную картину, характерную для здоровых молодых людей.

Предложенная Н.В. Дмитриевой классификация функциональных состояний, основанная на оценке степени отклонения расчетных коэффициентов от оптимального значения, соответствующего золотому сечению, не является оптимальной для здоровых молодых мужчин, к которым относятся и спортсмены без признаков «спортивного сердца» и иной патологии миокарда. Она не учитывает знак отклонения, в результате чего для состояния покоя, при преобладании брадикардии, типичной для спортсменов, возникает гипердиагностика напряженной гемодинамики. В то же время работа сердца при кратковременных интенсивных физических нагрузках, закономерно вызывающих выраженную симпатикотонию, может не обоснованно быть охарактеризована как преморбидное или патологическое состояние. С учетом этих особенностей, показатели K_1 и F_1 могут считаться более чувствительными к динамике функционального состояния, чем K_2 и F_2.

Показатель K_2, вероятно, может быть использован для комплексной оценки безопасности воздействующих на людей неблагоприятных факторов, а показатель F_2 не позволяет дифференцировать динамику функционального состояния у молодых практически здоровых лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в результате неблагоприятных внешних воздействий отклонения от идеальной пропорции золотого сечения оставались в пределах допустимых колебаний, что свидетельствовало о достаточно совершенном функционировании сердца и сердечно-сосудистой системы в целом у обследованного контингента молодых практически здоровых лиц.

Использование геометрического (симметрийного) анализа кардиоциклов в состоянии покоя, при физической нагрузке, а также умеренном по интенсивности воздействии типовых неблагоприятных факторов внешней среды (гипоксия, высокие или низкие температуры) показало принципиальную возможность оценки динамики функционального состояния у молодых практически здоровых лиц. Более динамичными были показатели, характеризующие активность процессов регуляции работы миокарда на экстракардиальном и интракардиальном уровнях, которые закономерно отражали изменения тонуса симпатических и парасимпатических структур вегетативной нервной системы в ответ на внешнее воздействие. Показатели симметрийного анализа, характеризующие уровень миокардиального гомеостаза, энергетические процессы и сократимость, в большей степени отражают прогностически неблагоприятные (с точки зрения срыва адаптации миокарда и развития преморбидных или патологических изменений) характеристики, в том числе связанные с переутомлением и перетренированностью. Показатель, характеризующий в клинической практике координированность работы желудочков и предсердий, оказался нечувствительным к кратковременным изменениям функционального состояния миокарда молодых практически здоровых людей.

Применительно к практике спортивной медицины требуется более подробная детализация состояния работы сердца по функциональным классам, учитывающая не только степень отклонения значений от эталонных, характерных для золотого сечения, но и направленность этих изменений, связанных с перестройкой контуров управления работой сердца.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочаров М.И., Шилов А.С. Организация биоэлектрических процессов сердца при разной степени острой нормобарической гипоксии у здоровых людей // Экология человека. 2020. Т. 27, № 12. С. 28–36. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-28-36
2. Глазачев О.С., Кофлер В., Дудник Е.Н., и др. Влияние адаптации к пассивной гипертермии на аэробную работоспособность и кардиореспиратор-

ную выносливость у спортсменов-любителей // Физиология человека. 2020. Т. 46, № 1. С. 78–86. DOI: 10.31857/S0131164619060031
3. Гурвич Е.В. Клиническое значение структурной точки кардиоцикла и структурной точки артериального давления с позиции пропорции «золотого сечения». Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2005. 215 с.
4. Дмитриева Н.В., Бадиков В.И., Макарычев В.А., и др. Доклинические изменения ЭКГ и их критериальная оценка на основе симметрийного подхода // Кардиология. 1991. Т. 31, № 1. С. 79–81.
5. Дмитриева Н.В. Симметрийный подход к оценке функционального состояния организма человека // Известия АН СССР. Серия Биология. 1990. № 1. С. 52–66.
6. Добрых В.А. Аритмии сердца: симметрия, золотое сечение. Хабаровск: Антар, 2011. 150 с.
7. Малов Ю.С., Куликов А.Н. Симметрийный подход к изучению сердца и его патологии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 2. С. 51–57.
8. Новиков Е.М., Стеблецов С.В., Ардашев В.Н., и др. Исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019. № 4. С. 81–89. DOI: 10.26269/4t6g-mx35
9. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. 10-е изд. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2020. 560 с.
10. Панина Н.Г. Влияние на организм человека физической нагрузки возрастающей интенсивности при различных сочетаниях микроклимата. Вопросы. Гипотезы. Ответы: наука XXI века: Коллективная монография. Краснодар: ИП Акелян Нарине Самадовна, 2014. С. 202–219.
11. Цветков В.Д. Золотая гармония и сердце. Пущино: Фотон-век, 2008. 204 с.
12. Цветков В.Д. Об оптимальных отношениях активностных и функциональных интервалов во временной структуре систолы человека и диагностическом значении // Кардиология. 1985. Т. 25, № 12. С. 110–111.
13. Цветков В.Д. Сердце, золотое сечение и симметрия. Пущино: ПНЦ РАН, 1997. 170 с.
14. Buckberg G.D. Basic science review: The helix and the heart // J Thorac Cardiovasc Surg. 2002. Vol. 124, No. 5. P. 863–883. DOI: 10.1067/mtc.2002.122439
15. Chan J.Y., Chang G.H. The Golden Ratio optimizes cardiomelic form and function // Iran J Med Hypotheses Ideas. 2009. Vol. 3, No. 1. P. 1–5.
16. Ciucurel C., Georgescu L., Iconaru E.I. ECG response to submaximal exercise from the perspective of Golden Ratio harmonic rhythm // Biomed Signal Process Control. 2018. Vol. 40. P. 156–162. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.09.018
17. Doshi H.H., Giudici M.C. The EKG in hypothermia and hyperthermia // J Electrocardiol. 2015. Vol. 48, No. 2. P. 203–209. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.12.001
18. Foster J., Hodder S.G., Lloyd A.B., Havenith G. Individual Responses to Heat Stress: Implications for Hyperthermia and Physical Work Capacity // Front Physiol. 2020. Vol. 11. ID541483. DOI: 10.3389/fphys.2020.541483
19. Henein M.Y., Zhao Y., Nicoll R., et al. The human heart: Application of the golden ratio and angle // Int J Cardiol. 2011. Vol. 150, No. 3. P. 239–242. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.094
20. Kenny G.P., Poirier M.P., Metsios G.S., et al. Hyperthermia and cardiovascular strain during an extreme heat exposure in young versus older adults // Temperature. 2017. Vol. 4, No. 1. P. 79–88. DOI: 10.1080/23328940.2016.1230171
21. Малов Ю.С., Малова А.М. Диагностика хронической сердечной недостаточности по длительности систолы желудочков // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2017. Т. 12, № 4. С. 307–313. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.401
22. Nybo L., Rasmussen P., Sawka M.N. Performance in the heat-physiological factors of importance for hyperthermia-induced fatigue // Compr Physiol. 2014. Vol. 4, No. 2. P. 657–689. DOI: 10.1002/cphy.c130012
23. Ozturk S., Yalta K., Yetkin E. Golden ratio: A subtle regulator in our body and cardiovascular system? // Int J Cardiol. 2016. Vol. 223. P. 143–145. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.147
24. Rizzo L., Thompson M.W. Cardiovascular adjustments to heat stress during Prolonged exercise // J Sports Med Phys Fitness. 2018. Vol. 58, No. 5. P. 727–743. DOI: 10.23736/S0022-4707.17.06831–1
25. Seltenrich N. Between extremes: Health effects of heat and cold // Environ Health Perspect. 2015. Vol. 123, No. 11. P. 276–280. DOI: 10.1289/ehp.123-A275

REFERENCES

1. Bocharov MI, Shilov AS. Bioelectric heart processes in healthy men at different levels of acute normobaric hypoxia. *Human Ecology*. 2020;27(12):28–36. (In Russ.) DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-28-36
2. Glazachev OS, Kofler W, Dudnik EN, et al. Effect of adaptation to passive hyperthermia on aerobic performance and cardio-respiratory endurance in amateur athletes. *Human Physiology*. 2020;46(1):78–86. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0131164619060031
3. Gurvich EV. *Klinicheskoe znachenie strukturnoi tochki kardiotsikla i strukturnoi tochki arterial'nogo davleniya s pozitsii proportsii "zolotogo secheniya"*. Nizhny Novgorod: Privolzhsky Research Medical University, 2005. 215 p. (In Russ.)
4. Dmitrieva NV, Badikov VI, Makarychev VA, et al. Doklinicheskie izmeneniya EHKG i ikh kriterial'naya otsenka na osnove simmetriinogo podkhoda. *Kardiologiia*. 1991;31(1):79–81. (In Russ.)
5. Dmitrieva NV. Simmetriinyi podkhod k otsenke funktsionalnogo sostoyaniya organizma cheloveka.

Biology Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR. 1990;(1):52–66. (In Russ.)
6. Dobrykh VA. *Aritmii serdtsa: simmetriya, zolotoe sechenie*. Khabarovsk: Antar, 2011. 150 p. (In Russ.)
7. Malov YuS, Kulikov AN. Symmetry approach to research of heart and its pathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(2):51–57. (In Russ.)
8. Novikov EM, Stebletsov SV, Ardashev VN, et al. Research of heart rate by ECG: heart rate variability and dispersion mapping. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;(4):81–89. (In Russ.) DOI: 10.26269/4t6g-mx35
9. Orlov VN. *Rukovodstvo po ehlektrokardiografii. 10-e izd*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2020. 560 p. (In Russ.)
10. Panina NG. Vliyanie na organizm cheloveka fizicheskoi nagruzki vozrastayushchei intensivnosti pri razlichnykh sochetaniyakh mikroklimata. *Voprosy. Gipotezy. Otvety: nauka XXI veka: Kollektivnaya monografiya*. Krasnodar: IP Akelyan Narine Samadovna, 2014. P. 202–219. (In Russ.)
11. Tsvetkov VD. *Zolotaya garmoniya i serdtse*. Pushchino: Foton-vek, 2008. 204 p. (In Russ.)
12. Tsvetkov VD. Ob optimal'nykh otnosheniyakh aktivnostnykh i funktsional'nykh intervalov vo vremennoi strukture sistoly cheloveka i diagnosticheskom znachenii. *Kardiologiia*. 1985;25(12):110–111. (In Russ.)
13. Tsvetkov VD. *Serdtse, zolotoe sechenie i simmetriya*. Pushchino: PNTS RAN, 1997. 170 p. (In Russ.)
14. Buckberg GD. Basic science review: The helix and the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(5):863–883. DOI: 10.1067/mtc.2002.122439
15. Chan JY, Chang GH. The Golden Ratio optimizes cardiomelic form and function. *Iran J Med Hypotheses Ideas*. 2009;3(1):1–5.
16. Ciucurel C, Georgescu L, Iconaru EI. ECG response to submaximal exercise from the perspective of Golden Ratio harmonic rhythm. *Biomed Signal Process Control*. 2018;40:156–162. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.09.018
17. Doshi HH, Giudici MC. The EKG in hypothermia and hyperthermia. *J Electrocardiol*. 2015;48(2):203–209. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.12.001
18. Foster J, Hodder SG, Lloyd AB, Havenith G. Individual Responses to Heat Stress: Implications for Hyperthermia and Physical Work Capacity. *Front Physiol*. 2020;11:541483. DOI: 10.3389/fphys.2020.541483
19. Henein MY, Zhao Y, Nicoll R, et al. The human heart: Application of the golden ratio and angle. *Int J Cardiol*. 2011;150(3):239–242. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.094
20. Kenny GP, Poirier MP, Metsios GS, et al. Hyperthermia and cardiovascular strain during an extreme heat exposure in young versus older adults. *Temperature*. 2017; 4(1): 79–88. DOI: 10.1080/23328940.2016.1230171
21. Malov YuS, Malova AM. Diagnostics of chronic heart failure by the duration of ventricular systole. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017;12(4):307–313. (In Russ.) DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.401
22. Nybo L, Rasmussen P, Sawka MN. Performance in the heat-physiological factors of importance for hyperthermia-induced fatigue. *Compr Physiol*. 2014;4(2): 657–689. DOI: 10.1002/cphy.c130012
23. Ozturk S, Yalta K, Yetkin E. Golden ratio: A subtle regulator in our body and cardiovascular system? *Int J Cardiol*. 2016;223:143–145. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.147
24. Rizzo L, Thompson MW. Cardiovascular adjustments to heat stress during Prolonged exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018;58(5):727–743. DOI: 10.23736/S0022-4707.17.06831-1
25. Seltenrich N. Between extremes: Health effects of heat and cold. *Environ Health Perspect*. 2015;123(11): 276–280. DOI: 10.1289/ehp.123-A275

◆ Информация об авторах

**Алексей Евгеньевич Ким* — канд. мед. наук,
старший научный сотрудник НИО (обитаемости) НИЦ.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4591-2997.
E-mail: alexpann@mail.ru

Евгений Борисович Шустов — д-р мед. наук,
профессор, гл. научн. сотр. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5895-688X.
E-mail: shustov-msk@mail.ru

◆ Information about the authors

Aleksey E. Kim — MD, PhD, Senior Researcher,
Research Institute (Habitability) Research Center.
Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4591-2997.
E-mail: alexpann@mail.ru

Evgeny B. Shustov — MD, PhD, Dr. Med. Sci.,
Professor, Chief Researcher. Golikov Research Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5895-688X.
E-mail: shustov-msk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Вячеслав Павлович Ганапольский — полковник медицинской службы, д-р мед. наук, начальник НИО (обитаемости) НИЦ. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7685-5126.
E-mail: ganvp@mail.ru

Ирина Петровна Зайцева — д-р биол. наук, профессор кафедры физического воспитания. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», Ярославль, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8361-7409.
E-mail: irisha-zip@yandex.ru

◆ Information about the authors

Vyacheslav P. Ganapolsky — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Colonel of the Medical Service, Head of the Research and Development Center (Habitability) of the Research Center.
Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7685-5126.
E-mail: ganvp@mail.ru

Irina Petrovna Zaitseva — Dr. Biol. Sci.,
Professor of the Department of Physical Education.
P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8361-7409.
E-mail: irisha-zip@yandex.ru

Мария Кадаш

КУРГАНСКИЙ ДНЕВНИК

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



Книга представляет собой дневник, рассказывающий о маленькой девочке Марике и ее маме, жизнь которых удивительным образом пересеклась с гением ортопедии Гавриилом Абрамовичем Илизаровым, о его врачебной деятельности, которую он вел с необыкновенным человеколюбием, верой, фанатизмом и неутомимостью. Читатель узнает, как Г.А. Илизаров относился к людям, которые жили или работали в больнице, сумеет проследить за происходившими из года в год переменами.

В издании запечатлены произошедшие в России важные исторические события, которые оказали судьбоносное влияние на весь мир.

Читатель, который окажет доверие неизвестному имени и возьмет в руки «Курганский дневник» Марии Кадаш, получит необыкновенное впечатление. Особый интерес придают дневнику гуманизм, мировидение и жизненная позиция его автора.

Валерия Надра,
журналист и критик

Эта книга является прекрасным примером способности человека выковывать ценности из своих испытаний. Как писал Ласло Немет, разумный человек сумеет создать творческую мастерскую даже в сарае. Пример Марии Кадаш убедительно показывает, как писание дневника и ответственность интеллектуала помогали ей вести нечеловеческую борьбу, выпавшую на ее долю. Это один из уроков, который косвенно помогает осознать эта книга.

Доктор Эндре Цейзель,
врач-генетик

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13337-46
Научная статья

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА У ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА: ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© В.М. Суслов, Л.Н. Либерман, Г.А. Суслова, Н.П. Бурэ, Е.И. Адулас, Д.И. Руденко

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

Для цитирования: Суслов В.М., Либерман Л.Н., Суслова Г.А., Бурэ Н.П., Адулас Е.И., Руденко Д.И. Лечебная физкультура у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна: динамика течения заболевания // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 37–46. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13337-46

Актуальность. Мышечная дистрофия Дюшенна — наиболее тяжелая и распространенная форма среди мышечных дистрофий детского возраста, характеризующаяся прогрессирующим течением. Одной из основных мер замедления скорости прогрессирования заболевания считается лечебная физкультура, однако в настоящее время отсутствуют рекомендации, позволяющие выделить оптимальный двигательный режим, являющийся эффективным и безопасным для пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна.

Цель — оценка эффективности регулярных динамических аэробных упражнений у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, способных к самостоятельному передвижению.

Материалы и методы. Обследовано 15 пациентов с генетически подтвержденной мышечной дистрофией Дюшенна в возрасте от 4,9 до 9,0 года (средний возраст 6,9 года), не принимавших участие в реабилитационных программах с лечебной физкультурой более 6 мес. до включения в исследование. Все пациенты проходили курс лечебной физкультуры длительностью 4 мес. Курс был разделен на два этапа: подготовительный (51–60 % индивидуального функционального резерва сердца с повторением каждого упражнения 6–8 раз) и тренирующий (61–70 % индивидуального функционального резерва сердца с повторением каждого упражнения 10–12 раз). Длительность тренировки составляла 60 мин. На исходном уровне и при динамическом наблюдении через 2 и 4 мес. оценивали: дистанцию 6-минутного теста ходьбы, тесты на время (подъем с пола, бег на дистанцию 10 м, подъем и спуск по лестнице).

Результаты. Была выявлена статистически достоверная положительная динамика: средние значения дистанции 6-минутной ходьбы на исходном уровне 478,2 ± 10,1, 489,5 ± 11,4 м ($p < 0,05$) через 2 мес. и 502,6 ± 10,7 м ($p < 0,005$) через 4 мес. Средние значения скорости подъема с пола на исходном уровне 3,7 ± 0,2 с, через 2 мес. — 3,5 ± 0,2 с ($p < 0,08$), через 4 мес. — 3,5 ± 0,2 с ($p < 0,05$). Средние значения скорости бега на дистанцию 10 м на исходном уровне 4,3 ± 0,1 с, через 2 мес. — 4,1 ± 0,2 с ($p < 0,05$), через 4 мес. — 4,1 ± 0,1 с ($p < 0,005$).

Выводы. Таким образом, регулярное выполнение аэробных упражнений лечебной физкультуры без отягощения в сочетании с тренировками на велотренажере позволяет повысить показатели выносливости и скорости у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна на амбулаторных стадиях заболевания.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна; лечебная физкультура; реабилитация.

Поступила: 20.04.2022 **Одобрена:** 18.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13337-46
Research Article

PHYSICAL THERAPY IN PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: DYNAMICS OF THE COURSE OF THE DISEASE

© Vasiliy M. Suslov, Larisa N. Lieberman, Galina A. Suslova, Natalia P. Bure, Elena I. Adulas, Dmitry I. Rudenko

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

For citation: Suslov VM, Lieberman LN, Suslova GA, Bure NP, Adulas EI, Rudenko DI. Physical therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy: dynamics of the course of the disease. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):37-46. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13337-46

BACKGROUND: Duchenne muscular dystrophy is the most severe and common form among childhood muscular dystrophies, characterized by a progressive course. One of the main measures to slow down the rate of progression of the disease is physiotherapy, but now there are no recommendations to identify the optimal motor regimen, which is effective and safe for patients with Duchenne muscular dystrophy.

AIM: The aim of the study was to evaluate the effectiveness of regular dynamic aerobic exercise in patients with Duchenne muscular dystrophy who are capable of independent movement.

MATERIALS AND METHODS: We examined 15 patients with genetically confirmed Duchenne muscular dystrophy aged 4,9 to 9,0 years (mean age 6,9 years) who did not participate in rehabilitation programs with exercise therapy for >6 months prior to inclusion in the study. All patients underwent a course of physical therapy, the duration of the course was 4 months, the course was divided into 2 stages: preparatory stage (individual cardiac functional reserve 51–60% with the number of repetitions of each exercise 6–8 times) and training stage (individual cardiac functional reserve 61–70% with the number of repetitions each exercise 10–12 times) The duration of the training was 60 minutes. At the baseline and during dynamic observation after 2 and 4 months, the following were evaluated: 6-minute walk test, timed function test (time to stand from supine, running 10 m, time to climb and descent 4 stairs).

RESULTS: Statistically significant positive dynamics was revealed: the average values of the distance of the 6-minute walk at the baseline were 478,2 ± 10,1 m, then 489,5 ± 11,4 m ($p < 0.05$) after 2 months and 502,6 ± 10,7 m ($p < 0.005$) after 4 months. The average values of the time to stand from supine at the baseline was 3,7 ± 0,2 sec., after 2 months — 3,5 ± 0,2 sec. ($p < 0.08$), after 4 months — 3,5 ± 0,2 sec. ($p < 0.05$). Mean values of time to run 10 m at baseline 4,3 ± 0,1 sec., after 2 months — 4,1 ± 0,2 sec. ($p < 0,05$), and after 4 months — 4,1 ± 0,1 sec. ($p < 0.005$).

CONCLUSIONS: Thus, the regular performance of aerobic physical therapy exercises without weights in combination with training on an exercise bike can increase endurance and speed in ambulant patients with Duchenne muscular dystrophy.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; rehabilitation; physical therapy.

Received: 20.04.2022 **Revised:** 18.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наиболее тяжелая и распространенная форма среди мышечных дистрофий детского возраста. Заболеваемость составляет 3,3 на 10 тыс. новорожденных мальчиков. МДД характеризуется неуклонным прогрессирующим течением, слабостью и атрофией с преимущественным поражением скелетной мускулатуры тазового пояса, бедер и голеней, что приводит к ранней инвалидизации и утрате способности к самостоятельному передвижению в возрасте около 10–12 лет [1, 2, 6, 22]. По мере прогрессирования заболевания характерно вовлечение аксиальной и проксимальной мускулатуры верхних конечностей и развитие кардиологических, респираторных и ортопедических осложнений. Лечебную физкультуру (ЛФК) рассматривают как одну из основных мер профилактики прогрессирования заболевания и сопутствующих ортопедических нарушений [12, 21]. Согласно международным рекомендациям по тактике лечения пациентов с нервно-мышечными заболеваниями рекомендуется облегченный (субмаксимальный) уровень двигательной активности [6], однако в настоящее время имеются ограниченные данные и единичные исследования об эффективности различных программ тренировок, большинство из которых проведено с пациентами взрослого возраста. Отсутствуют рекомендации, позволяющие выделить оптимальный двигательный режим, который станет эффективным и безопасным для пациентов с МДД и другими нервно-мышечными заболеваниями [24]. В случае неверно подобранного режима двигательной активности возможно ускорение прогрессирования заболевания. При недостаточном уровне физических нагрузок не будет отмечаться клинически значимой положительной динамики, в то же время избыточные нагрузки могут сопровождаться нежелательными явлениями в виде усиления болей в мышцах, возникновением миоглобинурии и, в конечном итоге, ухудшением двигательных возможностей за счет избыточного повреждения мышечных волокон и нарастания неспецифической воспалительной активности [8, 9]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения дети должны поддерживать физическую активность умеренной или высокой интенсивности не менее 60 мин каждый день. По данным исследований, мальчики с МДД не соответствуют этим критериям, отмечается снижение активности по мере их взросления, что усугубляет течение заболевания [5]. При естественном течении заболевания пациенты с МДД через 12 мес. демонстрируют отрицательную динамику в дистанции 6-минутной ходьбы, данные разнятся от –10,9 ± 69,2 до –25,8 ± 74,3 м [7, 11, 19]. В возрасте 8,8 ± 2,0 года у пациентов с МДД характерна отрицательная динамика в показателях тестов на подъем с пола, бег на дистанцию 10 м и подъем по лестнице от –0,07 до –0,33 с за период наблюдения 12 мес. или оставались стабильными в возрасте 5–6,9 года при нахождении на фазе «плато» [4, 6, 17]. Контрольная группа пациентов детского возраста выполняет тест бега на 10 м в среднем за 3,0 с, а подъем с пола и на 4 ступени за 1–2 с.

В то же время известно, что динамическая гимнастика (изотоническая) — движение, сопровождающееся чередованием напряжения и расслабления мышцы — предусматривает аэробный путь энергообеспечения. Это происходит за счет повышения активности симпатической нервной системы и выраженного гомеостатического эффекта, который базируется на улучшении гемоциркуляции и обменных процессов и способствует повышению функционального состояния организма [14, 25]. Основу физиологических реакций в динамической гимнастике составляют сочетание скорости двигательных реакций и частоты сердечных сокращений [14]. Адекватная реакция на физические нагрузки сопровождается восстановлением и улучшением гемодинамики и, соответственно, оптимизацией работы сердечно-сосудистой системы. Следствием таких тренировок является значительное увеличение функциональных возможностей системы кровообращения [18]. Одновременно происходит восстановление нарушенного баланса между процессами возбуждения и торможения в нервной системе, напряжения и расслабления мышц. Как следствие — оптимизация функции всех органов и систем организма [15, 23].

Особенности динамической гимнастики в норме: 1. Тренировка скоростной выносливости мышцы, которая, в первую очередь, зависит от скорости движений, а не от продолжительности нагрузки. Скоростные тренировки в раннем возрасте (до 7 лет) способствуют повышению скорости двигательных реакций, которые носят врожденный характер. 2. Увеличение мышечной массы происходит за счет увеличения количества миофибрилл. Мышечные волокна чаще располагаются параллельно оси. Происходит удлинение мышечной части и укорочение сухожильной части мышечного волокна. Объем мышцы увеличивается больше, чем при изометрической гимнастике. 3. Повышение динамической нагрузки способствует стимуляции и удлинению трубчатых костей [10, 18, 25]. Исходя из данных особенностей, были разработаны динамические упражнения с целью максимального

сохранения пораженных мышц и улучшения гемодинамики и нейрорегуляции как самих мышц, так и организма ребенка в целом.

Цель — оценить эффективность регулярных динамических аэробных упражнений у пациентов с МДД, способных к самостоятельному передвижению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Обследовано 15 пациентов с генетически подтвержденной МДД в возрасте от 4,9 до 9,0 года (средний возраст 6,9 года). Из них 13 пациентов принимали глюкокортикостероидную терапию ежедневно в стандартных рекомендуемых дозировках более 6 мес.

Критерии включения в исследование:

1) мужской пол;
2) генетически подтвержденный диагноз МДД;
3) способность к самостоятельному передвижению (ранняя и поздняя амбулаторная стадия);
4) последнее участие в реабилитационных программах с ЛФК более 6 мес. до включения в исследование;
5) возможность родителей/опекунов и пациентов регулярно посещать клинику с целью прохождения курсов реабилитации на протяжении всего исследования.

На исходном уровне и при динамическом наблюдении через 2 и 4 мес. оценивали: дистанцию 6-минутного теста ходьбы, тесты на время (подъем с пола, бег на дистанцию 10 м, подъем и спуск по лестнице). Проводили оценку функционального класса выполнения тестов на время по шестибалльной шкале (табл. 1–3).

Оценку проводил врач-невролог, прошедший специализированную подготовку по данным тестам. Для всех пациентов тесты проводили в одинаковых комфортных условиях с учетом времени суток, удобной легкой одежды и обуви. При признаках физического или эмоционального переутомления пациента тест переносили на другой день.

Все пациенты выполняли комплекс упражнений, включающий:

1) динамические аэробные упражнения с акцентом на аксиальную мускулатуру, тазовый пояс, бедра и голени;
2) упражнения на велотренажере на модели с широким сидением, устойчивой спинкой и регулировкой для пациентов разного возраста;
3) тренировка баланса сидя и стоя;
4) упражнения для амортизации стоп;
5) укрепление стабилизаторов туловища (поперечная мышца живота, мышцы брюшного пресса, глубокие ротаторы позвоночного столба) и нижних конечностей;
6) коррекция статического стереотипа (выработка навыка правильной позы сидя и стоя);
7) дыхательные упражнения с целью увеличения амплитуды движения в межреберных промежутках, улучшение подвижности в реберно-позвоночных и реберно-грудинных сочленениях.

Длительность курса реабилитации составляла 4 мес., курс был разделен на два этапа: подготовительный и тренирующий. Тренировки выполнялись под контролем врача ЛФК. Интенсивность подбиралась для каждого пациента индивидуально в зависимости от возраста, частоты сердечных сокращений по формуле индивидуального функционального резерва сердца (ИФРС) = 190 – возраст в годах.

Таблица 1 / Table 1

Описание функционального класса при выполнении теста на скорость при подъеме с пола
Description of the functional class when performing a timed functional test rising from the floor

Баллы / Score	Функциональный класс при выполнении теста на подъем с пола / Functional class of motor abilities of the rise from floor test
1	Не может встать из положения лежа, даже с опорой на стул / Unable to stand from supine, even with use of a chair
2	Может встать с опорой на стул / Requires chair to stand up from supine
3	Переворачивается на живот, встает с опорой на ноги обеими руками / Rolls over, stands up with both hands “climbing up” the legs
4	Переворачивается на живот, встает с опорой на ногу одной рукой / Rolls over, stands up with 1 hand support on leg
5	Переворачивается на бок и встает с опорой на пол одной/двумя руками, не прикасаясь к ноге / Rolls to the side and stands up with one or both hands on the floor to start to rise but does not touch legs
6	Может встать без переворота и опоры на ноги / Stands up without rolling over or using hands on legs

Таблица 2 / Table 2

Описание функционального класса при выполнении теста на скорость при беге на дистанцию 10 м
Description of the functional class when performing a timed functional test run 10 meters distance

Баллы / Score	Функциональный класс при выполнении теста на бег 10 м / Functional class of motor abilities of the 10 meters run test
1	Не может ходить / Unable to walk
2	Может ходить, но использует коленно-голеностопные ортезы или постороннюю помощь / Unable to walk independently but can walk with knee-ankle-foot orthosis or support from a person
3	Не может ускорить ходьбу, выраженная адаптационная походка с широко расставленными ногами с поясничным гиперлордозом / Cannot increase walking speed, highly adapted, wide-based lordotic gait
4	Может ускорить ходьбу, не может бежать, умеренная адаптационная походка / Can pick up speed but cannot run, moderately adapted gait
5	«Бег» без отрыва обеих стоп от пола (Duchenne jog) / Nearly running, but cannot achieve both feet off the ground simultaneously (Duchenne jog)
6	Нормальный бег с отрывом обеих стоп от пола / Runs and gets both feet off the ground

Таблица 3 / Table 3

Описание функционального класса при выполнении теста на скорость при подъеме и спуске на 4 ступени
Description of the functional class when performing a 4-step climbs and descend

Баллы / Score	Функциональный класс при выполнении теста на подъем и спуск на 4 ступени / Functional class of motor abilities of climb and descend on 4 steps
1	Не может подняться/спуститься на 4 ступени / Unable to climb/descend 4 stairs
2	Поднимается/спускается приставными шагами, опираясь обеими руками на один или два перила или опираясь одной рукой на перила, а второй на ногу / Climbs/descend 4 standard stairs “marking time” (climbs one foot at a time, with both feet on a step before moving to next step), uses both arms on one or both handrails or uses 1 handrail and the other arm pushes on the leg or body
3	Поднимается/спускается приставными шагами, опираясь одной рукой на перила или ногу / Climbs/descend 4 standard stairs “marking time”(climbs one foot at a time, with both feet on a step before moving to next step), using one arm on one handrail or one hand pushing on leg or body
4	Поднимается/спускается приставными шагами без помощи перил и опоры на руки / Climbs/descend 4 standard stairs “marking time” (climbs one foot at a time, with both feet on a step before moving to next step), not needing handrail and not using hands to push on leg
5	Поднимается/спускается через ступеньку, с опорой руками на перила или ноги / Climbs/descend 4 standard stairs alternating feet, needs handrail/s for support or uses arms to push on the leg or body
6	Поднимается/спускается через ступеньку без перил и помощи рук / Climbs/descend 4 standard stairs alternating feet, not needing handrail support or using arm to push on the leg

Интенсивность подготовительного этапа: 51–60 % ИФРС с количеством повторений каждого упражнения 6–8 раз. Интенсивность для тренирующего этапа: 61–70 % ИФРС с количеством повторений каждого упражнения 10–12 раз. Длительность тренировки составляла 60 мин. Частота 3 раза в неделю. Подана заявка на патент*.

Статистический анализ проводили при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.23.0. Средние значения и доверительный интервал рассчитывали при $p = 0{,}05$, определяли парный t-критерий Стьюдента для зависимых совокупностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения дистанции 6-минутной ходьбы на исходном уровне в группе испытуемых составляли 478,2 ± 10,1 м. При повторных обследованиях после проведенного курса ЛФК была отмечена статистически достоверная положительная динамика, средняя дистанция 489,5 ± 11,4 м

* приоритетная справка № 2021135761 от 03.12.2021. Суслов В.М., Либерман Л.Н., Суслова Г.А. «Способ проведения лечебной физкультуры пациентам с нервно-мышечными заболеваниями».

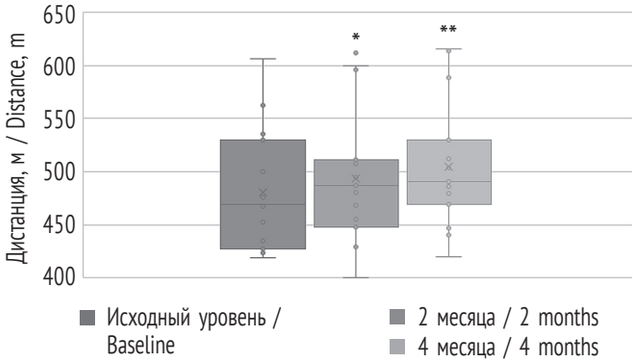


Рис. 1. Динамика дистанции 6-минутного теста ходьбы. * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

Fig. 1. Dynamic of the 6 minute walking test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

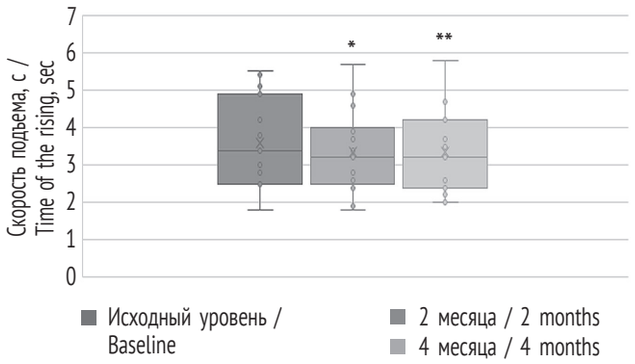


Рис. 2. Динамика изменения скорости подъема с пола. * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

Fig. 2. The dynamics of the change in the time of the rising from the floor. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

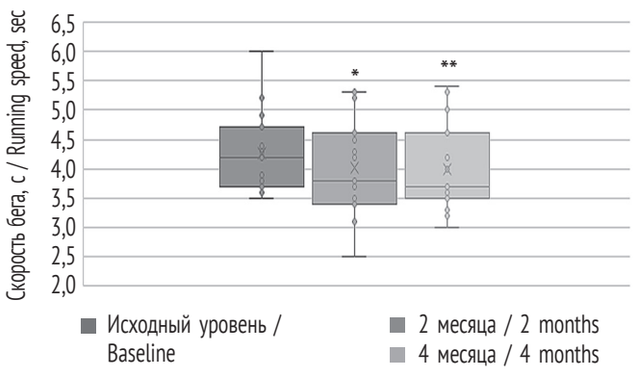


Рис. 3. Динамика изменения скорости бега на дистанцию 10 м. * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

Fig. 3. Dynamics in the time of the running 10 meters distance. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

($p < 0,05$) через 2 мес. и 502,6 ± 10,7 м ($p < 0,005$) — через 4 мес. (рис. 1).

Средние значения скорости подъема с пола на исходном уровне в группе испытуемых 3,7 ± 0,2 с. При динамическом наблюдении была отмечена положительная динамика, среднее время 3,5 ± 0,2 с ($p < 0,08$) через 2 мес. и 3,5 ± 0,2 с ($p < 0,05$) — через 4 мес. (рис. 2).

Средние значения функционального класса подъема с пола на исходном уровне составляли 4,4 ± 0,2 балла, через 2 мес. — 4,8 ± 0,1 балла и через 4 мес. — также 4,8 ± 0,1 балла.

Средние значения скорости бега на дистанцию 10 м на исходном уровне в группе испытуемых составляли 4,3 ± 0,1 с. При динамическом наблюдении через 2 мес. среднее время 4,1 ± 0,2 с ($p < 0,05$) и через 4 мес. 4,1 ± 0,1 с ($p < 0,005$) (рис. 3).

Средние значения функционального класса подъема с пола на исходном уровне составляли 4,4 ± 0,2 балла, через 2 мес. — 4,8 ± 0,1 балла и через 4 мес. — так же 4,8 ± 0,1 балла.

Средние значения скорости подъема на 4 ступени на исходном уровне, через 2 и 4 мес. составляли 2,9 ± 0,1 с (рис. 4). Средние значения функционального класса подъема на 4 ступени на исходном уровне 4,9 ± 0,2 балла, через 2 мес. — 5,2 ± 0,2 балла и через 4 мес. — так же 5,2 ± 0,2 балла.

Средние значения скорости спуска на 4 ступени на исходном уровне в группе испытуемых составляли 3,4 ± 0,2 с. При динамическом наблюдении через 2 мес. среднее время 2,8 ± 0,1 с ($p < 0,005$) и через 4 мес. — 2,8 ± 0,1 с ($p < 0,005$) (рис. 5).

Средние значения функционального класса спуска на 4 ступени на исходном уровне 4,1 ± 0,3 балла, через 2 мес. — 4,8 ± 0,3 балла и через 4 мес. — 4,9 ± 0,1 балла.

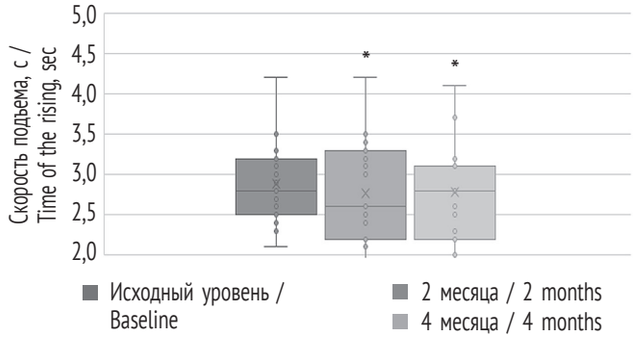


Рис. 4. Динамика изменения скорости подъема на 4 ступени. * $p < 0,05$

Fig. 4. Dynamics of the time of the 4 steps climbing. * $p < 0.05$

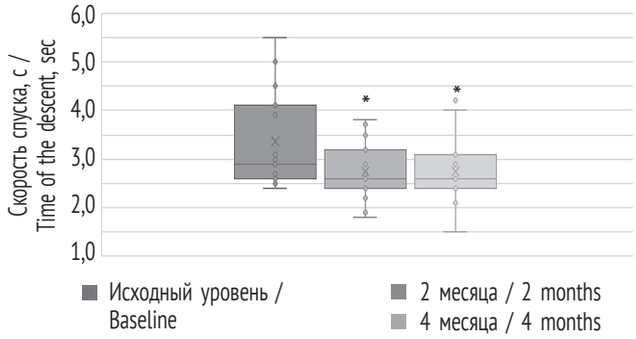


Рис. 5. Динамика изменения скорости спуска на 4 ступени. * $p < 0,05$

Fig. 5. Dynamics of the time of the 4 steps descend. * $p < 0.05$

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проводилась оценка двигательных возможностей пациентов, регулярно выполнявших аэробные упражнения и занимавшихся на велотренажере в течение 4 мес. Несмотря на средний возраст пациентов, согласно литературным данным характеризующийся достижением фазы «плато» или прогрессирующей симптоматикой, в исследуемой группе была отмечена положительная динамика в дистанции 6-минутного теста ходьбы и тестах на время. Положительная динамика также была отмечена другими авторами при выполнении аэробных упражнений с применением ручного и ножного велоэргометра, было выявлено улучшение в показателях количества оборотов педалей на велотренажере у 30 пациентов с МДД после курса аэробных тренировок в течение 24 нед. Авторы также продемонстрировали улучшение двигательных функций рук у пациентов, не способных самостоятельно ходить [13].

В ходе 4-месячного курса тренировок у пациентов с МДД в нашем исследовании отмечено статистически значимое улучшение показателей тестов на время (подъем с пола, бег на дистанцию 10 м и спуск на 4 ступени). Время подъема на 4 ступени осталось без статистически значимых изменений и составляло $2,9 \pm 0,1$ с. Тем не менее во всех тестах на время, включая подъем на 4 ступени, было отмечено небольшое повышение функционального класса выполнения задания за счет улучшения паттерна движений, снижения выраженности или отсутствия компенсаторных движений при выполнении теста. Положительная динамика была характерна для функционального класса на исходном уровне 5 баллов для подъема с пола и бега на 10 м и 4–5 баллов для подъема и спуска по лестнице, в то же время начальная оценка менее 3–4 баллов для всех тестов на время характеризовалась более стойкими нарушениями при динамическом наблюдении, что сопряжено с более тяжелой клинической картиной и выраженными морфологическими изменениями скелетных мышц.

Мышечная дистрофия Дюшенна в долгосрочной перспективе характеризуется неуклонной отрицательной динамикой, несмотря на проводимые реабилитационные мероприятия [3, 11, 16], однако регулярное выполнение упражнений позволяет замедлить прогрессирование мышечной слабости, улучшить кардио-респираторную функцию, снизить выраженность суставных контрактур, а также улучшить качество жизни пациента и его семьи [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, регулярное выполнение аэробных упражнений ЛФК без отягощения в сочетании с тренировками на велотренажере позволяет повысить показатели выносливости и скорости у пациентов с МДД на амбулаторных стадиях заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition,

analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А., и др. Неврология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Том 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
2. Пальчик А.Б. Эволюционная неврология. Санкт-Петербург: Питер, 2002. 384 с.
3. Araujo A.P.Q.C., Nardes F., Fortes C.P.D.D., et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care // Arq Neuropsiquiatr. 2018. Vol. 76, No. 7. P. 481–489. DOI: 10.1590/0004-282X20180062
4. Arora H., Willcocks R.J., Lott D.J., et al. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history // Muscle Nerve. 2018. Vol. 58, No. 5. P. 631–638. DOI: 10.1002/mus.26161
5. Bendixen R.M., Senesac C., Lott D.J., Vandenborne K. Participationand quality of life in children with Duchenne muscular dystrophyusing the International Classification of Functioning, Disability, and Health // Health and Quality Life Outcomes. 2012. Vol. 10. ID 43. DOI: 10.1186/1477-7525-10-43
6. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management // Lancet Neurol. 2018. Vol. 17, No. 3. P. 251–267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
7. Brogna C., Coratti G., Pane M., et al. Long-term natural history data in Duchenne muscular dystrophy ambulant patients with mutations amenable to skip exons 44, 45, 51 and 53 // PLoS One. 2019. Vol. 14, No. 6. ID e0218683. DOI: 10.1371/journal.pone.0218683
8. Cruz-Guzmán O.R., Rodríguez-Cruz M., Cedillo R.E.E. Systemic Inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy: Association with Muscle Function and Nutritional Status // Biomed Res Int. 2015. Vol. 2015. P. 891–972. DOI: 10.1155/2015/891972
9. Deconinck N., Dan B. Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses // Pediatr Neurol. 2007. Vol. 36, No. 1. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.016
10. Ha P.L., Dalton B.E., Alesi M.G., et al. Isometric versus isotonic contractions: Sex differences in the fatigability and recovery of isometric strength and high-velocity contractile parameters // Physiol Rep. 2021. Vol. 9, No. 9. ID e14821. DOI: 10.14814/phy2.14821
11. Hamuro L., Chan P., Tirucherai G., AbuTarif M. Developing a Natural History Progression Model for Duchenne Muscular Dystrophy Using the Six-Minute Walk Test // CPT Pharmacometrics Systems Pharmacology. 2017. Vol. 6, No. 9. P. 596–603. DOI: 10.1002/psp4.12220
12. Heutinck L., van Kampen N., Jansen M., de Groot I.J. Physical Activity in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Is Lower and Less Demanding Compared to Healthy Boys // J Child Neurol. 2017. Vol. 32, No. 5. P. 450–457. DOI: 10.1177/0883073816685506
13. Jansen M., van Alfen N., Geurts A.C., de Groot I.J. Assistedbicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse" // Neurorehabilitation and Neural Repair. 2013. Vol. 27, No. 9. P. 816–827. DOI: 10.1177/1545968313496326;
14. Kim M.-K., Choi J.-H., Gim M.-A, et al. Effects of different types of exercise on muscle activity and balance control // J Phys Ther Sci. 2015. Vol. 27, No. 6. P. 1875–1881. DOI: 10.1589/jpts.27.1875
15. King M.L., Dracup K.A., Fonarow G.C., Woo M.A. The hemodynamic effects of isotonic exercise using handheld weights in patients with heart failure // J Heart Lung Transplant. 2000. Vol. 19, No. 12. P. 1209–1218. DOI: 10.1016/s1053-2498(00)00208-4
16. Landfeldt E., Lindgren P., Bell C.F., et al. Health-relatedquality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy: amultinational, cross-sectional study // Dev Med Child Neurol. 2016. Vol. 58, No. 5. P. 508–515. DOI: 10.1111/dmcn.12938
17. Liang W.-C., Wang C.-H., Chou P.-C., et al. The natural history of the patients with Duchenne muscular dystrophy in Taiwan: A medical center experience // Pediatr Neonatol. 2018. Vol. 59, No. 2. P. 176–183. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.02.004
18. Malina R.M. Weight training in youth-growth, maturation, and safety: an evidence-based review // Clin J Sport Med. 2006. Vol. 16, No. 6. P. 478–487. DOI: 10.1097/01.jsm.0000248843.31874.be
19. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T., et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study // Muscle Nerve. 2013. Vol. 48, No. 3. P. 343–356. DOI: 10.1002/mus.23902
20. Pangalila R.F., van den Bos G.A., Bartels B., et al. Prevalence of fatigue, pain, and affective disorders in adults with Duchenne muscular dystrophy and their associations with quality of life // Arch Phys Med Rehabil. 2015. Vol. 96, No. 7. P. 1242–1247. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.02.012

21. Spaulding H.R., Selsby J.T. Is Exercise the Right Medicine for Dystrophic Muscle? // Med Sci Sports Exerc. 2018. Vol. 50, No. 9. P. 1723–1732. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001639
22. Sussman M. Duchenne muscular dystrophy // J Am Acad Orthop Surg. 2002. Vol. 10, No. 2. P. 138–151. DOI: 10.5435/00124635-200203000-00009
23. Unlu G., Çevikol C., Melekoğlu T. Comparison of the Effects of Eccentric, Concentric, and Eccentric-Concentric Isotonic Resistance Training at Two Velocities on Strength and Muscle Hypertrophy // J Strength Cond Res. 2020. Vol. 34, No. 2. P. 337–344. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003086
24. Voet N.B.M., van der Kooi E.L., van Engelen B.G., et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease // Cochrane Database Syst Rev. 2013. Vol. 9, No. 7. ID CD003907. DOI: 10.1002/14651858.CD003907.pub5
25. Wallace J.W., Power G.A., Rice C.L., Dalton B.H. Time-dependent neuromuscular parameters in the plantar flexors support greater fatigability of old compared with younger males // Exp Gerontol. 2016. Vol. 74. P. 13–20. DOI: 10.1016/j.exger.2015.12.001

REFERENCES

1. Ababkov VA, Avakyan GN, Avdyunina IA, et al. *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd., perer-ab. i dop. Vol. 1*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2018. (In Russ.)
2. Pal'chik AB. *Ehvolyutsionnaya nevrologiya*. Saint Petersburg: Piter, 2002. 384 p. (In Russ.)
3. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(7):481–489. DOI: 10.1590/0004-282X20180062
4. Arora H, Willcocks RJ, Lott DJ, et al. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle Nerve*. 2018;58(5):631–638. DOI: 10.1002/mus.26161
5. Bendixen RM, Senesac C, Lott DJ, Vandenborne K. Participationand quality of life in children with Duchenne muscular dystrophyusing the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Health and Quality Life Outcomes*. 2012;10:43. DOI: 10.1186/1477-7525-10-43
6. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251–267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
7. Brogna C, Coratti G, Pane M, et al. Long-term natural history data in Duchenne muscular dystrophy ambulant patients with mutations amenable to skip exons 44, 45, 51 and 53. *PLoS One*. 2019;14(6): e0218683. DOI: 10.1371/journal.pone.0218683
8. Cruz-Guzmán OR, Rodríguez-Cruz M, Cedillo REE. Systemic Inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy: Association with Muscle Function and Nutritional Status. *Biomed Res Int*. 2015;2015:891–972. DOI: 10.1155/2015/891972
9. Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatr Neurol*. 2007; 36(1):1–7. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.016
10. Ha PL, Dalton BE, Alesi MG, et al. Isometric versus isotonic contractions: Sex differences in the fatigability and recovery of isometric strength and high-velocity contractile parameters. *Physiol Rep*. 2021;9(9): e14821. DOI: 10.14814/phy2.14821
11. Hamuro L, Chan P, Tirucherai G, AbuTarif M. Developing a Natural History Progression Model for Duchenne Muscular Dystrophy Using the Six-Minute Walk Test. *CPT Pharmacometrics Systems Pharmacology*. 2017;6(9):596–603. DOI: 10.1002/psp4.12220
12. Heutinck L, van Kampen N, Jansen M, de Groot IJ. Physical Activity in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Is Lower and Less Demanding Compared to Healthy Boys. *J Child Neurol*. 2017;32(5):450–457. DOI: 10.1177/0883073816685506
13. Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, de Groot IJ. Assistedbicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse". *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013;27(9):816–827. DOI: 10.1177/1545968313496326;
14. Kim M-K, Choi J-H, Gim M-A, et al. Effects of different types of exercise on muscle activity and balance control. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(6):1875–1881. DOI: 10.1589/jpts.27.1875
15. King ML, Dracup KA, Fonarow GC, Woo MA. The hemodynamic effects of isotonic exercise using hand-held weights in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(12):1209–1218. DOI: 10.1016/s1053-2498(00)00208-4
16. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, et al. Health-relatedquality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy: amultinational, cross-sectional study. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(5):508–515. DOI: 10.1111/dmcn.12938
17. Liang W-C, Wang C-H, Chou P-C, et al. The natural history of the patients with Duchenne muscular dystrophy in Taiwan: A medical center experience. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(2):176–183. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.02.004
18. Malina RM. Weight training in youth-growth, maturation, and safety: an evidence-based review. *Clin J Sport Med*. 2006;16(6):478–487. DOI: 10.1097/01.jsm.0000248843.31874.be

19. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013;48(3):343–356. DOI: 10.1002/mus.23902
20. Pangalila RF, van den Bos GA, Bartels B, et al. Prevalence of fatigue, pain, and affective disorders in adults with Duchenne muscular dystrophy and their associations with quality of life. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(7): 1242–1247. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.02.012
21. Spaulding HR, Selsby JT. Is Exercise the Right Medicine for Dystrophic Muscle? *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(9): 1723–1732. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001639
22. Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002;10(2):138–151. DOI: 10.5435/00124635-200203000-00009
23. Unlu G, Çevikol C, Melekoğlu T. Comparison of the Effects of Eccentric, Concentric, and Eccentric-Concentric Isotonic Resistance Training at Two Velocities on Strength and Muscle Hypertrophy. *J Strength Cond Res*. 2020;34(2):337–344. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003086
24. Voet NBM, van der Kooi EL, van Engelen BG, et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9(7): CD003907. DOI: 10.1002/14651858.CD003907.pub5
25. Wallace JW, Power GA, Rice CL, Dalton BH. Time-dependent neuromuscular parameters in the plantar flexors support greater fatigability of old compared with younger males. *Exp Gerontol*. 2016;74:13–20. DOI: 10.1016/j.exger.2015.12.001

◆ Информация об авторах

**Василий Михайлович Суслов* — канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vms.92@mail.ru

Лариса Николаевна Либерман — ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lalieber74@gmail.com

Галина Анатольевна Суслова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: docgas@mail.ru

Наталья Павловна Бурэ — канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aquamagicnb@gmail.com

Елена Игоревна Адулас — канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: helian@mail.ru

Дмитрий Игоревич Руденко — д-р мед. наук, ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dmrud_h2@mail.ru

◆ Information about the authors

**Vasiliy M. Suslov* — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vms.92@mail.ru

Larisa N. Lieberman — Assistant Professor of the Department of Rehabilitation AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lalieber74@gmail.com

Galina A. Suslova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Rehabilitation AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: docgas@mail.ru

Natalia P. Bure — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aquamagicnb@gmail.com

Elena I. Adulas — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: helian@mail.ru

Dmitry I. Rudenko — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Assistant Professor of the Department of Rehabilitation AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dmrud_h2@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13347-53
Научная статья

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО

© Т.Г. Траль [1, 2], Г.Х. Толибова [1, 3], И.Ю. Коган [1]

[1] Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Иммуногистохимическое исследование апоптоз-индуцирующего фактора при неразвивающейся беременности после ЭКО // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 47–53. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13347-53

Актуальность. Апоптоз участвует в циклической трансформации и функциональной активности эндометрия в течение менструального цикла. При наступлении беременности апоптоз становится важным компонентом процесса плацентации, и изменение экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора в гравидарном эндометрии может приводить к особенностям дифференцировки трофобластов и развитии беременности независимо от способа ее наступления.
Цель — изучение экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора в абортивном материале при неразвивающейся беременности после ЭКО.
Материалы и методы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования с оценкой экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора проведены на 77 образцах гравидарного эндометрия у пациенток с неразвивающейся беременностью на сроке 5–8 нед., наступившей после методов ЭКО, и 15 образцах абортивного материала прогрессирующей беременности на аналогичных сроках.
Результаты. В железах гравидарного эндометрия контрольной группы выявлено достоверное снижение экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора по сравнению с основными группами, независимо от вариантов гравидарной трансформации эндометрия. Самая высокая экспрессия маркера в железах и строме гравидарного эндометрия выявлена в группе с неполноценной гравидарной трансформацией стромы с железами секреторного и пролиферативного типа.
Выводы. Высокая экспрессия апоптоз-индуцирующего фактора при полноценной и неполноценной гравидарной трансформации эндометрия в абортивном материале после ЭКО свидетельствует о патологической активации апоптоза. Заключение: у пациенток с бесплодием, эндометриальной дисфункцией и хроническим воспалительным процессом в эндометрии инициация патологического апоптоза происходит еще до наступления беременности.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; ЭКО; апоптоз-индуцирующий фактор; гравидарная трансформация эндометрия.

Поступила: 12.04.2022 **Одобрена:** 23.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13347-53
Research Article

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF APOPTOSIS INDUCING FACTOR IN MISSED ABORTION AFTER IVF

© Tatiana G. Tral [1, 2], Gulruchsor Kh. Tolibova [1, 3], Igor Yu. Kogan [1]

[1] D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

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

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

For citation: Tral TG, Tolibova GKh, Kogan IYu. Immunohistochemical evaluation of apoptosis inducing factor in missed abortion after IVF. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):47-53. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13347-53

BACKGROUND: Apoptosis is involved both in the cyclic transformation and the functional activity of the endometrium during the menstrual cycle. Upon the onset of pregnancy, apoptosis is an important component of the placentation process. Moreover, changes in the apoptosis-inducing factor expression in the gravidar endometrium may lead to peculiarity both of trophoblast differentiation and the gestation course, regardless of the conception method.

AIM: to study the expression of apoptosis-inducing factor in abortive material in non-developing pregnancy after IVF.

MATERIALS AND METHODS: Histological and immunohistochemical analysis of the apoptosis-inducing factor expression were performed in 77 gravidar endometrium samples in patients with IVF pregnancy loss at 5–8 weeks and in 15 aborted materials that were received after abortion at similar week progression of pregnancy.

RESULTS: Significant decrease in the expression apoptosis-inducing factor in gravidar endometrium of the control group was revealed in comparison with the same parameter of the main group regardless of gravidar endometrium transformation variation. The highest expression apoptosis-inducing factor was detected in the main group gravidar endometrium that consists secretive and proliferative glands and incomplete gravidar transformation of the stroma.

CONCLUSIONS: High apoptosis-inducing factor expression both in the complete and incomplete gravidar transformation of the endometrium in aborted material after IVF pregnancy loss indicates the pathological apoptosis activation. Thus, the pathological apoptosis initiation occurs even before pregnancy onset in patients with infertility, endometrial dysfunction and chronic inflammatory process in the endometrium.

Keywords: missed abortion; infertility; IVF; apoptosis inducing factor; decidual transformation of endometrium.

Received: 12.04.2022 **Revised:** 23.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что апоптоз играет важную роль в циклической трансформации эндометрия в течение менструального цикла и функциональной активности эндометрия, являясь строго контролируемым генетически детерминированным процессом, а нарушение баланса пролиферации — апоптоза — лежит в основе неопластической трансформации ткани.

Экспериментальные и клинические исследования расширили наше понимание о молекулярных механизмах апоптоза в эмбриональном процессе, установив, что апоптоз — важный компонент процесса имплантации и плацентации. Именно роль апоптоза становится решающей для имплантации бластоцисты в пределах эндометрия, поскольку трофобласт имеет крайне высокий инвазивный потенциал [8, 9, 11, 12, 14].

По литературным данным, диагностически значимым маркером для оценки апоптоза является апоптоз-индуцирующий фактор (apoptosis inducing factor, AIF). AIF — межмембранный митохондриальный белок, который участвует в метаболизме митохондрий и окислительно-восстановительном контроле. Экспрессия AIF была выявлена в ткани плаценты с высоким уровнем экспрессии в ворсинчатом трофобласте и с невысокой экспрессией AIF в ядрах клеток. Некоторые авторы предположили, что ядерная транслокация AIF может приводить к апоптотическим особенностям, связанным с дифференцировкой трофобластов, а также может быть обязательным условием для продолжения дифференцировки клеток [15]. Кроме дифференцировки трофобласта, апоптоз играет одну из ключевых ролей в патогенезе задержки внутриутробного развития плода [16].

Несмотря на закономерную роль апоптоза при неразвивающейся беременности, ряд вопросов остается открытым. При нормальном кариотипе ворсин хориона, отсутствии инфекционного или эндокринного фактора в этиологии неразвивающейся беременности активация патологического апоптоза первична? Или нарушение секреторной трансформации эндометрия на фоне дисбаланса рецепторного профиля эндометрия при эндометриальной дисфункции и хроническом воспалении служит инициатором патологической активации апоптоза? Известно, что патология эндометрия, а именно эндометриальная дисфункция, играет значимую роль в патологии имплантации и плацентации и, как следствие, приводит к гибели эмбриона [2, 3, 6].

Исследование AIF при неразвивающейся беременности, наступившей после ЭКО, позволит изучить его роль в генезе репродуктивных потерь I триместра, ставшими краеугольным камнем в современной медицине. Необходимо констатировать, что около 20 % репродуктивных потерь ранних сроков и 80 % этого количества приходится на неразвивающуюся беременность независимо от способов ее наступления и не имеет тенденции к снижению, что приобретает не только медицинское, но социальное значение [1, 4, 5, 17].

Цель исследования — изучение экспрессии AIF при неразвивающейся беременности после ЭКО в зависимости от вариантов гравидарной трансформации эндометрия.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проведено на 77 образцах абортивного материала при неразвивающейся беременности 5–8 нед. эмбриогистологического срока после ЭКО и 15 образцах абортивного материала прогрессирующей беременности на аналогичных сроках. Группы абортивного материала после ЭКО были сформированы по разработанным Т.Г. Траль и соавт. [7] вариантам гравидарной трансформации эндометрия: I группа — полноценная гравидарная трансформация стромы и желез эндометрия ($n = 20$); II группа — полноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа ($n = 15$); III группа — неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа ($n = 15$); IV группа — неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами пролиферативного типа ($n = 15$); V группа — неполноценная секреторная трансформация с железами секреторного и пролиферативного типа ($n = 12$). Контрольная группа — $n = 15$.

Гистологическое исследование

Операционный материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине (pH 7,2), после стандартной гистологической проводки в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica, Германия) заливали в парафин на приборе модульной системы заливки TES99 (Medite, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия) и окрашивали их гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия). Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении ×100, ×400.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с одноэтапным протоколом демаскировки

антигена. В качестве системы визуализации использовали abcam Mouse and Rabbit Specific HRP Plus (ABC) Detection IHC Kit (Ready To Use) [ab93697] (Abcam, Великобритания). Иммуногистохимический метод исследования включал качественную и количественную оценку экспрессии AIF с использованием первичных моноклональных кроличьих антител к рецепторам Anti-AIF(E 20)[клонab 32516–100] в стандартном разведении (1 : 200) производства Abcam (Великобритания). Визуализацию экспрессии данного маркера проводили на микроскопе Olympus BX46 и программном обеспечении CellSens 47 Entry. Экспрессию изучаемого маркера рассчитывали с помощью программы ВидеоТест-Морфология 5.2 (Россия).

Статистическое исследование

Статистический материал обрабатывали в программе SPSS v.23.0. Параметры распределения в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде среднего (95 % доверительный интервал) — *M* (95 % ДИ). Для определения статистически значимых различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом 95 % доверительного интервала. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия AIF верифицирована в железах и стромальном компоненте гравидарного эндометрия. В железах гравидарного эндометрия контрольной группы выявлено достоверное снижение экспрессии по сравнению с основными группами, независимо от вариантов гравидарной трансформации эндометрия (табл. 1).

Следует отметить, что в I группе при полноценной гравидарной трансформации желез и стромы эндометрия после ЭКО верифицировано достоверное снижение экспрессии по сравнению со II группой при полноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа ($p < 0,001$), с IV группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами пролиферативного типа ($p < 0,001$) и с V группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного и пролиферативного типа ($p < 0,001$). При оценке экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора в строме компактного слоя эндометрия также выявлена достоверно низкая экспрессия в контрольной группе по сравнению со всеми основными группами (табл. 2). Результат согласуется с работой других авторов, где была показана достоверно высокая экспрессия апоптоза в железах эндометрия и незначительная экспрессия в стромальных клетках при нарушении его секреторной трансформации, а также снижении пролиферативной активности эндометрия [13].

Таблица 1 / Table 1

Экспрессия апоптоз-индуцирующего фактора в железах гравидарного эндометрия
AIF expression in glands of decidualized endometrium

Группа / Group	Среднее значение / Average meaning	95 % доверительный интервал для среднего значения / 95 % confidence interval formean		*F*-statistic	*p*-value
		нижняя граница / lowerbound	верхняя граница / upperbound		
Контрольная группа / Control group ($n = 15$)	4,08	3,42	4,75	26,72	$p_{к–1} < 0,001$ $p_{к–2} < 0,001$ $p_{к–3} < 0,0001$ $p_{к–4} < 0,001$ $p_{к–5} < 0,0001$ $p_{1–2} < 0,001$ $p_{1–3} = 1,000$ $p_{1–4} < 0,001$ $p_{1–5} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,001$ $p_{2–4} = 1,000$ $p_{2–5} = 1,000$ $p_{3–4} = 0,013$ $p_{3–5} = 0,417$ $p_{4–5} = 1,000$
I группа / Group I ($n = 20$)	9,76	8,75	10,77		
II группа / Group II ($n = 15$)	15,02	13,15	16,88		
III группа / Group III ($n = 15$)	10,88	9,36	12,40		
IV группа / Group IV ($n = 15$)	16,99	14,13	19,80		
V группа / Group V ($n = 12$)	16,25	14,69	17,81		

Таблица 2 / Table 2

Экспрессия апоптоз-индуцирующего фактора в строме гравидарного эндометрия
AIF expression in stroma of decidualized endometrium

Группа / Group	Среднее значение / Average meaning	95 % доверительный интервал для среднего значения / 95 % confidence interval formean		*F*-statistic	*p*-value
		нижняя граница / lowerbound	верхняя граница / upperbound		
Контрольная группа / Control group (n = 15)	5,01	4,32	5,70	32,96	$p_{к-1} < 0{,}0001$ $p_{к-2} = 0{,}170$ $p_{к-3} = 0{,}003$ $p_{к-4} < 0{,}0001$ $p_{к-5} < 0{,}0001$ $p_{1-2} < 0{,}0001$ $p_{1-3} = 0{,}092$ $p_{1-4} = 1{,}000$ $p_{1-5} < 0{,}001$ $p_{2-3} < 1{,}000$ $p_{2-4} = 0{,}035$ $p_{2-5} < 0{,}0001$ $p_{3-4} < 0{,}035$ $p_{3-5} < 0{,}001$ $p_{4-5} = 0{,}044$
I группа / Group I (n = 20)	15,63	14,19	17,08		
II группа / Group II (n = 15)	8,97	7,62	10,33		
III группа / Group III (n = 15)	11,25	9,33	13,15		
IV группа / Group IV (n = 15)	16,56	14,70	18,42		
V группа / Group V (n = 12)	21,53	19,32	23,73		

Исследования маркера в строме гравидарного эндометрия показали, что в I группе при полноценной гравидарной трансформации эндометрия верифицирована достоверно низкая экспрессия по сравнению со II группой при полноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа ($p < 0{,}001$). При сравнении с III группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа и IV группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами пролиферативного типа статистически значимых различий не выявлено. Следует отметить, что максимальная экспрессия данного маркера верифицирована в V группе при неполноценной гравидарной трансформации с железами секреторного и пролиферативного типа и была достоверно выше по сравнению с I группой ($p < 0{,}001$), II группой ($p < 0{,}0001$) и III группой ($p < 0{,}001$). По данным исследователей, у пациенток с привычным выкидышем экспрессия AIF в децидуальных клетках была значительно выше, по сравнению с другими группами, а в эндометрии экспрессия AIF была выше в секреторной фазе цикла по сравнению с пролиферативной [18].

Известно, что инициация апоптоза и нарушение секреторной трансформации эндометрия происходит в результате гипоксии, вследствие хронического воспалительного процесса в эндометрии [10]. Полученные результаты свидетельствуют, что у пациенток с неразвивающейся беременностью после методов ЭКО на фоне эндометриальной дисфункции вследствие хронического эндометрита формируется нарушение секреторной трансформации, децидуализации и неполноценной плацентации, которые, вероятно, служат причиной активации апоптоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексное морфологическое исследование экспрессии AIF в абортивном материале при разных вариантах гравидарной трансформации эндометрия (полноценной и неполноценной) выявило достоверно высокую экспрессию по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об активации данного процесса у пациенток с исходной патологией эндометрия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В., и др. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т 62, № 3. С. 83–87. DOI: 10.17816/JOWD62383-87
2. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., и др. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом // Архив патологии. 2017. Т. 79, № 6. С. 22–29. DOI: 10.17116/patol201779622-29
3. Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А., Малышкина А.И. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита // Российский медикобиологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2017. Т. 25, № 4. С. 612–620. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20174612-620
4. Неразвивающаяся беременность / под ред. В.Е. Радзинского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 176 с.
5. Тапильская Н.И., Коган И.Ю., Гзгзян А.М. Ведение беременности ранних сроков, наступившей в результате протоколов ВРТ. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 144 с.
6. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2016.
7. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после экстракорпорального оплодотворения // Клиническая и экспериментальная морфология. 2021. Т. 10, № S4. С. 42–51. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51
8. Bakri N.M., Ibrahim S.F., Osman N.A., et al. Embryo apoptosis identification: Oocyte grade or cleavage stage? // Saudi J Biol Sci. 2016. Vol. 23, No. 1S. P. 50–55. DOI: 10.1016/j.sjbs.2015.10.023
9. Betts D.H., King W.A. Genetic regulation of embryo death and senescence // Theriogenology. 2001. Vol. 55, No. 1. P. 171–191. DOI: 10.1016/s0093-691x(00)00453-2
10. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // Am J Reprod Immunol. 2013. Vol. 69, No. 5. P. 509–517. DOI: 10.1111/aji.12076
11. El Hajj N., Haaf T. Epigenetic disturbances in *in vitro* cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction // FertilSteril. 2013. Vol. 99, No. 3. P. 632–641. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.044
12. Makri D., Efstathiou P., Michailidou E., Maalouf W.E. Apoptosis triggers the release of microRNA miR-294 in spent culture media of blastocysts // J Assist Reprod Genet. 2020. Vol. 37. P. 1685–1694. DOI: 10.1007/s10815-020-01796-5
13. Meresman G.F., Olivares C., Vighi S., et al. Apoptosis is increased and cell proliferation is decreased in out-of-phase endometria from infertile and recurrent abortion patients // Reprod Biol Endocrinol. 2010. Vol. 8. ID126. DOI: 10.1186/1477-7827-8-126
14. Ramos-Ibeas P., Gimeno I., Cañón-Beltrán K., et al. Senescence and Apoptosis During *in vitro* Embryo Development in a Bovine Model // Front Cell Dev Biol. 2020. Vol. 8. ID619902. DOI: 10.3389/fcell.2020.619902
15. Riddell M.R., Winkler-Lowen B., Guilbert L.J. The contribution of apoptosis-inducing factor (AIF) to villous trophoblast differentiation // Placenta. 2012. Vol. 33, No. 2. P. 88–93. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.11.008
16. Smith S.C., Baker P.N., Symonds E.M. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction // Am J Obstet Gynecol. 1997. Vol. 177, No. 6. P. 1395–1401. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70081-4
17. Tseng Y.-F., Cheng H.-R., Chen Y.-P., et al. Grief reactions of couples to perinatal loss: A one-year prospective follow-up // J Clin Nurs. 2017. Vol. 26, No. 23–24. P. 5133–5142. DOI: 10.1111/jocn.14059
18. Li Y.-H., Wang H.-L., Zhang Y.-I. Expression of AIF-1 and RANTES in Unexplained Spontaneous Abortion and Possible Association with Alloimmune Abortion // Journal of Reproduction and Contraception. 2007. Vol. 18, No. 4. P. 261–270. DOI: 10.1016/S1001-7844(07)60032-7

REFERENCES

1. Tral TG, Tolibova GH, Serdyukov SV, et al. Morphofunctional assessment of the causes of frozen pregnancy in the first trimester. *Journal of Obstetrics and women's Diseases*. 2013;62(3):83-87. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD62383-87
2. Mikhaleva LM, Boltovskaya MN, Mikhalev SA, et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkhiv patologii*. 2017;79(6):22–29. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol201779622-29
3. Peretiatko LP, Fateeva NV, Kuznetsov RA, Malyshkina AI. Vascularization of chorion villi in the first

trimester of gestation with physiological course and in recurrent miscarriage with underlying chronic endometritis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(4):612–620. (In Russ.) DOI: 10.23888/PAVLOVJ20174612-620
4. Radzinskii VE, editor. *Nerazvivayushchayasya beremennost'*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2019. 176 p. (In Russ.)
5. Tapil'skaya NI, Kogan IYu, Gzgzyan AM. *Vedenie beremennosti rannikh srokov, nastupivshei v rezul'tate protokolov VRT. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2020. 144 p. (In Russ.)
6. Tolibova GKh, Tral TG, Kleshchev MA. *Ehndometrial'naya disfunktsiya: algoritm gistologicheskogo i immunogistokhimicheskogo issledovaniya. Uchebnoe posobie dlya vrachei*. Saint Petersburg, 2016. (In Russ.)
7. Tral TG, Tolibova GKh. Morphological variants of decidual endometrial transformation in missed abortion after in vitro fertilization. *Clinical and Experimental Morphology*. 2021;10(S4):42–51. (In Russ.) DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51
8. Bakri NM, Ibrahim SF, Osman NA, et al. Embryo apoptosis identification: Oocyte grade or cleavage stage? *Saudi J Biol Sci*. 2016;23(1S):50–55. DOI: 10.1016/j.sjbs.2015.10.023
9. Betts DH, King WA. Genetic regulation of embryo death and senescence. *Theriogenology*. 2001;55(1): 171–191. DOI: 10.1016/s0093-691x(00)00453-2
10. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(5):509–517. DOI: 10.1111/aji.12076
11. El Hajj N, Haaf T. Epigenetic disturbances in *in vitro* cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction. *FertilSteril*. 2013;99(3): 632–641. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.044
12. Makri D, Efstathiou P, Michailidou E, Maalouf WE. Apoptosis triggers the release of microRNA miR-294 in spent culture media of blastocysts. *J Assist Reprod Genet*. 2020; 37:1685–1694. DOI: 10.1007/s10815-020-01796-5
13. Meresman GF, Olivares C, Vighi S, et al. Apoptosis is increased and cell proliferation is decreased in out-of-phase endometria from infertile and recurrent abortion patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:126. DOI: 10.1186/1477-7827-8-126
14. Ramos-Ibeas P, Gimeno I, Cañón-Beltrán K, et al. Senescence and Apoptosis During *in vitro* Embryo Development in a Bovine Model. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:619902. DOI: 10.3389/fcell.2020.619902
15. Riddell MR, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. The contribution of apoptosis-inducing factor (AIF) to villous trophoblast differentiation. *Placenta*. 2012;33(2):88–93. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.11.008
16. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(6):1395–1401. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70081-4
17. Tseng Y-F, Cheng H-R, Chen Y-P, et al. Grief reactions of couples to perinatal loss: A one-year prospective follow-up. *J Clin Nurs*. 2017;26(23–24):5133–5142. DOI: 10.1111/jocn.14059
18. Li Y-H, Wang H-L, Zhang Y-I. Expression of AIF-1 and RANTES in Unexplained Spontaneous Abortion and Possible Association with Alloimmune Abortion. *Journal of Reproduction and Contraception*. 2007;18(4): 261–270. DOI: 10.1016/S1001-7844(07)60032-7

◆ Информация об авторах

**Татьяна Георгиевна Траль* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патоморфологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом патоморфологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, директор. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ikogan@mail.ru

◆ Information about the authors

**Tatiana G. Tral* — MD, PhD, Senior researcher, Pathomorphology Department. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

Gulruchsor Kh. Tolibova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Leading Scientist, Head of the Pathomorphology Department. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru

Igor Yu. Kogan — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Director. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ikogan@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

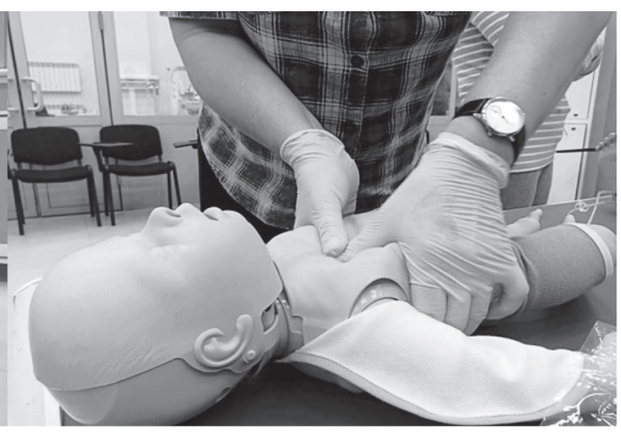
СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.





Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

ЛЕКЦИЯ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13355-64
Научная статья

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© Т.В. Брус, В.А. Евграфов

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

Для цитирования: Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 55–64. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13355-64

Печень — уникальный и сложно функционирующий орган, являющийся центральным в метаболизме белков, углеводов, жиров и играющий важную роль в пищеварении, кроветворении, гемокоагуляции, процессах детоксикации. Патология печени сложна и многообразна, нередко сопутствует патологии других органов. С заболеваниями печени часто сталкиваются врачи разных специальностей, и для клинициста знание патологии этого органа имеет существенное значение. В настоящее время наблюдается неуклонный рост числа пациентов с заболеваниями печени, в основном это люди трудоспособного возраста. Развитие острой и хронической печеночной патологии в подавляющем большинстве случаев сопровождается возникновением различных осложнений, вплоть до появления печеночной недостаточности.

Лекция содержит современные сведения об этиологии и патогенезе печеночной патологии. Патологические процессы в печени рассмотрены с учетом сложности ее структурно-функциональной организации. Описаны основные симптомы и синдромы патологии печени, дана их патофизиологическая оценка. Приведены современные классификации желтух, гепатитов, печеночной недостаточности.

Ключевые слова: печень; печеночная недостаточность; портальная гипертензия; асцит; желтуха.

Поступила: 11.04.2022 **Одобрена:** 23.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13355-64
Research Article

PATHOPHYSIOLOGY OF HEPATIC INSUFFICIENCY

© Tatiana V. Brus, Vladimir A. Evgrafov

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

For citation: Brus TV, Evgrafov VA. Pathophysiology of hepatic insufficiency. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):55-64. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13355-64

The liver is a unique and complex functioning organ, which is central in the metabolism of proteins, carbohydrates, fats and plays an important role in digestion, hematopoiesis, hemocoagulation, and detoxification processes. The pathology of the liver is complex and diverse, often accompanied by the pathology of other organs. Liver diseases are often encountered by doctors of various specialties, and for the clinician, knowledge of this pathology of this organ is essential. Currently, there is a steady increase in the number of patients with liver diseases, mostly people of working age. The development of acute and chronic liver pathology in the vast majority of cases is accompanied by the occurrence of various complications, up to the appearance of liver failure.

The lecture contains up-to-date information about the etiology and pathogenesis of hepatic pathology. Pathological processes in the liver are considered taking into account the complexity of its structural and functional organization. The main symptoms and syndromes of liver pathology are described, their pathophysiological assessment is given. Modern classifications of jaundice, hepatitis, liver failurea regiven.

Keywords: liver; liver failure; portal hypertension; ascites; icterus.

Received: 11.04.2022 **Revised:** 23.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Печень — непарный орган брюшной полости, представляющий центральный орган химического гомеостаза организма человека [1, 3, 6]. Печень выполняет разнообразные метаболические, синтетические, депонирующие, экскреторные и эндокринные функции. Вот неполный список задач (их около 300), выполняемых печенью:

1) метаболическая — обмен углеводов, жиров, белков;
2) внешнесекреторная — секреция желчи, желчных кислот, продуктов пигментного обмена;
3) экскреторная — выведение билирубина, лекарств, токсинов;
4) синтетическая — синтез альбуминов, факторов свертывания и т. д.;
5) аккумулятивная — запасание витаминами, гликогеном т. д.;
6) антитоксическая — обезвреживание токсинов, аммиака.

Печеночная недостаточность — состояние, характеризующееся стойким снижением или полным выпадением одной, нескольких или всех функций печени, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

ЭТИОЛОГИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Биологические факторы: вирусы (гепатитов A–G, TT, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирус, простого герпеса и др.); бактерии (возбудители туберкулеза, сифилиса); простейшие (лямблии, амебы); грибы, актиномицеты; гельминты.

Вирус гепатита А. РНК-содержащий вирус семейства пикорнавирусов. Инкубационный период до 30 сут. Механизм передачи: фекально-оральный. Источник инфекции: вода, сырые продукты. Клинические проявления: гепатомегалия, боль в правом подреберье, желтуха, синдром цитолиза. Полное выздоровление в 99 % случаев.

Функции печени и формы патологии, развивающиеся при их нарушении

Расстройства обмена белков	
Нарушение синтеза альбуминов	Развитие отеков и формирование асцита
Торможение синтеза белков системы гемостаза	Развитие геморрагического синдрома (кровоизлияния в ткани, кровотечения)
Снижение эффективности дезаминирования аминокислот	Увеличение содержания аминокислот в крови и моче
Подавление синтеза мочевины	Повышение концентрации аммиака в крови
Расстройства обмена липидов	
Нарушение обмена липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности	Жировой гепатоз
Повышение в плазме крови уровня холестерина	Атеросклероз
Расстройства обмена углеводов	
Подавление гликогенеза, снижение эффективности гликогенолиза	Гипогликемия натощак, энергодефицит
Нарушения образования глюкозы	Гипергликемия после приема пищи
Нарушения обмена витаминов	
Нарушение всасывания витамина А	Нарушение зрения
Снижение трансформации провитамина в витамин D	Рахит, остеопороз
Торможение образования коферментов из витаминов E, K	Миастения, коагулопатии
Нарушения обмена минеральных веществ	
Нарушение депонирования железа, меди, хрома	Анемии, метаболические расстройства
Нарушения обмена гормонов	
Снижение инактивации половых гормонов, альдостерона, ренина	Эндокринопатии, системные отеки, артериальная гипертензия
Нарушение дезинтоксикационной функции	
Подавление конъюгации непрямого билирубина	Желтуха, повышение токсичного прямого билирубина
Снижение активности орнитинового цикла	Накопление остаточного азота и токсичного аммиака
Уменьшение активности ферментов-дегидрогеназ	Интоксикационный синдром, энцефалопатия
Нарушение пищеварения	
Снижение выработки желчи	Мальабсорбция, стеаторея. Авитаминозы, энергодефицит

Вирус гепатита B. ДНК-содержащий вирус из семейства гепаднавирусов. Содержит поверхностный HBs-антиген (необходим также для репродукции вируса гепатита D), ядерные HBcor-антиген, HBe-антиген. Инкубационный период до 90 сут. Механизм передачи: парентеральный, половой, вертикальный. Клиника: желтуха — в 35 % случаев + биохимическая картина (цитолиз + холестаз + воспаление печени + нарушение синтетической функции). Эффективная профилактика — вакцинация.

Вирус гепатита C. РНК-содержащий вирус семейства флавирусов. Очень изменчивый геном. Инкубационный период: 7–10 нед. Механизм передачи: парентеральный, редко — половой и вертикальный. Клиническая картина: хронический цитолиз + холестаз + воспаление печени. Вакцины нет, но есть эффективное лечение.

Вирус гепатита D. Обычная коинфекция с вирусом гепатита B (HDV) и вирусом иммунодефицита B (HBV), инфицирование носителей HBV. Течение очень тяжелое, частые летальные исходы.

Вирус гепатита E. Наибольшая распространенность инфекции — в Индии. Фекально-оральный путь передачи (как у гепатита A). Течение нетяжелое.

Аутоиммунный гепатит. Распространенность составляет около 20 % всех случаев хронического гепатита. Обычно развивается у женщин молодого и среднего возраста. В острой форме наблюдается редко. На 50 % ассоциирован с аутоиммунными заболеваниями. Диагноз устанавливается по данным анамнеза, отсутствию вирусных маркеров, наличию мезенхимально-воспалительного синдрома (IgG↑, тимоловая проба), положительным тестам на антинуклеарные (ANA), антигладкомышечные (ASMA), антимитохондриальные (AMA) антитела. Клинические проявления: слабость, повышение температуры тела, артралгии, миалгии, желтуха, + биохимическая картина (воспаление, цитолиз, холестаз, нарушение синтетической функции). При биопсии — картина гепатита с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

Химические факторы (гепатотропные яды): алкоголь (ацетальдегид), промышленные яды (четыреххлористый углерод, тяжелые металлы, хлороформ, мышьяк, фосфорорганические инсектициды), растительные яды (афлатоксин, мускарин), продукты распада тканей, продукты нарушенного метаболизма, лекарственные препараты (сульфаниламиды, биомицин, тетрациклин, цитостатики и т. д.).

Алкогольное поражение печени. Основная причина патологии печени в индустриально развитых странах. Развивается у 25 % потребителей алкоголя. Степени поражения гепатоцитов: жировой гепатоз, алкогольный гепатит, цирроз. Для развития цирроза достаточно ежедневной дозы алкоголя в 200 мл в течении 10–16 лет. Характерно значительное повышение внутриклеточных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланиламинотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы. В некоторых случаях цирроз может развиться и без существенных сдвигов печеночных тестов. При биопсии — паренхиматозная дистрофия разной степени[1] [2].

При алкогольной болезни печени повреждение гепатоцитов возникает из-за прямого цитопатического действия ацетальдегида, основного метаболита этанола. При этом образуются стабильные соединения, способные длительно сохраняться в ткани печени, несмотря на завершение метаболизма этанола (рис. 1).

Токсический гепатит. Частая причина — острая передозировка лекарств: парацетамола (в 50 % случаев), сульфаниламидов, антибиотиков, цитостатиков. Степень поражения печени непредсказуема, мало зависит от дозы токсикантов. Печень сильнее страдает при сочетанном наличии алкогольного синдрома. Возможна различная степень тяжести поражения печени: от асимптомного с умеренным цитолизом до тяжелого поражения, вплоть до печеночной комы и летального исхода. Среди возможных последствий — аутоиммунный гепатит и онкопатология печени. При биопсии — паренхиматозная и гидропическая дистрофия разной выраженности.

Алиментарные факторы: белковое, витаминное голодание, жирная пища, высокоуглеводная пища.

Неалкогольная жировая дистрофия печени. Самая распространенная форма болезней печени. Представляет собой характерные изменения гепатоцитов преимущественно с крупнокалиберным стеатозом у пациентов, не употребляющих алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени [4, 5, 8].

Повреждение гепатоцитов при нарушении функции других органов и систем: недостаточность кровообращения (гипоксия гепатоцитов); эндокринные заболевания; опухоли, аллергия; почечная недостаточность.

ПАТОГЕНЕЗ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Патогенез печеночной недостаточности при различных заболеваниях печени схож (рис. 2). В основе ее патогенеза лежит массивное повреждение

[1] Пат. 2757199. РФ № 2020139933/ 12.10.2021. Бюл. № 29. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс. Патентообладатель СПбГПМУ.

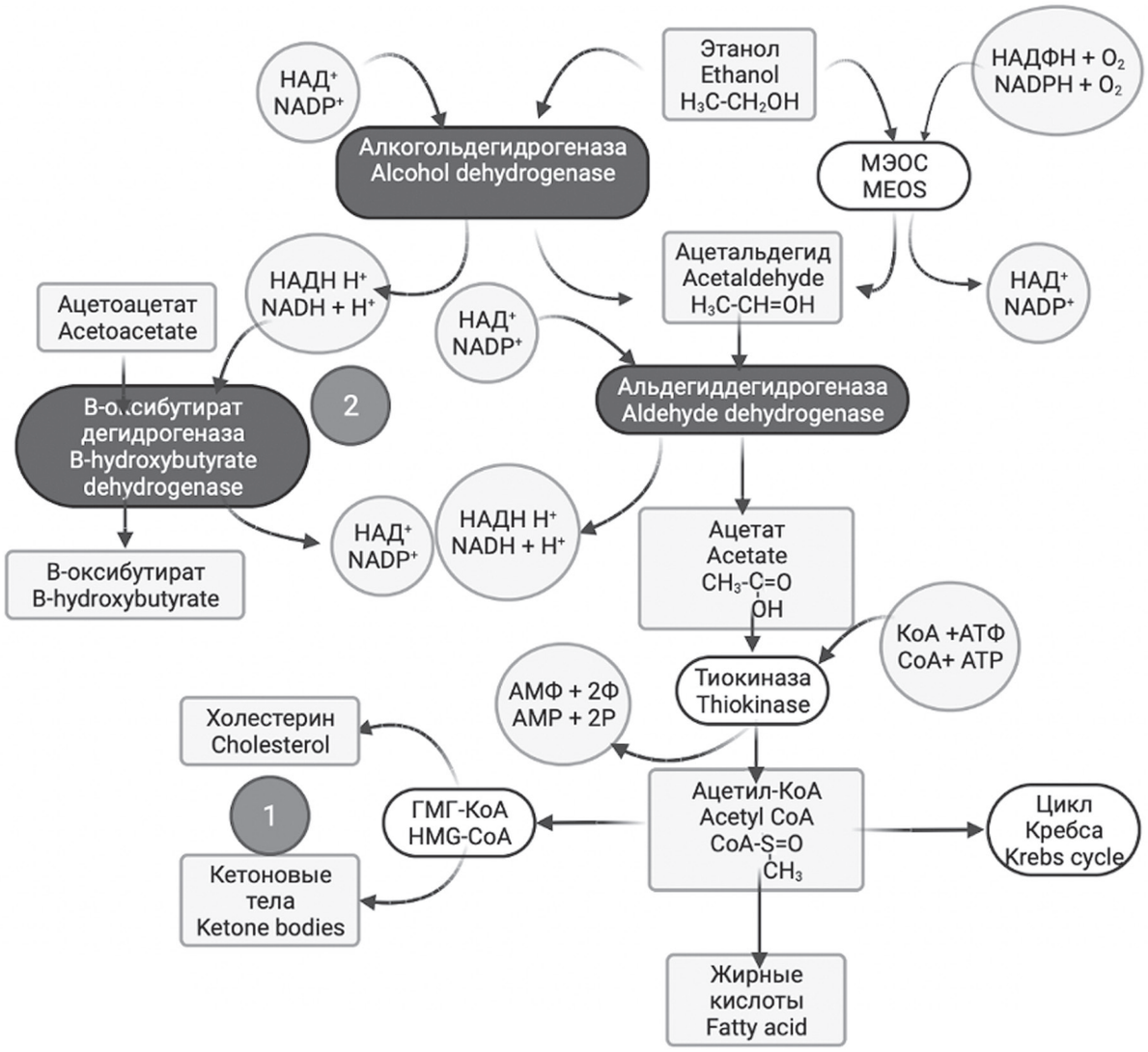


Рис. 1. Метаболизм этанола в печени. 1 — синтез эндогенного холестерола; 2 — восстановление никотинамид-аденин-динуклеатида (НАДН). МЭОС — микросомальная этанолокисляющая система, КоА — коэнзим А, ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктаза, АМФ + 2Ф — аденозинмонофосфат + 2 фосфата, АТФ — аденозинтрифосфат

Fig. 1. Ethanol metabolism in the liver. 1 — endogenous cholesterol synthesis; 2 — NADH reduction. MEOS — microsomal ethanol-oxidizing system; CoA — coenzyme A; HMG-CoA — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; AMP + 2P — adenosine monophosphate + 2 phosphate; ATP — adenosine triphosphate

гепатоцитов, в результате чего происходит угнетение функций печени с последующим нарушением деятельности практически всех органов, но в первую очередь центральной нервной системы, почек, легких, затем возникают изменения гемодинамики с нарушением тканевой перфузии, развивается метаболический ацидоз и, в конечном итоге, формируется полиорганная недостаточность [7, 9].

В зависимости от скорости развития и исходного состояния органа печеночную недостаточность разделяют на острую и хроническую.

Острая печеночная недостаточность — массивный некроз гепатоцитов при молниеносных формах острого вирусного, либо токсического гепатита, риккетсиозах, микоплазмозах и смешанных грибковых инфекциях, абсцессах печени, гнойных холангитах, сепсисе.

Хроническая печеночная недостаточность — развивается при хронических заболеваниях печени инфекционной и неинфекционной этиологии, в позднюю стадию цирроза печени, и после оперативных вмешательств по портокавальному шунтированию.

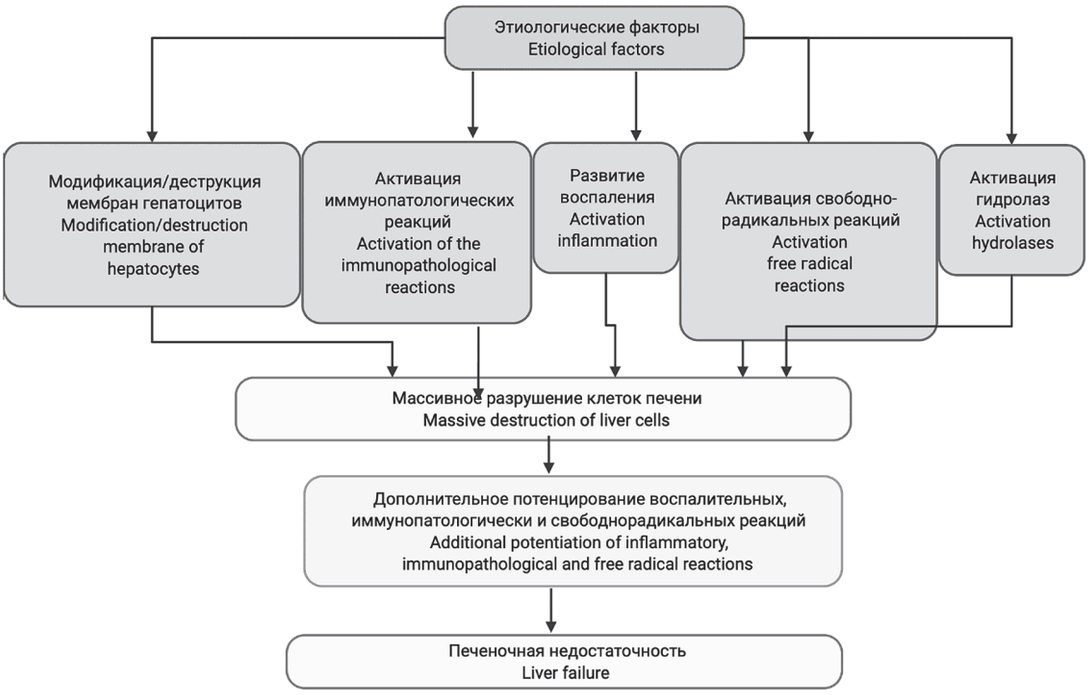


Рис. 2. Общий патогенез печеночной недостаточности
Fig. 2. General pathogenesis of liver failure

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Синдром портальной гипертензии

Повышение давления в бассейне воротной вены, вызванное нарушением кровотока различного происхождения и локализации: в портальных сосудах, печеночных венах, нижней полой вене.

Типичное следствие портальной гипертензии — формирование феномена шунтирования, в частности, между воротной веной и системой нижней полой вены вне печени (портокавальные анастомозы). Известны три основные локализации таких шунтов: кожные анастомозы в области пупка («голова медузы»), анастомозы в нижней трети пищевода и геморроидальные вены. Шунтирование крови частично или полностью выключает антитоксическую функцию печени, так как кровь с большим количеством токсических веществ, поступающих из кишечника по воротной вене, минует паренхиму печени и попадает в общий ток. Результатом этого становится тяжелая интоксикация организма [14].

Интоксикационный синдром

Ослабление антитоксической функции печени выражается в нарушении обезвреживания не только непрямого билирубина и аммиака, но и таких токсических продуктов, как ароматические углеводороды, нитробензол, индол, скатол, фенол, путресцин, кадаверин, поступающих от кишечника по портальной системе, а также многих лекарств (сульфаниламидов, сердечных гликозидов и др.). Это вызывает необходимость осторожного подбора индивидуальных доз лекарств таким пациентам.

В ряде случаев нарушения метаболических процессов в печени сопровождаются появлением эндогенных канцерогенов: метаболитов триптофана, тирозина, нитрозаминов, нитрозометилмочевины и др. [10, 11].

Ослабление функции печеночных макрофагов (клеток Купфера) приводит к ослаблению барьерной функции: в кровь попадают необезвреженные микробы и их токсины, антигены и иммунные комплексы, что влечет за собой снижение устойчивости к инфекции, развитие аллергических и иммунных заболеваний. В тяжелом случае может развиваться картина токсемии (с лейкоцитозом, лихорадкой, гемолизом эритроцитов, эрозиями кишечника, почечной недостаточностью и т. п.), а при возникновении портокавального шунтирования — тяжелый токсический шок [13].

Синдром печеночной энцефалопатии и печеночная кома

Печеночная кома — наиболее тяжелое проявление функциональной недостаточности печени, характеризующееся токсическим поражением центральной нервной системы с глубокими нервно-психическими нарушениями, судорогами, нарушением сознания и расстройством жизнедеятельности организма [12].

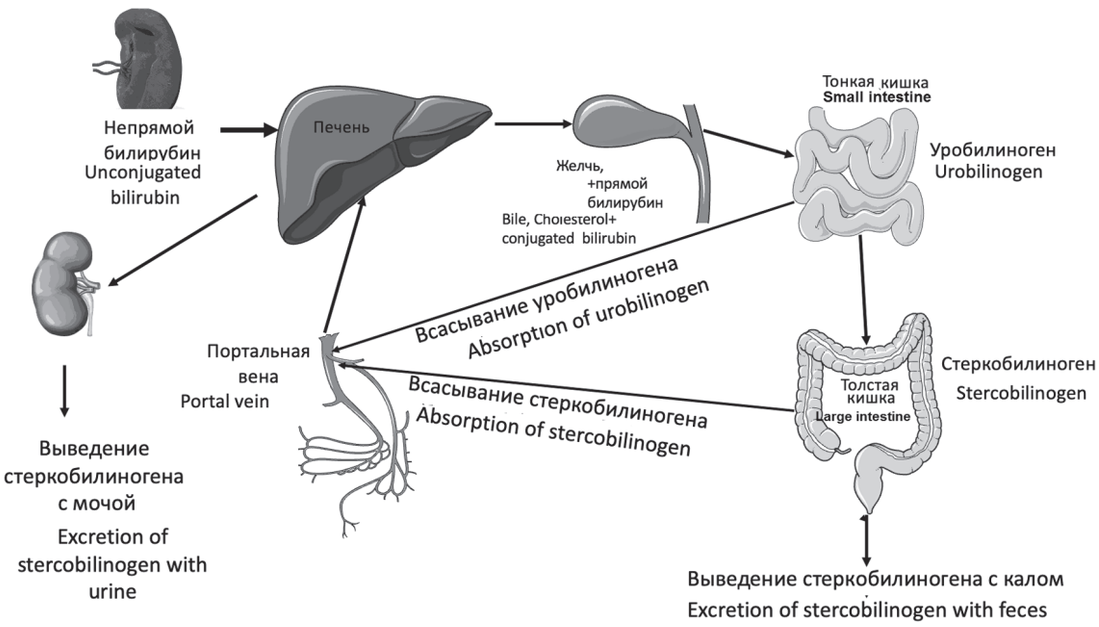


Рис. 3. Метаболизм билирубина в организме
Fig. 3. Metabolism of bilirubin

Шунтовая кома («обходная») — интоксикация организма продуктами метаболизма и экзогенными веществами как результат их попадания в общий кровоток.

Паренхиматозная кома — интоксикация организма связана с повреждением и гибелью значительной массы печени, а также утрата дезинтоксикационной функции. Кома проявляется нарушением психики, сознания, кровообращения, дыхания, судорогами, гипоксическим и геморрагическим синдромом, печеночной желтухой, гипогликемией, гипопротеинемией, нарушением водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

Развитие *энцефалопатии* объясняется появлением в крови большого количества веществ — церебротоксинов, к которым относят:

- аммиак, выключающий α-кетоглютаровую кислоту из цикла Кребса, что сопровождается энергодефицитом;
- белковые метаболиты — фенол, индол, скатол, амины и др.;
- жирные кислоты — масляная, капроновая, валериановая, повреждающие липидные компоненты клеточных мембран, нарушающие передачу возбуждений в ганглиях;
- ложные нейромедиаторы — октопамин и β-фенилэтиламин, нарушающие синаптическую передачу путем вытеснения из синапсов норадреналина и допамина.

Печеночные отеки, асцит

Асцит — накопление жидкости в брюшной полости. Наиболее часто встречается при циррозе печени.

Факторы, способствующие развитию печеночных отеков:

1. Портальная гипертензия, при которой повышается гидростатическое давление во всех венозных сосудах печени (гидродинамический фактор).
2. Понижение онкотического давления плазмы вследствие понижения синтеза альбуминов в печени (онкотический фактор).
3. Усиление лимфообразования вследствие блокады венозного оттока с развитием динамической лимфатической недостаточности и просачиванием лимфы через стенку лимфатических сосудов (лимфогенный фактор).
4. Гиперальдостеронизм, обусловленный активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие ухудшения почечного кровотока, а также понижением инактивации альдостерона в печени (эндокринный фактор).

Желтуха. Симптом, характеризующийся появлением желтой окраски кожи, склер и слизистых оболочек в результате отложения желчных пигментов при их увеличении в крови более 30–35 мкмоль/л.

На рис. 3 представлены основные метаболические этапы превращения билирубина. Исходя из них, истинная желтуха может развиться в результате трех основных причин:

1. Гемолитическая (надпеченочная) — возникает в связи с чрезмерным разрушением эритроцитов (гемолизом) и повышенным образованием непрямого билирубина в плазме крови. В результате этого в печени образуется больше прямого билирубина, а в кишечнике соответственно больше уробилиногена и стеркобилиногена. Кал становится гиперхоличным (из-за повышенного содержания в нем стеркобилина). Печень не может извлекать из оттекающей от кишечника крови весь уробилиноген и он попадает в общий кровоток и выделяется с мочой (рис. 3).

2. Паренхиматозная (печеночная) — связана с одной из трех причин: нарушением захвата из крови непрямого билирубина на уровне базолатеральной мембраны гепатоцита, конъюгации и метаболизма прямого билирубина и его транспорта в цитозоль гепатоцита, экскреции прямого билирубина через билиарную мембрану гепатоцита в желчные канальцы.

Паренхиматозная желтуха развивается вследствие повреждения самой печени и может проявляться синдромами цитолиза (повышение в крови уровня АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы 4, лактатдегидрогеназы 5, гамма-глутамитранспептидазы), холестаза (повышение уровня 5-нуклеотидазы, щелочной фосфатазы), ахолии и холемии. Воспалительная или дегенеративная деструкция печеночных клеток, кровеносных сосудов, желчных протоков и капилляров сопровождается попаданием в кровь печеночной желчи: в крови повышается содержание общего билирубина, главным образом прямого билирубина, в меньшей степени — непрямого.

3. Механическая (подпеченочная) — возникает при нарушении оттока желчи по печеночным и внепеченочным протокам от желчных капилляров до общего выводящего протока. При наличии препятствий к выделению билирубина с желчью в кишечник желчь транспортируется обратно в кровь. Таким образом, в крови нарастают показатели непрямого билирубина, что связано с замедлением его потребления гепатоцитом. В то же время регургитация прямого билирубина из гепатоцитов или желчевыводящих путей в кровь приводит к повышению его концентрации в крови.

Наследственные энзимопатические желтухи

Синдром Жильбера (тип наследования аутосомно-доминантный) — характеризуется уменьшением в печени глюкуронилтрансферазы и ослаблением конъюгации непрямого билирубина, количество которого в крови умеренно повышается.

Синдром Криглера – Найяра (тип наследования смешанный) — характеризуется полным отсутствием глюкуронилтрансферазы, в результате чего прямой билирубин в печени не образуется совсем, а количество необезвреженного непрямого билирубина достигает 260–550 мкмоль/л, что может приводить к тяжелой энцефалопатии.

Синдром Дабина – Джонсона (тип наследования доминантный) проявляется развитием парциального холестаза без холемии (в крови повышается содержание только прямого билирубина).

Синдром ахолии. Ахолия — значительное снижение или полное прекращение поступления желчи в кишечник. Отсутствие желчи приводит: к нарушению эмульгирования и всасывания жира; нарушению всасывания жирорастворимых витаминов; снижению тонуса и перистальтики кишечника; «выпадению» бактерицидной функции желчи. Клиническими проявлениями этого синдрома являются ахоличный кал, стеаторея, синдром мальабсорбции, гиповитаминозы A, D, E, K.

Гепаторенальный синдром. Характеризуется острым канальцевым некрозом, вызванным токсическими веществами вследствие печеночной недостаточности, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие зас-

Сравнительная характеристика желтух

Показатель	Надпеченочная желтуха	Печеночная желтуха	Подпеченочная желтуха
Общий билирубин	Норма/увеличен	Увеличен	Увеличен
Непрямой билирубин	Увеличен	Норма / Увеличен	Норма
Прямой билирубин	Норма	Увеличен	Увеличен
Уробилиноген	Увеличен	Норма / Увеличен	Снижен / Отрицательный
Цвет мочи	Темный	Темный (пенистая, цвета пива)	Темный
Цвет стула	Темный	Обесцвеченный	Обесцвеченный
Щелочная фосфатаза	Норма	Норма	Увеличен
АЛТ и АСТ	Норма	Увеличен	Норма

тоя крови в портальной системе, почечной вазоконстрикцией, резким снижением скорости клубочковой фильтрации, задержкой натрия и воды.

Геморрагический синдром. Вызван нарушением синтеза факторов коагуляции при нарушении белок-синтетической функции печени, а также кровотечениями из расширенных вен пищевода, желудка, геморроидальных узлов.

Эндокринопатии. Выявляются вследствие нарушения инактивации стероидных гормонов и паратгормона и снижения уровня транспортных белков. Наиболее часто встречаются:

- гиперальдостеронизм — вызывает отеки, а также гипокалиемию и экскреторных алкалоз;
- гиперэстрогенемия — у мужчин вызывает гинекомастию, атрофию яичек, импотенцию; у женщин — нарушение менструального цикла, телеангиоэктазии и ладонную эритему;
- гиперпаратгормонемия — усиливает вымывание кальция из костей;
- гиперенинемия — развивается из-за снижения объема циркулирующей крови вследствие депонирования крови в воротной вене, усиливает отеки и артериальную гипертензию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени различного генеза // Children's Medicine of North-West. 2021. Т. 9, № 1. С. 66–67.
2. Брус Т.В., Васильев А.Г., Пюрвеев С.С., и др. Биомоделирование жировой дистрофии печени различного генеза // OpenBio: сборник VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов. Наукоград Кольцово, 2021. С. 170–171.
3. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Забежинский М.М., Васильева А.В. Особенности моделирования заболеваний печени различной этиологии // Forcipe. 2021. Т. 4, № 3. С. 162–163.
4. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В., и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 3. С. 21–26.
5. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 132–141. DOI: 10.17816/PED74132-141
6. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Санкт-Петербург: Фолиант, 2014. 344 с.
7. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Бабичев А.В., и др. Нарушения микроциркуляции, тромбоз, воспаление. Санкт-Петербург: Издательство Санкт-Петербургского педиатрического университета, 2019. 28 с.
8. Савченко Я.В., Сергиевская З.А., Лопатиева С.О. Неалкогольная жировая дегенерация печени у людей различных возрастных групп: современный взгляд на проблему // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № 1. С. 11–21.
9. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. Санкт-Петербург: Медкнига «ЭЛБИ», 2003. 216 с.
10. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни в 10 томах. Т. 7: Болезни органов пищеварения / под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа, и др. Москва: Медицина, 1996. 720 с.
11. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения. Санкт-Петербург: Невский диалект, 1997. 224 с.
12. Åberg F., Puukka P., Salomaa V., et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts // Hepatology. 2020. Vol. 71, No. 3. P. 835–848. DOI: 10.1002/hep.30864
13. Chang Y., Cho Y.K., Kim Y., et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study // Hepatology. 2019. Vol. 69, No. 1. P. 64–75. DOI: 10.1002/hep.30170
14. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases // Transl Gastroenterol Hepatol. 2020. Vol. 5. P. 161–166. DOI: 10.21037/tgh.2019.09.08

REFERENCES

1. Brus TV, Pyurveev SS, Kravtsova AA, Balashov LD. Sravnitel'naya kharakteristika modelei zhirovoi distrofii pecheni razlichnogo geneza. *Children's Medicine of North-West*. 2021;9(1):66–67. (In Russ.)
2. Brus TV, Vasil'ev AG, Pyurveev SS, et al. Biomodelirovanie zhirovoi distrofii pecheni razlichnogo geneza. OpenBio: *Proceeding of the VIII international scientific and practical conference of young scientists of biophysics, biotechnologists, molecular biologists and virologists*. Naukograd Kol'tsovo, 2021. P. 170–171. (In Russ.)
3. Brus TV, Pyurveev SS, Zabezhinskii MM, Vasil'eva AV. Osobennosti modelirovaniya zabolevanii pecheni razlichnoi ehtiologii. *Forcipe*. 2021;4(3):162–163. (In Russ.)
4. Brus TV, Pyurveev SS, Vasilieva AV, et al. Morphological liver changes in case of various ethiology fatty distrophy. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(3):21–26. (In Russ.)
5. Brus TV, Khaytsev NV, Kravtsova AA. Liver dysfunction in pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):132–141. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED74132-141
6. Vasil'ev AG, Khaitsev NV, Trashkov AP. *Praktikum po patofiziologii. Uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov*. Saint Petersburg: Foliant, 2014. 344 p. (In Russ.)
7. Vasil'ev AG, Khaitsev NV, Babichev AV, et al. *Narusheniya mikrotsirkulyatsii, tromboz, vospalenie*. Saint Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University Publ., 2019. 28 p. (In Russ.)
8. Savchenko YuV, Sergievskaya ZA, Lopatieva SO. Nonalcoholic fatty liver degeneration in people of different age groups: a modern view of the problem. *University therapeutic journal*. 2022;4(1):11–21. (In Russ.)
9. Stroev YuI, Churilov LP, Bel'gov AYu, Chernova LA. *Ozhirenie u podrostkov*. Saint Petersburg: Medkniga "EHLBI", 2003. 216 p. (In Russ.)
10. Kharrison TR. Vnutrennie bolezni v 10 tomakh. Braunval'd E, Issel'bakher KDzh, Petersdorf RG, et al editors. T. 7: *Bolezni organov pishchevareniya*. Moscow: Meditsina, 1996. 720 p. (In Russ.)
11. Khenderson DM. *Patofiziologiya organov pishchevareniya*. Saint Petersburg: Nevskii dialekt, 1997. 224 p. (In Russ.)
12. Åberg F, Puukka P, Salomaa V, et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. *Hepatology*. 2020;71(3): 835–848. DOI: 10.1002/hep.30864
13. Chang Y, Cho YK, Kim Y, et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology*. 2019;69(1):64–75. DOI: 10.1002/hep.30170
14. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:161–166. DOI: 10.21037/tgh.2019.09.08

◆ Информация об авторах

**Татьяна Викторовна Брус* — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bant.90@mail.ru

Владимир Аркадьевич Евграфов — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Россия, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: psh_k@mail.ru

◆ Information about the authors

**Tatyana V. Brus* — PhD, MD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with a Class of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bant.90@mail.ru

Vladimir A. Evgrafov — PhD, MD, Associate Professor of the Department, of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: psh_k@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13365-72
Научная статья

АУТОАМПУТАЦИЯ ПРИДАТКОВ МАТКИ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕКРУТА

© Л.А. Романова, Н.Н. Рухляда, А.Н. Тайц, А.А. Малышева, К.А. Дудова

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

Для цитирования: Романова Л.А., Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Малышева А.А., Дудова К.А. Аутоампутация придатков матки вследствие перекрута // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 65–72. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13365-72

Перекрут придатков матки — это неотложное хирургическое состояние, определяемое как полное или частичное вращение яичника и/или фаллопиевой трубы вокруг своей сосудистой оси, вызывающее нарушение кровоснабжения. Постановка диагноза затруднена до операции из-за отсутствия патогномоничных признаков клинической картины и инструментальной диагностики. При перекруте яичник обычно вращается вокруг воронко-тазовой и собственной связок яичника, что вызывает сдавление сосудов, развивается ишемия и некроз, приводя к таким осложнениям, как тромбофлебит тазовых вен, кровотечение, инфицирование, перитонит, а также кальцификация и аутоампутация. Классическая клиническая картина перекрута придатков матки — внезапное начало постоянных/периодических тазовых или абдоминальных болей от умеренных до сильных, диффузных или изолированных с одной стороны. Данное состояние может сопровождаться тошнотой, рвотой, лихорадкой, болезненным и учащенным мочеиспусканием. Наиболее точным инструментальным методом диагностики при перекруте придатков матки является цветное доплеровское ультразвуковое исследование, однако окончательный диагноз ставится только во время операции. Если яичник ишемизирован, рекомендована деторсия придатков, при некротизации выполняют аднексэктомию.

В нашем приведенном клиническом случае у пациентки 38 лет отсутствовали жалобы на момент госпитализации, но в анамнезе — постоянные сильные боли внизу живота на фоне полного благополучия. При ультразвуковом обследовании органов малого таза левый яичник не визуализируется. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза обнаружено кистозное образование в позадиматочном пространстве с геморрагическим или высокобелковым содержимым, а также отсутствие визуализации левого яичника. При лапароскопии выявлена аутоампутация левых придатков матки вследствие перекрута, наличие некротизированного образования в позадиматочном пространстве. Таким образом, лапароскопия — это единственный достоверный метод диагностики и лечения перекрута придатков матки.

Ключевые слова: аутоампутация; перекрут придатков матки; лапароскопия; отсутствие яичника; кистозное образование.

Поступила: 05.04.2022 **Одобрена:** 11.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13365-72
Research Article

AUTOAMPUTATION OF THE UTERINE ADNEXA DUE TO TORSION

© Larisa A. Romanova, Nikolay N. Rukhlyada, Anna N. Taits, Anna A. Malysheva, Kristina A. Dudova
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Romanova LA, Rukhlyada NN, Taits AN, Malysheva AA, Dudova KA. Autoamputation of the uterine adnexa due to torsion. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):65-72. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13365-72

Uterine adnexa torsion is an urgent surgical condition defined as total or partial twisting of an ovary and/or a fallopian tube on its vascular axis, causing circulatory failure. The diagnosis establishing before the operation is difficult due to absence of pathognomonic features of the clinical picture and instrumental diagnostics. In case of torsion the ovary is usually rotating around the infundibular-pelvic and uterine-ovarian ligaments, which causes vascular compression; ischemia and necrosis are progressing, leading to such complications as pelvithrombophlebitis, bleeding, infections, peritonitis, as well as calcification and autoamputation. Classical clinical picture of the uterine adnexa torsion is a sudden onset of continuous/intermittent pelvic or abdominal pain varying from moderate to severe, diffuse or isolated on one side. Pain syndrome could be of various duration, from several days to several months, and there could be such temporal episodes of pain in past history indicating prior partial torsion. This state can be accompanied by nausea, vomiting, fever, painful and frequent urination. The most precise instrumental diagnostics method in case of uterine adnexa torsion is colour Doppler ultrasonography, however, the final diagnosis is established only during the surgery. If the ovary is ischemic, adnexal detorsion is recommended, in case of necrosis adnexectomy is performed. When examining ultrasound of the pelvic organs, the left ovary is not visualized.

In our clinical case, according to the results of MRI of pelvic organs, the 38-year old patient had a cyst in posterior cul-de-sac with hemorrhagic or high-protein contents, and also the left ovary was not visible. During the laparoscopy an autoamputation of the left uterine adnexa due to torsion was found, as well as presence of necrotizing lesion in posterior cul-de-sac. Thus, laparoscopy is the only reliable method for diagnosing and treating adnexal torsion.

Keywords: autoamputation; torsion of the uterine appendages; absence of ovary; laparoscopy; cystic formation.

Received: 05.04.2022 **Revised:** 11.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Перекрут придатков матки — это неотложное хирургическое состояние, определяемое как полное или частичное вращение яичника и/или фаллопиевой трубы вокруг своей сосудистой оси, вызывающее нарушение кровоснабжения [12, 15].

Перекрут придатков матки чаще встречается в репродуктивном периоде, хотя может возникать в любой возрастной группе, начиная с рождения до периода постменопаузы. Данное состояние занимает пятое место по распространенности среди неотложной гинекологии и составляет 2,7 %. Изолированный перекрут маточной трубы наблюдают у одной женщины из 1,5 млн [6, 8, 11, 15]. Чаще встречается в детском возрасте из-за анатомических особенностей, удлиненных маточно-яичниковых связок.

Постановка диагноза затруднена до операции из-за отсутствия патогномоничных признаков клинической картины и инструментальной диагностики [7, 16]. Перекрут чаще встречается справа из-за более длинной правой маточно-яичниковой связки, а также гипермобильности слепой и подвздошной кишки в отличие от относительно фиксированной сигмовидной кишки слева [12, 15].

В формировании перекрута выделяют определенные группы риска: анатомические врожденные и приобретенные пороки развития (длинный мезосальпинкс, трубные аномалии, гемо- или гидросальпинкс, гидатиды Морганьи, образования яичника); физиологические нарушения перистальтики кишечника, гемодинамики (венозный стаз в мезосальпинксе); резкие изменения положения тела; перенесенные травмы, заболевания или операции на органах малого таза; увеличение матки в результате беременности. Более чем у 85 % пациенток с перекрутом придатков имеется новообразование яичника. Многие из этих образований связаны с репродуктивными изменениями в организме женщины. У взрослых наиболее частыми предрасполагающими факторами становятся функциональные кисты, желтое тело или доброкачественные новообразования, поскольку злокачественные часто фиксированы к соседним тканям [12, 15].

При перекруте яичник обычно вращается вокруг воронко-тазовой и собственной связок яичника, что вызывает сдавление сосудов, в первую очередь нарушается венозный и лимфатический отток, так как стенки артерий толще, чем стенки вен, и, следовательно, более устойчивы к сдавливанию. Это нарушение вызывает отек яичников, что приводит к характерному внешнему виду; затем страдает артериальный кровоток, развивается ишемия и некроз, что может вызвать такие осложнения как тромбофлебит тазовых вен, кровотечение, инфицирование, перитонит, а также кальцификацию и аутоампутацию [9, 13, 15, 16]. Аутоампутация чаще встречается в перинатальном периоде и периоде новорожденности, как правило, сопровождается бессимптомным течением.

Классическая клиническая картина перекрута придатков матки — внезапное начало постоянных/периодических тазовых или абдоминальных болей от умеренных до сильных, которые могут быть диффузными или изолированными с одной стороны. Характер боли может быть острым, тупым, колющим или схваткообразным с иррадиацией в бок, спину, пах или бедро. Болевой синдром может быть различной продолжительности, от нескольких дней до месяцев, и в анамнезе могут быть подобные преходящие эпизоды боли, указывающие на предшествующий частичный перекрут. Данное состояние может сопровождаться тошнотой, рвотой, лихорадкой, болезненным и учащенным мочеиспусканием.

Лабораторные показатели могут быть в пределах нормы, также у некоторых пациентов перекрут придатков матки может сопровождаться отклонениями в клиническом анализе крови характерными для воспаления, такими как умеренный лейкоцитоз и повышение С-реактивного белка или скорости оседания эритроцитов.

При бимануальном влагалищном исследовании возможно выявление болезненного образования в области придатков и боли при тракциях за шейку матки.

В некоторых случаях определяются положительные перитонеальные симптомы.

Результаты визуализации перекрута придатков матки при инструментальной диагностике неспецифичны. По данным ультразвукового исследования органов малого таза может определяться продолговатое, извитое, увеличенное кистозное образование, неоднородной структуры, по сравнению с контрлатеральным яичником. Яичник может располагаться впереди матки, а не в обычном положении сбоку или сзади матки; локализация может меняться в зависимости от степени наполнения мочевого пузыря. Множественные фолликулы могут присутствовать на периферии яичника из-за смещения отеком. Эта особенность также наблюдается при синдроме поликистозных яичников, хотя при поликистозе яичников строма эхогенна в центре, яичник не выглядит отечным, и у пациентки нет острой боли; при данном заболевании яичники также обычно одинаковы по размеру и внешнему виду.

Наиболее точный инструментальный метод диагностики при перекруте придатков матки — это цветное доплеровское ультразвуковое исследование, позволяющее обнаружить симптом «водоворота», а также одностороннее отсутствие кровотока в мезосальпинксе, но его наличие не может исключить перекрут, поскольку сохранение потока может быть связано с неполной окклюзией, прерывистым перекрутом и коллатеральным кровоснабжением (например, маточно-яичниковые и воронко-тазовые сосуды) [7, 10, 12–16].

Перекрут придатков матки без своевременного лечения может вызвать нарушение функции яичников и маточных труб, а также потерю органа, что негативным образом сказывается на репродуктивной функции и может привести к бесплодию [1–5, 10].

Несмотря на характерные клинические проявления и признаки перекрута придатков матки, по данным инструментальных методов исследования, окончательный диагноз ставится во время операции. Лапароскопический доступ считается лучшим диагностическим и терапевтическим подходом при перекруте придатков матки.

Существуют консервативные и радикальные варианты лечения при перекрута придатков. Возраст, репродуктивные планы, менопаузальный статус и наличие патологии яичников — все эти факторы учитываются при принятии решения. На сегодняшний день консервативное лечение является наиболее рекомендуемым хирургическим подходом при перекруте придатков. Наличие отека, воспаления, гиперемии и ишемии приводит к увеличению яичника и появлению черно-синюшного оттенка. Это может затруднить принятие решений во время операции, что приведет к несвоевременному использованию аднексэктомии. Черно-синюшный яичник, не меняющий своей окраски во время операции, не может быть свидетельством некроза, и вероятность восстановления все же есть. Если яичник ишемизирован, но не некротизирован, рекомендовано консервативное лечение, заключающееся в деторсии придатков. В случае некротизированной ткани целесообразно проведение овариоэктомии или аднексэктомии.

Может быть полезно в отдельных случаях проводить интраоперационный анализ замороженных срезов, чтобы оценить жизнеспособность ткани яичника и, возможно, избежать более агрессивного подхода [10, 15].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 38 лет, поступила в отделение гинекологии Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета по поводу кистозного образования в позадиматочном пространстве с геморрагическим или высокобелковым содержимым по данным магнитно-резонансной томографии, а также отсутствия визуализации левого яичника. Жалоб на момент госпитализации нет.

В анамнезе в 2012 г. на сроке беременности 5/6 нед. отмечала внезапно возникшую на фоне полного благополучия постоянную сильную боль внизу живота. При ультразвуковом исследовании органов малого таза патологии не выявлено. Постоянный прием нестероидных противовоспалительных средств в течение 2 нед. (нурофен, баралгин) периодически незначительно уменьшал болевой синдром. Тошноту, рвоту отрицает. На сроке беременности 7/8 нед. — вакуум-аспирация содержимого полости матки. Болевой синдром прекратился. Через год внезапно появление интенсивной непрерывной боли в течение нескольких дней, обследована — патологии не выявлено. Болевой синдром связывали с радикулопатией. В июне 2021 г. при плановом обследовании по ультразвуковому исследованию органов малого таза левый яичник не визуализируется. В позадиматочном пространстве определяется овальной формы образование неоднородной структуры (гипоэхогенное с гиперэхогенными включениями), без кровотока при цветовом доплеровское картировании, размерами 38 × 18 × 25 мм. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза от октября 2021 г.: признаки кистозного образования в позадиматочном пространстве с геморрагическим или высокобелковым содержимым — вероятно, эндометриоидная киста позадиматоного пространства. Левый яичник убедительно не определяется (рис. 1).

Менархе у пациентки наступило в возрасте 13 лет; менструальный цикл длится 25 дней, а менструации по 5 дней, обильные, безболезненные. Начало половой жизни в возрасте 16 лет, метод контрацепции — мужской презерватив. Первая беременность в 2007 г. закончилась нормальными доношенными родами через естественные родовые пути: девочка, массой тела 3400 г, длиной 50 см, без осложнений. Вторая беременность — роды через естественные родовые пути на доношенном сроке: девочка, массой тела 3550 г, длиной тела 53 см, без осложнений.

У пациентки отягощен соматический анамнез: хроническая анемия I степени тяжести. Хронический геморрой, ремиссия. Ретикулярный варикоз. Хронический цистит, ремиссия. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника с грыжеобразованием грудного и поясничного отделов.

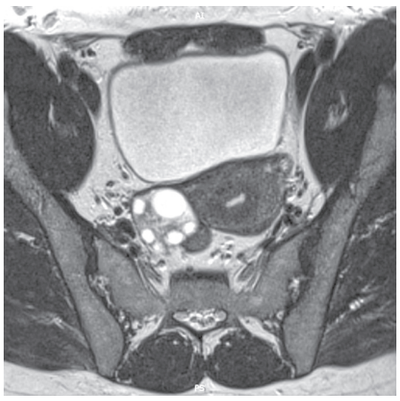
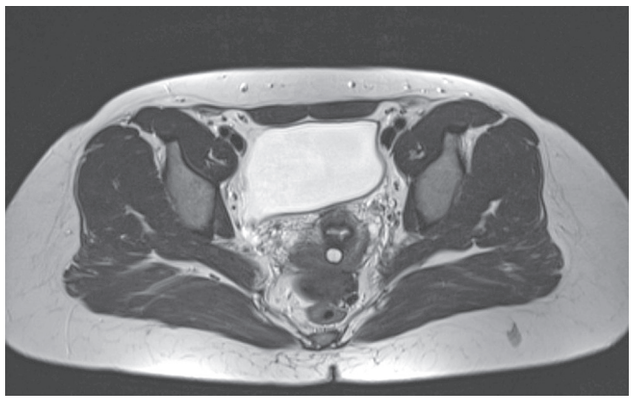



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of pelvic organs

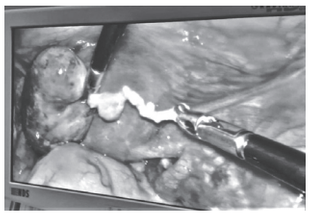


Рис. 2. Образование малого таза в позадиматочном пространстве
Fig. 2. Pelvic lesion in posterior cul-de-sac

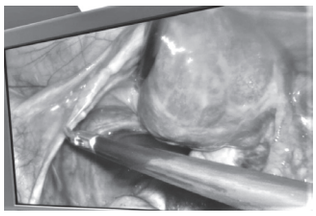


Рис. 3. Отсутствие придатков матки слева
Fig. 3. Absence of uterine adnexa on the left

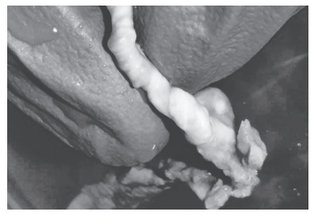



Рис. 4. Извлеченный препарат (фрагменты некротизированной ткани левых придатков матки вследствие перекрута)
Fig. 4. Biopsy (fragments of necrotized tissue of left uterine adnexa due to torsion)

В 2006 г. проведена диатермоэлектрокоагуляция шейки матки по поводу дисплазии легкой степени. Аллергологический анамнез: жжение при использовании вагинальных свечей «Нео-Пенотран». Вредные привычки отрицает.

При физикальном обследовании пациентка в сознании, общее состояние удовлетворительное, хорошо ориентируется во времени и пространстве. Жизненно важные показатели в норме. Рост 153 см, вес 73 кг, индекс массы тела 31,18. Кожные покровы физиологической окраски, без высыпаний. Видимые слизистые физиологической окраски, влажные. Молочные железы при пальпации мягкие, безболезненные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, не вздут, безболезненный. Наружные половые органы развиты правильно. Паховые лимфатические узлы не пальпируются. В зеркалах шейка матки чистая, наружный зев закрыт, щелевидный, выделения из половых путей слизистые, умеренные. Тело матки нормальных размеров, плотное, в антефлексии, подвижное, безболезненное. Правые придатки матки: не пальпируются. Левые придатки матки: не пальпируются. Своды глубокие.

Лабораторные показатели: лейкоциты $6{,}8 \cdot 10^9$/л, эритроциты $4{,}38 \cdot 10^{12}$/л, гемоглобин 107 г/л, тромбоциты $297 \cdot 10^9$/л, лимфоциты 39,4 %, моноциты 5,1 %, гранулоциты 55,5 %, Ca-125 10,23 Ед/мл.

Установлен диагноз: «Анемия 1 степени тяжести».

Предоперационный диагноз: «Опухоль малого таза: образование левого яичника?»

Учитывая анамнез, вышеуказанный диагноз, выполнено оперативное вмешательство лапароскопическим доступом.

В позадиматочном пространстве располагается образование малого таза (образование напоминает яичник $30 \times 30 \times 25$ мм с маточной трубой с признаками «старого» некроза и кальцинированной перекрученной ножкой кисты (рис. 2).

Матка нормальных размеров, формы в антефлексии. Придатки слева отсутствуют (рис. 3). Придатки справа: яичник размерами $30 \times 25 \times 28$ мм, маточная труба визуально не изменена, фимбриальный отдел свободный.

Другой патологии со стороны органов брюшной полости не выявлено. Препарат (фрагменты яичника, маточной трубы?) извлечен в эвакуаторе (рис. 4). Общая кровопотеря 20 мл.

Послеоперационный диагноз: «Образование малого таза (аутоампутация левых придатков матки вследствие перекрута?)».

Патологоанатомическое заключение: фрагменты некротизированной ткани.

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка выписана на 7-е сутки. При контрольном осмотре через 1 мес. патологии не выявлено. Беременность не планирует — назначена гормональная контрацепция (этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разбор нашего клинического случая может быть полезен в диагностике перекрута придатков матки для своевременного выявления и оперативного лечения женщин с целью сохранения репродуктивных органов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. 58, № 2. С. 65–71.
2. Гасымова Д.М., Рухляда Н.Н., Мельникова М.А. Функция единственного яичника после хирургического лечения осложнений доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста // Скорая медицинская помощь. 2017. Т. 18, № 1. С. 34–38. DOI: 10.24884/2072-6716-2017-18-1-34-38
3. Малышева А.А., Абрамова В.Н., Резник В.А., и др. Клинический случай лечения интерстициальной трубной беременности мифепристоном и мизопростолом // Педиатр. 2017. Т. 8, № 6. С. 114–117. DOI: 10.17816/PED86114-117
4. Рухляда Н.Н., Гасымова Г.М., Новиков Е.И., Мельникова М.А. Оценка овариального резерва в неотложной гинекологии. Учебное пособие. Москва: Стикс, 2014.
5. Тайц А.Н., Иванов Д.О., Рухляда Н.Н., Малышева А.А. Опыт диагностики и лечения грудных детей с опухолевыми образованиями яичников // Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения». Ноябрь 29–30, 2018. Санкт-Петербург. С. 59–66.
6. Юрьев В.К. Методология оценки и состояние репродуктивного потенциала девочек и девушек // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2000. № 4. С. 3–5.
7. Bharathi A., Gowri M. Torsion of the fallopian tube and the haematosalpinx in perimenopausal women — a case report // J Clin Diagn Res. 2013. Vol. 7, No. 4. P. 731–733. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5099.2896
8. Khaitov D., Gabbur N. Contralateral recurrence of fallopian tube torsion: A case report // Case Rep Womens Health. 2021. Vol. 30. ID e00307. DOI: 10.1016/j.crwh.2021.e00307
9. Konoplitskyi V.S., Korobko Yu.Ye. Assessment of the influence of uterine appendages torsion on their pathomorphological changes in the experiment // Wiadomości Lekarskie. 2021. Vol. 74, No. 8. P. 1876–1884. DOI: 10.36740/WLek202108117
10. Lee K.H., Song M.J., Jung I.C., et al. Autoamputation of an ovarian mature cystic teratoma: a case report and a review of the literature // World J Surg Oncol. 2016. Vol. 14. ID217. DOI: 10.1186/s12957-016-0981-7
11. Malhotra V., Dahiya K., Nanda S., Malhotra N. Isolated torsion of the fallopian tube in a perimenopausal woman: A rare entity // J Gynecol Surg. 2012. Vol. 28, No. 1. P. 31–33. DOI: 10.1089/gyn.2011.0020
12. Laufer M.R., Sharp H.T., Levine D., Chakrabarti A. Ovarian and fallopian tube torsion // UpToDate.
13. Rizk D.E., Lakshminarasimha B., Joshi S. Torsion of the fallopian tube in an adolescent female: a case report // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2002. Vol. 15, No. 3. P. 159–161. DOI: 10.1016/s1083-3188(02)00149-3
14. Sankaran S., Shahid A., Odejinmi F. Autoamputation of the fallopian tube after chronic adnexal torsion // J Minim Invasive Gynecol. 2009. Vol. 16, No. 2. P. 219–221. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.11.014
15. Spinelli C., Piscioneri J., Strambi S. Adnexal torsion in adolescents // Curr Opin Ob-

stet Gynecol. 2015. Vol. 27, No. 5. P. 320–325. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000197
16. van der Zanden M., Nap A., van Kints M. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature // Eur J Pediatr. 2011. Vol. 170. P. 1329–1332. DOI: 10.1007/s00431-011-1484-8

REFERENCES

1. Boyarsky CYu, Gaidukov SN, Chinchaladze AS. Factors which can predict ovarian reserve. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2009;58(2):65–71. (In Russ.)
2. Gasymova DM, Rukhliada NN, Melnikova MA. Function of the only ovary after surgical treatment the complications of benign tumors and tumor formations of ovaries in women of reproductive age. *Emergency medical care*. 2017;18(1):34–38. (In Russ.) DOI: 10.24884/2072-6716-2017-18-1-34-38
3. Malysheva AA, Abramova VN, Reznik VA, et al. Clinical case of interstitial tubal pregnancy treatment with mifepristone and misoprostol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):114–117. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED86114-117
4. Rukhlyada NN, Gasymova GM, Novikov EI, Mel'nikova MA. *Otsenka ovarial'nogo rezerva v neotlozhnoi ginekologii. Uchebnoe posobie*. Moscow: Stiks, 2014. (In Russ.)
5. Taits AN, Ivanov DO, Rukhlyada NN, Malysheva AA. Opyt diagnostiki i lecheniya grudnykh detei s opukholevymi obrazovaniyami yaichnikov. Proceedings of the 2th All-Russian scientific and practical conference "*Sovremennye problemy podrostkovoi meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskie chteniya*". 29–30 Nov 2018, Saint Petersburg. P. 59–66. (In Russ.)
6. Yur'ev VK. Metodologiya otsenki i sostoyanie reproduktivnogo potentsiala devochek i devushek. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2000;(4):3–5. (In Russ.)
7. Bharathi A, Gowri M. Torsion of the fallopian tube and the haematosalpinx in perimenopausal women — a case report. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(4):731–733. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5099.2896
8. Khaitov D, Gabbur N. Contralateral recurrence of fallopian tube torsion: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2021;30:e00307. DOI: 10.1016/j.crwh.2021.e00307
9. Konoplitskyi VS, Korobko YuYe. Assessment of the influence of uterine appendages torsion on their pathomorphological changes in the experiment. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(8):1876–1884. DOI: 10.36740/WLek202108117
10. Lee KH, Song MJ, Jung IC, et al. Autoamputation of an ovarian mature cystic teratoma: a case report and a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2016;14:217. DOI: 10.1186/s12957-016-0981-7
11. Malhotra V, Dahiya K, Nanda S, Malhotra N. Isolated torsion of the fallopian tube in a perimenopausal woman: A rare entity. *J Gynecol Surg*. 2012;28(1): 31–33. DOI: 10.1089/gyn.2011.0020
12. Laufer MR, Sharp HT, Levine D, Chakrabarti A. Ovarian and fallopian tube torsion. *UpToDate*.
13. Rizk DE, Lakshminarasimha B, Joshi S. Torsion of the fallopian tube in an adolescent female: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2002;15(3):159–161. DOI: 10.1016/s1083-3188(02)00149-3
14. Sankaran S, Shahid A, Odejinmi F. Autoamputation of the fallopian tube after chronic adnexal torsion. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):219–221. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.11.014
15. Spinelli C, Piscioneri J, Strambi S. Adnexal torsion in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(5):320–325. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000197
16. van der Zanden M, Nap A, van Kints M. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1329–1332. DOI: 10.1007/s00431-011-1484-8

◆ Информация об авторах

Лариса Андреевна Романова — канд. мед. наук, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: l_romanova2011@mail.ru

Николай Николаевич Рухляда — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nickolasr@mail.ru

Анна Николаевна Тайц — канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: annataits1@rambler.ru

◆ Information about the authors

Larisa A. Romanova — MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: l_romanova2011@mail.ru

Nikolay N. Rukhlyada — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nickolasr@mail.ru

Anna N. Taits — MD, PhD, Associate Professor, Head Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: annataits1@rambler.ru

◆ Информация об авторах

Анна Александровна Малышева — врач гинеколог, отделение гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: malisheva.anyuta@yandex.ru

**Кристина Андреевна Дудова* — ординатор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.kristinaandreevna@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

Anna A. Malysheva — Gynecologist, Department of gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: malisheva.anyuta@yandex.ru

**Kristina A. Dudova* — Resident doctor, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.kristinaandreevna@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13373-82
Научная статья

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 2 ЛЕТ 4 МЕСЯЦЕВ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (СЛУЧАЙ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ)

© Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, В.А. Резник, Р.А. Насыров, В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, Н.В. Павлова, С.Л. Баннова, О.Л. Красногорская, Г.В. Кондратьев, Т.М. Чернова, М.А. Шакмаева, А.С. Чепелев, В.А. Галичина

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

Для цитирования: Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., Насыров Р.А., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Павлова Н.В., Баннова С.Л., Красногорская О.Л., Кондратьев Г.В., Чернова Т.М., Шакмаева М.А., Чепелев А.С., Галичина В.А. Новая коронавирусная инфекция у ребенка в возрасте 2 лет 4 месяцев с острым лимфобластным лейкозом (случай с летальным исходом) // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 73–82. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13373-82

Новой коронавирусной инфекцией дети болеют реже, чем взрослые (в Российской Федерации они составляют 7,6 % зарегистрированных случаев COVID-19), с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче. Частота тяжелых и крайне тяжелых случаев COVID-19 у детей не превышает 1 %. Представлено клиническое наблюдение течения COVID-19 у ребенка в возрасте 2 лет 4 мес. с острым лимфобластным лейкозом. Особенностью представленного случая стало развитие крайне тяжелой новой коронавирусной инфекции у ребенка со вторичным иммунодефицитом, обусловленным длительным течением злокачественного, резистентного к терапии острого лимфобластного лейкоза. Медленное, в течение 3 мес., развитие инфекционного процесса с длительным сохранением нормальных показателей функции дыхательной системы привело к формированию вирусно-бактериальной пневмонии с развитием респираторного дистресс-синдрома. Несмотря на современный комплекс терапевтических мероприятий, тяжелая сочетанная патология обусловила развитие синдрома диссеминированного свертывания крови и полиорганной недостаточности, что послужило непосредственной причиной смерти ребенка. Обсуждается возможная стратегия терапии пациента с тяжелой коморбидной патологией на фоне вторичного иммунодефицита и длительного персистирования SARS-CoV-2 при наличии в крови антител класса IgG к этому вирусу. Впервые представлены данные морфологических изменений в легких при длительном течении COVID-19 (более 100 сут) у ребенка раннего возраста.

Ключевые слова: COVID-19; дети; острый лимфобластный лейкоз; летальный исход.

Поступила: 12.04.2022 **Одобрена:** 18.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13373-82
Research Article

NEW CORONAVIRUS INFECTION IN A CHILD AT THE AGE OF 2 YEARS 4 MONTHS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (FATAL CASE)

© Dmitry O. Ivanov, Yury V. Petrenko, Vitaly A. Reznik, Ruslan A. Nasyrov, Vladimir N. Timchenko, Elena B. Pavlova, Natalia V. Pavlova, Svetlana L. Bannova, Olga L. Krasnogorskaya, Gleb V. Kondratiev, Tatyana M. Chernova, Maria A. Shakmaeva, Alexander S. Chepelev, Veronika A. Galichina

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

For citation: Ivanov DO, Petrenko YuV, Reznik VA, Nasyrov RA, Timchenko VN, Pavlova EB, Pavlova NV, Bannova SL, Krasnogorskaya OL, Kondratiev GV, Chernova TM, Shakmaeva MA, Chepelev AS, Galichina VA. New coronavirus infection in a child at the age of 2 years 4 months with acute lymphoblastic leukemia (fatal case). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):73-82. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13373-82

Children get sick less often than adults with a new coronavirus infection (in the Russian Federation, they account for 7.6% of registered cases of COVID-19), with less severe clinical symptoms, they require hospitalization less often, their disease is milder. The frequency of severe and extremely severe cases of COVID-19 in children does not exceed 1%. A clinical case of the course of COVID-19 in a child aged 2 years 4 months is presented. with acute lymphoblastic leukemia. A feature of the presented case is the development of an extremely severe new coronavirus infection in a child with secondary immunodeficiency caused by a long-term course of malignant, treatment-resistant of acute lymphoblastic leukemia. Slow, within 3 months, the development of the infectious process with long-term preservation of normal indicators of the function of the respiratory system led to the formation of viral-bacterial pneumonia with the development of respiratory distress syndrome. Despite the modern complex of therapeutic measures, severe comorbidity led to the development of DIC and multiple organ failure, which was the direct cause of the child's death. A possible therapy strategy is discussed in a patient with severe comorbidity against the background of secondary immunodeficiency and long-term persistence of SARS-CoV-2 in the presence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in the blood. For the first time, data on morphological changes in the lungs with a long course of COVID-19 (more than 100 days) in a young child are presented.

Keywords: COVID-19; children; acute lymphoblastic leukemia; death.

Received: 12.04.2022 **Revised:** 18.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Новой коронавирусной инфекцией (НКИ) дети болеют реже, чем взрослые (в Российской Федерации они составляют 7,6 % зарегистрированных случаев COVID-19), с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче. Частота тяжелых и крайне тяжелых случаев COVID-19 у детей не превышает 1 % [3, 4, 8]. В группу риска по развитию тяжелой НКИ входят пациенты с преморбидной патологией, в частности, острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — злокачественным заболеванием системы кроветворения, характеризующимся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток — кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем и летальным исходом [1, 7, 9–12]. НКИ способствует ухудшению течения лейкоза и неблагоприятному исходу [2–6, 8]. Представлено клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции у ребенка раннего возраста с ОЛЛ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик в возрасте 2 лет 4 мес. госпитализирован в отделение для детей с новой коронавирусной инфекцией Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с диагнозом: «U07.1 НКИ (COVID-19), вирус идентифицирован. С91.0 Острый лимфобластный лейкоз, Т-IV иммунологический вариант, CD1a(–) TCR(+) без значимых хромосомных аббераций, очень ранний изолированный костномозговой рецидив, II активная фаза, рефрактерное течение. Прогрессирование. Состояние после длительной комбинированной сдерживающей паллиативной химиотерапии».

Из анамнеза известно, что у мальчика в возрасте 1 г. 11 мес. (июль 2020 г.) отмечалось увеличение шейных лимфатических узлов; петехиальная сыпь, экхимозы на коже туловища и конечностей; подъем температуры тела до 38,5 °С. Ребенок госпитализирован в специализированный стационар, где по совокупности данных был установлен диагноз «острый лимфобластный лейкоз, Т-IV иммунологический вариант, I активная фаза». Осуществлен старт специфической терапии по протоколу ALL-MB2015, на фоне которой развился обширный некротический мукозит желудочно-кишечного тракта, умеренная энтеропатия, острый панкреатит. В октябре 2020 г. диагностирован очень ранний изолированный костномозговой рецидив ОЛЛ. По жизненным показаниям ребенку назначена противорецидивная полихимиотерапия, проведение которой сопровождалось постцитостатической депрессией кроветворения (лейкоцитопения, нейтропения IV степени, тромбоцитопения IV степени, анемия тяжелой степени) и осложнениями в виде двусторонней полисегментарной пневмонии (в бронхоальвеолярном лаваже обнаружена *Pseudomonas aeruginosae*), синдрома диссеминированного свертывания крови, или ДВС-синдрома (коагулопатия, содержание Д-димера в плазме крови до 17800 нг/мл). Несмотря на проводимую современную противоопухолевую терапию в январе 2021 г. констатирована резистентность опухолевого процесса к лечению, пациент признан инкурабельным, назначена сдерживающая паллиативная и симптоматическая терапия. На фоне проводимого лечения достигнута некоторая стабилизация опухолевого процесса. При сохранении глубокой депрессии кроветворения констатированы септицемия (*P. aeruginosae* выделена из крови), фебрильная нейтропения высокого риска, стероидная миопатия, синдром острого лизиса опухоли, гипопротеинемия и коагулопатия. Планировалось проведение модифицированной химиотерапии с попыткой трансплантации костного мозга, в связи с чем 18.01.2021 выполнено исследование на COVID-19, получен положительный результат, пациент госпитализирован в СПбГПМУ.

При поступлении в СПбГПМУ состояние ребенка тяжелое, стабильное. На осмотр реагирует негативно, плачет. Аппетит резко снижен. Кожа бледно-желтого цвета, гематома в теменной области в стадии разрешения, «свежих» геморрагических элементов на коже и слизистых оболочках нет. Пальпируются множественные периферические лимфоузлы: шейные и подчелюстные, увеличенные до 3 см в диаметре, сливающиеся в конгломераты; паховые, подмышечные — до 1,5 см. Частота сердечных сокращений 128 в минуту, частота дыхания 24 в минуту, сатурация (SpO_2) 96–98 %. Печень выступает на 2 см из-под края правой реберной дуги, селезенка — на 2 см из-под края левой реберной дуги. По лабораторным данным констатированы лейкопения ($0{,}1 \cdot 10^9$/л), анемия (эритроциты $2{,}31 \cdot 10^{12}$/л, гемоглобин 61 г/л), тромбоцитопения ($10 \cdot 10^9$/л), в коагулограмме — протромбиновый индекс снижен (до 66,0 %, норма — 80–120 %), повышены протромбиновое время (до 16,3 с, норма — 10,6–14,1 с), показатель МНО (до 1,9, норма — 0,9–1,1), С-реактивный белок 45,0 мг/л (норма — менее 5 мг/л), ферритин 1697 мкг/л (норма — 15,0–120,0 мкг/л), Д-димер 498 нг/мл (норма — менее 250 нг/мл). Ребенку в течение первой недели продолжена комбинированная антибактериальная, противогрибковая,

сопроводительная и поддерживающая терапия с необходимой гидратацией на фоне форсированного диуреза. В материале из носа выявлена *P. aeruginosa* со множественной устойчивостью к антибиотикам.

На девятый день нахождения в стационаре (26.01.2021 — 9-й день НКИ) отмечается постепенное ухудшение состояния ребенка: появление рвоты (ежедневно 1–3 раза), эпизодов повышения температуры тела до 39,5 °С, прогрессирование ОЛЛ (геморрагические элементы на коже нижних конечностей и спины, в анализах крови нарастание анемии, тромбоцитопении, количества бластных клеток до 97 %). Показатель SpO_2 оставался в пределах 98–99 %, прокальцитониновый тест — более 0,5 нг/мл. Данный эпизод расценен как очередной этап прогрессирования ОЛЛ на фоне течения новой коронавирусной инфекции без значимых клинических проявлений. По решению консилиума проведены блоки сдерживающей химиотерапии с применением антрациклинов, циклофосфамида. На седьмой день получен противоопухолевый эффект в виде значимого уменьшения бластных клеток в периферическом анализе крови и улучшения самочувствия пациента. Переносимость химиотерапии оценена как удовлетворительная с компенсацией по витальным функциям.

С 01.03.2021 (43-й день НКИ) в связи с повторным прогрессированием ОЛЛ, которое проявлялось в виде нарастания симптомов интоксикации, появления новых геморрагических элементов (на коже живота, спины, нижних конечностей, слизистых оболочках ротовой полости), одышки (частота дыхания до 32 в минуту), увеличением размеров печени (+3,5 см из-под края правой реберной дуги), селезенки (+3,0 см из-под края левой реберной дуги), учащением стула до 3–5 раз в сутки, по жизненным показаниям начато проведение очередного блока комбинированной химиотерапии с введением высокоселективного обратимого ингибитора активности протеасомы 26S — бортезомиба. Вновь достигнута стабилизация показателей гемограммы: на фоне сохраняющихся анемии, тромбоцитопении не определяются бластные клетки (достигнут кратковременный противоопухолевый эффект на проведение полихимиотерапии).

12.03.2021 (54-й день НКИ) у ребенка на фоне вновь появившейся лихорадки (до 38,4–38,6 °С), нарастания симптомов интоксикации (слабость, выраженное снижение аппетита) отмечается появление водянистых прозрачных выделений из носа, которые могут быть проявлением НКИ или быть индуцированы использованием противоопухолевого препарата цитарабина. Через 4 сут (после отмены цитарабина) выделения из носа становятся менее обильными и через неделю (22.03.2021 — 64-й день НКИ) исчезают. В этот же период при выполнении Эхо-КГ отмечается резкое снижение фракции выброса левого желудочка, а также нарастание в крови Д-димера до 584 нг/мл, протромбинового времени до 20,1 с, МНО до 2,02, и снижение протромбинового индекса до 51 %. Регистрируется значительное (практически в 2 раза) превышение уровня мозгового натрийуретического полипептида (NT-proBNP), что свидетельствует о наличии у пациента вторичной комбинированной кардиомиопатии с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с НКИ и антрациклиновой кардиотоксичностью. С целью купирования кардиотоксических проявлений проводилась симптоматическая терапия и метаболическая поддержка миокарда с использованием препарата фосфокреатин. На фоне терапии получена стойкая положительная динамика с постепенным восстановлением фракции выброса левого желудочка до нормальных показателей.

С 01.04.2021 (74-й день НКИ) в течение 2 нед. у пациента отмечаются стойкие эпизоды повышения температуры тела, прогрессирует кожно-геморрагический синдром. В крови вновь появляются бластные клетки (25 %), нарастание лейкопении и тромбоцитопении. Данные проявления свидетельствуют о возобновлении прогрессирования ОЛЛ, рефрактерного к лечению. Принимая во внимание наличие в крови у пациента IgG к SARS-CoV-2 без каких-либо специфических проявлений НКИ и отсутствие абсолютных противопоказаний для противоопухолевой терапии, на расширенном консилиуме решено провести очередной курс цитостатической терапии с исключением антрациклиновых антибиотиков. На фоне проводимого лечения у ребенка появились и быстро нарастали явления стоматита с кровоточивостью и сильной болью, требующей использования наркотических анальгетиков. Отмечалось нарастание показателей острой фазы воспалительного процесса: С-реактивного белка (128 мг/л), ферритина (2161 мкг/л), Д-димера (1100 нг/мл). Прокальцитониновый тест отрицательный. При бактериологическом исследовании выявлена *Klebsiella oxytoca* в значительном количестве в кале и материале из ротоглотки. Отмечается инфильтрация параорбитальных областей с двух сторон с нарастающим экзофтальмом. Противоопухолевая терапия остановлена.

В период с 14.04 по 02.05.2021 (87–105-й дни НКИ) состояние ребенка тяжелое, фебрильно лихорадит, выраженная слабость, самостоятельно встает с трудом. Отмечается нарастание выраженности лабильной психики с периодическими

психоэмоциональными всплесками, ребенок плохо спит (часто просыпается). Кожные покровы у пациента приобретают серый оттенок, на туловище, конечностях и видимых слизистых оболочках отмечается появление множественных геморрагических элементов. Левый глаз открывает с трудом, нарастает отечность верхнего века, что расценено как лимфостаз на фоне, вероятнее всего, лейкемической инфильтрации орбиты. Артериальное давление (АД) 107/72 мм рт. ст. Частота дыхания 36 в минуту. Сатурация 98–99 %. Отмечается депрессия костномозгового кроветворения: лейкопения ($0{,}3 \cdot 10^9$/л) со значительным увеличением бластных клеток в периферической крови (87 %), глубокая тромбоцитопения ($7 \cdot 10^9$/л), содержание эритроцитов — $1{,}95 \cdot 10^{12}$/л. После проведения очередной сдерживающей полихимиотерапии ответ не получен. Терапевтические противоопухолевые опции исчерпаны, у пациента появились абсолютные противопоказания для специфической терапии.

В течение всего периода пребывания в отделении у ребенка в материале из ротоглотки определялась РНК SARS-CoV-2, что указывает на персистирование НКИ (с периодическими колебаниями на высоких циклах транскрипции РНК) у пациента с вторичным иммунодифецитом на фоне проведения цитостатической терапии и рефрактерным течением ОЛЛ.

Антитела к SARS-CoV-2 класса IgM не выявлены (25.01.2021, 10.03.2021 и 30.04.2021), класса IgG — обнаружены 10.03.2021 и 30.04.2021, что стало противопоказанием к использованию средств специфической терапии.

В мокроте от 26.04.2021 определены *K. oxytoca*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Candida* spp. Многократное бактериологическое исследование крови патогенных микроорганизмов не выявило, многократно проводили прокальцитониновый тест — в динамике сохранялся отрицательным.

03.05.2021 (106-й день НКИ) в 15.30 отмечается ухудшение состояния до крайне тяжелого за счет церебральной недостаточности, развития тонико-клонических судорог. Ребенок без сознания (по шкале комы Глазго — 10 баллов). Пульс на лучевых артериях слабых характеристик. Частота сердечных сокращений до 180 в минуту, АД 100/80 мм рт. ст., по ЭКГ-мониторингу синусовая тахикардия. Самостоятельное дыхание неэффективное с брадипноэ до 12 в минуту, падение SpO_2 до 88 %. Произведена интубация трахеи, ребенок переведен на ИВЛ. 04.05.2021 в 01:19 констатировано резкое ухудшение гемодинамики: снижение АД до 60/30 мм рт. ст., нарастание тахикардии до 189 в минуту с переходом в асистолию. Начата сердечно-легочная реанимация: непрямой массаж сердца, ИВЛ по системе Айра. Несмотря на проводимые мероприятия восстановить сердечную деятельность не удалось, в 01:50 констатирована смерть.

В стационаре пациент получал комплексное лечение: инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с коррекцией электролитных, метаболических нарушений; энтеральное и парентеральное питание; сдерживающую химиотерапию (циклофосфан, этопозид, винкристин, митоксантрон, бортезомиб, идарубицин, метотрексат, 6-меркаптопурин, цитарабин, дексаметазон), противовирусную (ацикловир), антибактериальную (ципрофлоксацин, сульфаметоксазол/триметоприм, линезолид, меропенем, фосфомицин, полимиксин B, ванкомицин, тигециклин, цефоперазон/сульбактам, рифаксимин); противогрибковую (флуконазол, вориконазол, каспофунгин); трансфузии донорских компонентов крови (эритроцитарная взвесь, тромбоцитарный концентрат), внутривенные иммуноглобулины.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При патологоанатомическом исследовании — ткань легких с диффузными ателектазами, чередующимися с небольшими эмфизематозно расширенными участками, мелкоочаговыми кровоизлияниями в расширенные межальвеолярные перегородки (рис. 1). Большая часть альвеол звездчатой формы, очагово заполнены серозно-фибринозным экссудатом (рис. 2), слущенными альвеолоцитами, альвеолярными макрофагами (рис. 3). Часть альвеол выстлана гиалиновыми мембранами (рис. 4). Сосуды микроциркуляторного русла, расположенные в межальвеолярных перегородках, округлой формы, в просвете большей части которых определяются нити фибрина. Эндотелиальные клетки, выстилающие сосуды, набухшие, овальной формы, другие — более вытянутые, сохраненные не на всем протяжении стенки сосуда. Бронхи среднего и более крупного калибра звездчатой формы, стенка преимущественно утолщена за счет отека и склероза подслизистого слоя. Слизистая оболочка бронхов представлена цилиндрическим эпителием с дистрофическими изменениями, местами слущенным, в сохраненных участках с явлением пролиферации. В просвете бронхиол и более крупных бронхов выявляются десквамированный эпителий, единичные эритроциты, макрофаги. Кроме этого, преимущественно перибронхиально — диффузная лимфоцитарная инфильтрация с примесью

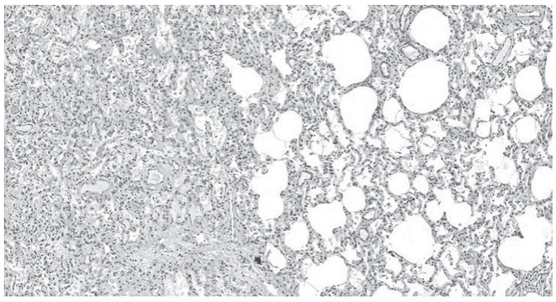


Рис. 1. Чередование ателектазов с эмфизематозно измененными участками легкого. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100

Fig. 1. Alternation of atelectasis with emphysematous altered areas of the lung. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification ×100

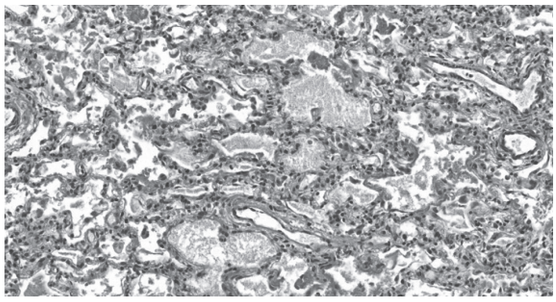


Рис. 2. Альвеолы заполнены серозно-фибринозным экссудатом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

Fig. 2. The alveoli are filled with serous fibrinous exudate. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification ×200

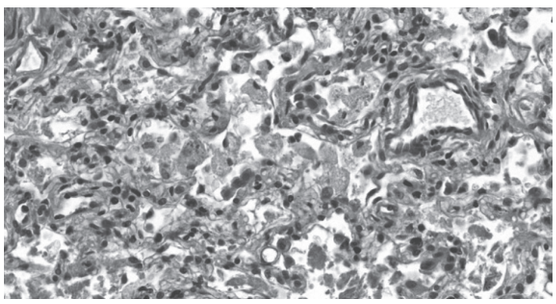


Рис. 3. Альвеолярные макрофаги в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Fig. 3. Alveolar macrophages in the lumen of the alveoli. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification ×400

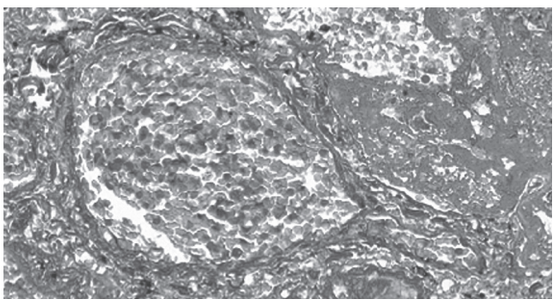


Рис. 4. Часть альвеол выстлана гиалиновыми мембранами. Окраска по Массону (трихром). Ув. ×300

Fig. 4. Part of the alveoli is lined with hyaline membranes. Masson coloring (trichrome). Magnification ×300

умеренного количества нейтрофильных лейкоцитов; разрастание соединительной ткани, образование мелких единичных лимфоидных фолликулов.

Таким образом, впервые описаны морфологические изменения в легких при длительном течении COVID-19 (более 100 сут) у ребенка раннего возраста с ОЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенность представленного случая состоит в развитии крайне тяжелой формы НКИ у ребенка со вторичным иммунодефицитом, обусловленным длительным течением злокачественного, резистентного к терапии, острого лимфобластного лейкоза. Медленное развитие инфекционного процесса, связанное, по всей вероятности, с выраженной иммуносупрессией, привело к формированию вирусно-бактериальной пневмонии и развитию респираторного дистресс-синдрома. Несмотря на современный комплекс терапевтических мероприятий, тяжелая сочетанная патология обусловила развитие ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности, ставших непосредственной причиной смерти.

Состояние данного пациента многократно обсуждали на расширенных консилиумах с мультидисциплинарным подходом. Даже при наличии у ребенка в момент поступления в инфекционный стационар паллиативного статуса по ОЛЛ, в качестве терапии спасения специализированный детский онкогематологический центр предлагал возможность проведения трансплантации костного мозга, несмотря на прогрессирование клонального заболевания. Однако трансплантация костного мозга невозможна на фоне течения НКИ и в условиях инфекционного стационара. Выбранная тактика сдерживания прогрессирования рефрактерного острого лимфобластного лейкоза с использованием цитостатиков и глюкокортикостероидов, с одной стороны, оказывала влияние на подавление активных иммунологических процессов, характерных для вируса SARS-CoV-2, в том числе предупреждала развитие цитокинового шторма, с другой стороны — вызывала выраженную иммуносупрессию, которая препятствовала формированию стойкого иммунитета и элиминации вируса. Необходимо отметить, что выявленные у ребенка в крови антитела класса IgG

к SARS-CoV-2 на момент лечения в инфекционном стационаре ограничивали использование средств специфической терапии, в том числе донорской плазмы с антителами класса IgG к SARS-CoV-2. По многим объективным причинам так же было невозможно применение современных иммунобиологических лекарственных препаратов. Проводя анализ данного клинического наблюдения, а также суммируя мировой опыт можно сформировать определенную стратегию ведения пациентов с подобной коморбидностью: определение соотношений рисков противоопухолевого лечения для конкретного злокачественного новообразования с учетом различных факторов на фоне течения COVID-19, активное применение комбинированных схем противомикробной и антимикотической терапии, комплексная сопроводительная и поддерживающая терапия, своевременное применение внутривенных иммуноглобулинов, рассмотрение возможностей проведения пассивной иммунизации с использованием антиковидной плазмы даже при наличии у пациента антител класса IgG к SARS-CoV-2 и активное введение в терапию современных иммунобиологических препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грознова О.С., Воинов В.А., Донич Д., и др. Кавасаки-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции (COVID-19): современное состояние проблемы и возможные новые подходы к лечению (плазмаферез) // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 45–57. DOI: 10.17816/PED12445-57
2. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З., и др. Онкология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 911 с.
3. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А. Дети ковидом не болеют… Заметки из красной зоны Педиатрического университета. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2022. 208 с.
4. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Насыров Р.А., и др. Клинический случай COVID-19 у ребенка с апластической анемией // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 1. С. 145–151. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-145-151
5. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне острого миелобластного лейкоза // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т. 16, № 3. С. 121–129. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129
6. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей // Вопросы практической педиатрии. 2022. Т. 17, № 1. С. 16–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-16-23
7. Министерство здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 14 (27.12.2021). Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2021. 232 с.
8. Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и эффективность противовирусной терапии COVID-19 у детей: опыт первого года пандемии // Acta biomedica scientifica. 2021. Т. 6, № 6–2. С. 18–28. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3
9. Agarwal S., June C.H. Harnessing CAR T-cell insights to develop treatments for hyperinflammatory responses in COVID-19 patients // Cancer Discov. 2020. Vol. 10, No. 6. P. 775–778. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0473
10. Elzembely M.M., Abdelrahman Y.S., Fadel S., Hafez H. Providing care for pediatric cancer patients in the COVID-19 era: Rapid response recommendations from a developing country // Pediatr Blood Cancer. 2020. Vol. 67, No. 8. ID e28467. DOI: 10.1002/pbc.28467
11. Hrusak O., Kalina T., Wolf J., et al. Flashsurveyon severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment // Eur J Cancer. 2020. Vol. 132. P. 11–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.021
12. Liang W., Guan W., Chen R., et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China // Lancet Oncol. 2020. Vol. 21, No. 3. P. 335–337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6

REFERENCES

1. Groznova OS, Warriors VA, Donich D, et al. Kawasaki-multisystem inflammatory syndrome in children in the

delayed period of coronavirus infection (COVID-19): modern state of the problem and possible new approaches to treatment (plasmapheresis). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):45–57. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12445-57
2. Davydov MI, Gantsev ShKh, Vel'sher LZ, et al. *Onkologiya*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2010. 911 p. (In Russ.)
3. Ivanov DO, Petrenko YuV, Reznik VA. *Deti kovidom ne boleyut… Zametki iz krasnoi zony Pediatricheskogo universiteta*. Saint Petersburg: SPbGPMU, 2022. 208 p. (In Russ.)
4. Ivanov DO, Petrenko YuV, Nasyrov RA, et al. Clinical case of COVID-19 course in a child with aplastic anemia. *Journal Infectology*. 2022;14(1):145–151. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-145-151
5. Ivanov DO, Petrenko YuV, Reznik VA, et al. Characteristics of new coronavirus infection in patients with acute myeloid leukemia. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(3):121–129. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129
6. Mazankova LN, Samitova ER, Osmanov IM, et al. COVID-19 and comorbidities in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(1):16–23. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-16-23
7. Ministerstvo zdravookhraneniya RF. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Versiya 14 (27.12.2021 g.)*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2021. 232 p. (In Russ.)
8. Chernova TM, Pavlova EB, Timchenko VN, et al. Clinical and epidemiological characteristics and effectiveness of antiviral therapy for COVID-19 in children: The experience of the first year of the pandemic. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6–2):18–28. (In Russ.) DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3
9. Agarwal S, June CH. Harnessing CAR T-cell insights to develop treatments for hyperinflammatory responses in COVID-19 patients. *Cancer Discov*. 2020;10(6):775–778. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0473
10. Elzembely MM, Abdelrahman YS, Fadel S, Hafez H. Providing care for pediatric cancer patients in the COVID-19 era: Rapid response recommendations from a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(8): e28467. DOI: 10.1002/pbc.28467
11. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flashsurveyon severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer*. 2020;132:11–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.021
12. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0060-4168. E-mail: doivanov@yandex.ru

Юрий Валентинович Петренко — канд. мед. наук, проректор по лечебной работе. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8623-4574. E-mail: alez1964@yandex.ru

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед наук, главный врач клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2776-6239. E-mail: klinika.spb@gmail.com

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8120-2816. E-mail: rrmd99@mail.ru

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0060-4168. E-mail: doivanov@yandex.ru

Yury V. Petrenko — MD, PhD, Vice-Rector for Medical Work. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8623-4574. E-mail: alez1964@yandex.ru

Vitaly A. Reznik — MD, PhD, Chief Physician of the Children's Clinical Hospital. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2776-6239. E-mail: klinika.spb@gmail.com

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8120-2816. E-mail: rrmd99@mail.ru

◆ Информация об авторах

**Владимир Николаевич Тимченко* — д-р мед наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4068-1731.
E-mail: timchenko220853@yandex.ru

Елена Борисовна Павлова — канд. мед наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7596-1004.
E-mail: infarm@bk.ru

Наталья Валерьевна Павлова — канд. мед наук, ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0661-6477.
E-mail: pnv2403@yandex.ru

Светлана Леонидовна Баннова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1351-1910.
E-mail: detinfection@mail.ru

Ольга Леонидовна Красногорская — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6256-0669.
E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Глеб Валентинович Кондратьев — ассистент, и. о. заведующего кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1462-6907.
E-mail: spbgvk@mail/ru

Татьяна Маратовна Чернова — канд. мед наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4845-3757.
E-mail: t-chernova@mail.ru

Мария Александровна Шакмаева — аспирант кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1402-3556.
E-mail: shakmaevainf@mail.ru

◆ Information about the authors

**Vladimir N. Timchenko* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg. Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4068-1731.
E-mail: timchenko220853@yandex.ru

Elena B. Pavlova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7596-1004.
E-mail: infarm@bk.ru

Natalia V. Pavlova — MD, assistant of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg. Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0661-6477.
E-mail: pnv2403@yandex.ru

Svetlana L. Bannova — MD, PhD, Associate Professor of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1351-1910.
E-mail: detinfection@mail.ru

Olga L. Krasnogorskaya — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6256-0669.
E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Gleb V. Kondratyev — Assistant, Acting Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1462-6907.
E-mail: spbgvk@mail/ru

Tatyana M. Chernova — MD, PhD, Associate Professor of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4845-3757.
E-mail: t-chernova@mail.ru

Maria A. Shakmaeva — Postgraduate Student of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1402-3556.
E-mail: shakmaevainf@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Александр Сергеевич Чепелев — ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4127-3457.
E-mail: spmmed@yandex.ru

Вероника Андреевна Галичина — врач-ординатор, старший лаборант кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8424-814X.
E-mail: galichina-nika@mail.ru

◆ Information about the authors

Alexander S. Chepelev — Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4127-3457.
E-mail: spmmed@yandex.ru

Veronika A. Galichina — Resident Doctor, senior Laboratory Assistant of the Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8424-814X.
E-mail: galichina-nika@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13383-88
Научная статья

ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ У НОВОРОЖДЕННОГО, РОДИВШЕГОСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© А.С. Чепелев, О.Л. Красногорская, Е.П. Федотова, В.А. Галичина, М.Б. Панеях, Н.А. Сидорова, Р.А. Насыров

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

Для цитирования: Чепелев А.С., Красногорская О.Л., Федотова Е.П., Галичина В.А., Панеях М.Б., Сидорова Н.А., Насыров Р.А. Внутрижелудочковое кровоизлияние у новорожденного, родившегося с экстремально низкой массой тела: случай из практики // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 83–88. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13383-88

В представленной работе затронута одна из достаточно актуальных проблем современной патологической анатомии, детской неврологии и педиатрии — внутрижелудочковые кровоизлияния у детей, родившихся недоношенными с низкой и экстремально низкой массой тела. Новорожденные, появившиеся на свет раньше положенного срока, наиболее подвержены данной патологии вследствие несостоятельности и незрелости тканей головного мозга, в частности кровеносных сосудов. Особенности их реакции на воздействие каких-либо патологических факторов приводят к разрыву стенки сосуда и возникновению чаще всего массивного кровоизлияния в полости желудочков, иногда с прорывом в вещество головного мозга.

На примере клинического случая рассмотрены морфологические особенности кровоизлияния в боковые желудочки головного мозга у ребенка, родившегося с экстремально низкой массой тела. Приведено детальное описание морфологии повреждения герминативного матрикса и сосудистого сплетения как одних из самых частых источников кровоизлияния. Наибольшее внимание уделено состоянию кровеносных сосудов микроциркуляторного русла. Указаны возможные причины и последствия сосудистого повреждения перивентрикулярной области. Научные работы последних лет, направленные на изучение патогенеза внутрижелудочковых кровоизлияний, свидетельствуют, что у детей, родившихся в 37 нед. гестации и позже, внутрижелудочковые кровоизлияния возникают чаще вследствие повреждения сосудистого сплетения. В приведенном случае обращает на себя внимание кровоизлияние из сосудистого русла редуцирующегося герминативного матрикса в субэпендимальную область с распространением в собственно вещество головного мозга и выходом крови непосредственно в полости боковых желудочков.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния; экстремально низкая масса тела; недоношенность; морфология; герминативный матрикс.

Поступила: 18.04.2022 **Одобрена:** 23.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13383-88
Research Article

INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANT: A CASE REPORT

© Alexander S. Chepelev, Olga L. Krasnogorskaya, Elena P. Fedotova, Veronika A. Galichina, Moisey B. Paneiakh, Nadezhda A. Sidorova, Ruslan A. Nasyrov

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

For citation: Chepelev AS, Krasnogorskaya OL, Fedotova EP, Galichina VA, Paneiakh MB, Sidorova NA, Nasyrov RA. Intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infant: a case report. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):83-88. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13383-88

This article focuses on the problem of intraventricular hemorrhage in preterm infants with low and extremely low body weight. Premature newborns are most susceptible to this pathology due to the morpho-functional immaturity of brain tissues and blood vessels. Pathological factors lead to lesion of the vessel wall and a massive hemorrhage in the cavity of the ventricles, sometimes with a breakthrough into the white matter. The morphological findings of hemorrhage in the lateral ventricles of the brain in a child born with extremely low body weight are presented on an example of a clinical case. The article presents a description of the morphology of damage to the germinal matrix and choroid plexus as one of the most common sources of hemorrhage. The main attention is paid to the state of the blood vessels: arterioles, venules, capillaries. Possible causes and consequences of vascular injury in the periventricular region are indicated here. According to the recent studies, intraventricular hemorrhage appears more often due to damage to the choroid plexus in children born at 37 weeks of gestation and later. In this report we consider the problem of hemorrhage from the reducing germinal matrix's vessels into the subependymal region with spreading into the white matter and lateral ventricles.

Keywords: intraventricular hemorrhages; extremely low body weight; prematurity; morphology; germinal matrix.

Received: 18.04.2022 **Revised:** 23.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) относятся к наиболее распространенной патологии центральной нервной системы у новорожденных, появившихся на свет раньше 37-й недели. Внутричерепные геморрагии у недоношенных детей имеют многофакторный генез и в целом выделяют антенатальные, интранатальные и постнатальные факторы [5, 6]. Наиболее частое морфологическое проявление ВЖК — повреждение структуры герминативного матрикса [11]. Кроме этого, в 15 % случаев отмечаются широкие поля геморрагического некроза в белом веществе перивентрикулярной области [9, 12]. К возможным причинам этих процессов приводит ряд факторов, таких как сосудистые, внутрисосудистые и внесосудистые нарушения [3, 10, 13, 14]. У недоношенных детей ВЖК нередко приводят к формированию тяжелых неврологических осложнений, постгеморрагической гидроцефалии, в отдаленном периоде к тяжелым нарушениям психоэмоционального развития [3, 4, 7]. Результаты российских исследователей свидетельствуют, что пери- и интравентрикулярные кровоизлияния наиболее часто (50–60 %) развиваются у детей, родившихся на 24–30-й неделе внутриутробного развития [1]. По данным исследований, в США внутрижелудочковые кровоизлияния составляют до 20 % всей патологии центральной нервной системы у детей, родившихся с очень низкой массой тела (менее 1500 г) [15]. У детей с экстремально низкой массой тела (500–1000 г) ВЖК встречается в 45–50 % [8].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Новорожденный мальчик 2021 г. р. поступил в отделение реанимации новорожденных клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета из областного перинатального центра в возрасте 14 сут с диагнозом: «Экстремально низкая масса тела, внутрижелудочковое кровоизлияние слева III степени». Из анамнеза известно: ребенок от матери 32 лет, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Известно, что беременность первая, роды преждевременные на 37-й неделе гестации. Ребенок родился с массой тела 990 г, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, сразу был помещен в кювез под источник лучистого тепла и доставлен в отделение реанимации. При госпитализации состояние ребенка было крайне тяжелым, обусловленным глубокой морфофункциональной незрелостью, развившимися гемодинамическими нарушениями, неврологической симптоматикой ввиду перенесенной асфиксии при рождении. При проведении лабораторных методов исследования выявлена лактатэмия, декомпенсированный метаболический ацидоз с нарушением функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, проявляющейся тахикардией наряду с артериальной гипотензией, появляющихся экхимозах на кончиках фаланг пальцев в динамике с нарастанием мраморности кожных покровов и появлением венозной сети на груди и животе. При инструментальном методе исследования, а именно нейросонографии, подтверждено ВЖК III степени слева. На 24-й день нахождения в стационаре состояние ребенка ухудшилось, дестабилизировалось с прогрессирующим угнетением жизненно важных функций — десатурация с длительным восстановлением, прогрессирующее падение артериального давления, отсутствие показателей оксигенации на мониторах контроля, появились признаки геморрагического синдрома — мокрота с примесью крови, длительная кровоточивость из мест инъекций. В виду прогрессирующего ухудшения состояния проводились реанимационные мероприятия, включающие в себя ручную вентиляцию легких мешком Амбу с концентрацией кислорода 100 %, одновременно с введением препаратов с целью коррекции нарастающих гемодинамических нарушений, непрямого массажа сердца. Но несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться, что привело к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с полиорганной недостаточностью, ставшей причиной смерти пациента.

При патологоанатомическом исследовании головного мозга выявлено отсутствие деления на серое и белое вещество, студенистая его консистенция, выраженный отек и полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки. Правый и левый боковые желудочки, расширенные до 2,0 см, содержали умеренное количество светло-желтой жидкости со свертками крови размерами до 3,0 × 1,5 см, плотно прилегающими к веществу головного мозга.

Микроскопическое исследование вентрикулярной и перивентрикулярной области головного мозга показало нарушение целостности эпендимы, в норме образующей достаточно тонкий ровный слой кубических клеток. Так, в исследуемой области эпендима представляла собой неоднородный слой клеток, местами наслаивающихся друг на друга. В отдельных участках отмечена десквамация эпендимоцитов в просвет желудочков. В проекции герминативного матрикса обнаружена густая сеть кровеносных сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1).

На микрофотографии видны сосуды микроциркуляторного русла, имеющие разный размер и форму, располагающиеся небольшими группами и по отдельности. Просвет большей части сосудов расширен и заполнен форменными элементами крови с преобладанием эритроцитов. Кроме этого, визуализируются единичные, извилистой формы, спавшиеся неполнокровные кровеносные сосуды. Выстилка сосудов микроциркуляторного русла представлена эндотелием, располагающимся преимущественно в один ряд; местами, в части изгиба сосуда, отмечается наложение друг на друга эндотелиальных клеток. Большая часть эндотелиоцитов овальные, другие чуть вытянутой формы, располагающиеся в отношении друг друга не плотно, межклеточные контакты широкие. В отдельных кровеносных сосудах отмечается слущивание эндотелия с дефектом сосудистой стенки и выходом форменных элементов крови во внесосудистое пространство. Кисты, определяющиеся преимущественно на границе герминативного матрикса с белым веществом головного мозга, формировались скорее всего в результате деструктивного отека и характеризовались образованием полостей вокруг сосуда. В отдельных участках вещества головного мозга перивентрикулярной области определяются диффузные кровоизлияния с очагами геморрагических некрозов и пропитыванием кровью ткани субэпендимального пространства (рис. 2).

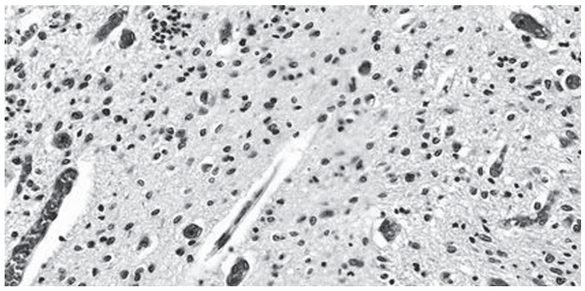


Рис. 1. Густая сеть кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в проекции герминативного матрикса. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×40

Fig. 1. A vascular network of the microvasculature of the germinal matrix (H&E stain). Magnification ×40

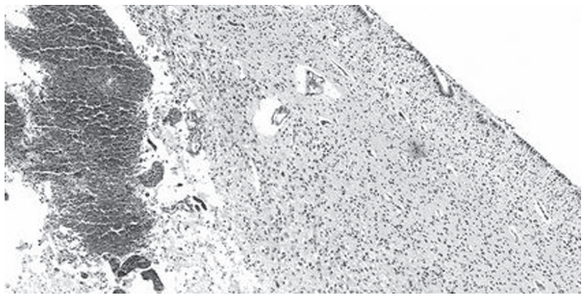


Рис. 2. Диффузные кровоизлияния с очагами геморрагических некрозов и пропитыванием кровью ткани субэпендимального пространства. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×10

Fig. 2. A diffuse hemorrhages with foci of hemorrhagic necrosis of the subependymal area (H&E stain). Magnification ×10

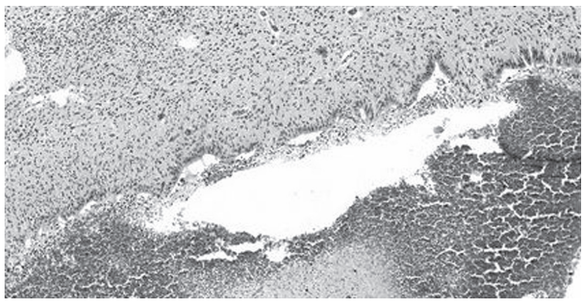


Рис. 3. Нарушение целостности эпендимы, с кровоизлиянием и выходом в полость желудочков. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×10

Fig. 3. An ependymal lesion with an intraventricular hemorrhage (H&E stain). Magnification ×10

ОБСУЖДЕНИЕ

Научные работы последних лет, направленные на изучение патогенеза ВЖК, свидетельствуют, что у детей, родившихся в 37 нед. гестации и позже, ВЖК возникают чаще вследствие повреждения сосудистого сплетения, а не из герминативного матрикса, который редуцируется к периоду доношенности [2]. В нашем случае следует обратить внимание на кровоизлияние из сосудистого русла редуцирующегося герминативного матрикса в субэпендимальную область с распространением в собственно вещество головного мозга и далее с выходом крови непосредственно в полости боковых желудочков (рис. 3).

Кроме этого, при гистологическом исследовании легочной ткани отмечалось образование гиалиновых мембран в альвеолах, что повлекло за собой формирование капиллярно-альвеолярного блока с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что ВЖК у ребенка возникло как осложнение пневмопатии, развившейся на фоне экстремально низкой массы тела при рождении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Особенностью данного случая является развитие ВЖК у ребенка в возрасте 13 сут, родившегося на 37-й неделе гестации с массой 990 г, на фоне практически полной регрессии герминативного матрикса.

2. Внутрижелудочковое кровоизлияние ребенка определялось в трех зонах: субэпендимальной, интравентрикулярной и перивентрикулярной.

3. Морфофункциональные особенности головного мозга новорожденного включают в себя ряд особенностей, наибольшее значение из которых имеет состояние сосудов микроциркуляторного русла герминативного матрикса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Москва: Триада-Х, 2001. 640 с.
2. Абдулин Д.И., Андреева Е.Н., Воеводин С.М., и др. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи. Клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина, С.К. Горелышева, В.Е. Попова. Москва: РАСПМ, 2014. 44 с.
3. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е., и др. Внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных детей. Методические рекомендации. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2019. 50 с.
4. Деев И.А., Куликова К.В., Кобякова О.С., и др. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования) // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 67–76. DOI: 10.17816/PED7467-76
5. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
6. Савельев С.В. Возникновение мозга человека. Москва: Веди, 2010. 324 с.
7. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants // Pediatr Res. 2004. Vol. 56. P. 117–124. DOI: 10.1203/01.PDR.0000130472.30874.FF
8. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease // Pediatr Res. 2010. Vol. 67. P. 1–8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176
9. Guzzetta F., Shackelford G.D., Volpe S., et al. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome // Pediatrics. 1986. Vol. 78, No. 6. P. 995–1006. DOI: 10.1542/peds.78.6.995
10. Hambleton G., Wigglesworth J.S. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant // Arch Dis Child. 1976. Vol. 51, No. 9. P. 651–659. DOI: 10.1136/adc.51.9.651
11. Ma S., Santhosh D., Kumar T.P., Huang Z. A Brain-Region-Specific Neural Pathway Regulating Germinal Matrix Angiogenesis // Dev Cell. 2017. Vol. 41, No. 4. P. 366–381.e4. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.04.014
12. Ostrem B.E.L., Lui J.H., Gertz C.C., Kriegstein A.R. Control of outer radial glial stem cell mitosis in the human brain // Cell Rep. 2014. Vol. 8, No. 3. P. 656–664. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.06.058
13. Szymonowicz W., Schafler K., Cussen L.J., Yu V.Y. Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants // Arch Dis Child. 1984. Vol. 59, No. 7. P. 637–642. DOI: 10.1136/adc.59.7.637
14. Volpe J.J. Intraventricular hemorrhage in the premature infant current concepts. Part I // Ann Neurol. 1989. Vol. 25, No. 1. P. 3–11. DOI: 10.1002/ana.41025010
15. Volpe J.J. Neurology of the newborn. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1987. P. 311–361.

REFERENCES

1. Barashnev YuI. *Perinatal'naya nevrologiya*. Moscow: Triada-X, 2001. 640 p. (In Russ.)
2. Abdulin DI, Andreeva EN, Voevodin SM, et al. *Vnutrizheludochkovye krovoizliyaniya, postgemorragicheskaya gidrotsefaliya u novorozhdennykh detei. Printsipy okazaniya meditsinskoi pomoshchi. Klinicheskie rekomendatsii*. Volodin NN, Gorelyshev SK, Popov VE, editors. Moscow: RASPM, 2014. 44 p. (In Russ.)
3. Pal'chik AB, Fedorova LA, Ponyatishin AE, et al. *Vnutrizheludochkovye krovoizliyaniya u novorozhdennykh detei. Metodicheskie rekomendatsii*. Saint Petersburg: SPBGPMU, 2019. 50 p. (In Russ.)
4. Deev IA, Kulikova KV, Kobyakova OS, et al. Clinical characteristics of newborn with different birth weight (results of a multicenter cohort study). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):67–76. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED7467-76
5. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)

6. Savel'ev SV. *Vozniknovenie mozga cheloveka*. Moscow: Vedi, 2010. 324 p. (In Russ.)
7. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res*. 2004;56:117–124. DOI: 10.1203/01.PDR.0000130472.30874.FF
8. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010;67:1–8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176
9. Guzzetta F, Shackelford GD, Volpe S, et al. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome. *Pediatrics*. 1986;78(6):995–1006. DOI: 10.1542/peds.78.6.995
10. Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child*. 1976;51(9):651–659. DOI: 10.1136/adc.51.9.651
11. Ma S, Santhosh D, Kumar TP, Huang Z. A Brain-Region-Specific Neural Pathway Regulating Germinal Matrix Angiogenesis. *Dev Cell*. 2017;41(4):366–381.e4. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.04.014
12. Ostrem BEL, Lui JH, Gertz CC, Kriegstein AR. Control of outer radial glial stem cell mitosis in the human brain. *Cell Rep*. 2014;89(3):656–664. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.06.058
13. Szymonowicz W, Schafler K, Cussen LJ, Yu VY. Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1984;59(7):637–642. DOI: 10.1136/adc.59.7.637
14. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant current concepts. Part I. *Ann Neurol*. 1989;25(1):3–11. DOI: 10.1002/ana.41025010
15. Volpe JJ. *Neurology of the newborn. Ed 2*. Philadelphia: Saunders, 1987. P. 311–361.

◆ Информация об авторах

**Александр Сергеевич Чепелев* — ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spmmed@yandex.ru

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

Елена Павловна Федотова — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kris6060@mail.ru

Вероника Андреевна Галичина — ординатор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: galichina-nika@mail.ru

Моисей Бениаминович Панеях — ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: moisey031190@gmail.com

Надежда Александровна Сидорова — ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nadyukochka@mail.ru

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rrmd99@mail.ru

◆ Information about the authors

**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. E-mail: spmmed@yandex.ru

Olga L. Krasnogorskaya — MD, PhD, Associate 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. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Elena P. Fedotova — MD, PhD, Associate 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. E-mail: kris6060@mail.ru

Veronika A. Galichina — Resident doctor, Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: galichina-nika@mail.ru

Moisey B. Paneiakh — 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. E-mail: moisey031190@gmail.com

Nadezhda A. Sidorova — 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. E-mail: nadyukochka@mail.ru

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rrmd99@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13389-101
Научная статья

СТРУКТУРА ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ ПО АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ В СПбГПМУ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

© М.А. Зимина, Н.Р. Карелина, А.Р. Хисамутдинова, Л.Ю. Артюх

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

Для цитирования: 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. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13389-101

Анатомия человека — фундаментальная дисциплина в системе медицинского образования, она создает основу для последующего эффективного изучения клинических дисциплин. Опыт преподавания дисциплины студентам, обучающимся на английском языке, бесценен. Описание подходов, структуры и методов преодоления трудностей в ходе занятия с иностранными студентами по дисциплине «анатомия человека» уникален, и не имеет аналогов в отечественной и зарубежной литературе.

Проведен анализ условий обучения иностранных студентов 1–2-го курса на английском языке в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. Изложен опыт преподавания анатомии человека на английском языке, особенности взаимодействия с иностранными студентами в педагогическом процессе, указаны возможные причины их ошибок, неудач и эмоциональных реакций. Подробно описана структура (план) практических занятий и специфика преподавания анатомии человека иностранным студентам на английском языке. Описаны подходы, используемые на каждом этапе проведения практического занятия по курсу «анатомия человека» в группах иностранных студентов, обучающихся на английском языке.

Опыт авторов статьи показывает, что наиболее эффективно проведение практического занятия в соответствии со следующей схемой: 1) преподавателю необходимо уделять больше времени организационным и дисциплинарным вопросам, особенно в начале обучения (первый семестр); 2) проверять выполнение письменного домашнего задания до начала устного опроса по предыдущей теме; 3) для закрепления полученных знаний устный опрос проводить только после подробного разбора со всей группой домашнего задания; 4) во время объяснения новой темы преподавателю необходимо постоянно обращаться к тексту учебника, демонстрацию изображений производить последовательно, описание рисунков соотносить с текстом учебника, и только после этого рисовать схему (органа, сосуда и пр.). Демонстрация муляжей и анатомических препаратов — заключительный этап объяснения нового материала; 5) преподаватель обсуждает домашнее задание и требования к его выполнению. Обязательным, по мнению авторов, в выполнении домашнего задания является написание краткого конспекта в соответствии с планом изучаемой темы. Данная форма проведения практического занятия предполагает повторение как изученного материала на этапе проверки знаний студентов, так и новой информации, получаемой в процессе объяснения. На всех этапах практического занятия увеличивается объем индивидуальной работы с каждым студентом группы, что обеспечивает результативность занятия в целом.

Изменение структуры практического занятия помогает иностранным студентам, обучающимся на английском языке на кафедре анатомии человека Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, преодолеть языковые барьеры и сориентироваться в учебных материалах, построенных по принципу описательной системной анатомии. Данный подход постепенно формирует у студентов навыки самостоятельного изучения медико-биологических дисциплин и является, по мнению авторов, более результативным.

Ключевые слова: практические занятия; анатомия человека; иностранные студенты; преподавание на английском языке.

Поступила: 08.04.2022 **Одобрена:** 23.05.2022 **Принята к печати:** 30.06.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13389-101
Research Article

THE STRUCTURE OF PRACTICAL CLASSES ON HUMAN ANATOMY FOR FOREIGN STUDENTS STUDYING AT ST. PETERSBURG STATE PEDIATRIC MEDICAL UNIVERSITY IN ENGLISH

© Marina A. Zimina, Natalia R. Karelina, Aida R. Khisamutdinova, Linard Yu. Artyukh

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

For citation: Zimina MA, Karelina NR, Khisamutdinova AR, Artyukh LYu. 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. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13389-101

Human anatomy is a fundamental discipline in the system of medical education, it creates the basis for the subsequent effective study of clinical disciplines. The experience of teaching the discipline to students studying in English is invaluable. The description of approaches, structures and methods of overcoming difficulties during classes with foreign students in the discipline «Human Anatomy» is unique, and has no analogues in domestic and foreign literature. To analyze the conditions of teaching foreign students of 1–2 courses in English at the St. Petersburg State Pediatric Medical University.

The experience of teaching human anatomy in English, the peculiarities of interaction with foreign students in the pedagogical process are described, the possible causes of their mistakes, failures and emotional reactions are indicated. The structure (plan) of practical classes and the specifics of teaching human anatomy to foreign students in English are described in detail. The approaches used at each stage of the practical training on the course "Human Anatomy" in groups of foreign students studying in English are described.

Our experience shows that it is most effective to conduct a practical lesson in accordance with the following scheme: (1) the teacher needs to devote more time to organizational and disciplinary issues, especially at the beginning of training (first semester); (2) verification of the written homework is carried out before the start of the oral survey on the previous topic; (3) to consolidate the acquired knowledge, an oral survey is conducted only after a detailed analysis with the whole group of homework; (4) during the explanation of a new topic, the teacher constantly refers to the text of the textbook, the demonstration of images is made sequentially, the description of the drawings correlates with the text of the textbook, and only after that the teacher draws a diagram (organ, vessel). The demonstration of dummies and anatomical preparations is the final stage of explaining the new material; (5) the teacher discusses the homework and the requirements for its implementation. In our opinion, it is mandatory to write a brief summary in accordance with the plan of the topic being studied when doing homework.

This form of practical training involves the repetition of both the studied material at the stage of testing students' knowledge, and new information obtained in the process of explanation. At all stages of the practical lesson, the volume of individual work with each student of the group increases, which ensures the effectiveness of the lesson as a whole.

Changing the structure of the practical lesson helps foreign students studying in English at the Department of Human Anatomy of St. Petersburg State Pediatric Medical University to overcome language barriers and orient themselves in educational materials based on the principle of descriptive systemic anatomy. This approach gradually forms students' skills of independent study of biomedical disciplines and is more effective.

Keywords: practical classes; human anatomy; foreign students; teaching in English.

Received: 08.04.2022 **Revised:** 23.05.2022 **Accepted:** 30.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

В течение многих десятилетий Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ) готовит иностранных студентов на базе педиатрического, лечебного и стоматологического факультетов. Современные требования при подготовке иностранных студентов предполагают преподавание на английском языке [1, 8]. С 2018 г. на базе университета возобновлено преподавание медицинских дисциплин на английском языке, что позволяет вузу внедряться в международное образовательное пространство.

Если иностранный студент выбирает обучение на русском языке, то сначала в течение года проводятся занятия на подготовительном отделении, где изучают русский язык и естественные науки, и только после аттестационного экзамена иностранные студенты приступают к изучению дисциплин первого курса на русском языке, в том числе и анатомии человека. В этом случае в течение года происходит адаптация студентов к климатическим условиям России, социальным, бытовым, национальным, культурным особенностям и традициям, и что самое важное, студенты адаптируются [30] к методу преподавания дисциплин, а также к основным психолого-педагогическим подходам [9, 10, 22, 30, 33]. В результате иностранный студент приступает к изучению основных дисциплин первого курса программы вуза подготовленным и обладает опытом взаимодействия с педагогом в образовательном процессе.

В случае обучения иностранных студентов на английском языке подготовительный этап отсутствует, из чего следует, что период адаптации проходит одновременно с изучением базовых медико-биологических дисциплин 1-го курса. Этот факт заметно сказывается на качестве приобретаемых знаний и заметно усложняет процесс их усвоения [4, 5, 35, 39].

В процессе адаптации к географическим условиям студенты часто пропускают занятия из-за болезней, у них снижается психоэмоциональный фон и работоспособность. У многих студентов также возникают сложности с оформлением визы, вида на жительство и иных документов правового регулирования, из-за чего они вынуждены позже приступать к занятиям или пропускать их [3].

Подавляющее большинство студентов, обучающихся на английском языке, приезжают из стран Азии и Африки, что обостряет процессы акклиматизации из-за низкой солнечной активности и температурного режима на территории Российской Федерации.

Для некоторых студентов английский язык не является основным языком в своей стране. Поэтому преодоление языкового барьера затрудняет обучение на английском языке. Основная масса студентов приезжает в Россию из арабоязычных стран. Особенностью арабской культуры является чтение и письмо справа налево, что становится большим препятствием в изучении медицинской литературы, а также при выполнении письменных заданий [24].

Необходимо отметить, что в преподавании анатомии за рубежом преобладает топографический подход. Зарубежные базовые учебники и атласы по анатомии построены по регионарно-топографическому принципу, то есть по областям [41], тогда как для традиционной русской школы изучения анатомии человека характерен системный подход описательной анатомии, когда строение тела человека рассматривается по системам, от простого к сложному [20, 21, 25, 29]. Считаем, что именно системный подход является необходимым условием изучения анатомии человека на начальном этапе. Системный подход позволяет отследить основные закономерности развития и строения органов и соотнести их с этапами развития в пренатальном периоде, что становится обязательным для понимания протекания физиологических процессов и возрастной анатомии — особенно при изучении педиатрии и геронтологии. Подобная смена методологических подходов также требует определенного периода адаптации. Поэтому даже переведенные на английский язык учебники М.Г. Привеса, М.Р. Сапина и других авторов не совпадают с зарубежными учебными пособиями [40, 42]. Обращает на себя внимание тот факт, что в зарубежных атласах и учебниках не всегда используется латинская терминология, например атлас Неттера с обозначениями на английском и китайском языках [1, 32, 34, 41]. Поэтому преподавателями кафедры анатомии человека СПбГПМУ в 2017 г. было написано учебное пособие «Анатомия человека в графологических структурах», где изучаемый материал представлен в виде схем по всем разделам анатомии человека, и форма подачи информации с отсутствием большого количества текста на русском языке помогает преодолеть языковой барьер [2, 15, 17, 36].

Значимым также можно считать то, что на этапе контроля знаний в русской школе чаще используют диалоговые формы проведения зачетов и экзаменов, а тестовый контроль уровня усвоения материала применяют преимущественно на этапе промежуточного контроля знаний, или допуска к экзамену, то есть не является основным [4, 7, 13].

Подобное соотношение методов проверки знаний не случайно, так как, на наш взгляд, очень важный элемент овладения знаниями — навык развернутого высказывания, когда речь носит описательный характер. Это обусловлено спецификой профессиональной деятельности практикующего врача, когда для постановки диагноза нужно уметь правильно интерпретировать результаты непосредственного осмотра и оценки состояния пациента (состояние кожных покровов, слизистых оболочек и пр.).

В России накоплен достаточный опыт преподавания анатомии человека в структуре базовых медицинских дисциплин иностранным студентам на английском языке. Обращает внимание на себя тот факт, что основные методические подходы сохраняются и соответствуют таковым при обучении студентов на русском языке [9, 26–28, 31]. Многие авторы отмечают необходимость более широкого использования тестового контроля знаний, особенно на начальных этапах обучения [7, 11, 12, 14, 32–34], так как для иностранных студентов эта форма проведения контроля знаний более привычна и понятна. Вопросы интеграции иностранных студентов, обучающихся на английском языке, в информационно-образовательную среду вуза и обеспечение вариантов непрерывной связи с преподавателями и кураторами [9, 16, 23], также формы контроля знаний и варианты проведения аттестационных экзаменов описаны и широко обсуждаются в литературе последних десятилетий. Сотрудники Витебского ГУО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет» описывают успешный опыт повышения качества знаний за счет вовлечения студентов, обучающихся на английском языке, в работу в студенческом научном обществе, исследовательскую работу и обращение их к клиническому опыту (использование ситуационных задач и клинических примеров) [4].

Хочется обратить внимание коллег на другие неотъемлемые аспекты проведения практического занятия, направленные на повышение самостоятельности в процессе овладения медицинскими знаниями, и те трудности, с которыми сталкиваются преподаватели кафедры анатомии СПбГПМУ [16, 37].

Наш опыт в преподавании анатомии на английском языке, взаимодействие с иностранными студентами, анализ их ошибок в процессе учебы, неудач и эмоциональных реакций, а также все вышеперечисленное указывает на необходимость изменения структуры проведения практического занятия по курсу «анатомия человека».

Мы провели анализ условий обучения иностранных студентов 1–2-го курса на английском языке в СПбГПМУ и изложили далее свой опыт преподавания дисциплины.

СТРУКТУРА ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ

I этап — организационный

В начале каждого практического занятия решаются организационные вопросы. Преподаватель указывает на важность соблюдения требований к внешнему виду (наличие халата), наличие учебных пособий, которые студенты должны приносить на каждое занятия, необходимость приходить на занятия без опозданий (рис. 1).



Рис. 1. Структура практического занятия по анатомии у иностранных студентов, обучающихся на английском языке
Fig. 1. Structure of practical anatomy classes for foreign students studying in English

Отметим, что использование учебных пособий — учебников и атласов в электронном виде, особенно с экрана мобильного телефона, — значительно осложняет восприятие визуальной информации (картинки, рисунки), а тем более текстовой. Это обусловлено многими факторами: плохое качество изображения, маленький экран, невозможность увидеть две страницы одновременно. Затрудняется восприятие целостности текста при переносе информации на экране с одной страницы на другую [16].

Студенты, обучающиеся на английском языке, медленно усваивают и позже начинают следовать предъявляемым требованиям по сравнению с иностранными студентами, обучающимися на русском языке. Это можно расценивать как проявление протекающего процесса адаптации к обучению в новой для студента социально-образовательной среде. Даже в конце семестра 45 % студентов не могут следовать предъявляемым нормам поведения и требованиям на практическом занятии.

II этап — проверка знаний

1. Проверка домашнего задания

Следующий этап — это проверка знаний и выполнения домашнего задания, и в случае преподавания на английском языке преподавателю сначала необходимо выяснить у студентов, поняли ли они, что им было задано, и выполнено ли домашнее задание. В подавляющем большинстве случаев это уточнение необходимо, так как очень часто студенты, получая домашнее задание, не задают вопросов, даже если что-то не понимают. Часто это возникает в случае завышенной самооценки или высокой тревожности, которые проявляются в том, что студент не может признаться, что он чего-то не понял, в тот момент, когда преподаватель дает домашнее задание, а тем более, когда преподаватель спрашивает, есть ли вопросы по теме занятия. Нередко на этом этапе, особенно в начале семестра, выясняется, что многие студенты не выполнили домашнее задание. Данная ситуация обусловливает следующий шаг со стороны преподавателя: индивидуально-групповая работа, разбор ошибок и при необходимости повторное объяснение материала.

В процесс повторного объяснения материала входит помощь студентам в создании краткого конспекта по пройденной теме, так как при первом обращении к новому материалу им сложно выполнить задание самостоятельно, даже при наличии контрольных вопросов и плана конспекта. В ходе проверки домашних заданий выясняется, что около трети студентов не смогли самостоятельно найти ответы на контрольные вопросы в тексте учебника. Сложности в процессе выполнении этого задания, возможно, связаны с отличиями в изложении материала в русской и зарубежной учебной литературе. После повторного объяснения и разбора ошибок у многих студентов появляются вопросы по пройденной теме, и преподаватель использует возможность во время беседы со студентами закрепить пройденный материал. На этом этапе обязательно используются ситуационные задачи, что помогает сформировать интерес и мотивацию к изучению предмета. Важно, чтобы уровень сложности ситуационной задачи находился в зоне ближайшего развития студентов данной группы [6].

В ходе повторной работы с материалом предыдущего занятия студенты осознают необходимость использования схем строения анатомических органов, учатся соотносить схемы с иллюстрациями в атласе, и далее успешно применяют эти знания при работе с анатомическими препаратами. Преподаватель постепенно усложняет предъявляемые схемы, по возможности приближая их содержание к рисункам из учебников и атласов. Со временем студенты осознают необходимость структурирования материала, учатся узнавать структуру в тексте учебника: классификация органов, части органов, закономерности строения и прочее.

2. Устный опрос

Только после проверки домашнего задания преподаватель проводит устный опрос по пройденной теме (рис. 2).

Необходимо отметить, что многие студенты к этому моменту осознают недостаточность своих знаний и хотят подготовиться лучше, чтобы успешно ответить в следующий раз. Часть студентов



Рис. 2. Иностранные студенты, обучающиеся на английском языке, на практическом занятии

Fig. 2. Foreign students studying in English, in anatomical practical lesson

излишне высоко оценивают свои знания и в случае неудовлетворительного ответа высказывают непонимание оценки преподавателя, подчас реагируют эмоционально, пытаются доказать, что они учили и знают предмет только потому, что потратили время на чтение учебника. Все это говорит о завышенной оценке собственных знаний и требует внимательной, подчас длительной коррекции со стороны преподавателя в условиях педагогического процесса в течение занятия [24, 37]. Во время ответа студенты могут использовать свой конспект, но для получения положительной оценки студенты должны показать устойчивое знание изучаемого раздела и умение работать с препаратами.

Таким образом, этот этап занимает больше времени по сравнению с практическим занятием у групп студентов, обучающихся на русском языке, что ведет к изменению структуры практического занятия. Именно это позволяет преодолеть языковой барьер, сложность восприятия материала, создать положительный опыт и показать пути самостоятельного решения поставленных учебных задач. Постепенно полученный опыт студенты начинают использовать в процессе самоподготовки. В течение семестра мы наблюдаем устойчивую положительную динамику у большинства студентов, регулярно посещающих практические занятия: они учатся самостоятельно работать с текстом учебника, выделять главное. Именно на этом этапе повышается внутригрупповое взаимодействие, когда студенты, у которых получается выполнить задание, делятся своим опытом и помогают остальным. Мы отмечаем, что внутригрупповое взаимодействие протекает более динамично и результативно в случае, если основной или базовый (родной) язык студентов совпадают. Поэтому очень важно при формировании групп учитывать географический и языковой аспект. Важно также уменьшение количества студентов в одной группе по сравнению со студентами, обучающимися на русском языке. Администрация университета в целях повышения качества образования, комфортного и результативного взаимодействия «преподаватель – студент» формирует группы следующим образом: иностранные студенты, обучающиеся на английском языке, — 7–9 человек; иностранные студенты, обучающиеся на русском языке, — 8–11 человек; русские студенты — до 14 человек.

Действительно, как описывают коллеги [34, 38], студенты, обучающиеся на английском языке, нуждаются в большей визуализации нового материала. Для улучшения понимания очень важна наглядность образовательного процесса. Для этого во время занятия используют презентации, видеоролики, муляжи, таблицы и плакаты. Развитие современных образовательных технологий несомненно повышает качество образовательного процесса, так как студентам доступно использование онлайн-ресурсов. Студенты могут использовать электронный учебно-методический комплекс, размещенный на базе moodle.gpmu.org. Благодаря электронному учебно-методическому блоку кафедры они имеют возможность при необходимости снова и снова обращаться к лекционным и методическим материалам. Именно поэтому для нас представляется обязательным наличие у студента на занятии атласа или учебника в печатном виде. Однако студенты не вполне понимают пользу и важность работы с изображениями в большом формате на бумажном носителе и считают достаточным наличие электронного учебника в памяти телефона, не осознавая, что размер экрана влияет на целостность восприятия изображения или текста.

III этап — изучение нового материала

1. Подготовка методического материала

Во второй половине занятия преподаватель переходит к изучению нового материала. Чтобы студентам было легче ориентироваться в тексте учебника, еще до начала практических занятий, преподаватель рассылает методические материалы по каждой изучаемой теме. Этот методический материал содержит, помимо контрольных вопросов, используемых во всех группах студентов вне зависимости от языка обучения, дополнительный блок информации. В этом блоке преподаватель размечает страницы учебника, структурируя материал. Например, тема «Сердце». В данном случае римскими цифрами I–IV обозначаются основные пункты — камеры сердца, внутри каждого пункта арабскими цифрами 1, 2 и далее отмечаются элементы строения в соответствии с международной анатомической номенклатурой [18, 19].

Во время объяснения преподаватель постоянно обращается к этой структуре, и студенты под его руководством соотносят текст учебника с изображением органа (внешнее строение сердца) или анатомического образования (клапаны сердца) в атласе.

2. Закрепление изучаемого материала

Для закрепления нового материала на следующем этапе вместе с преподавателем студенты рисуют схему строения органа или анатомического образования (рис. 3).

Таким образом, во время объяснения студенты под руководством преподавателя обращаются к тексту учебника, изображению в атласе и схеме объекта изучения. Наш опыт показывает, что луч-

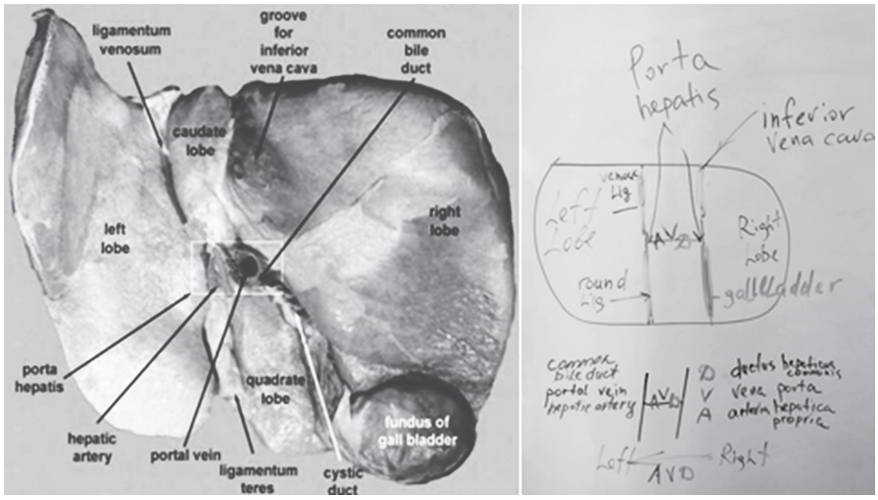


Рис. 3. Висцеральная поверхность печени. Содержимое борозд печени (препарат, схема)
Fig. 3. Visceral surface of the liver. The contents of the liver furrows (preparation, scheme)



Рис. 4. Структура практического занятия по анатомии у иностранных студентов, обучающихся на русском языке
Fig. 4. Structure of practical anatomy classes for foreign students studying in Russian

ше рисовать схемы органов вместе со студентами, а не использовать готовые. Еще необходимо отметить, что схематическое изображение помогает студентам лучше ориентироваться в анатомических препаратах. Из года в год преподаватели нашей кафедры сталкиваются со сложной ситуацией: многие иностранные студенты, и особенно обучающиеся на английском языке, далеко не всегда понимают необходимость запоминания и использования анатомических классификаций. В таком случае преподавателю необходимо дополнительно объяснять практическую значимость этих знаний.

3. Закрепление — опрос с использованием «простых» вопросов

После объяснения материала и создания схем преподаватель задает простые короткие вопросы по основным пунктам, повторяя таким образом план изложения изучаемой темы, что, несомненно, помогает в самостоятельной работе студентов. Только после подробного разбора теоретического материала преподаватель переходит к демонстрации анатомических препаратов или муляжей.

Мы заметили, что использование во время объяснения одновременно препаратов и их изображений затрудняет процесс усвоения материала. Студенты, обучающиеся на английском языке, нуждаются в пошаговом изучении материала и разделении форм предъявления информации, особенно на начальных этапах изучения каждого раздела (опорно-двигательный аппарат, спланхнология, ангиология). В традиционной структуре практического занятия иностранные студенты, обучающиеся на русском языке, и особенно носители русского языка, чаще всего не нуждаются в таком подробном прорабатывании изучаемого материала (рис. 4). Однако для



Рис. 5. Опрос студентов заведующей кафедрой анатомии человека профессором Н.Р. Карелиной
Fig. 5. Survey of students by the head of the Department of Human Anatomy Professor N.R. Karelina

студентов, обучающихся на английском языке, данный подход более результативен, на наш взгляд, и формирует навыки самостоятельной работы.

IV этап — практическая работа

Важный этап в структуре практического занятия по анатомии человека — демонстрация муляжей и анатомических препаратов по изучаемой теме. Для лучшего понимания топографии органов и анатомических структур обязательным является демонстрация скелета человека в натуральную величину (масштаб 1 : 1). Преподаватель снова обращает внимание студентов на структуру и строение органов, взаимоотношение анатомических образований, выделяет общие закономерности строения (рис. 5). В случае преподавания анатомии человека на английском языке обязательным условием становится постоянное пошаговое соотнесение демонстрируемых анатомических препаратов с их теоретическим описанием (учебник).

V этап — «Анатомия в клинической практике»

На заключительном этапе объяснения преподаватель приводит примеры из клинической практики, рассматривает вопросы возрастной анатомии, чтобы студенты поняли значение изучаемого материала (например, топография органов) в их будущей практической деятельности. При проведении практического занятия на английском языке преподавателю необходимо использовать клинические примеры с учетом языкового барьера и возможных сложностей в восприятии устной речи. Поэтому клинические примеры преподавателю необходимо подбирать заранее, ориентируясь на уровень подготовленности группы. В случае недопонимания неоценимую помощь оказывают студенты, которые лучше остальных владеют английским или русским языком, они на родном языке объясняют одногруппникам непонятные моменты. Эти ситуации снова возвращают нас к необходимости использования географического подхода в процессе формирования групп.

VI этап — объявление домашнего задания

Последний этап практического занятия — объявление домашнего задания. При обучении студентов на английском языке необходимо детально и подробно обсудить все этапы выполнения домашнего задания. Это домашнее задание делится на две части: во-первых, индивидуально с каждым студентом обсуждается его работа над допущенными ошибками во время выполнения домашнего задания по предыдущей теме. Преподаватель поясняет, как нужно исправить ошибки, дополнить конспект, указывает, на что следует обратить внимание. Во-вторых, преподаватель подробно разбирает с группой новое домашнее задание, объясняет требования к его выполнению. Для студентов, обучающихся на английском языке, особенно на начальных этапах изучения базовых дисциплин медико-биологического цикла, к которым относится анатомия человека, в структуре домашнего задания, на наш взгляд, обязательно должны быть упрощенные схемы, классификации и краткий конспект с основными определениями. В этом случае выполненное правильно домашнее задание помогает студенту более быстро и качественно усвоить материал. Дополнительный стимул для правильного выполнения домашнего задания — это возможность использовать свой конспект при ответе на практическом занятии во время промежуточной аттестации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Структура практического занятия меняется следующим образом:

1. Преподавателю необходимо уделять больше времени организационным и дисциплинарным вопросам, особенно в начале обучения (первый семестр).

2. Проверку выполнения письменного домашнего задания проводят до начала устного опроса по предыдущей теме и объяснения нового материала. На этом этапе преподаватель работает индивидуально с каждым студентом при участии всей группы, подробно анализируя допущенные ошибки и обсуждая возможные варианты исправлений. В этот момент происходит повторное объяснение предыдущей темы с расширением, при необходимости, объема изучаемого материала.

3. Устный опрос проводят только после подробного разбора домашнего задания со всей группой. Это позволяет студентам закрепить полученные знания и уменьшить количество ошибок, допускаемых ими во время устного ответа. Таким образом, преподаватель создает предпосылки для возникновения ситуации успеха и формирует положительный опыт у студентов в процессе овладения знаниями. Во время устных ответов преподаватель при участии всей группы анализирует допущенные студентом ошибки, при необходимости использует примеры из клинической практики и ситуационные задачи. Следовательно данный этап занимает больший объем времени по сравнению с практическим занятием у русских студентов.

4. Во время объяснения новой темы преподаватель постоянно обращается к тексту учебника, к плану работы с темой, который был выслан студентам заранее. Демонстрация изображений производится последовательно, описание рисунков соотносится с текстом учебника, и только после этого преподаватель рисует схему (органа, сосуда). Демонстрация муляжей и анатомических препаратов — заключительный этап объяснения нового материала.

5. Преподаватель подробно обсуждает со студентами группы домашнее задание, рассказывает о требованиях, как правильно его выполнить и повторно обращает внимание студентов на план по теме занятия, по которому они должны написать краткий конспект. На наш взгляд, конспект является обязательным элементом подготовки домашнего задания, преподаватель особо настаивает, чтобы этот конспект был кратким, соответствовал плану и не содержал общих фраз и рассуждений. Студенты не должны бездумно переписывать учебник.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя опыт коллектива в преподавании анатомии человека иностранным студентам на английском языке, необходимо отметить важность ответственного подхода к процессу формирования групп — обязательно ориентироваться на географический профиль и учитывать базовый (родной) язык студентов. Так как во время проведения практического занятия студенты нуждаются в индивидуальном подходе, их количество в группе не должно превышать 9 человек при длительности занятий 3–4 академических часа.

Подобное изменение структуры практического занятия, по нашему мнению, помогает иностранным студентам, обучающимся на английском языке на кафедре анатомии человека СПбГПМУ, преодолеть языковые барьеры и сориентироваться в учебных материалах, построенных по принципу описательной системной анатомии. Данный подход постепенно формирует у студентов навыки самостоятельного изучения медико-биологических дисциплин и является, на наш взгляд, более результативным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Н.Т., Анохина Ж.А., Кварацхелия А.Г., Фетисов С.О. Опыт преподавания анатомии человека иностранным студентам на английском языке // Материалы Международной научно-методической конференции «Инновационные технологии в преподавании морфологических дисциплин». Уфа, 2012. 167 с.
2. Андреева С.А., Карелина Н.Р., Ким Т.И., и др. Роль лекций в современном образовательном пространстве // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 103–112. DOI: 10.17816/PED124103-112
3. Арсеньев Д.Г., Зинковский А.В., Иванова М.А. Социально-психологические и физиологические проблемы адаптации иностранных студентов. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГПУ, 2003. 160 с.
4. Баженов Д.В., Колесников Л.Л., Сапин М.Р. Совершенствование образовательного процесса на кафедрах анатомии в медвузах Российской Федерации в современных условиях // Материалы Международной научно-практической конференции руководителей анатомических кафедр и институтов вузов СНГ и Восточной Европы, посвященной 75-летию УО ВГМУ. Витебск, 2009. С. 17–19.

5. Бухарина Т.Л., Аверин В.А. Психолого-педагогические аспекты медицинского образования. Екатеринбург: УрО РАН, 2002. 405 с.
6. Выготский Л.С. Психология развития ребенка. Москва: Смысл, Эксмо, 2004. 512 с.
7. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Тихонова Л.П., Кузьмина И.Н. Современные подходы к организации учебного процесса на кафедре анатомии человека // Журнал теоретической и практической медицины. 2010. Т. 8, № 5. С. 292–294.
8. Димов И.Д., Денисова Г.Н., Надъярная Т.Н., и др. Значение практических занятий в медицинском образовании на кафедрах медико-биологического цикла // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации»; Ноябрь 8–9, 2017. Санкт-Петербург. С. 498–501.
9. Димов И.Д., Хисамутдинова А.Р., Денисова Г.Н. Организация практических занятий на кафедрах анатомии человека в XXI веке // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 96–97.
10. Зайцева А.В., Димов И.Д., Артюх Л.Ю. Варианты обучения студентов по анатомии человека в Европе и России // Forcipe. 2021. Т. 4, № S1. С. 128–129.
11. Карелина Н.Р., Комиссарова Е.Н., Надъярная Т.Н., Смирнова О.Ю. Тестовый контроль знаний студентов по анатомии человека // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 97а-97.
12. Карелина Н.Р., Надъярная Т.Н., Соколова И.Н. Инновации в преподавании анатомии при подготовке врачей-педиатров // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Приложение. С. 19а. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-0-0-19a
13. Карелина Н.Р., Надъярная Т.Н., Соколова И.Н., и др. Применение тестового контроля знаний в учебном процессе на кафедре анатомии человека СПбГПМУ // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Приложение. С. 19–20. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-0-0-19-20
14. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Пугач П.В., и др. Анатомия человека в тестовых заданиях: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 544 с.
15. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Хисамутдинова А.Р. Анатомия человека в графологических структурах: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 392 с.
16. Карелина Н.Р., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю., Денисова Г.Н. Преподавание дисциплины «анатомия человека» в новых условиях в период эпидемии COVID-2019 // Педиатр. 2020. Т. 11, № 3. С. 13–22. DOI: 10.17816/PED11313-22
17. Карелина Н.Р., Хисамутдинова А.Р., Денисова Г.Н., Клименко Е.С. Структуризация знаний студентов при изучении анатомии человека // Морфология. 2019. Т. 155, № 2. С. 144.
18. Карелина Н.Р. Словарь анатомических терминов (русско-латинско-английский). Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 2020. 160 с.
19. Колесников Л.Л. Международная анатомическая терминология. Москва: Медицина, 2003. 424 с.
20. Комиссарова Е.Н., Карелина Н.Р., Соколова И.Н. Элективный курс по анатомии в профессиональной подготовке студентов // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 107–108.
21. Комиссарова Е.Н., Пугач П.В., Круглов С.В., и др. Информационные технологии и компьютерные средства обучения в преподавании анатомии человека на педиатрическом факультете // Материалы Научно-практической конференции «Совершенствование подготовки педиатрических кадров в вузах Санкт-Петербурга»; Ноябрь 19–20, 2009. Санкт-Петербург. С. 79–82.
22. Лазутина Г.С., Шаршкова С.В. Особенности преподавания анатомии иностранным студентам // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Приложение. С. 26. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-0-0-26
23. Лесовая А.А., Зайцева А.В., Артюх Л.Ю., и др. Система взаимопомощи студентов-медиков как способ подготовки молодых анатомов-преподавателей // Материалы II Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Естественнонаучные основы медико-биологических знаний»; Апрель 29–30, 2019. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2019. С. 241–242.
24. Лященко Д.Н., Железнов Л.М., Шаликова Л.О., и др. Особенности преподавания анатомии человека на английском языке // Фундаментальные исследования. 2015. № 2–27. С. 6093–6095.
25. Никонорова М.Л., Карелина Н.Р. Использование дистанционного обучения при изучении функциональной анатомии опорно-двигательного аппарата // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011. Т. 18, № 2. С. 100–101.
26. Никонорова М.Л., Карелина Н.Р. Медицинские электронные ресурсы на практических занятиях по анатомии человека // Педиатр. 2014. Т. 5, № 4. С. 140–145. DOI: 10.17816/PED54140-145
27. Никонорова М.Л., Карелина Н.Р. Обучающий кейс как метод оценки компетенций по анатомии человека // Forcipe. 2019. Т. 2, № S2. С. 32.
28. Никонорова М.Л., Пичугин Ю.А., Карелина Н.Р. Актуальность использования компьютерно-математических моделей при профессиональной подготовке будущих учителей // Сборник статей и материалы докладов по итогам Девятой Всероссийской научно-практической конференции «Метаметодика как перспективное направление развития предметных методик обучения»; Декабрь 8–9, 2011.

Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Статус, 2012. С. 189–193.
29. Никонорова М.Л., Пичугин Ю.А., Карелина Н.Р., Круглов С.В. Инновационные технологии обучения анатомии человека и оценка статистической надежности полученных результатов // Морфология. 2012. Т. 142, № 4. С. 92–95.
30. Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю. Адаптация человека к экстремальным условиям деятельности. Физиологические механизмы (структурный след адаптации) // Forcipe. 2021. Т. 4, № 4. С. 18–25.
31. Пичугин Ю.А., Никонорова М.Л., Карелина Н.Р. Новые образовательные технологии и оценка статистической надежности обучения студентов // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2013. № 154. С. 138–145.
32. Плотникова Н.А., Паршин А.А., Рыбаков А.Г. Межрегиональная научно-практическая конференция «Опыт преподавания дисциплин анатомия и патологическая анатомия на английском языке», посвященная 50-летию образования медицинского института и кафедры нормальной анатомии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева // Морфологические ведомости. 2017. Т. 25, № 2. С. 74–75. DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).02.17
33. Ременцов А.Н., Кожевникова М.Н. Методологические основы проектирования системы обучения иностранных граждан в российской высшей школе // Вестник ФГОУ ВПО «МГАУ». 2013. № 4. С. 7–10.
34. Рыбаков А.Г., Кадыров А.Ш., Плотникова Н.А., и др. Опыт преподавания анатомии на английском языке иностранным студентам Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. С. 79.
35. Сгибнева Н.В., Кварацхелия А.Г., Гундарова О.П., и др. Особенности адаптации иностранных студентов в высшей медицинской школе // Вектор науки ТГУ. Серия: Педагогика, психология. 2016. № 2. С. 60–64. DOI: 10.18323/2221-5662-2016-2-60-64
36. Соколова И.Н., Карелина Н.Р., Хисамутдинова А.Р. Графы логических структур и их значение для оптимизации самостоятельной работы студентов // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 195.
37. Тверской А.В., Морозов В.Н., Морозова Е.Н. Опыт преподавания анатомии человека студентам, говорящим на языке-посреднике в Белгородском государственном университете // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Приложение. С. 43. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-0-0-43
38. Тесфайе В.А. Опыт преподавания анатомии человека иностранным студентам на английском языке // Материалы 68-й научной сессии сотрудников университета: «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации». Витебск, 2013. 663 с.
39. Филимонова Н.Ю. Влияние национально-психологических особенностей иностранцев на адаптацию в российском вузе // Материалы Всероссийского семинара «Методология обучения и повышения эффективности академической, социокультурной и психологической адаптации иностранных студентов в российском вузе: теоретические и прикладные аспекты». Т. 2. Томск: Изд-во ТПУ, 2008. С. 143–150.
40. Kolesnikov L.L., Nikitjuk D.B. Textbook of human anatomy: For medical students. In 2 vol. Vol. 1. M.R. Sapin, editor. Second Ed. Moscow: New Wave Publishing Agency, 2019. 416 p.
41. Netter F.N. Atlas of Human Anatomy. 7th Ed. Elsevier, 2018. 672 p.
42. Prives M., Lysenkov N., Bushkovich V. Human Anatomy. In 2 Vol. Moscow: MIR, 1985.

REFERENCES

1. Alekseeva NT, Anokhina ZhA, Kvaratskheliya AG, Fetisov SO. Opyt prepodavaniya anatomii cheloveka inostrannym studentam na angliiskom yazyke. Proceedings of the International science and methodical conference: "*Innovatsionnye tekhnologii v prepodavanii morfologicheskikh distsiplin*". Ufa, 2012. 167 p. (In Russ.)
2. Andreeva SA, Karelina NR, Kim TI, et al. The role of lectures in the modern educational space. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):103–112. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED124103-112
3. Arsen'ev DG, Zinkovskii AV, Ivanova MA. *Sotsial'no-psikhologicheskie i fiziologicheskie problemy adaptatsii inostrannykh studentov*. Saint Petersburg: SPbGPU, 2003. 160 p. (In Russ.)
4. Bazhenov DV, Kolesnikov LL, Sapin MR. Sovershenstvovanie obrazovatel'nogo protsessa na kafedrakh anatomii v medvuzakh Rossiiskoi federatsii v sovremennykh usloviyakh. Proceedings of the International science and practice conference: "*Konferentsiya dlya rukovoditelei anatomicheskikh kafedr i institutov Vuzov SNG i Vostochnoi Evropy, posvyashchennoi 75-letiyu UO VGMU*". Vitebsk, 2009. P. 17–19. (In Russ.)
5. Bukharina TL, Averin VA. *Psikhologo-pedagogicheskie aspekty meditsinskogo obrazovaniya*. Yekaterinburg: URO RAN, 2002. 405 p. (In Russ.)
6. Vygotskii LS. *Psikhologiya razvitiya rebenka*. Moscow: Smysl, Ehksmo, 2004. 512 p. (In Russ.)
7. Gaivoronskii IV, Nichiporuk GI, Tikhonova LP, Kuz'mina IN. Sovremennye podkhody k organizatsii uchebnogo protsessa na kafedre anatomii cheloveka. *Zhurnal teoreticheskoi i prakticheskoi meditsiny*. 2010;8(5): 292–294. (In Russ.)
8. Dimov ID, Denisova GN, Nad'yarnaya TN, et al. Znachenie prakticheskikh zanyatii v meditsinskom obrazova-

nii na kafedrakh mediko-biologicheskogo tsikla. Proceedings of the 5th All Russian science and practice conference with international participation: "*Innovatsii v zdorov'e natsii*"; 2017 Nov 8–9. Saint Petersburg. P. 498–501. (In Russ.)
9. Dimov ID, Khisamutdinova AR, Denisova GN, et al. Organization of practical studies in the departments of human anatomy in XXI century. *Morphology*. 2018;153(3):96–97. (In Russ.)
10. Zaitseva AV, Dimov ID, Artyukh LYu. Varianty obucheniya studentov po anatomii cheloveka v Evrope i Rossii. *Forcipe*. 2021;4(S1):128–129. (In Russ.)
11. Karelina NR, Komissarova YeN, Nadyarnaya TN, Smirnova OYu. Test control of students' knowledge in human anatomy. *Morphology*. 2016;149(3):97a-97. (In Russ.)
12. Karelina NR, Nadjyarnaya TN, Sokolova IN, et al. Innovations in teaching of anatomy in training of pediatricians. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;(Supplement):19a. (In Russ.) DOI: 10.18499/2225-7357-2017-0-0-19a
13. Karelina NR, Nadjyarnaya TN, Sokolova IN, et al. Application of test control of knowledge in educational process at department of human anatomy of SPBSPMU. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;(Supplement):19–20. (In Russ.) DOI: 10.18499/2225-7357-2017-0-0-19-20
14. Karelina NR, Sokolova IN, Pugach PV, et al. *Anatomiya cheloveka v testovykh zadaniyakh: uchebnoe posobie*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2017. 544 p. (In Russ.)
15. Karelina NR, Sokolova IN, Khisamutdinova AR. *Anatomiya cheloveka v grafologicheskikh strukturakh: uchebnik*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2018. 392 p. (In Russ.)
16. Karelina NR, Khisamutdinova AR, Artyukh LY, Denisova GN. The discipline anatomy in the new teaching environment during the epidemic COVID-2019. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(3):13–22. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED11313-22
17. Karelina NR, Khisamutdinova AR, Denisova GN, Klimenko YeS. Structuring students' knowledge in the study of human anatomy. *Morphology*. 2019;155(2):144. (In Russ.)
18. Karelina NR. *Slovar' anatomicheskikh terminov (russko-latinsko-angliiskii)*. Saint Petersburg: SPbGPMU Minzdrava Rossii, 2020. 160 p. (In Russ.)
19. Kolesnikov LL. *Mezhdunarodnaya anatomicheskaya terminologiya*. Moscow: Meditsina, 2003. 424 p. (In Russ.)
20. Komissarova YeN, Karelina NR, Sokolova IN. Elective course of anatomy in professional training of students. *Morphology*. 2016;149(3):107–108. (In Russ.)
21. Komissarova EN, Pugach PV, Kruglov SV, et al. Informatsionnye tekhnologii i komp'yuternye sredstva obucheniya v prepodavanii anatomii cheloveka na pediatricheskom fakultete. Proceedings of the science and practice conference: "*Sovershenstvovanie podgotovki pediatricheskikh kadrov v vuzakh Sankt-Peterburga*"; 2009 Nov 19–20. Saint Petersburg. P. 79–82. (In Russ.)
22. Lazutina GS, Sharshkova SV. Features of teaching of anatomy to foreign students. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;(Supplement):26. (In Russ.) DOI: 10.18499/2225-7357-2017-0-0-26
23. Lesovaya AA, Zaitseva AV, Artyukh LYu, et al. Sistema vzaimopomoshchi studentov-medikov kak sposob podgotovki molodykh anatomov-prepodavatelei. Proceedings of the 2th All-Russian conference for students and yang scientists with international participation: "*Estestvennonauchnye osnovy mediko-biologicheskikh znanii*"; 2019 Apr 29–30. Ryazan: Ryazan Medical Institute named after Academician I.P. Pavlov, 2019. P. 241–242. (In Russ.)
24. Lyaschenko DN, Zheleznov LM, Shalikova LO, et al. The specificities of the human anatomy teaching in English. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; (2–27):6093–6095. (In Russ.)
25. Nlkonorova ML, Karelina NR. Online learning of functional anatomy of the locomotor system. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2011;18(2):100–101. (In Russ.)
26. Nikonorova ML, Karelina NR. Medical electronic resources on practical lessons on human anatomy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(4):140–145. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED54140-145
27. Nikonorova ML, Karelina NR. Obuchayushchii keis kak metod otsenki kompetentsii po anatomii cheloveka. *Forcipe*. 2019;2(S2):32. (In Russ.)
28. Nikonorova ML, Pichugin YuA, Karelina NR. Aktualnost ispolzovaniya kompyuterno-matematicheskikh modelei pri professionalnoi podgotovke budushchikh uchitelei. Proceedings of the 9th All-Russian science and practice conference: "*Metametodika kak perspektivnoe napravlenie razvitiya predmetnykh metodik obucheniya*"; 2011 Dec 8–9. Saint Petersburg. Saint Petersburg: Status, 2012. P. 189–193. (In Russ.)
29. Nikonorova ML, Pichugin YuA, Karelina NR, Kruglov SV. Innovatsionnye tekhnologii obucheniya anatomii cheloveka i otsenka statisticheskoi nadezhnosti poluchennykh rezultatov. *Morphology*. 2012;142(4): 92–95. (In Russ.)
30. Oppedisano MGL, Artyukh LYu. Human adaptation to extreme conditions of activity. Physiological mechanisms (structural trace of adaptation). *Forcipe*. 2021;4(4):18–25. (In Russ.)
31. Pichugin YuA, Nikonorova ML, Karelina NR. New educational technologies and the assessment of statistical reliability of teaching students. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities and Sciences*. 2013;(154):138–145. (In Russ.)
32. Plotnikova NA, Parshin AA, Rybakov AG. Interregional scientific-practical conference "The experience of the

teaching of disciplines of anatomy and pathology on English language" dedicated to the 50th anniversary of the foundation of the medical institute and the department of normal anatomy of the Ogarev Mordovian State University. *Morphological newsletter*. 2017;25(2):74–75. (In Russ.) DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).02.17
33. Rementsov AN, Kozhevnikova MN. Methodological bases of designing a system of training of foreign citizens in the Russian higher school. *Vestnik of Federal State Educational Establishment of higher professional education. Moscow State Agroengineering University named after V.P. Goryachkin*. 2013;(4):7–10. (In Russ.)
34. Rybakov AG, Kadyrov AS, Plotnikova NA, et al. The experience of teaching anatomy in English language to international students of Ogarev Mordovia State University. *Modern problems of science and education*. 2018;(3):79. (In Russ.)
35. Sgibneva NV, Kvaratskhelia AG, Gundarova OP, et al. Special aspects of overseas students adaptation at a medical higher school. *Science Vector of Togliatti State University. Series: Pedagogy, Psychology*. 2016;(2):60–64. (In Russ.) DOI: 10.18323/2221-5662-2016-2-60-64
36. Sokolova IN, Karelina NR, Khisamutdinova AR. Graphs of logical structures and their significance for the optimization of independent work of students. *Morphology*. 2016;149(3):195. (In Russ.)
37. Tverskoi AV, Morozov VN, Morozova EN. Teaching experience of human anatomy to foreign students in Belgorod state university. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;(Supplement):43. (In Russ.) DOI: 10.18499/2225-7357-2017-0-0-43
38. Tesfaie VA. Opyt prepodavaniya anatomii cheloveka inostrannym studentam na angliiskom yazyke. Proceedings of the 68th scientific session of university staff: "*Dostizheniya fundamentalnoi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii*". Vitebsk, 2013. 663 p. (In Russ.)
39. Filimonova NYu. Vliyanie natsional'no-psikhologicheskikh osobennostei inostrantsev na adaptatsiyu v rossiiskom vuze. Proceedings of the All-Russian seminar: "*Metodologiya obucheniya i povysheniya ehffektivnosti akademicheskoi, sotsiokulturnoi i psikhologicheskoi adaptatsii inostrannykh studentov v rossiiskom vuze: teoreticheskie i prikladnye aspekty*". Vol. 2. Tomsk: TPU, 2008. P. 143–150. (In Russ.)
40. Kolesnikov LL, Nikitjuk DB. *Textbook of human anatomy: For medical students. In 2 vol. Vol. 1*. Sapin MR, editor. Second Ed. Moscow: New Wave Publishing Agency, 2019. 416 p.
41. Netter FN. *Atlas of Human Anatomy. 7th Ed*. Elsevier, 2018. 672 p.
42. Prives M, Lysenkov N, Bushkovich V. *Human Anatomy. In 2 Vol*. Moscow: MIR, 1985.

◆ Информация об авторах

**Марина Аркадьевна Зимина* — старший преподаватель кафедры анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: madlen65@mail.ru

Наталья Рафаиловна Карелина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: karelina_nr@mail.ru

Аида Равильевна Хисамутдинова — канд. мед. наук, доцент, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aidaspb13@mail.ru

Линард Юрьевич Артюх — ассистент, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: l-artyukh@mail.ru

◆ Information about the authors

**Marina A. Zimina* — Senior Lecturer, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: madlen65@mail.ru

Natalia R. Karelina — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karelina_nr@mail.ru

Aida R. Khisamutdinova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aidaspb13@mail.ru

Linard Yu. Artyukh — Associate Professor, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: l-artyukh@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Вышла книга

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Состояние и перспективы

3-е издание, переработанное и дополненное

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



Владислав Сергеевич Баранов — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта». Главный специалист по медицинской генетике МЗ РФ по СЗФО и Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга.

Татьяна Эдуардовна Иващенко — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

Татьяна Константиновна Кащеева — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

Татьяна Владимировна Кузнецова — доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

В монографии обобщены итоги многолетней работы коллектива лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» по разработке и внедрению в Санкт-Петербурге и России новых методов, технологий и алгоритмов пренатальной (дородовой) диагностики — самого эффективного направления медицинской генетики, широко используемого в мире с целью профилактики наследственных (генных и хромосомных) болезней и врожденных пороков развития.

Книга предназначена врачам – акушерам-гинекологам, врачам-генетикам, врачам ультразвуковой диагностики, специалистам всех направлений службы пренатальной диагностики, по медицине плода, а также специалистам по лабораторной генетике (цитогенетикам, молекулярным биологам, биохимикам, биоинформатикам). Издание может представлять интерес для организаторов здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка, врачей клиник вспомогательных репродуктивных технологий. Она может служить учебным пособием студентам медицинских вузов, биологических и медицинских факультетов университетов, изучающих основы нормального и патологического эмбриогенеза человека, этиологии, патогенеза и профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

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

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

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

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

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

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

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

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

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

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

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

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

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

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

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

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

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

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

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

2.2. Англоязычная аннотация

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

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

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

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

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

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

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

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

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

• **Информация о конфликте интересов.**

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

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

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

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

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

• В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

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

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

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

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

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

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

У книги один или несколько редакторов

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

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

Материалы конференции

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

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

Тезисы в материалах конференции

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

Диссертации

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

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

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: https://journals.eco-vector.com/pediatr, http://pediatr.gpma.ru.