



К. П. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXXII · № 2 · 2025

SAINT PETERSBURG
2025

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ

Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXXII · № 2 · 2025

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2025

«УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова»
научно-практический рецензируемый журнал

Журнал публикует статьи, посвященные биомедицинской науке и практике, описывающие передовые достижения отечественной и зарубежной биомедицинской науки; результаты собственных научных исследований ученых в области биомедицины и медицинской психологии; результаты исследований в области организации здравоохранения; обзоры и лекции ученых нашего Университета и других отечественных и зарубежных медицинских университетов по разным направлениям биомедицины.

Статьи, изданные в журнале, представляют интерес для специалистов в различных областях медицины, преподавателей и студентов медицинских вузов.

Том XXXII, № 2, 2025

Основан в 1943 г.

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.

Периодичность — 4 раза в год

Тираж — 1000 экз.

Издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Научный редактор М. А. Кучер

Секретарь редакции Д. А. Точилина

Корректор В. В. Бутакова

Оригинал-макет, компьютерная верстка А. А. Чиркова

Контакты с редакцией:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Редакция журнала «Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова»; E-mail: nauka@spb-gmu.ru; тел.: +7 (812) 338-70-07.

Дата выхода в свет 2025. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 15,75. Заказ № /25.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в «Типографии ИП Шевченко В. И.», п. Янино-1, ул. Новая, д. 2Б.

Подписка через ГК «Урал-Пресс»: индекс 29248.

Тел.: +7 (812) 338-70-07.

Свободная цена

Для публикации в журнале статья должна быть в электронном варианте загружена через online-форму на сайт журнала:
<http://www.sci-notes.ru/jour>

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL-АДРЕС МАТЕРИАЛА.



«The Scientific Notes of Pavlov University»
scientific and practical peer-reviewed journal

The journal publishes articles on biomedical science and practice describing the advanced achievements of domestic and foreign biomedical science; the results of own scientific researches of scientists in the field of biomedical medicine and medical psychology; the results of researches in the field of healthcare organization; reviews and lectures by scientists of our University and other domestic and foreign medical universities in various areas of biomedical medicine.

The articles published in the journal are of interest to specialists in various fields of medicine, teachers and students of medical universities.

Volume XXXII, no. 2, 2025

Founded in 1943

The magazine is registered

The State Committee of the Russian Federation for the Press.

Certificate ПИ № ФС 77 - 83642 of July 26 2022.

Publication frequency — 4 issues per year

Run: 1000 copies.

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
6-8, Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Scientific Editor Maxim A. Kucher

Editorial Secretary Daria A. Tochilina

Corректор Victoria V. Butakova

Layout and Computer Design Alla A. Chirkova

Editorial office contacts:

6-8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Editorial Board of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University»;
E-mail: nauka@spb-gmu.ru; phone: +7 (812) 338-70-07

Passed for printing 2025. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 15,75. Order № /25.

Printed from the original layout in the «Printing press of private

entrepreneur I. P. Shevchenko», 2B New street, Yanino-1 village.

Distribution through Ural-Press subscription: index 29248.

Phone: +7 (812) 338-70-07.

The price is free of control

For publication in the journal the article must be electronically uploaded via an online form to the journal's website: <http://www.sci-notes.ru/jour>.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF THE SCIENTIFIC NOTES OF PAVLOV UNIVERSITY JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –

Багненко Сергей Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, главный научный сотрудник Института фармакологии им. А. В. Вальмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь –

Хрусталева Максим Борисович – кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Артёмьева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководитель Научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник, ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Беркович Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вечерковская Мария Фёдоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-невролог КЗ Санкт-Петербурга, профессор кафедры неврологии, заместитель главного врача клиники по неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Гиндина Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заведующий лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гребнев Геннадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, главный стоматолог Минобороны России, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Гудзь Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный травматолог-ортопед МЧС России, заслуженный врач РФ, заведующий отделом травматологии и ортопедии клиники № 2, ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Добронравов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Журавлева Галина Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Зайнуллина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела абдоминальной онкологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Зубарева Анна Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кветная Ася Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела неотложной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кочорова Лариса Валерьяновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Крупицкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддитологии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии, директор Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербург, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе – врач-терапевт, клиника Научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Максим Анатольевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лопатина Екатерина Валентиновна – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии нормальной, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лукина Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель Научно-клинического центра лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Матвеев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «МВФД № 1», Санкт-Петербург, Россия

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петухова Наталья Витальевна – кандидат биологических наук, руководитель Научно-исследовательского центра биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Поталчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рябова Марина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семенов Михаил Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А. А. Лимберга, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Константин Николаевич – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Симаходский Анатолий Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской хирургии и педиатрии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Скоромец Тарас Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника по нейрореабилитации реабилитационного центра, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Соколов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Соловьева Светлана Леонидовна – доктор психологических наук, профессор, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Сперанская Александра Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Суханов Илья Михайлович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии поведения, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии, Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Теу Виктор Вениаминович – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тишков Артем Валерьевич – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тотоян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Улитин Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Холявин Андрей Иванович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией стереотаксических методов, ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цед Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Чербилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шелехова Ксения Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой пат. анатомии факультета ДПО, ЧОУВО «СПБМСИ», Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шулешова Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Щелкова Ольга Юрьевна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эмануэль Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Юрьев Вадим Кузьмич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Э. К. Айламазян – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

С. Х. Аль-Шукри – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (г. Томск, Россия)

С. Б. Середенин – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия)

А. А. Скоромец – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

И. С. Фрейдлин – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Н. А. Яицкий – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (г. Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. С 07.06.2024 г. журналу присвоена категория К2.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

A. S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.)
V. V. Baykov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. A. Belyakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. A. Berkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. F. Vecherkovskaya – Cand. Sci. (Med.)
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. A. Voznyuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. L. Gindina – Dr. Sci. (Med.)
G. A. Grebnev – Dr. Sci. (Med.), prof.
Yu. V. Gudz – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. A. Dobronravov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
G. A. Zhuravlyova – Dr. Sci. (Biol.)
M. S. Zainulina – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zubareva – Dr. Sci. (Med.)
A. M. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. A. Karpishchenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. S. Kvetnaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
L. V. Kochorova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. M. Krupitsky – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. D. Kulagin – Dr. Sci. (Med.)

A. G. Kucher – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Kucher – Dr. Sci. (Med.)
D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Lopatina – Dr. Sci. (Biol.)
O. V. Lukina – Dr. Sci. (Med.)
S. V. Matveev – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. S. Moiseev – Dr. Sci. (Med.)
N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. V. Petukhova – Cand. Sci. (Biol.)
A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)
A. S. Pushkin – Dr. Sci. (Biol.)
M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Ryabova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. G. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. N. Semenov – Dr. Sci. (Chem.), prof.
A. S. Simakhodcsiy – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Sokolov – Dr. Sci. (Med.)
S. L. Solovieva – Dr. Sci. (Psych.), prof.
A. A. Spasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Speranskaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. M. Sukhanov – Dr. Sci. (Med.)
V. V. Tetz – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. V. Tishkov – Cand. Sci. (Phys.-Math.)
V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Ulitin – Dr. Sci. (Med.)
Yu. S. Khalimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Kholiavin – Dr. Sci. (Med.)
A. N. Tsed – Dr. Sci. (Med.)
V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. V. Shelekhova – Dr. Sci. (Med.)
E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
N. V. Shuleshova – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. Yu. Shchelkova – Dr. Sci. (Psych.), prof.
V. L. Emanuel – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. K. Yuryev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)
A. M. Dygai – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Tomsk, Russia)
S. B. Seredenin – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Moscow, Russia)
A. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
M. M. Soloujov – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)

I. S. Freidlin – Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member,
Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)
N. A. Yaitsky – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician,
(Saint Petersburg, Russia)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

История и современность

Журавлёв А. А.

ПРОФЕССОРСКО-ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКИЙ СОСТАВ И СТУДЕНЧЕСТВО 1 ЛЕНИНГРАДСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА В ПЕРВЫЕ МЕСЯЦЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ (НА МАТЕРИАЛАХ ПЕТЕРБУРГСКИХ АРХИВОВ)11

Обзоры и лекции

Беженарь В. Ф., Линде В. А., Молчанов О. Л., Аракелян Б. В., Татарова Н. А.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ18

Оригинальные работы

Иутинский Э. М., Железнов Л. М., Дворянский С. А.

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ, ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ ФАКТОРОВ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПЛОДА И МАССУ НОВОРОЖДЕННОГО26

Логвин Л. А., Попов Д. Н., Киселева Е. В., Корольков А. Ю., Беженарь В. Ф., Багненко С. Ф.

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ У БЕРЕМЕННЫХ 2–3 ТРИМЕСТРОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ35

Танцев А. О., Корольков А. Ю., Попов Д. Н., Багненко С. Ф.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ, ОСЛОЖНЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЕМ44

Бубнова Е. В., Вишнева Н. В., Зубарева А. А., Лукина О. В.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ОБРАЗОВАНИЙ ПАРАФАРИНГЕАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ52

Острейко О. В., Петрищев Н. Н., Гришачева Т. Г., Минаев В. П., Чефу С. Г.

ОБОСНОВАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДВУХ ДЛИН ВОЛН (1,5 И 0,97 мкм) ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ64

Полушин А. Ю., Кучер М. А., Скиба Я. Б., Владовская М. Д.

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ В КЛИНИКЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЛЯ ГЕМАТОЛОГОВ, НЕВРОЛОГОВ, ДИЕТОЛОГОВ71

Евсютина Е. П., Терешина А. А., Кириченко М. М., Пугина Н. В., Бараташвили Г. Г., Диникина Ю. В.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АФЕРЕЗА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ85

Сосновски А. С., Канарский А. Д., Черebilло В. Ю., Курнухина М. Ю.

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-1992

Наблюдения из практики

Алексеева В. А., Гавриченко А. В., Яковлев А. А., Соколова М. Г., Баранцевич Е. Р., Абрамова А. П.

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ100

Кузнецова И. А., Яременко С. А., Калинина А. В.

СЛОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ113

Правила для авторов.....119

CONTENTS

History and present day events

Zhuravlyov A. A.

THE ACADEMIC STAFF AND STUDENTS OF THE 1ST LENINGRAD MEDICAL INSTITUTE
IN THE FIRST MONTHS OF THE GREAT PATRIOTIC WAR (BASED ON MATERIALS
FROM THE ST. PETERSBURG ARCHIVES)11

Reviews and lectures

Bezhenar V. F., Linde V. A., Molchanov O. L., Arakelyan B. V., Tatarova N. A.

CHRONIC ENDOMETRITIS AND FERTILITY18

Original papers

Iutinsky E. M., Zheleznov L. M., Dvoryansky S. A.

THE IMPACT OF SOCIO-ECONOMIC, DEMOGRAPHIC AND MEDICAL FACTORS
ON THE MORPHOLOGICAL DEVELOPMENT OF THE FETUS AND THE WEIGHT
OF THE NEWBORN26

Logvin L. A., Popov D. N., Kiseleva E.V., Korolkov A. Yu., Vitaliy F. Bezhenar, Bagnenko S. F.

TREATMENT AND DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR PREGNANT WOMEN 2-3 TRIMESTERS
WITH SUSPECTED ACUTE APPENDICITIS35

Tantsev A. O., Korolkov A. Yu., Popov D. N., Bagnenko S. F.

ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF CHRONIC DUODENAL ULCERS COMPLICATED
BY BLEEDING44

Bubnova E. V., Vishneva N. V., Zubareva A. A., Lukina O. V.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PARAPHARYNGEAL SPACE FORMATIONS
BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING52

Ostreiko O. V., Petrishchev N. N., Grishacheva T. G., Minaev V. P., Chefu S. G.

JUSTIFICATION OF THE SEQUENCE OF USING TWO WAVELENGTHS (1.5 AND 0.97 MICRONS)
IN INTERSTITIAL HYPERTHERMIA OF BIOLOGICAL OBJECTS64

Polushin A. Yu., Kucher M. A., Skiba Ya. B., Vladovskaya M. D.

WERNICKE ENCEPHALOPATHY IN THE BONE MARROW TRANSPLANTATION CLINIC:
DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS FOR HEMATOLOGISTS, NEUROLOGISTS,
NUTRITIONISTS71

Evsyutina E. P., Tereshina A. A., Kirichenko M. M., Pugina N. V., Baratashvili G. G., Dinikina Yu. V.

FEATURES OF CONDUCTING AND EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF APHERESIS
OF PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS IN CHILDREN WITH MALIGNANT NEOPLASMS:
RESULTS OF A SINGLE-CENTER STUDY85

Sosnovski A. S., Kanarsky A. D., Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Yu.

THE EFFECT OF DEXAMETHASONE ON TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS
WITH CEREBRAL CONTUSION AND COMORBID NOVEL CORONAVIRUS
INFECTION (COVID-19)92

Observation from practice

Alekseeva V. A., Gavrichenko A.V., Yakovlev A. A., Sokolova M. G., Barancevich E. R., Abramova A. P.

X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY: LITERATURE REVIEW, DESCRIPTION
OF CLINICAL CASES100

Kuznetsova I. A., Yaremenko S. A., Kalinina A. V.

DIFFICULTIES OF MORPHOLOGIC DIAGNOSIS OF CONGENITAL MELANOCYTIC NEVI113

Regulations for authors.....119



© А. А. Журавлёв, 2025
УДК 61:378 (470.23-2):947.085
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-11-17>

А. А. Журавлёв*

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ПРОФЕССОРСКО-ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКИЙ СОСТАВ И СТУДЕНЧЕСТВО 1 ЛЕНИНГРАДСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА В ПЕРВЫЕ МЕСЯЦЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ (НА МАТЕРИАЛАХ ПЕТЕРБУРГСКИХ АРХИВОВ)

Поступила в редакцию 20.01.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

В статье рассматривается, как профессорско-преподавательский состав и студенчество действовали в самый сложный период Великой Отечественной войны. Институт перестраивался на военный ритм работы, студентов и преподавателей призывали в действующую армию. Происходила перестройка учебных планов и программ. Вырабатывались новые алгоритмы взаимодействия между студенчеством и администрацией института.

Ключевые слова: 1 Ленинградский медицинский институт, Великая Отечественная война, профессора, студенчество

Для цитирования: Журавлёв А. А. Профессорско-преподавательский состав и студенчество 1 Ленинградского медицинского института в первые месяцы Великой Отечественной войны (на материалах петербургских архивов). *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(2):11 – 17. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-11-17>.

* **Автор для связи:** Александр Алексеевич Журавлёв, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: crane_62@mail.ru.

Alexander A. Zhuravlyov*

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

THE ACADEMIC STAFF AND STUDENTS OF THE 1ST LENINGRAD MEDICAL INSTITUTE IN THE FIRST MONTHS OF THE GREAT PATRIOTIC WAR (BASED ON MATERIALS FROM THE ST. PETERSBURG ARCHIVES)

Received 20.01.2025; accepted 02.06.2025

Summary

The article reviews how the academic staff and students acted during the most difficult period of the Great Patriotic War. The Institute was reorganized to a military regime of work, students and teachers were called up to the active army. Curricula and programs were restructured. New algorithms were developed for interaction between students and the administration of the Institute.

Keywords: 1st Leningrad Medical Institute, Great Patriotic War, academic staff, students

For citation: Zhuravlyov A. A. The academic staff and students of the 1st Leningrad Medical Institute in the first months of the Great Patriotic War (based on materials from the St. Petersburg archives). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):11 – 17. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-11-17>.

* **Corresponding author:** Alexander A. Zhuravlyov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: crane_62@mail.ru.



Рис. 1. Наглядная агитация в стенах 1 ЛМИ (фотография из фондов музея ПСПбГМУ им. И. П. Павлова)

Fig. 1. Visual agitation within the walls of the 1st Leningrad Medical Institute (the photo from the Museum funds of the Pavlov University)

22 июня 1941 г. фашистская Германия напала на Советский Союз и началась Великая Отечественная война, продолжавшаяся 1418 дней и ночей. Первый период войны был самым сложным и тяжелым. Страна готовилась к войне, но ее начало оказалось неожиданным не только для партийного руководства, но и для граждан СССР. В первый период начинали складываться новые алгоритмы действий в сложнейших условиях войны. В это время присутствовала неразбериха и противоречивость в действиях всех уровней власти. Некоторые лозунги предшествующего периода мешали принятию правильных решений. Во-первых, что война будет скоротечной и на чужой территории. Во-вторых, развитие критики и самокритики, что приводило к негативной оценке любых решений, если они не приносили сиюминутных положительных результатов. Поведение профессорско-преподавательского состава и студенчества 1 ЛМИ подтверждало общую картину первых месяцев войны.

Впервые о значимости этого периода было сказано на заседании Ученого Совета института в 1943 г. Директор института профессор И. Д. Страшун говорил о необходимости собирать материалы о первых месяцах войны. Он заявил: «Надо увековечить и сохранить память о людях. Необходимо в каждой кафедре и клинике вести с сотрудниками, начиная с 22 июня, кто в армии, кто эвакуирован,

кто умер, не надо терять с ними контакта. Надо поддерживать связь с живыми, знать об их работе, надо вести списки погибших, как преподавательского состава, так и студентов. Мы должны знать их имена. Надо во всевозможных подробностях восстановить жизнь 1941 – 1942 гг. Обстоятельства таковы, что сейчас уже верится с трудом, как могли люди жить и работать, но обстановка меняется и все забудется. Отсюда сейчас и требование Ученого совета ко всем членам сохранить и восстановить недостающие документы об исторических месяцах обороны Ленинграда» [1, л. 3 об.].

С началом войны институт перешел на военное положение. 23 июня 1941 г. был издан приказ по институту, в котором указывалось «прекратить отпуска всем сотрудникам института и больницы. Отделу кадров вызвать из отпуска ранее ушедших сотрудников института и больницы. Отпуска студентам III и IV курсов в этом году не предоставлять» [2, л. 117]. Распоряжение о студентах было связано с традицией предшествующих войн, когда студентов III и IV курсов досрочно выпускали из учебных заведений на театры военных действий в звании зауряд-врачей. В докладе профессора А. А. Заварзина были приведены сведения о количестве студентов: на V курсе – около 450 человек; на IV – свыше 500; на III – 600; на II – свыше 500 и на I – будет около 500» [3, л. 101]. 3 сентября 1941 г. в институте был проведен досрочный выпуск врачей. Были вручены 22 диплома «с отличием» и 106 «установленных» дипломов, 9 сентября вручили еще 15 дипломов выпускникам [4, л. 149 – 161, 177]. В отчете института за 1941 – 1942 учебный год было отмечено о проведении 2 выпусков: в июне были выпущены 567 врачей, в сентябре – 483 [5, л. 12].

6 июля 1941 г. институт перешел на военное положение. Происходило ужесточение трудовой дисциплины. «В связи с военным положением впредь до особого распоряжения отменить выходные дни для всех рабочих и служащих института, больницы, поликлиники, ОКС и других хозяйственных подразделений. В обычные дни без разрешения заведующих кафедрой или его заместителя, а по делам без разрешения начальника отдела с работы не уходить» [2, л. 148]. Студенты были обязаны вернуться в институт. Летом 1941 г. из их числа формировались отряды на оборонные работы. В июле 1941 г. работало на обороне Ленинграда 85 человек в течение 15 дней; в августе-сентябре – 960 студентов в течение 26 дней; с июня по октябрь 50 – 150 человек, причем в июне и июле работали студенты I и II курсов, а с августа по октябрь все курсы, за исключением выпускного [5, л. 14]. 5 сентября 1941 г. партийная организация института обсуждала вопрос «Задачи парторганизации и роль коммунистов при обороне Ленинграда». После доклада был задан вопрос о дезертирстве с оборонных работ некоторых студентов. Студенты самовольно покидали работы по причине распространения



Рис. 2. Директор 1 ЛМИ И. Д. Страшун (фотография из фондов музея ПСПбГМУ им. И. П. Павлова)
Fig. 2. Director of the 1st Leningrad Medical Institute I. D. Strashun (the photo from the Museum funds of the Pavlov University)



Рис. 3. Главный врач больницы им. Ф. Ф. Эрисмана Б. Я. Шапиро (фотография из фондов музея ПСПбГМУ им. И. П. Павлова)
Fig. 3. Chief Physician of the F. F. Erisman Hospital B. Ia. Shapiro (the photo from the Museum funds of the Pavlov University)

среди них информации, что на работах они будут задействованы только до 5 сентября. К тому же только студенты 1 ЛМИ отправлены на работы, в то время как студенты 2 ЛМИ, педиатрического и педагогического и других вузов не отправлены [6, л. 1]. Подобные слухи приводили к дезорганизации и деморализации студентов. Администрация института боролась с этими негативными явлениями. Провинившихся исключали из студентов учебного заведения. В начале сентября 1941 г. были отчислены 105 студентов I курса, «не явившиеся к началу занятий». Отчисления старшекурсников были с другой формулировкой «за отказ выполнить элементарные медицинские обязанности в военное время, в условиях непосредственной опасности для жизни больных» [4, л. 221]. Жесткие меры давали результат, в последующий период подобные ситуации были редки.

С началом войны произошли изменения в руководстве института. 7 июля 1941 г. в институт была направлена телефонограмма от начальника Главного управления медицинских учебных заведений Народного комиссариата здравоохранения СССР. В ней указывалась, что «с сего числа временное исполнение обязанностей директора передается профессору И. Д. Страшуну» [2, л. 153]. Одной из первых инициатив директора института было создание Совета содействия жен. Отмечалось, что «жены, дочери, сестры наших профессоров и преподавателей могут нам помочь по целому ряду вопросов, например, в вопросах питания профессорско-преподавательского состава, в вопросах питания

студенчества, в вопросах санитарного состояния наших общежитий, приискания работы и распределения между студентами, в вопросах культурного обслуживания больных и раненых» [3, л. 100].

Главным врачом больницы и начальником оперативных коек с июля 1941 г. до ухода в армию в апреле 1942 г. был Б. Я. Шапиро. Заместителем главного врача больницы и заместителем начальника по оперативным койкам в течение всей войны была В. В. Пежарская, выпускница Женского медицинского института. На заседании от 6 ноября 1941 г. заслушали отзыв рецензента профессора И. Е. Рамма о диссертации на ученую степень кандидата медицинских наук Б. Я. Шапиро «Работа клинической больницы Эрисмана в 1939 г.». Комиссия посчитала возможным ходатайствовать перед Советом института об утверждении доктора Б. Я. Шапиро в ученой степени кандидата медицинских наук при условии предоставления положительных отзывов о его работе профессорами И. Д. Страшуну и В. Н. Ивановым [7, л. 23]. На заседании Ученого Совета института работа была защищена [8, л. 5–10].

Партийную организацию института возглавил И. Я. Давидович, заведующий кафедрой основ марксизма-ленинизма. Ответственность за неразбериху и неправильные действия в начальный период Великой Отечественной войны были возложены на секретаря парторганизации института. В январе 1942 г. был зачитан неудовлетворительный отчет РК ВКП(б) о работе партийной организации института. Было принято решение о снятии с должности



Рис. 4. Студенческий билет первокурсницы 1941 г. (фотография из фондов музея ПСПбГМУ им. И. П. Павлова)
Fig. 4. A first-year student's student card, 1941 (the photo from the Museum funds of the Pavlov University)

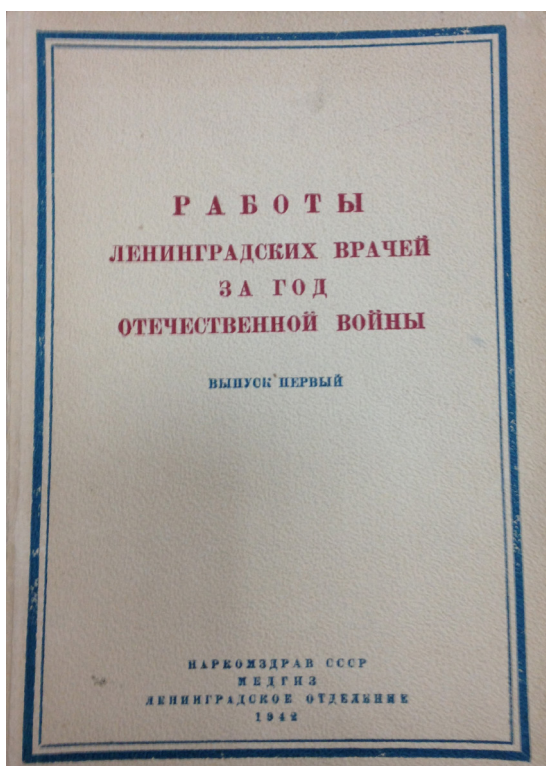


Рис. 5. Труды врачей 1 ЛМИ в годы блокады
Fig. 5. Doctor works of the 1st Leningrad Medical Institute during the blockade

секретаря парторганизации И. Я. Давидович, и был избран секретарем С. П. Иванов [9, л. 12]. На заседании 11 марта 1942 г. предложили проголосовать «за бездеятельность как секретаря партбюро в период трудностей, вызванных блокадой, принятие мер по сигналам коммунистов о недостатках в работе больницы и института просить райком ВКП(б) о снятии товарища И. Я. Давидовича с заведывания кафедрой основ марксизма-ленинизма» [9, л. 23].

Сотрудников и студентов института призывали в ряды Рабоче-крестьянской Красной армии.

За первую неделю войны в состав Красной армии были призваны 148 сотрудников института и больницы имени Эрисмана, и 44 студента I–III курсов [2, л. 122–131, 143]. 29 июля 1941 г. в институте был создан отряд народного ополчения, во главе с директором института [2, л. 314]. В октябре 1941 г. в приказе по институту зафиксированы первые потери из выпускников 1941 г. «В бою за социалистическую Родину, проявив героизм и мужество, пала смертью храбрых военврач 3 ранга Ольга Ивановна Леонтьева, воспитанница 1 ЛМИ, окончившая в 1941 г.» [4, л. 294].

В СССР с началом войны был учрежден Фонд обороны, в который перечислялись пожертвования от частных лиц. Для сбора средств в Фонд обороны страны в институте была создана специальная комиссия под председательством профессора В. Н. Иванова и членов Е. А. Левковская (лаборант 2 терапии) и Е. Н. Михайлова (техника-лаборант партбюро) [4, л. 26]. В конце 1941 г. был представлен отчет о собранных средствах в фонд обороны. Сотрудниками и студентами института были переданы 893 кг медного лома, 74 кг свинца, 2400 гр серебра, 26 гр золота, 58 510 руб., 37 850 руб. облигациями и 1007 шт. теплых вещей для бойцов и командиров. 17 500 руб. на танковую колонну имени Ленинского комсомола, и распространили билеты денежно-вещевой лотереи на сумму 12 500 руб. Отличились профессор К. К. Скробанский, внесший 1000 руб. и 5000 руб. облигациями. Студентка II курса Кузнецова передала обручальное кольцо. Профессор П. А. Останков передал 1700 руб., ассистент Дубровская 2700 руб. [10, л. 43].

Одним из сложнейших вопросов для города стала проблема эвакуации населения, предприятий, культурных ценностей. Планы эвакуации менялись по причине быстрого продвижения немецко-фашистских войск к Ленинграду. Директор института профессор И. Д. Страшун на заседании Ученого Совета института заявил, что «я должен, прежде всего, заявить, и надеюсь получить одобрение, о том, что я категорически отклонил мысль об эвакуации нашего института. Я считаю, что врачи никогда не должны и не уходили первыми из города, врачи уходили последними» [3, л. 94 об.]. В августе 1941 г., когда линия фронта проходила на дальних рубежах Ленинграда обсуждали вопрос об эвакуации студентов и детей сотрудников. 14 августа 1941 г. И. Я. Давидович выступил с докладом «Об эвакуации детей». Он проинформировал, что «из города планируется вывезти около 1 млн человек, в том числе всех детей до 14 лет. Поэтому составляются списки сотрудников имеющих детей» [10, л. 2 об.]. С 21 августа 1941 г. началась одна из первых эвакуаций партии студентов II–IV курсов в составе 55 человек, через неделю были отправлены студенты I–IV курсов – 41 [4, л. 77–78, 98–99]. Неразбериха первых месяцев войны касалась уволенных студентов, которые



Рис. 6. Выпуск 1ЛМИ 1941 г. Фотография 1971 г. (фотография из фондов газеты «Путь») (photo from the funds of the newspaper "Pulse")

Fig. 6. Graduates of the 1st Leningrad Medical Institute, 1941. Photo from 1971 (the photo from the funds of the newspaper "Pulse")

должны были эвакуироваться, но оставались в городе и, по мнению партийной организации: «жили в общепитии, ничего не делая» [6, л. 1]. Весной 1942 г. принимается решение об эвакуации студентов и сотрудников института.

К занятиям в институте приступили 28 сентября 1941 г. С началом блокады Ленинграда в институте был изменен график занятий. Студенты I курса начинали занятия с 8.00 часов, II и III — с 9.00. Продолжительность занятий для учащихся I курса была установлена до 17 часов, для II и III — до 17.50 [4, л. 223]. В связи с сокращением светового дня и сложностями с продовольствием было принято решение об изменении времени учебы в октябре 1941 г. Для I курса время занятий установили с 8.30 до 16.50 с обеденным перерывом с 12.20 до 13.00., для старших курсов с 9.00 до 17.20, обед с 13.00 до 13.30 [11, л. 33]. С осени 1941 г., когда начались артиллерийские обстрелы Ленинграда и авиационные налеты, было принято решение о поведении студентов и преподавателей при объявлении сигнала «Воздушная тревога». Директор института И. Д. Страшун определил: «мы договорились, что при сигнале «Воздушная тревога», лекции продолжают, практические занятия продолжают; высылаются два санпоста в штаб ПВХО. Когда мы получим указания о непосредственной угрозе, мы будем прекращать лекции и занятия и уходить или на посты или в бомбоубежище» [3, л. 102об.].

В октябре 1941 г. директором института был издан приказ регламентирующий работу студентов в военное время. Для учащихся всех курсов вменялось обязательное посещение лекций и пра-

ктических занятий. Ни один студент, не отработав обязательных практических занятий и не сдавший соответствующих зачетов, не будет допущен к остальным зачетам и экзаменам. Студенты, пропустившие без ведома деканата свыше двух лекций и практических занятий, не допускаются к сдаче экзаменов и зачетов, а повторно пропускающие — будут исключены из института. Деканату и старостам групп вести строгий учет пропусков занятий, с обязательным ежедневным представлением сведений старостами в деканат и еженедельным представлением деканатом сведений о пропусках в учебную часть [4, л. 312]. Установлен перечень обязательных экзаменов и зачетов. За 1 семестр обучения студент сдавал — физику, общую биологию, общую химию (неорганическую), органическую химию и латинский язык — экзамены. Зачеты необходимо было сдать по анатомии человека, качественному анализу и основам марксизма-ленинизма. За 2 семестр студенты обязаны были сдать экзамены по анатомии человека, гистологии, биологической химии, физической и коллоидной химии, основы марксизма-ленинизма; зачет по иностранному языку. За 3 семестр — анатомия, гистология (экзамены) [4, л. 313]. К концу 1941 г. были пересмотрены программы специальных дисциплин в сторону увеличения часов на важнейшие специальные дисциплины. За счет сокращения гигиены, патологической анатомии, педиатрии и других дисциплин, «увеличены часы по хирургии, терапии и инфекционным болезням» [6, л. 18].

Стремление администрации института навести порядок в деле обучения студентов не давало

быстрого желаемого результата. В 1930-х гг. не раз обсуждали вопрос о непосещении студентами лекций и практических занятий, но решить эту проблему не смогли. С началом нового учебного года вновь обсуждали ситуацию, что «студенты плохо посещают занятия, в результате чего занятия срываются» [6, л. 6]. Причинами неявки студентов на занятия являлись перегруженность различными видами работ. Дежурства в госпиталях, работа в системе МПВО и другие виды общественных работ. Директор института профессор И. Д. Страшун в своем докладе информировал, что «студенты I и II курсов без отрыва от учебы пройдут в течение 4 месяцев специальные курсы медсестер. Студенты III курса обязаны вести дежурства в качестве медицинских сестер и лекарских помощников» [6, л. 18]. По мнению профессора Н. И. Озерецкого, часть студенчества не являлась на занятия, «объясняя это семейными обстоятельствами, состоянием здоровья, переездами и прочее» [10, л. 24]. Но были и другие мнения. Профессор В. Г. Гаршин заявил, что «посещаемость занятий с каждым разом растет, занимаются довольно активно, если принять во внимание, что многие работают» [10, л. 9]. Следует отметить, что претензии предъявлялись не только к студентам, но и к преподавателям. Профессор Н. И. Озерецкий в докладе обратил внимание на ситуации, когда на занятиях присутствуют 2–3 человека и «профессор обсуждает вопрос, а стоит ли заниматься с ними» [10, л. 8]. Обратим внимание, что в сложнейших условиях блокированного города, недостатка питания и огромного объема работы ставился вопрос о качестве подготовки врачей. В приказе по институту было указано «рекомендовать профессорско-преподавательскому составу производить экзамен по билетам. Билеты не являются для экзаменатора ограничением того круга вопросов, которые он может задавать студенту. Предлагается наряду с билетом для выявления подлинных знаний экзаменующего задавать такие вопросы по всему курсу, а также по дисциплине, служащие основой сессии, которые являются подсобным для сдаваемого предмета. Например, при сдаче экзамена по терапии задавать вопрос по патфизиологии, патанатомии, гистологии, чтение рентгеновских снимков, электрокардиограммы и тому подобное» [12, л. 76].

Из числа студентов и сотрудников института формировались санитарные дружины. Отряд был создан 1 июля 1941 г. и к 1 сентября сандружинницы сдали все экзамены и были готовы к выполнению обязанностей. Всего было подготовлено около 1000 дружинниц, из них 616 человек находились в резерве института и 313 — города [10, л. 5]. Была предпринята попытка организовать занятия через организацию Красного Креста. На партийном собрании сделали неутешительный вывод, что «часть студентов записывалась на учебу РОКК, при этом организации учебы не было» [6, л. 1].

С началом войны для института возникли сложности с научной деятельностью, многие исследования были свернуты, так как сотрудники были призваны в действующую армию или ушли добровольцами. В докладе профессор Е. Л. Вендерович отметил: «я указал, что цифры, приведенные в «Пульсе», не соответствуют действительности. Я подсчитал, и Вы со мной согласились, что было запланировано 15 работ, выполнено 4. 7 работ не было выполнено, потому, что работники были взяты на военную службу» [13, л. 15]. Оценка профессора М. Г. Привеса была созвучна мнению профессора Е. Л. Вендеровича. Он выступил с заявлением, что с началом войны научная работа кафедр сократилась, но ее необходимо восстанавливать и «наоборот активизировать» [6, л. 11]. Следует отметить, что институт в 1942 г. активизировал научную деятельность кафедр и клиник.

В сложнейших условиях первого периода Великой Отечественной войны профессорско-преподавательский состав и студенчество с честью исполняло гражданский долг. Неразбериха и хаос начала войны привели к установлению жестких мер по наведению трудового порядка в институте. Сотрудники института и больницы адаптировались к сложности осажденного города. 1 Ленинградский медицинский институт не только оказывал помощь больным и раненым, но и оставался учебным заведением, готовившим врачей для армии и флота.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протоколы заседаний Учёного совета январь-декабрь 1943 года // Центральный государственный архив Санкт-Петербурга (в дальнейшем ЦГА СПб.) Ф. 3132. Оп. 4. Д. 197.
2. Приказы по институту май-июль 1941 год // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 137.
3. Стенографический отчёт заседаний Учёного совета института. Т. 3. лето 1941 года // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 151.

4. Приказы по институту август-октябрь 1941 год // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 138.

5. Отчёт о научно-исследовательской работе института и работе Учёного совета института за 1941-1942 года // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 187.

6. Протоколы общего собрания парторганизации 1941 год // Центральный государственный архив историко-партийной документации Санкт-Петербурга (в дальнейшем ЦГАИПД СПб.) Ф 257. Оп. 2. Д. 1.

7. Протоколы заседаний при директоре института 1941 год. // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 143.

8. Стенографический отчёт заседаний Учёного совета института. Т. 4. осень-зима 1941 года // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 152.

9. Протоколы заседаний партбюро 1942 год // ЦГАИПД СПб. Ф 257. Оп. 2. Д. 5.

10. Протоколы общего собрания парторганизации 1941 год // ЦГАИПД СПб. Ф 257. Оп. 2. Д. 2.

11. Приказы по институту ноябрь-декабрь 1941 год // ЦГА СПб. Ф. 3132 Оп. 4. Д. 139.

12. Приказы по институту июль-декабрь 1942 год // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 167.

13. Стенографический отчёт заседаний Учёного совета института. Т. 1. весна-лето 1941 года // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 150.

REFERENCES

1. Minutes of the meetings of the Academic Council January-December 1943 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 197. (In Russ.).

2. Orders for the institute May-July 1941 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 137. (In Russ.).

3. Verbatim report of the meetings of the Academic Council of the Institute. Vol. 3. Summer 1941 // Central

State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 151. (In Russ.).

4. Orders for the institute August-October 1941 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 138. (In Russ.).

5. Report on the research work of the Institute and the work of the Scientific Council of the Institute for 1941-1942 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 187. (In Russ.).

6. Minutes of the general meeting of the party organization 1941 // Central State Archive of Historical and Political Documents of St. Petersburg. F. 257. Op. 2. D. 1. (In Russ.).

7. Minutes of meetings of the director of the institute, 1941 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 143. (In Russ.).

8. Verbatim report of the meetings of the Academic Council of the Institute. Vol. 4. Autumn-Winter 1941 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 152. (In Russ.).

9. Minutes of party bureau's meetings 1942 // Central State Archive of Historical and Political Documents of St. Petersburg. F. 257. Op. 2. D. 5. (In Russ.).

10. Minutes of the party organization's general meeting, 1941 // Central State Archive of Historical and Political Documents of St. Petersburg. F. 257. Op. 2. D. 2. (In Russ.).

11. Orders for the Institute November-December 1941 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 139. (In Russ.).

12. Orders for the Institute, July-December 1942 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 167. (In Russ.).

13. Verbatim report of the meetings of the Academic Council of the Institute. Vol. 1. Spring-summer 1941 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 150. (In Russ.).

Информация об авторе

Журавлёв Александр Алексеевич, кандидат исторических наук, доцент кафедры истории Отечества, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2460-4621.

Information about author

Zhuravlyov Alexander A., Cand. of Sci. (Hist.), Associate Professor of the Department of History, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2460-4621.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 618.14-002-036.12 : 612.663
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-18-25>

В. Ф. Беженарь, В. А. Линде*, О. Л. Молчанов, Б. В. Аракелян, Н. А. Татарова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Поступила в редакцию 26.07.2024 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Обзор выполнен на основании баз данных <https://cyberleninka.ru/>, PubMed, MedArt и ЦНМБ. В последние десятилетия при неясных причинах бесплодия или невынашивания беременности, особенно при неудачах в программах экстракорпорального оплодотворения или при повторных выкидышах раннего срока беременности, большое значение придается хроническому эндометриту. При этом сама нозологическая форма «хронический эндометрит» не до конца ясна.

Патогенетически отчетливо отслеживаются два варианта развития хронического эндометрита — собственно инфекционно-воспалительный процесс и аутоиммунная патология, при которой роль триггера, запустившего процесс, нивелируется. Иммунологические изменения, с которыми связывают процессы, влияющие на исход имплантации, определяющий нарушение фертильности, неспецифичны и не могут рассматриваться как диагностические критерии хронического эндометрита. Исключение составляет, с оговорками, инфильтрация CD138 (+) плазмócитами стромы эндометрия. Нарушение рецепции эндометрия, выявляемое при хроническом эндометрите, представляется неспецифической результирующей большого количества разнородных патологических состояний.

При доказанном инфекционно-воспалительном пути развития хронического эндометрита оправдана этиотропная терапия, направленная на элиминацию инфекционного агента. В остальных случаях необходим поиск причин возникновения и/или поддержания вторичного аутоиммунного процесса.

Цель обзора — облегчение врачам поиска наиболее эффективных путей преодоления бесплодия и невынашивания беременности, ассоциированных с хроническим эндометритом.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, плазмócиты CD138, окно имплантации, рецепторность эндометрия

Для цитирования: Беженарь В. Ф., Линде В. А., Молчанов О. Л., Аракелян Б. В., Татарова Н. А. Хронический эндометрит и фертильность. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025;32(2):18–25. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-18-25>.

* **Автор для связи:** Виктор Анатольевич Линде, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: vik-linde@yandex.ru.

Vitaly F. Bezhenar, Viktor A. Linde*, Oleg L. Molchanov, Byuzand V. Arakelyan, Nina A. Tatarova

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

CHRONIC ENDOMETRITIS AND FERTILITY

Received 26.07.2024; accepted 02.06.2025

Summary

This review was based on the databases <https://cyberleninka.ru/>, PubMed, MedArt, and CSML. In recent decades, chronic endometritis has received increasing attention as a potential factor in unexplained infertility or recurrent pregnancy loss, especially in cases of unsuccessful in vitro fertilization programs or repeated early miscarriages. At the same time, the nosological entity of «chronic endometritis» remains insufficiently defined.

From a pathogenetic perspective, two variants of chronic endometritis development are identified: an infectious-inflammatory process and an autoimmune pathology, in which the initial triggering factor that started the process is leveled. Immunologic changes associated with processes that affect the outcome of implantation, determining fertility impairment, are nonspecific and cannot be considered as diagnostic criteria for chronic endometritis. The exception is, with reservations, infiltration of CD138 (+) plasmacytes by endometrial stroma. The endometrial receptor disorder detected in chronic endometritis appears to be a nonspecific result of a large number of heterogeneous pathologic conditions.

If the infectious-inflammatory pathway of chronic endometritis development is proven, etiotropic therapy aimed at elimination of the infectious agent is justified. In other cases, it is necessary to identify the causes and/or maintenance of secondary autoimmune process.

The objective of the review was to facilitate the physicians' search for the most effective ways to overcome infertility and pregnancy failure associated with chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis, infertility, CD138 plasmacytes, implantation window, endometrial receptivity

For citation: Bezhenar V. F., Linde V. A., Molchanov O. L., Arakelyan B. V., Tatarova N. A. Chronic endometritis and fertility. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):18–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-18-25>.

* **Corresponding author:** Viktor A. Linde, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: vik-linde@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит (ХЭ) в последние десятилетия стабильно рассматривается как одна из ведущих причин женского бесплодия и невынашивания беременности [1]. Причем достаточно часто бесплодие неясного генеза и/или неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) приводят к поиску и диагностике ХЭ [2].

Как самостоятельная нозологическая форма ХЭ был выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра в 1975 г. Считается, что это заболевание встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста [1]. Однако само понятие «ХЭ» остается полем для дискуссий [3]. С одной стороны, эндометрит — это воспалительное заболевание слизистой оболочки матки. С другой, значимость инфекционно-воспалительного компонента в патогенезе хронического течения заболевания и широком спектре его морфологических эквивалентов не доказана и ставится под сомнение [4]. Как следствие, пациенток с целью уточнения причины бесплодия не рекомендовано рутинно направлять на проведение биопсии эндометрия, поскольку данное исследование не показало свою эффективность в плане рутинной оценки состояния эндометрия (Э) [5]. Возможно, это объясняется тем, что ХЭ — это группа различных патологических состояний или полиэтиологичный синдром [6].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Как следует из самой дефиниции «эндометрит» (инфекционно-воспалительный процесс в Э), ХЭ может быть исходом предшествующего острого процесса [7]. Ряд авторов предлагает его рассматривать как следствие персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом [8]. Результатом повреждения, по мнению данных авторов, являются множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецеп-

тивность Э, и формирующие клинко-морфологический синдром, именуемый ХЭ [9]. В качестве персистирующего инфекционного агента часть исследователей рассматривает условно-патогенную флору, вызывающую, например, послеродовой эндометрит, другие большое значение придают персистенции вирусов и прямо пишут о вирусной этиологии значительной части ХЭ [1, 3]. Однако значение персистенции бактерий и/или вирусов в Э в патогенезе ХЭ как минимум сомнительно [4, 10].

Все больше врачей склонны рассматривать ХЭ как аутоиммунный клинко-морфологический синдром, проявляющийся морфофункциональными изменениями воспалительного характера с нарушением фазовой циклической трансформации и рецепторности эндометрия (РЭ), во многом определяющими высокий процент бесплодия у женщин, страдающих этим заболеванием [11]. Не отрицая значения инфекционного агента как триггера каскада морфофункциональных изменений в Э, роль инфекции в поддержании самого патологического процесса они подвергают серьезному сомнению, отводя ведущую роль иммунной составляющей, поддерживающей хронический воспалительный процесс после элиминации первичного возбудителя [12]. Еще с конца 70-х гг. XX в. известно, что большинство патологических процессов развиваются без непосредственного присутствия этиологического фактора, инициировавшего данный процесс. При этом возникающие морфофункциональные изменения чаще всего носят неспецифический характер и могут оказаться ответной реакцией на широкий спектр этиологических факторов, поскольку ни внешние факторы, ни внутренние нарушения не могут вызвать в организме ничего сверх ограниченного спектра генетически детерминированных ответных изменений, таких, например, как воспаление.

При этом представляется достаточно очевидным, что описанные два пути развития ХЭ не исключают один другого и вполне могут рассматриваться как два варианта развития того весьма разнородного синдромакомплекса, который мы

обозначаем термином ХЭ [13]. По крайней мере, с точки зрения патоморфологии в литературе описываются гипопластическая и гиперпластическая его формы [14].

Большинство современных исследователей сходится во мнении, что ХЭ — это стойкий иммунно-воспалительный процесс низкой интенсивности в Э, характеризующийся инфильтрацией плазматических клеток в строму эндометрия [15]. Причем речь в первую очередь идет об инфильтрации CD138 (+) плазмочитов в стромальный компартмент эндометрия, который все больше рассматривают как диагностический критерий ХЭ [16, 17].

CD138 (+) плазмочиты представляют собой, по всей видимости, конечный этап дифференцировки В-клеток и образуются на антигензависимой стадии дифференцировки [18]. Хотя ряд авторов считает, что экспрессия CD-138 является обязательной отличительной чертой плазматических клеток вообще [19]. Исследования данного пула плазмочитов в качестве диагностических маркеров активности процессов в течение последних десятилетий проводят в онкологии вообще и онкогематологии в частности [20].

В акушерстве и гинекологии их рассматривают и в качестве маркеров нарушений секреторной трансформации эндометрия и наличия хронического эндометрита как самостоятельного процесса в рамках воспалительных заболеваний малого таза, и как проявление вторичных изменений в Э при широком круге заболеваний, начиная от синдрома поликистозных яичников и заканчивая наружным генитальным эндометриозом [16, 21, 22]. Основной мембранный маркер плазматических клеток — белок синдекан 1 (CD138) — обеспечивает взаимодействие плазмочита со стромальными клетками, в нашем случае со стромальными клетками Э [18]. Плазмочиты отвечают за производство всего спектра иммуноглобулинов и, в частности, за образование иммунных комплексов, циркуляция которых лежит в основе аутоиммунных процессов, возникающих в различных органах и системах, в частности, в акушерстве [23].

В посвященной ХЭ литературе последних лет содержится огромное количество информации о других, так или иначе ассоциированных с ним изменений иммунологического статуса [24]. Они касаются и натуральных киллеров, и секретируемых ими цитокинов, и макрофагов и других представителей различных звеньев иммунитета [25]. Однако в единую внутренне не противоречивую картину эти сведения на сегодняшний день не складываются [26].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

На сегодняшний день не существует общепринятой классификации, сопрягающей морфологические и иммунологические эквиваленты, трак-

туемые как проявления ХЭ [26]. Предложенное В. П. Сметник и Л. Г. Тумилович трехчастное деление морфологических проявлений заболевания на атрофический, кистозный и гипертрофический варианты ХЭ, с практической точки зрения оказалось малопримемым [27]. Возможно, проблема сопряжения морфологических и иммунологических эквивалентов заключается в том, что выявляемые при ХЭ иммунологические нарушения носят более общий (неспецифический) характер и в принципе не могут быть сопряжены с находимыми при нем морфологическими субстратами.

При этом постоянно обновляющиеся патоморфологические данные, очевидно, накапливаются в двух основных направлениях: процессы, которые можно трактовать как гиперпластические, и проблема «тонкого эндометрия», также ассоциируемая с ХЭ [28, 29].

Процессы, которые можно трактовать как гиперпластические, В. Н. Эллиниди и др. (2020) предлагают подразделять на полипоидный ХЭ и фолликулярный ХЭ [30]. Правда, наиболее существенным дифференциальным признаком авторы считают статистически значимо большее количество в эндометрии НК-лимфоцитов (CD56, CD16), HLA-DR (II), В-лимфоцитов (CD20) и плазматических клеток (CD138) при фолликулярной форме ХЭ по сравнению с полипоидной. При этом они делают вывод о различности патогенезов этих двух форм, хотя сами же указывают, что речь идет в основном, если не исключительно, о выраженности иммунного ответа, трактуя более выраженный ответ как признак аутоиммунного воспаления. Ключевое значение CD138 для вынесения диагноза ХЭ мы уже отмечали. Различия в концентрациях CD138 скорее говорят о степени активности аутоиммунного процесса, чем о различии его форм [31, 32]. Так, некоторые исследователи используют количественное определение CD138 + -клеток в эндометрии для оценки риска повторного невынашивания беременности при ХЭ [33].

Гипотезу о том, что выявляемые при ХЭ иммунологические нарушения носят более общий характер и в принципе не могут быть сопряжены с находимыми при нем морфологическими субстратами, подтверждает ХЭ, ассоциированный с тонким эндометрием [34]. Под «тонким эндометрием» понимают Э толщиной менее 7 мм в день овуляции, или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО [35]. При нем находят иммунные нарушения, схожие с нарушениями при гиперпластических процессах в Э. Часть авторов, рассматривая иммунные нарушения при ХЭ, вообще не делает акцента на его формы, а рассматривает патологию в целом [36]. Необходимо отметить, что подобные иммунные нарушения в эндометрии находят и при

других гинекологических заболеваниях, таких как наружный генитальный эндометриоз, синдром поликистозных яичников и т. д. [37, 38].

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ОКНО ИМПЛАНТАЦИИ

Общепризнано, что ключевыми ассоциированными с ХЭ проблемами, приводящими к бесплодию и невынашиванию беременности, являются изменения, происходящие в период окна имплантации (ОИ) [39].

ОИ — период синхронизации процессов, происходящих в эмбрионе, эндометрии и желтом теле, обеспечивающий успешность инвазии эмбриона в Э и формирование того клеточного окружения, которое в дальнейшем станет фундаментом для формирования маточно-плацентарного комплекса. ОИ формируется примерно на 22 день и функционирует где-то до 24 дня при 28-дневном менструальном цикле [40]. Со стороны Э в ОИ на первый план выходит рецептивность, во многом определяемая его молекулярными и субклеточными связывающими компонентами, контролирующими транспортные процессы и влияющими на сигнальные пути [41]. В связи со значимостью РЭ в период ОИ ряд исследователей вводит дополнительное понятие «люминальный эпителий» [10].

В биологии понятие «люминальный эпителий», т. е. относящийся к просвету или полости трубчатого органа, используется достаточно широко. Так, люминальный эпителий эндометрия является первым барьером на пути инвазии эмбриона у мышей, чье строение матки делает последнюю именно трубчатым органом [42]. Причем у мышей люминальный эпителий в ходе имплантации претерпевает трансформацию цитоплазматической мембраны, характеризующуюся изменением поляризации клеток. Этот процесс начинается перед инвазией бластоцисты и, по всей видимости, необходим для облегчения прохождения эмбриона сквозь эпителиальный барьер. Во многом данная трансформация сходна с эпителио-мезенхимным переходом, активно изучаемым при опухолевых процессах [43].

В клинической медицине термин «люминальный эпителий» часто используется для обозначения эпителия протоков молочных желез [44]. Использование его для акцентирования внимания на том, что за рецептивность отвечает в первую очередь поверхностный, а не базальный слой Э, представляется избыточным.

Авторы, занимающиеся проблемой ХЭ, именно его рассматривают в качестве основного процесса, приводящего к нарушению РЭ [30, 45]. Особенно в случаях бесплодия неясного генеза [31]. При этом на сегодняшний день универсальные маркеры, определяющие успех или неудачу имплантации, не идентифицированы. А проблема РЭ выходит далеко за рамки проблематики, связанной с ХЭ.

Нарушение РЭ находят при наружном генитальном эндометриозе, аденомиозе, синдроме поликистозных яичников и т. д. [46]. На современном уровне знаний нарушение РЭ, как и его иммунного статуса, представляется неспецифической результирующей большого количества разнородных гинекологических заболеваний и синдромов [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из имеющихся в современной литературе данных и собственных наблюдений, мы можем сделать вывод, что ХЭ в качестве самостоятельной причины бесплодия или невынашивания беременности может рассматриваться только при доказанной персистенции инфекции в Э. В этом случае обоснована и может быть эффективна антибактериальная и/или противовирусная терапия [2, 48].

В остальных случаях необходимо искать причину возникновения и/или поддержания вторичного аутоиммунного ХЭ. Кроме уже упомянутых эндометриоза, миомы матки, синдрома поликистозных яичников и ВЗОМТ это могут быть дефицит витамина D, низкий среднелютеиновый прогестерон, гиперчувствительность к прогестерону и сенсбилизация к нему [49, 50]. Если алгоритмы диагностики и тактики лечения основных гинекологических заболеваний более или менее отработаны и постоянно обновляются, то, что касается дефицита витамина D, гиперчувствительности к прогестерону и, особенно, сенсбилизации к нему, диагностические и лечебные алгоритмы только разрабатываются.

Отсутствие знаний о чувствительных и специфичных маркерах, определяющих успех или неудачу имплантации, все наши успешные попытки повлиять на исход процессов, происходящих в период окна имплантации, будут носить эмпирический, возможно, случайный характер, и будут поводом для бесконечных дискуссий. Введение в лексикон репродуктологов и акушеров-гинекологов понятия «люминальный эпителий» представляется избыточным.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed

consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серебрянникова К. Г., Арутюнян Н. А., Алехин А. И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 53–59. <http://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>.
2. Vaduva C.-C., Sandulescu M. S., Siminel M. A., Novac M. B. Results of in vitro fertilization after diagnosis and treatment of chronic endometritis // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2023. – Vol. 27, № 3. – P. 1069–1076. http://doi.org/10.26355/eurrev_202302_31203.
3. Толибова Г. Х., Траль Т. Г. Хронический эндометрит – затянувшаяся дискуссия // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 142–152. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152>.
4. Крутова В. А., Чулкова А. М., Ванян Д. Л. и др. Неoadьювантная диагностика и лечение хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 23–29. <http://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29>.
5. Корсак В. С., Долгушина Н. В., Корнеева И. Е. и др. Женское бесплодие: Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2021. – 50 с.
6. Шамилова А. М., Ильина И. Ю., Боровкова Е. И., Доброхотова Ю. Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 243–249. <http://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>.
7. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease // American journal of obstetrics and gynecology. – 2021. – Vol. 224, № 3. – P. 251–257. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>.
8. Cheng X., Huang Z., Xiao Z., Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? // J Assist Reprod Genet. – 2022. – Vol. 39, № 8. – P. 1797–1813. <http://doi.org/10.1007/s10815-022-02558-1>.
9. Серебрянникова К. Г., Бабиченко И. И., Арутюнян Н. А. и др. Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 14–18. <http://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190222>.
10. Михнина Е. А., Давыдова Н. И., Казанцев В. А. и др. Иммунный ответ при разных морфологических формах хронического эндометрита у женщин с нарушением имплантации // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 12. – С. 110–118. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.110-118>.
11. Мотовилова Т. М., Качалина Т. С., Аникина Т. А. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом // РМЖ. Мать и дитя. – 2013. – Т. 14. – С. 751–6.
12. Toth B., Würfel W., Bohlmann M. K. et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013) // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – Vol. 75, № 11. – P. 1117–29. <http://doi.org/10.1055/a-0586-4568>.
13. Puente E., Alonso L., Laganà A. S. et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges // International journal of fertility & sterility. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 250–256. <http://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
14. Liu L., Yang H., Guo Y. et al. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study // Fertil Steril. – 2019. – Vol. 111, № 5. – P. 1002–1010.e2. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.006>.
15. Klimaszuk K., Bednarek-Rajewska K., Svarre Nielsen H. et al. Chronic endometritis – is it time to clarify diagnostic criteria? // Ginekol Pol. – 2023. – Vol. 94, № 2. – P. 152–157. <http://doi.org/10.5603/GP.a2022.0147>.
16. Kitaya K., Yasuo T. Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2059. <http://doi.org/10.3390/ijms24032059>.
17. Mihara M., Yasuo T., Kitaya K. Precision Medicine for Chronic Endometritis: Computer-Aided Diagnosis Using Deep Learning Model // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 5. – P. 936. <http://doi.org/10.3390/diagnostics13050936>.
18. Гилязева В. В., Ханова И. А., Никитина Л. И. Характеристика cd-маркерной реакции при хроническом эндометриодонтальном воспалении // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. – Т. 24. – № 19. – С. 79–82. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-79-82>.
19. Оразов М. Р., Михалева Л. М., Семенов П. А. и др. Хронический эндометрит и контрверсии антибактериальной терапии // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, № 10. – С. 41–46. <http://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10072>.
20. Krishnan S. R., Luk F., Brown R. D. et al. Isolation of Human CD138(+) Microparticles from the Plasma of Patients with Multiple Myeloma // Neoplasia. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 25–32. <http://doi.org/10.1016/j.neo.2015.11.011>.
21. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R. et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis // Fertility and sterility. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 546–560. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
22. Osada H., Seto M., Nakase K. et al. Prevalence of chronic endometritis in patients with infertility due to hydrosalpinx or pelvic peritubal adhesions and effect of laparoscopic surgical correction on pregnancy rates post in vitro fertilization // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023. – Vol. 284. – P. 143–149. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.03.021>.
23. Debebe B. J., Boelen L., Lee J. C. et al. Identifying the immune interactions underlying HLA class I disease associations // eLife. – 2020. – № 9. – Art. 54558. – <http://doi.org/10.7554/eLife.54558>.
24. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction: Review // Obstetrics and Gynaecology Research. – 2019. – Vol. 45. – Issue 5. – P. 951–960. <http://doi.org/10.1111/JOG.13937>.
25. Papúchová H., Meissner T. B., Li Q. et al. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface // Frontiers in Immunology. – 2019. – № 10. – Art. 2730. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02730>.
26. Сабирова В. Л., Илизарова Н. А. Новый подход в обследовании и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения // Медицинский совет. – 2020. – № 11. – С. 178–185. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-178-185>.
27. Михнина Е. А., Эллиниди В. Н., Казанцев В. А. и др. Хронический фолликулярный эндометрит как клинико-морфологическая форма аутоиммунного эндометрита // XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: сборник тезисов. – Москва, 201. – 96 с.
28. Лызикова Ю. А. Особенности продукции и рецепции половых гормонов у пациенток с хроническим эндометритом // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 144–148. <http://doi.org/10.18565/aig.2020.12.144-148>. – EDN IGNEBD.

29. Круглова И. А., Зиновьева О. С., Качалина Т. С. и др. Рецепторный статус эндометрия при гипопластическом варианте хронического эндометрита // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № S4. – С. 34–35.
30. Эллиниди В. Н., Феоктистов А. А., Казанцев В. А., Обидняк Д. М. Прогностическое значение двух клинико-морфологических форм хронического эндометрита — полипоидного и фолликулярного при экстракорпоральном оплодотворении. Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 55–58. <https://doi.org/10.17116/repro20202601155>.
31. Gu J., Sun Q., Qi Y. et al. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility // *BMC women's health*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 1–5. <http://doi.org/10.1186/s12905-023-02499-6>.
32. Sarkar S., Aleyamma T. K., Kamath M. S. Unraveling chronic endometritis: A review // *International Journal of Infertility & Fetal Medicine*. – 2022. – Vol. 13, № 2. – P. 80–84. <http://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.
33. Rimmer M. P., Fishwick K., Henderson I. et al. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss. – P. A prospective cohort study and rapid review // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2021. – Vol. 47, № 2. – P. 689–697. <http://doi.org/10.1111/jog.14585>.
34. Бурова Н. А., Заболотнева К. О., Аболонина О. В. и др. Восстановление рецептивности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием физических факторов воздействия // *Вестник ВолГМУ*. – 2019. – Т. 72, № 4. – С. 29–32. [http://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-4\(72\)-29-32](http://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-4(72)-29-32).
35. Du J., Lu H., Yu X. et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 3. – P. e18848. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000018848>.
36. Гречканев Г. О., Мотовилова Т. М., Клементе Анумайта Х. М. и др. Современные подходы к этиотропной терапии хронического эндометрита // *Вятский медицинский вестник*. – 2020. – Т. 67, № 3. – С. 92–98. <http://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10114>.
37. Holzer I., Ott J., Kurz C. et al. Is Chronic Endometritis Associated with Tubal Infertility? A Prospective Cohort Study // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2021. – Vol. 28, № 11. – P. 1786–1881. <http://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.011>.
38. Guo J., Chang Y., Zeng Z. et al. Chronic endometritis incidence in infertile women with and without polycystic ovary syndrome: a propensity score matched study // *BMC women's health*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 1–7. <http://doi.org/10.1186/s12905-023-02759-5>.
39. Vitagliano A., Laganà A. S., De Ziegler D. et al. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome – A Systematic Review and Meta-Analysis // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 2250. <http://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.
40. Абу-Абдаллах М., Артымук Н. В., Сурина М. Н. Рецептивность эндометрия. Маркеры имплантации // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 71–77. <http://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77>.
41. Шестакова В. Г., Козловская Ю. В., Нигматуллина Л. И. Молекулярные и субклеточные связывающие компоненты эндометрия в норме и при патологии // *Тверской медицинский журнал*. – 2021. – № 2. – С. 90–101.
42. Измайлова Л. Ш., Гайдамака А. А., Сербина О. О., Воротеляк Е. А. Влияние гормонального фона на экспрессию рецепторов к половым гормонам и миграторного потенциала клеток эпителия и стромы эндометрия матки in vitro // *Онтогенез*. – 2021. – Т. 52, № 6. – С. 453–466. <http://doi.org/10.31857/S0475145021060069>.
43. Гапонова А. В., Родин С., Мазина А. А., Волчков П. Ю. Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противоопухолевой терапии // *ACTA NATURAE*. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 4–23. <http://doi.org/10.32607/actanaturae.11010>.
44. Шевлюк Н. Н. Эпителиально-мезенхимальный переход: история создания концепции, дискуссионные аспекты // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 90–98. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-2-90-98>.
45. Аганезов С. С., Эллиниди В. Н., Мороцкая А. В. и др. Эндометриальная экспрессия е-кадгерина в соотношении с эстроген-прогестерон-рецепторными характеристиками эндометрия // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 163–173. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.084>.
46. Беженарь В. Ф., Линде В. А., Аракелян Б. В. и др. Аденомиоз и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 109–118. <http://doi.org/10.17816/JOWD78939>.
47. Holzer I., Ott J., Kurz C. et al. Is Chronic Endometritis Associated with Tubal Infertility? A Prospective Cohort Study // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2021. – Vol. 28, № 11. – P. 1786–1881. <http://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.011>.
48. Радзинский В. Е., Оразов М. Р., Токтар Л. Р. и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите // *Гинекология*. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 93–100. <http://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200493>.
49. Молчанов О. Л., Беженарь В. Ф., Аракелян Б. В. и др. К вопросу о механизме сенсбилизации к прогестерону // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 109–115.
50. Saxtorph M. H., Hallager T., Persson G. et al. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study // *Reprod Biomed Online*. – 2020. – Vol. 41, № 6. – P. 998–1006. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.08.015>.

REFERENCES

- Serebrennikova K. G., Arutyunyan N. A., Alekhina A. I. Diagnostics and clinical criteria of chronic endometritis // *Gynecology*. 2018;20(6):53–59. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>.
- Vaduva C.-C., Sandulescu M. S., Siminel M. A., Novac M. B. Results of in vitro fertilization after diagnosis and treatment of chronic endometritis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(3):1069–1076. http://doi.org/10.26355/eu-rev_202302_31203.
- Tolibova G. Kh., Tral T. G. Chronic endometritis – a protracted discussion // *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):142–152. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152>.
- Krutova V. A., Chulkova A. M., Vanyan D. L. et al. Neoadjuvant diagnostics and treatment of chronic endometritis // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):23–29. (In Russ.). <http://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29>.
- Korsak V. S., Dolgushina N. V., Korneeva I. E. et al. Female infertility: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. 50 p. (In Russ.).
- Shamilova A. M., Ilyina I. Yu., Borovkova E. I., Dobrokhotova Yu. E. Chronic endometritis. Ways to improve diagnostic methods // *RMJ. Mother and Child*. 2021;4(3):243–

249. (In Russ.). <http://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>.
7. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(3):251–257. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>.
8. Cheng X., Huang Z., Xiao Z., Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? // *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(8):1797–1813. <http://doi.org/10.1007/s10815-022-02558-1>.
9. Serebrennikova K. G., Babichenko I. I., Arutyunyan N. A. et al. New in the diagnosis and therapy of chronic endometritis in infertility // *Gynecology*. 2019;21(1):14–18. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190222>.
10. Mikhniina E. A., Davydova N. I., Kazantsev V. A. et al. Immune response in different morphological forms of chronic endometritis in women with impaired implantation // *Obstetrics and Gynecology*. 2021;12:110–118. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.110-118>.
11. Motovilova T. M., Kachalina T. S., Anikina T. A. Alternative approach to the treatment of patients with chronic nonspecific endometritis // *RMJ. Mother and Child*. 2013;14:751–6. (In Russ.).
12. Toth B., Würfel W., Bohlmann M. K. et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013) // *GeburtshilfeFrauenheilkd*. 2015;75(11):1117–29. <http://doi.org/10.1055/a-0586-4568>.
13. Puente E., Alonso L., Laganà A. S. et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges // *International journal of fertility & sterility*. 2020;13(4):250–256. <http://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
14. Liu L., Yang H., Guo Y. et al. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study // *Fertil Steril*. 2019;111(5):1002–1010.e2. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.006>.
15. Klimaszyk K., Bednarek-Rajewska K., Svarre Nielsen H. et al. Chronic endometritis – is it time to clarify diagnostic criteria? // *Ginekol Pol*. 2023;94(2):152–157. <http://doi.org/10.5603/GP.a2022.0147>.
16. Kitaya K., Yasuo T. Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium // *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2059. <http://doi.org/10.3390/ijms24032059>.
17. Mihara M., Yasuo T., Kitaya K. Precision Medicine for Chronic Endometritis: Computer-Aided Diagnosis Using Deep Learning Model // *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):936. <http://doi.org/10.3390/diagnostics13050936>.
18. Gilyazeva V. V., Khanova I. A., Nikitina L. I. Characteristics of the cd-marker reaction in chronic endoperiodontal inflammation // *Medical and pharmaceutical journal “Pulse”*. 2019;24(19):79–82. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-79-82>.
19. Orazov M. R., Mikhaleva L. M., Semenov P. A. et al. Chronic endometritis and controversies of antibacterial therapy // *Difficult patient*. 2020;18(10):41–46. (In Russ.). <http://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10072>.
20. Krishnan S. R., Luk F., Brown R. D. et al. Isolation of Human CD138(+) Microparticles from the Plasma of Patients with Multiple Myeloma // *Neoplasia*. 2016;18(1):25–32. <http://doi.org/10.1016/j.neo.2015.11.011>.
21. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R. et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis // *Fertility and sterility*. 2021;115(3):546–560. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
22. Osada H., Seto M., Nakase K. et al. Prevalence of chronic endometritis in patients with infertility due to hydrosalpinx or pelvic peritubal adhesions and effect of laparoscopic surgical correction on pregnancy rates post in vitro fertilization // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;284:143–149. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.03.021>.
23. Debebe B. J., Boelen L., Lee J. C. et al. Identifying the immune interactions underlying HLA class I disease associations // *eLife*. 2020;(9):Art.54558. <http://doi.org/10.7554/eLife.54558>.
24. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction: Review // *Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(Issue 5):951–960. <http://doi.org/10.1111/JOG.13937>.
25. Papúchová H., Meissner T. B., Li Q. et al. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface // *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):Art.2730. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02730>.
26. Sabirova V. L., Ilizarova N. A. New approach to the examination and treatment of chronic endometritis in patients with repeated failures of in vitro fertilization // *Medical Council*. 2020;(11):178–185. (In Russ.). <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-178-185>.
27. Mikhniina E. A., Ellinidi V. N., Kazantsev V. A. et al. Chronic follicular endometritis as a clinical and morphological form of autoimmune endometritis // *XIII International Congress on Reproductive Medicine: collection of abstracts*. Moscow, 201. 96 p. (In Russ.).
28. Lyzikova Yu. A. Features of the production and reception of sex hormones in patients with chronic endometritis // *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(12):144–148. <http://doi.org/10.18565/aig.2020.12.144-148>. EDN IGNEBD. (In Russ.).
29. Kruglova I. A., Zinovieva O. S., Kachalina T. S. et al. Receptor status of the endometrium in the hypoplastic variant of chronic endometritis // *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(S4):34–35. (In Russ.).
30. Ellinidi V. N., Feoktistov A. A., Kazantsev V. A., Obidnyak D. M. Prognostic value of two clinical and morphological forms of chronic endometritis – polypoid and follicular in in vitro fertilization. *Problems of reproduction*. 2020;26(1):55–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202601155>.
31. Gu J., Sun Q., Qi Y. et al. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility // *BMC women’s health*. 2023;23(1):1–5. <http://doi.org/10.1186/s12905-023-02499-6>.
32. Sarkar S., Aleyamma T. K., Kamath M. S. Unraveling chronic endometritis: A review // *International Journal of Infertility & Fetal Medicine*. 2022;13(2):80–84. <http://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.
33. Rimmer M. P., Fishwick K., Henderson I. et al. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review // *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(2):689–697. <http://doi.org/10.1111/jog.14585>.
34. Burova N. A., Zabolotneva K. O., Abolotina O. V. et al. Restoration of endometrial receptivity in patients with chronic endometritis under the influence of physical factors // *Bulletin of VolGМУ*. 2019;72(4):29–32. (In Russ.). [http://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-4\(72\)-29-32](http://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-4(72)-29-32).
35. Du J., Lu H., Yu X. et al. Efficiency and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e18848. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000018848>.

36. Grechkanev G. O., Motovilova T. M., Clemente Apu-maita H. M., et al. Modern approaches to etiotropic therapy of chronic endometritis // *Vyatka Medical Bulletin*. 2020; 67(3):92–98. (In Russ.). <http://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10114>.
37. Holzer I., Ott J., Kurz C. et al. Is Chronic Endometritis Associated with Tubal Infertility? A Prospective Cohort Study // *Journal of minimally invasive gynecology*. 2021;28(11):1786–1881. <http://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.011>.
38. Guo J., Chang Y., Zeng Z. et al. Chronic endometritis incidence in infertile women with and without polycystic ovary syndrome: a propensity score matched study // *BMC women's health*. 2023;23(1):1–7. <http://doi.org/10.1186/s12905-023-02759-5>.
39. Vitagliano A., Laganà A. S., De Ziegler D. et al. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome – A Systematic Review and Meta-Analysis // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2022;12(9):2250. <http://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.
40. Abu-Abdallah M., Artymuk N. V., Surina M. N. Endometrial receptivity. Implantation markers // *Fundamental and clinical medicine*. 2018;3(3):71–77. (In Russ.). <http://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77>.
41. Shestakova V. G., Kozlovskaya Yu. V., Nigmatullina L. I. Molecular and subcellular binding components of the endometrium in norm and pathology // *Tver Medical Journal*. 2021;(2):90–101. (In Russ.).
42. Izmailova L. Sh., Gaidamaka A. A., Serbina O. O., Voroteljak E. A. Influence of hormonal levels on the expression of sex hormone receptors and the migratory potential of mouse endometrial epithelial and stromal cells in vitro // *Ontogenesis*. 2021;52(6):453–466. (In Russ.). <http://doi.org/10.31857/S0475145021060069>.
43. Gaponova A. V., Rodin S., Mazina A. A., Volchkov P. Yu. Epithelial-mesenchymal transition: malignant progression and prospects for antitumor therapy // *ACTA NATU-RAE*. 2020;12(3):4–23. (In Russ.). <http://doi.org/10.32607/actanaturae.11010>.
44. Shevlyuk N. N. Epithelial-mesenchymal transition: history of the concept, controversial aspects // *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;12(2):90–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-2-90-98>.
45. Aganezov S. S., Ellinidi V. N., Morotskaya A. V. et al. Endometrial expression of E-cadherin in relation to estrogen-progesterone receptor characteristics of the endometrium // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):163–173. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.084>.
46. Bezhenar V. F., Linde V. A., Arakelian B. V. et al. Adenomyosis and fertility: a modern view of the problem (literature review) // *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2022;71(1):109–118. (In Russ.). <http://doi.org/10.17816/JOWD78939>.
47. Holzer I., Ott J., Kurz C. et al. Is Chronic Endometritis Associated with Tubal Infertility? A Prospective Cohort Study // *Journal of minimally invasive gynecology*. 2021;28(11):1786–1881. (In Russ.). <http://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.011>.
48. Radzinsky V. E., Orazov M. R., Toktar L. R. et al. The effect of “scattered puzzles”: implantation disorders in chronic endometritis // *Gynecology*. 2020;22(6):93–100. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200493>.
49. Molchanov O. L., Bezhenar V. F., Arakelian B. V. et al. On the mechanism of sensitization to progesterone // *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2019;18(4):109–115. (In Russ.).
50. Saxtorph M. H., Hallager T., Persson G. et al. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study // *Reprod Biomed Online*. 2020;41(6):998–1006. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.08.015>.

Информация об авторах

Беженар Виталий Федорович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 8626-7555, ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Линде Виктор Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 3315-8385, ORCID: 0000-0002-6032-1936; **Молчанов Олег Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 1532-3515, ORCID: 0000-0002-4407-1543; **Аракелян Бюзанд Вазгенович**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заместитель руководителя клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 3114-4243, ORCID: 0000-0002-2868-7997; **Татарова Нина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 9357-3338, ORCID: 0000-0001-6058-8801.

Information about authors

Bezhenar Vitaly F., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 8626-7555, ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Linde Viktor A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 3315-8385, ORCID: 0000-0002-6032-1936; **Molchanov Oleg L.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 1532-3515, ORCID: 0000-0002-4407-1543; **Arakelyan Byuzand V.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Deputy Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 3114-4243, ORCID: 0000-0002-2868-7997; **Tatarova Nina A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 9357-3338, ORCID: 0000-0001-6058-8801.



© Э. М. Иутинский, Л. М. Железнов, С. А. Дворянский, 2025
УДК [618.291+612.648] : 314.3
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-26-34>

Э. М. Иутинский*, Л. М. Железнов, С. А. Дворянский

Кировский государственный медицинский университет
610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ, ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ ФАКТОРОВ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПЛОДА И МАССУ НОВОРОЖДЕННОГО

Поступила в редакцию 11.02.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Введение. Морфологическое развитие плода и масса новорожденного являются ключевыми индикаторами перинатального здоровья, отражающими как биологические, так и социально-экономические, демографические и медицинские особенности матери. В условиях региональных различий и изменяющейся структуры материнства необходимо комплексное изучение влияния таких факторов, как социально-экономический статус (уровень дохода, образования, паритет, статус курения), возраст матери, а также наличие заболеваний и антропометрические показатели (ИМТ) до беременности, на исходы родов.

Цель — определение совокупного влияния социально-экономических, демографических и медицинских факторов на морфометрические показатели плода и массу новорожденного в условиях регионального анализа, а также выявление оптимальных параметров для формирования благоприятного внутриутробного развития.

Методы и материалы. В исследовании проведен ретроспективный анализ данных 5161 беременной женщины, наблюдавшейся в Кировском областном клиническом перинатальном центре. Все данные были разделены на подгруппы по возрасту матери (младше 20, 20 – 30, 31 – 40, ≥41 года), социально-экономическим показателям (уровень дохода, образования, паритет, статус курения) и медицинским характеристикам (наличие заболеваний: гипертония, преэклампсия, сахарный диабет, SARS-CoV-2, фетоплацентарная недостаточность, ИМТ до беременности). Для статистической обработки использовались методы описательной статистики, однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), пост-хок тест Тьюки, множественная линейная регрессия и логистическая регрессия. Программное обеспечение — SPSS (версия 26.0) и R (версия 4.0.2).

Результаты. Многофакторный анализ показал, что все исследованные факторы оказывают статистически значимое влияние на массу новорожденного ($p < 0,001$). Оптимальные показатели выявлены у матерей в возрасте 20 – 30 лет с высоким уровнем дохода и образования, некурящих, имеющих вторую беременность, нормальный ИМТ ($18,5 – 24,9 \text{ кг/м}^2$) и отсутствие сопутствующих заболеваний. Низкий ИМТ и наличие заболеваний (гипертония, преэклампсия, сахарный диабет, SARS-CoV-2, фетоплацентарная недостаточность) приводят к снижению массы новорожденного до 20 % по сравнению с контрольной группой, тогда как повышенный ИМТ ($25,0 – 29,9 \text{ кг/м}^2$) частично компенсирует негативные эффекты заболеваний, увеличивая массу плода на 8 – 10 %.

Выводы. Полученные результаты подчеркивают необходимость комплексного подхода в перинатальной медицине с учетом социально-экономических, демографических и медицинских факторов. Персонализированная стратегия ведения беременности, включающая контроль за состоянием здоровья матери, оптимизацию антропометрических показателей и коррекцию социальных факторов, способствует улучшению исходов родов и снижению риска гипотрофии плода. Результаты исследования имеют практическое значение для разработки программ поддержки беременных женщин в регионах с различной социальной структурой.

Ключевые слова: масса новорожденного, социально-экономические факторы, возраст матери, ИМТ, заболевания при беременности, перинатальные исходы, региональный анализ

Для цитирования: Иутинский Э. М., Железнов Л. М., Дворянский С. А. Влияние социально-экономических, демографических и медицинских факторов на морфологическое развитие плода и массу новорожденного. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(2):26 – 34. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-26-34>.

* Автор для связи: Эдуард Михайлович Иутинский, ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112. E-mail: iutinskiy@ya.ru.

Eduard M. Iutinsky*, Lev M. Zheleznov, Sergey A. Dvoryansky

Kirov State Medical University
112, K. Marksa str., Kirov, Russia, 610998

THE IMPACT OF SOCIO-ECONOMIC, DEMOGRAPHIC AND MEDICAL FACTORS ON THE MORPHOLOGICAL DEVELOPMENT OF THE FETUS AND THE WEIGHT OF THE NEWBORN

Received 11.02.2025; accepted 02.06.2025

Summary

Relevance. The morphological development of the fetus and the weight of the newborn are key indicators of perinatal health, reflecting both the biological, socio-economic, demographic and medical characteristics of the mother. In the context of regional differences and the changing structure of motherhood, it is necessary to comprehensively study the influence of such factors as socio-economic status (income level, education, parity, and smoking status), maternal age, as well as the presence of diseases and anthropometric indicators (BMI) before pregnancy on the outcome of childbirth.

The objective of this study was to determine the cumulative effect of socio-economic, demographic and medical factors on the morphometric parameters of the fetus and the weight of the newborn in a regional analysis, as well as to identify optimal parameters for the formation of favorable intrauterine development.

Methods and materials. The study conducted a retrospective analysis of the data of 5,161 pregnant women who were observed at the Kirov Regional Clinical Perinatal Center. All data were divided into subgroups by maternal age (younger than 20, 20 – 30, 31 – 40, ≥ 41 years), socio-economic indicators (income level, education, parity, smoking status) and medical characteristics (presence of diseases: hypertension, preeclampsia, diabetes mellitus, SARS-CoV-2, fetoplacental insufficiency; BMI before pregnancy). Methods of descriptive statistics, univariate and multifactorial analysis of variance (ANOVA), post-hoc Tukey test, multiple linear regression and logistic regression were used for statistical processing. The software was SPSS (version 26.0) and R (version 4.0.2).

Results. Multifactorial analysis showed that all the studied factors have a statistically significant effect on the weight of the newborn ($p < 0.001$). Optimal indicators were found in mothers aged 20 – 30 years with a high level of income and education, non – smokers, having a second pregnancy, a normal BMI ($18.5 – 24.9 \text{ kg/m}^2$) and the absence of concomitant diseases. Low BMI and the presence of diseases (hypertension, preeclampsia, diabetes mellitus, SARS-CoV-2, fetoplacental insufficiency) lead to a decrease in newborn weight by up to 20 % compared with the control group, while an increased BMI ($25.0 – 29.9 \text{ kg/m}^2$) partially compensates for the negative effects of diseases, increasing fetal weight by 8 – 10 %.

Conclusions. The obtained results emphasize the need for an integrated approach in perinatal medicine, taking into account socio-economic, demographic and medical factors. A personalized pregnancy management strategy, including monitoring the state of maternal health, optimizing anthropometric indicators, and correcting social factors, improves birth outcomes and reduces the risk of fetal hypotrophy. The results of the study are of practical importance for the development of programs to support pregnant women in regions with different social structures.

Keywords: newborn's weight, socio-economic factors, maternal age, BMI, diseases during pregnancy, perinatal outcomes, regional analysis

For citation: Iutinsky E. M., Zheleznov L. M., Dvoryansky S. A. The impact of socio-economic, demographic and medical factors on the morphological development of the fetus and the weight of the newborn. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):26 – 34. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-26-34>.

* **Corresponding author:** Eduard M. Iutinsky, Kirov State Medical University, 112, K. Marksa str., Kirov, 610998, Russia. E-mail: iutinskiy@ya.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие плода во время беременности является сложным процессом, определяемым множеством биологических, социальных и медицинских факторов [1, 2]. Масса новорожденного выступает ключевым показателем не только для оценки внутриутробного развития, но и для прогнозирования дальнейшего физического и когнитивного развития ребенка. В современных условиях, когда демографическая структура материнства претерпевает изменения, а уровень социально-экономической дифференциации растет, возникает необходимость интегрированного анализа влияния различных факторов на исходы родов [3, 4].

Ранее проведенные исследования выявили, что масса новорожденного определяется воздействием различных групп факторов. Так, работы, посвященные социально-экономическим детерминантам, подчеркивают важность параметров, таких

как уровень дохода, образование, паритет и курение матери, в формировании массы тела ребенка [5 – 8]. Отдельные исследования, сфокусированные на возрастном факторе, свидетельствуют о том, что наиболее благоприятные перинатальные показатели наблюдаются у женщин в возрасте от 20 до 30 лет, когда масса новорожденного достигает наивысших значений с минимальной вариативностью [5, 7]. Кроме того, данные по влиянию медицинских факторов – в частности, наличие перенесенных заболеваний (гипертония, преэклампсия, сахарный диабет, инфекции, включая SARS-CoV-2 [9], и фетоплацентарная недостаточность) и антропометрические характеристики матери, такие как индекс массы тела до беременности – показывают, что эти факторы могут существенно снижать массу новорожденного, особенно при низком ИМТ [10, 11].

Несмотря на накопленные сведения по отдельным направлениям, проблема комплексного

анализа влияния социальных, демографических и медицинских факторов на морфологическое развитие плода в условиях региональной специфики остается недостаточно изученной. Особенности демографической структуры, уровень экономического развития и специфика системы здравоохранения требуют особого внимания при формировании эффективных стратегий перинатальной помощи [12]. Поэтому интеграция данных о социально-экономических условиях, возрастных характеристиках, наличии заболеваний и антропометрических показателях матери представляет значительный интерес как с точки зрения фундаментальных исследований, так и для практической медицины в целом [13, 14].

Цель настоящего исследования состоит в том, чтобы посредством комплексного регионального анализа определить совокупное влияние социально-экономических, демографических и медицинских факторов на массу новорожденного и морфометрические показатели плода, выявить оптимальные параметры для благоприятного внутриутробного развития, а также обосновать необходимость персонализированного подхода к ведению беременности [15, 16].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исходная выборка и источники данных. Данное исследование выполнено в формате сплошного ретроспективного одноцентрового анализа историй родов за период с 2016 по 2022 гг. Все данные собраны на базе Кировского областного клинического перинатального центра и кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России. Общая выборка составляет 5161 пациентку. Для каждой женщины в рамках стандартного перинатального мониторинга были систематически зарегистрированы социально-экономические характеристики, такие как возраст, паритет, уровень образования, уровень дохода и статус курения. Кроме того, собиралась информация о медицинских параметрах, включающая данные о наличии заболеваний (например, гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2, фетоплацентарная недостаточность) и антропометрические показатели до беременности, выраженные в значениях индекса массы тела (ИМТ) [17].

Таким образом, данное исследование представляет собой ретроспективный анализ комплексных данных, собранных в рамках одного регионального перинатального центра, что позволяет проводить всестороннюю оценку влияния как социально-экономических, так и медицинских факторов на морфологическое развитие плода и массу новорожденного.

Критерии включения и исключения. В исследование были включены данные женщин с одноплодной беременностью, завершившейся родоразре-

шением в пределах гестационного срока от 37 до 42 недель. Для обеспечения корректности и сопоставимости результатов из выборки были исключены случаи многоплодной беременности, а также записи, в которых отсутствовала полная информация по социально-экономическим, медицинским и анатомическим показателям. Дополнительно, с целью исключения влияния сопутствующих метаболических нарушений, пациентки с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) не были включены в анализ антропометрических характеристик.

Группировка данных. Для проведения комплексного анализа все полученные данные были систематизированы и разделены на несколько следующих категорий [18].

1. Возраст матери:

- женщины младше 20 лет;
- возрастная группа 20 – 30 лет;
- возрастная группа 31 – 40 лет.

Женщины в возрасте 41 год и старше.

2. Социально-экономические показатели:

- уровень дохода: классификация на низкий, средний и высокий уровень;
- уровень образования: распределение по категориям – неполное среднее, полное среднее, среднее профессиональное и высшее образование;
- паритет: данные разделены на группы по количеству предыдущих родов – нулевой, один, два, а также три и более родов;
- статус курения: разделение на курящих и некурящих женщин.

3. Медицинские параметры:

- наличие заболеваний: для каждой пациентки фиксировалось наличие таких патологических состояний, как гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность;
- антропометрические показатели: до беременности регистрировалась масса и рост, на основании которых рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Для анализа ИМТ были выделены три категории:

- низкий ИМТ (менее 18,5 кг/м²);
- нормальный ИМТ (от 18,5 до 24,9 кг/м²);
- повышенный ИМТ (от 25,0 до 29,9 кг/м²).

Методы статистической обработки. Анализ полученных данных проводился с использованием современных методов статистической обработки, что позволило оценить влияние различных факторов на массу новорожденного и морфометрические показатели плода.

- Описательная статистика. Для количественных переменных рассчитывались средние значения, стандартные отклонения, медианы и межквартильные диапазоны. Качественные показатели представлены в виде процентных распределений.

- Однофакторный анализ дисперсии (ANOVA). Данный метод применялся для сравнения средних значений массы новорожденного между различ-

ными группами, сформированными по возрасту матери, социально-экономическим и медицинским параметрам. Перед проведением анализа проводилась проверка предпосылок с использованием теста Шапиро – Уилка для оценки нормальности распределения данных и теста Левена для проверки однородности дисперсий.

- Пост-хок анализ Тьюки. При выявлении общей статистической значимости различий по группам посредством ANOVA использовался пост-хок тест Тьюки, позволяющий провести парные сравнения между категориями и определить конкретные различия.

- Множественная линейная регрессия. Для оценки относительного вклада каждого фактора – возраста, уровня дохода, образования, курения, паритета, наличия заболеваний и ИМТ – в предсказании массы новорожденного была применена модель множественной линейной регрессии.

- Логистическая регрессия. Данный метод использовался для определения факторов риска возникновения гипотрофии плода, что характеризуется массой новорожденного, находящейся ниже двух стандартных отклонений от среднего значения.

- Программное обеспечение. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов SPSS Statistics (версия 26.0) и R (версия 4.0.2), что обеспечило надежность и воспроизводимость результатов.

Таким образом, комплексный подход к обработке и анализу данных позволил всесторонне оценить влияние социально-экономических, демографических и медицинских факторов на перинатальные исходы, обеспечив высокий уровень точности и статистической значимости полученных результатов.

Этические аспекты. Исследование проводилось с соблюдением норм Хельсинкской декларации, национальных регулятивных требований и стандартов биоэтики. Все данные были обезличены, а получение доступа к архивным данным осуществлялось на основании разрешения локального этического комитета Кировского государственного медицинского университета (протокол № 21/24 от 23 октября 2024 г.). Все участницы исследования дали письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о существенном влиянии сразу нескольких групп факторов на конечные параметры морфометрического развития плода и массу новорожденного. Прежде всего, выявилась явная зависимость перинатальных исходов от социально-экономического статуса семьи, уровня образования и иных связанных переменных. Так, установлено, что при второй беременности масса новорожденного в

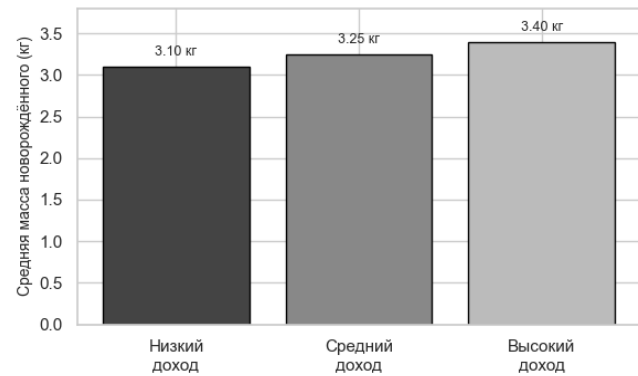


Рис. 1. Взаимосвязь уровня дохода и массы новорожденного
Fig. 1. The relationship between income level and newborn weight

среднем увеличивается по сравнению с первородящими, однако уже при третьей и последующих беременностях наблюдается обратная тенденция к снижению [17]. Пост-хок тест Тьюки подтвердил статистически значимое различие между указанными группами: например, разница между нулевым паритетом и первым достигала 0,20 кг ($p < 0,001$), а между первым и третьим и более – 0,25 кг ($p < 0,001$). Аналогично, уровень дохода, наряду с образованием, прямо коррелировал с более высокой массой плода. Сравнение семей с низким и высоким уровнем дохода показало усредненную разницу в 0,30 кг ($p < 0,001$) (рис. 1), а при анализе образовательных категорий наиболее заметным было расхождение между группами «неполное среднее» и «высшее образование», где различие в массе новорожденного достигало 0,50 кг ($p = 0,002$) [8, 18].

В свою очередь, курение матерей отрицательно сказывалось на развитии плода: в среднем масса новорожденного оказывалась на 0,35 кг ниже ($p < 0,001$) по сравнению с некурящими женщинами [6]. Данные закономерности подтверждают идею о том, что социально-экономический блок переменных играет заметную роль в формировании перинатальных исходов.

Немаловажным предиктором массы плода стал и возраст матери. Анализ показал, что оптимальная возрастная категория, при которой достигаются наилучшие показатели, лежит в диапазоне 20–30 лет. В этой группе средний вес новорожденного составил 3,51 кг при минимальной дисперсии. Напротив, у матерей, чей возраст был ниже 20 лет или старше 40 лет, показатель массы новорожденного снижался и одновременно характеризовался широкой вариативностью, указывая на повышенный риск неблагоприятных перинатальных исходов в этих возрастных интервалах. По данным однофакторного анализа дисперсии (ANOVA), различия между всеми группами оказались статистически значимыми ($F(3,5160) = 134,08$, $p < 0,001$), а пост-хок тест Тьюки подтвердил обособленное положение возрастной группы 20–30 лет

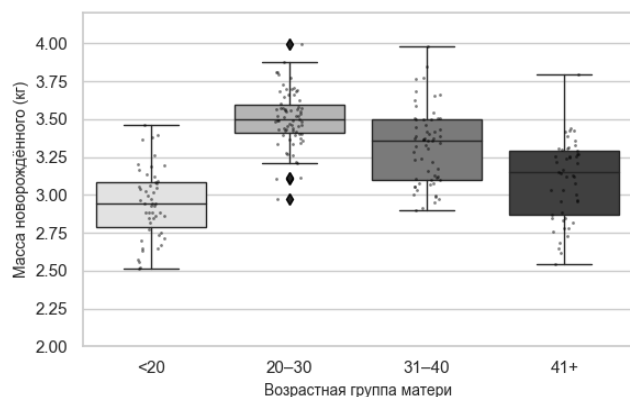


Рис. 2. Влияние возраста матери на массу новорожденного
Fig. 2. The effect of the mother's age on the weight of the newborn

как наиболее благополучной (рис. 2). Полученные результаты объясняются, с одной стороны, оптимальным физиологическим состоянием женского организма и его ресурсным потенциалом, а с другой — сопутствующими социально-экономическими условиями, которые часто бывают более благоприятными у женщин среднего репродуктивного возраста.

Дальнейший анализ был сосредоточен на роли заболеваний, перенесенных матерью во время беременности, а также на антропометрических характеристиках до зачатия, выраженных в показателе индекса массы тела (ИМТ). Выяснилось, что при наличии таких патологических состояний, как гипертоническая болезнь, преэклампсия, сахарный диабет, инфекция SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность, средняя масса новорожденного статистически значимо снижалась ($p < 0,001$). Наиболее выраженный негативный эффект выявлен при сочетании преэклампсии, SARS-CoV-2 и фетоплацентарной недостаточности, что подтверждает повышенный риск нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Кроме того, анализ показателей ИМТ до беременности продемонстрировал, что у женщин с низким ИМТ (ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$) масса новорожденного была самой низкой (около 3050 г в среднем), тогда как при повышенном ИМТ ($25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$) она, напротив, увеличивалась (до 3550 г), указывая на существование определенного компенсационного резерва у матерей, имеющих больший запас энергии. В ситуации, когда женщина имела одновременно низкий ИМТ и одно из перечисленных заболеваний, масса новорожденного могла снижаться почти на 20 % по сравнению с группой без патологий и с нормальным ИМТ. При повышенном ИМТ выраженность негативного влияния болезней несколько смягчалась, что также отражено статистически значимыми различиями ($p < 0,01$) [11, 19].

Чтобы уточнить совокупную картину, был проведен многофакторный регрессионный анализ,

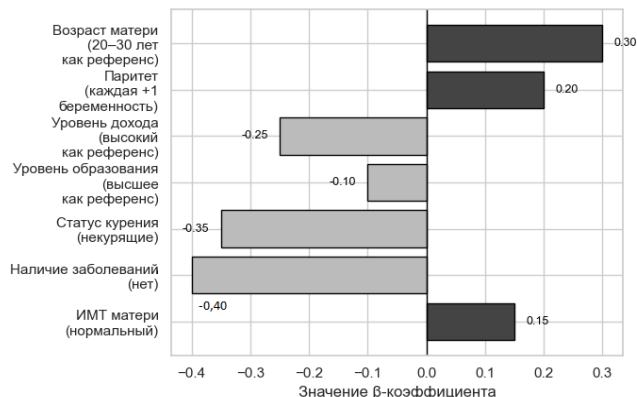


Рис. 3. Модель множественной линейной регрессии: относительный вклад факторов в массу новорожденного
Fig. 3. Multiple linear regression model: the relative contribution of factors to the weight of the newborn

учитывающий одновременно возраст матери, социально-экономические детерминанты, статус курения, наличие заболеваний и ИМТ (рис. 3). Результаты показали, что каждая из включенных переменных вносит вклад в формирование конечного показателя массы новорожденного. При этом возраст матери, расположенный вне интервала 20–30 лет, ассоциировался с уменьшением данного параметра; вторичная беременность оказывала положительный эффект на вес плода, в отличие от третьей и последующих. Социально-экономические факторы (доход, образование) вновь подтвердили свою значимость, а наличие хотя бы одного заболевания системно снижало массу новорожденного, усиливаясь в сочетании с низким ИМТ. Модель продемонстрировала высокую предсказательную силу ($R^2 > 0,65$), что подтверждает целесообразность интегрированного учета социально-экономических, демографических и медицинских показателей при оценке риска гипотрофии и иных неблагоприятных исходов беременности [20, 21].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что масса новорожденного формируется под влиянием сложного комплекса взаимозависимых факторов социально-экономического, демографического и медицинского характера. В интегрированном анализе каждый из этих блоков показал собственную значимость, однако именно их совокупное воздействие создает наиболее полную картину формирующихся перинатальных рисков.

Социально-экономические детерминанты. Наличие высоких показателей дохода, более высокого уровня образования и оптимальных репродуктивных установок (в частности, паритет и отказ от курения) тесно связано с улучшенными исходами беременности и более высокой массой новорожденного. Улучшенный доступ к медицинской помощи, качественному питанию и благоприятным бытовым условиям в этих группах формирует позитивные условия для нормального

внутриутробного развития плода. В то же время, курение в период гестации продолжает оставаться одним из важнейших предотвратимых факторов риска, существенно влияющих на снижение массы плода [1, 8, 18].

Демографические особенности (возраст матери). Данные исследования подтверждают, что оптимальный возрастной промежуток для деторождения лежит в границах 20–30 лет. При этом матери, относящиеся к молодому (до 20 лет) или более позднему (за 40 лет) репродуктивному периоду, имеют повышенную вероятность неблагоприятных исходов, включая снижение массы новорожденного и риск недоношенности. Вероятными причинами выступают как биологические аспекты (изменение гормонального фона, ресурса сердечно-сосудистой системы, метаболических процессов), так и сопутствующие социальные и экономические факторы, которые часто характеризуют эти возрастные группы [5, 7, 8].

Медицинские факторы: заболевания и антропометрические показатели. Наличие у беременной гипертонической болезни, преэклампсии, сахарного диабета, перенесенной инфекции SARS-CoV-2 или фетоплацентарной недостаточности негативно сказывается на перинатальном прогнозе. Осложнения, связанные с подобными состояниями, ведут к ухудшению маточно-плацентарного кровотока, что, в свою очередь, тормозит рост и развитие плода. Кроме того, индекс массы тела до беременности выступает как важный модификатор: низкий ИМТ ($<18,5 \text{ кг/м}^2$) усиливает воздействие болезней, повышая риск гипотрофии плода, тогда как нормальные и умеренно высокие значения (до $29,9 \text{ кг/м}^2$) способны частично компенсировать неблагоприятное влияние сопутствующих патологий [9, 10, 12].

Значение комплексной интеграции факторов. Проведенная многофакторная регрессия продемонстрировала, что совокупное учетное влияние социальных, демографических и медицинских показателей позволяет объяснить более 65 % вариации массы новорожденного. Это указывает на необходимость целостного подхода к ведению беременности, предполагающего одновременную коррекцию рисков по нескольким направлениям: отказ от курения, стабилизация уровня дохода, создание благоприятных условий для оптимального питания, контроль за артериальным давлением и показателями гликемии, а также мониторинг состояния матери с учетом ее антропометрических особенностей [1, 12, 15, 16]. Разработка и реализация программ социальной и медицинской поддержки, ориентированных на устранение модифицируемых факторов риска, могут существенно повысить благополучие будущего ребенка и сократить вероятность осложнений [22, 23].

Ограничения исследования. Следует учитывать, что ретроспективный дизайн может ограничивать

качество и полноту собранных данных ввиду возможных пропусков или искажений в медицинской документации. Анализ основан на записях истории родов, что предполагает возможные пропуски, дублирование или ошибочный ввод данных. Кроме того, отдельные переменные (например, курение и социально-экономический статус) фиксировались по самоотчету, что повышает риск информационного смещения. Исследование выполнено в единственном перинатальном центре региона и включает только доношенные одноплодные роды через естественные родовые пути. Случаи кесарева сечения, многоплодной беременности, преждевременных родов, а также пациенток с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ были исключены по протоколу. Такое сужение когорты снижает гетерогенность, но ограничивает применимость результатов к группам с другим акушерским профилем (ожирение, КС, невынашивание, многоплодие). Социально-экономические условия, структура медицинской помощи и демографические характеристики исследуемого субъекта РФ могут отличаться от других регионов и стран, что затрудняет прямую экстраполяцию выводов. В базу не входили данные о питании, уровне физической активности, психосоциальном стрессе, воздействии загрязнителей окружающей среды, а также генетические и эпигенетические маркеры матери и плода. Отсутствие этих переменных повышает вероятность остаточного (residual) конфаундирования. Шкала Апгар не включалась в анализ, поскольку для изучения влияния социально-экономических, демографических и медицинских факторов на массу тела новорожденного этот показатель не является обязательным, соответственно, его отсутствие не снижает информативность построенной модели. Параметры, связанные с акушерской анатомией (клинически узкий таз, фетопельвическая диспропорция), не включены, так как такие случаи, как правило, завершаются экстренным или плановым кесаревым сечением и уже исключены из выборки.

Некоторые социально-медицинские характеристики (например, решение о плановом кесаревом сечении) принимаются после оценки предполагаемой массы плода, что потенциально создает эффект обратной причинной связи. Исключение всех КС частично минимизирует этот риск, но полностью не устраняет его. Перечисленные ограничения следует учитывать при интерпретации результатов.

Направления для дальнейших исследований. Перспективным шагом выглядит проведение проспективных многоцентровых исследований, где расширенный набор данных (включая генетические и поведенческие характеристики) позволит детальнее оценить формирование массы плода и неонатальных осложнений. Использование современных методов машинного обучения и построение прогностических моделей также могут

способствовать более точной идентификации групп риска и выработке персонализированных стратегий ведения беременности.

Полученные результаты демонстрируют, что исходы беременности, в частности масса новорожденного, определяются сложной взаимосвязью множества факторов. Наше исследование подтверждает результаты ранее проведенных работ, однако интеграция данных о социально-экономических, демографических и медицинских детерминантах позволяет получить более полное представление о влиянии этих факторов на морфологическое развитие плода.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование наглядно демонстрирует, что формирование массы новорожденного определяется совокупным влиянием ряда факторов, охватывающих социально-экономическую, демографическую и медицинскую сферу. В первую очередь, выявлена значимость таких параметров, как уровень дохода, образования, паритет и статус курения: адекватный финансовый и образовательный ресурс семьи, равно как и определенные репродуктивные установки, напрямую коррелируют с увеличением массы плода, в то время как никотиновая зависимость матери приводит к выраженному ее снижению [8, 18, 24, 25].

Не менее важным предиктором оказывается и возрастной аспект: наиболее благоприятный период для достижения оптимальных фетометрических показателей лежит в интервале от 20 до 30 лет. Женщины, рожающие вне данных возрастных рамок, подвержены более высокому риску снижения массы новорожденного и сопутствующих осложнений [5, 7, 8].

Кроме того, имеющиеся у беременной заболевания (гипертония, преэклампсия, сахарный диабет, SARS-CoV-2 и фетоплацентарная недостаточность), а также антропометрические особенности матери, в частности значение индекса массы тела (ИМТ), вносят свой вклад в формирование неблагоприятных исходов. Низкий ИМТ усугубляет воздействие перечисленных патологий, тогда как нормальный и умеренно высокий ИМТ способны частично нивелировать их негативный эффект [10–12].

Комплексный многофакторный анализ показал, что совокупное учетное влияние всех перечисленных детерминант объясняет свыше 65 % варьирования массы новорожденного, что подчеркивает важность целостного, интегрированного подхода в перинатальной практике [20, 21]. С клинической точки зрения полученные данные указывают на необходимость разработки персонализированных программ ведения беременности, ориентированных как на коррекцию социальных факторов (курение, финансовая и образовательная поддержка),

так и на своевременное выявление и лечение медицинских проблем, особенно при низком ИМТ [12].

Таким образом, результаты настоящей работы подтверждают, что только комплексная интеграция социально-экономических, демографических и медицинских параметров позволит оптимизировать перинатальную помощь и построить эффективную стратегию профилактики осложнений беременности. Создание и внедрение программ целевой поддержки беременных женщин с учетом выявленных факторов риска способно заметно повысить качество акушерско-гинекологической помощи и улучшить долгосрочные перспективы здоровья будущих поколений [6, 19, 21, 22].

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. Все персональные данные были обезличены, а использование архивных данных одобрено локальным этическим комитетом Кировского государственного медицинского университета (протокол № 21/24 от 23 октября 2024 г.).

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information. All personal data has been anonymized, and the use of archival data has been approved by the local Ethics Committee of the Kirov State Medical University (protocol № 21/24 dated October 23, 2024).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиядинов А. А., Новикова В. А., Матейкович Е. А. и др. Структура материнских риск-факторов недостаточного роста плода // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 10–18.
2. Yang Y., Le Ray I., Zhu J. et al. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol. 4, № 5. – P. e218401. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>.
3. Яковлева О. В., Рогожина И. Е., Глухова Т. Н. Современные представления о маловесном плоде и замедлении роста плода // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 3. – С. 347–354.
4. Sun Y., Shen Z., Zhan Y. et al. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 390. <http://doi.org/10.1186/s12884-020-03071-y>.
5. Белоцерковцева Л. Д., Иванников С. Е., Борисова Т. Д. Влияние возраста матери на течение и исходы беременности при первых родах // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 48–53.

6. Rani Balaji V. C., Saraswathi K., Manikandan S. Periodontal health in first trimester of pregnancy and birth weight outcomes // *Indian J Dent Res.* – 2021. – Vol. 32, № 2. – P. 181–186. http://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_94_21.
7. Wahabi H., Elmorshedy H., Amer Y. S. et al. Neonatal Birth-weight Spectrum: Maternal Risk Factors and Pregnancy Outcomes in Saudi Arabia // *Medicina (Kaunas).* – 2024. – Vol. 60, № 2. – P. 193. <http://doi.org/10.3390/medicina60020193>.
8. Jeyaparam S., Agha-Jaffar R., Mullins E. et al. Retrospective cohort study of the association between socioeconomic deprivation and incidence of gestational diabetes and perinatal outcomes // *BMC Public Health.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 184. <http://doi.org/10.1186/s12889-023-17261-8>.
9. Аникина В. О., Савеньшьева С. С., Блох М. Е. и др. Стресс, связанный с пандемией COVID-19, у беременных // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология.* – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 294–304.
10. Derakhshan A., Peeters R. P., Taylor P. N. et al. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 501–510. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30061-9](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30061-9).
11. Li C., Cai Y., Li Y. et al. Well-controlled gestational diabetes mellitus without pharmacologic therapy decelerates weight gain in infancy // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 1063989. <http://doi.org/10.3389/fendo.2022.1063989>.
12. Liu W., Ren L., Fang F., Chen R. Maternal pre-pregnancy overweight or obesity and risk of birth defects in offspring: Population-based cohort study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2024. – Vol. 103, № 5. – P. 862–872. <http://doi.org/10.1111/aogs.14786>.
13. Perumal N., Wang D., Darling A. M. et al. Associations between Gestational Weight Gain Adequacy and Neonatal Outcomes in Tanzania // *Ann Nutr Metab.* – 2022. – Vol. 78, № 3. – P. 156–165. <http://doi.org/10.1159/000522197>.
14. Зефирова Т. П., Мухаметова Р. Р. Чем опасен психологический стресс для беременных // *Доктор.Ру.* – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 34–39.
15. Simmons D., Immanuel J., Hague W. M. et al. Perinatal Outcomes in Early and Late Gestational Diabetes Mellitus After Treatment From 24–28 Weeks' Gestation: A TOBOGM Secondary Analysis // *Diabetes Care.* – 2024. – Vol. 47, № 12. – P. 2093–2101. <http://doi.org/10.2337/dc23-1667>.
16. Furse S., Koulman A., Ozanne S. E. et al. Altered Lipid Metabolism in Obese Women With Gestational Diabetes and Associations With Offspring Adiposity // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 107, № 7. – P. e2825–e2832. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgac206>.
17. Chen Y. H., Chen W. Y., Chang C. Y. et al. Association between maternal factors and fetal macrosomia in full-term singleton births // *J Chin Med Assoc.* – 2023. – Vol. 86, № 3. – P. 324–329. <http://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000871>.
18. Martinez J. I., Figueroa M. I., Martínez-Carrión J. M. et al. Birth Size and Maternal, Social, and Environmental Factors in the Province of Jujuy, Argentina // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 2. – P. 621. <http://doi.org/10.3390/ijerph19020621>.
19. Apostolopoulou A., Traniidou A., Chroni V. et al. Association of Maternal Diet with Infant Birthweight in Women with Gestational Diabetes Mellitus // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, № 21. – P. 4545. <http://doi.org/10.3390/nu15214545>.
20. Chen L. W., Aubert A. M., Shivappa N. et al. Associations of maternal dietary inflammatory potential and quality with offspring birth outcomes: An individual participant data pooled analysis of 7 European cohorts in the ALPHABET consortium // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. e1003491. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003491>.
21. Zhang Y., Chen Z., Cao Z. et al. Associations of maternal glycemia and prepregnancy BMI with early childhood growth: a prospective cohort study // *Ann N Y Acad Sci.* – 2020. – Vol. 1465, № 1. – P. 89–98. <http://doi.org/10.1111/nyas.14258>.
22. Fritsche L., Hartkopf J., Hummel J. et al. Maternal Weight Gain during Pregnancy and the Developing Autonomic Nervous System—Possible Impact of GDM // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 24. – P. 5220. <http://doi.org/10.3390/nu14245220>.
23. Yuan Y., Zhu Q., Yao X. et al. Maternal circulating metabolic biomarkers and their prediction performance for gestational diabetes mellitus related macrosomia // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 113. <http://doi.org/10.1186/s12884-023-05440-9>.
24. Hromadnikova I., Kotlabova K., Krofta L. First trimester prediction models for small-for-gestational age and fetal growth restricted fetuses without the presence of preeclampsia // *Mol Cell Probes.* – 2023. – Vol. 72. – P. 101941. <http://doi.org/10.1016/j.mcp.2023.101941>.
25. Robillard P. Y., Dekker G., Chaouat G. et al. Primi-parities and human birthweights // *J Reprod Immunol.* – 2021. – Vol. 147. – P. 103365. <http://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103365>.

REFERENCES

12. Liu W., Ren L., Fang F., Chen R. Maternal pre-pregnancy overweight or obesity and risk of birth defects in offspring: Population-based cohort study // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(5):862–872. <http://doi.org/10.1111/aogs.14786>.
13. Perumal N., Wang D., Darling A. M. et al. Associations between Gestational Weight Gain Adequacy and Neonatal Outcomes in Tanzania // *Ann Nutr Metab*. 2022;78(3):156–165. <http://doi.org/10.1159/000522197>.
14. Zefirova T. P., Mukhametova R. R. Why psychological stress is dangerous for pregnant women // *Doctor.Ru*. 2023;22(5):34–39. (In Russ.).
15. Simmons D., Immanuel J., Hague W. M. et al. Perinatal Outcomes in Early and Late Gestational Diabetes Mellitus After Treatment From 24–28 Weeks' Gestation: A TOBOGM Secondary Analysis // *Diabetes Care*. 2024;47(12):2093–2101. <http://doi.org/10.2337/dc23-1667>.
16. Furse S., Koulman A., Ozanne S. E. et al. Altered Lipid Metabolism in Obese Women With Gestational Diabetes and Associations With Offspring Adiposity // *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(7):e2825–e2832. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgac206>.
17. Chen Y. H., Chen W. Y., Chang C. Y. et al. Association between maternal factors and fetal macrosomia in full-term singleton births // *J Chin Med Assoc*. 2023;86(3):324–329. <http://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000871>.
18. Martinez J. I., Figueroa M. I., Martínez-Carrión J. M. et al. Birth Size and Maternal, Social, and Environmental Factors in the Province of Jujuy, Argentina // *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):621. <http://doi.org/10.3390/ijerph19020621>.
19. Apostolopoulou A., Tranidou A., Chroni V. et al. Association of Maternal Diet with Infant Birthweight in Women with Gestational Diabetes Mellitus // *Nutrients*. 2023;15(21):4545. <http://doi.org/10.3390/nu15214545>.
20. Chen L. W., Aubert A. M., Shivappa N. et al. Associations of maternal dietary inflammatory potential and quality with offspring birth outcomes: An individual participant data pooled analysis of 7 European cohorts in the ALPHABET consortium // *PLoS Med*. 2021;18(1):e1003491. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003491>.
21. Zhang Y., Chen Z., Cao Z. et al. Associations of maternal glycemia and prepregnancy BMI with early childhood growth: a prospective cohort study // *Ann NY Acad Sci*. 2020;1465(1):89–98. <http://doi.org/10.1111/nyas.14258>.
22. Fritsche L., Hartkopf J., Hummel J. et al. Maternal Weight Gain during Pregnancy and the Developing Autonomic Nervous System—Possible Impact of GDM // *Nutrients*. 2022;14(24):5220. <http://doi.org/10.3390/nu14245220>.
23. Yuan Y., Zhu Q., Yao X. et al. Maternal circulating metabolic biomarkers and their prediction performance for gestational diabetes mellitus related macrosomia // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):113. <http://doi.org/10.1186/s12884-023-05440-9>.
24. Hromadnikova I., Kotlabova K., Krofta L. First trimester prediction models for small-for-gestational age and fetal growth restricted fetuses without the presence of preeclampsia // *Mol Cell Probes*. 2023;(72):101941. <http://doi.org/10.1016/j.mcp.2023.101941>.
25. Robillard P. Y., Dekker G., Chaouat G. et al. Primi-paternities and human birthweights // *J Reprod Immunol*. 2021;(147):103365. <http://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103365>.

Информация об авторах

Иутинский Эдуард Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Кировский государственный медицинский университет (г. Киров, Россия), ORCID: 0000-0001-5641-0269, SPIN-код (Elibrary) 7139-0566; **Железнов Лев Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, ректор, Кировский государственный медицинский университет (г. Киров, Россия), ORCID: 0000-0001-8195-0996, SPIN-код (Elibrary) 2107-3507; **Дворянский Сергей Афанасьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Кировский государственный медицинский университет (г. Киров, Россия), ORCID: 0000-0002-5632-0447, SPIN-код (Elibrary) 1840-2379.

Information about authors

Iutinsky Eduard M., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University (Kirov, Russia), ORCID: 0000-0001-5641-0269, SPIN code (Elibrary) 7139-0566; **Zheleznov Lev M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Rector, Kirov State Medical University (Kirov, Russia), ORCID: 0000-0001-8195-0996, SPIN code (Elibrary) 2107-3507; **Dvoryansky Sergey A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University (Kirov, Russia), ORCID: 0000-0002-5632-0447, SPIN code (Elibrary) 1840-2379.



© Коллектив авторов, 2025
УДК [616.346.2-002.1 + 618.3]-07
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-35-43>

Л. А. Логвин*, Д. Н. Попов, Е. В. Киселева, А. Ю. Корольков, В. Ф. Беженарь,
С. Ф. Багненко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ У БЕРЕМЕННЫХ 2–3 ТРИМЕСТРОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ

Поступила в редакцию 24.04.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Введение. Диагностика причин острой боли в животе у беременных женщин представляет собой сложную задачу. Благодаря отсутствию ионизирующего излучения и лучшей визуализации аппендикса по сравнению с ультразвуковым исследованием магнитно-резонансная томография все чаще рекомендуется в качестве альтернативы для обследования беременных с острой болью в животе. Однако в ряде случаев выполнить МРТ не представляется возможным, что ограничивает применение данного метода и обуславливает необходимость стратификации беременных пациенток в соответствии с вероятностью добавления МРТ к диагностическому комплексу.

Цель — разработать модель прогнозирования риска развития острого аппендицита у беременных 2–3 триместров.

Методы и материалы. Произведен анализ данных беременных пациенток, госпитализированных в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург) с подозрением на ОА в период с января 2020 г. по январь 2025 г. (n = 94). В исследовании учтены эпидемиологические, клинические, лабораторные, инструментальные, оперативные и послеоперационные данные. Произведен однофакторный анализ прогнозирования наличия ОА у беременных 2–3 триместров с последующим построением диагностической модели и выделением рискованных классов. Для подтверждения качества построенной модели применялся регрессионный анализ с последующим анализом рисков.

Результаты. Построена модель прогнозирования ОА у беременных 2–3 триместров, основанная на клинико-лабораторных показателях и УЗ-диагностики с выделением уровней риска (AuRoc 0,84). Пациенткам, вошедшим в среднюю группу уровня риска, выполнено МРТ с целью уточнения диагноза ОА и проведения дифференциальной диагностики с другой патологией органов брюшной полости и малого таза. Предложенная модель прогнозирования ОА у беременных 2–3 триместров с применением МРТ-диагностики в группе среднего риска обладает высоким прогнозным качеством (AuRoc 0,98) с чувствительностью 96,9 % и специфичностью 97,6 %.

Заключение. Выделенные факторы (боли в правом нижнем квадранте живота, уровень лейкоцитов $\geq 12,5 \cdot 10^9/\text{л}$, процент гранулоцитов $\geq 76,4$, положительный симптом Кохера, наличие тошноты/рвоты и уровень С-реактивного белка $> 6,0 \text{ мг/л}$) могут использоваться при прогнозировании острого аппендицита у беременных 2–3 триместров с учетом данных инструментальных исследований (УЗИ и МРТ). Построенная модель прогнозирования ОА, основанная на клинико-лабораторных показателях и показателях УЗ-диагностики с выделением уровней риска, может быть рекомендована к использованию для диагностики ОА у беременных 2 и 3 триместра. Стратификация беременных по уровню риска наличия ОА позволяет обоснованно применять МРТ только в группе среднего риска с целью дифференциальной диагностики заболевания.

Ключевые слова: острый аппендицит, беременность, аппендэктомия, острая хирургическая патология, экстрагенитальная хирургическая патология, роды, диагностика, МРТ

Для цитирования: Логвин Л. А., Попов Д. Н., Киселева Е. В., Корольков А. Ю., Беженарь В. Ф., Багненко С. Ф. Лечебно-диагностический алгоритм у беременных 2–3 триместров с подозрением на острый аппендицит. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(2):35–43. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-35-43>.

* **Автор для связи:** Лариса Алексеевна Логвин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: laralogvin@mail.ru.

Larisa A. Logvin*, Dmitry N. Popov, Elena V. Kiseleva, Andrey Yu. Korolkov, Vitaliy F. Bezhenar, Sergey F. Bagnenko

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

TREATMENT AND DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR PREGNANT WOMEN IN 2–3 TRIMESTERS WITH SUSPECTED ACUTE APPENDICITIS

Received 24.04.2025; accepted 02.06.2025

Summary

Introduction. Diagnosing the causes of acute abdominal pain in pregnant women is challenging. Due to the absence of ionizing radiation and better visualization of the appendix compared to ultrasound, magnetic resonance imaging is increasingly recommended as an alternative for examining pregnant women with acute abdominal pain. However, in some cases, it is not possible to perform MRI, which limits the use of this method and necessitates stratification of pregnant patients according to the likelihood of adding MRI to the diagnostic complex.

The objective was to develop a model for predicting the risk of developing acute appendicitis in pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters.

Methods and materials. The analysis of data of pregnant patients hospitalized at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University with suspected acute appendicitis was performed from January 2020 to January 2025 (n = 94). The study took into account epidemiological, clinical, laboratory, instrumental, surgical and postoperative data. A univariate analysis was performed to predict the presence of acute appendicitis in pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters, followed by the construction of a diagnostic model and the identification of risk classes. To confirm the quality of the constructed model, regression analysis was used followed by risk analysis.

Results. A model for predicting acute appendicitis in pregnant women in the 2nd – 3rd trimesters was constructed based on clinical and laboratory parameters and ultrasound diagnostics with the identification of risk levels (AuRoc 0.84). The patients included in the average risk group underwent MRI to clarify the diagnosis of acute appendicitis and perform differential diagnostics with other pathologies of the abdominal cavity and pelvic organs. The proposed model for predicting acute appendicitis in pregnant women in the 2nd – 3rd trimesters using MRI diagnostics in the average risk group has a high predictive quality (AuRoc 0.98) with a sensitivity of 96.9 % and a specificity of 97.6 %.

Conclusion. The identified factors (pain in the right lower quadrant of the abdomen, leukocyte level $\geq 12.5 \cdot 10^9/l$, granulocyte percentage ≥ 76.4 , positive Kocher sign, nausea/vomiting and C-reactive protein level > 6.0 mg/l) can be used to predict acute appendicitis in pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters, taking into account the data of instrumental studies (ultrasound and MRI). The constructed model for predicting acute appendicitis, based on clinical and laboratory parameters and ultrasound diagnostics with the identification of risk levels, can be recommended for use in the diagnostics of acute appendicitis in pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters. Stratification of pregnant women by the risk level of acute appendicitis allows for the reasonable use of MRI only in the average risk group for the purpose of differential diagnosis of the disease.

Keywords: acute appendicitis, pregnancy, appendectomy, acute surgical pathology, extragenital surgical pathology, childbirth, diagnostics, MRI

For citation: Logvin L. A., Popov D. N., Kiseleva E.V., Korolkov A. Yu., Vitaliy F. Bezhenar, Bagnenko S. F. Treatment and diagnostic algorithm for pregnant women 2 – 3 trimesters with suspected acute appendicitis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):35 – 43. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-35-43>.

* **Corresponding author:** Larisa A. Logvin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: laralogvin@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Острый аппендицит (ОА) является самым распространенным хирургическим заболеванием у беременных женщин. Он встречается примерно у 1 из 500 – 635 беременных в год [1], чаще всего во втором и третьем триместрах [2 – 5].

Диагностика причин острой боли в животе у беременных женщин представляет собой сложную задачу из-за множества факторов, таких как неспецифический лейкоцитоз, физиологические изменения, акушерские заболевания, смещение органов из-за увеличения матки [6, 7]. Таким образом, клинические проявления ОА у беременных женщин разнообразны, и их легко спутать с другими заболеваниями из-за схожих симптомов и признаков, что затрудняет диагностику.

Неправильная предоперационная диагностика приводит к неоправданным операциям.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом диагностики первой линии у беременных

женщин [8]. Чувствительность метода колеблется от 12 – 27 % до 50 – 78 %, что обусловлено снижением его эффективности с увеличением срока гестации и увеличением индекса массы тела (ИМТ) матери, тогда как визуализация самого аппендикса составляет всего 2 % [9 – 12].

Согласно некоторым исследованиям [13, 14], компьютерная томография (КТ) является высокоточным методом диагностики аппендицита с чувствительностью и специфичностью выше 90 %. Однако применение КТ у беременных ограничено ввиду ионизирующего излучения, которое может представлять угрозу для развивающегося плода, особенно в первом триместре беременности [15]. Несмотря на то, что доза облучения при КТ брюшной полости относительно невелика, ее потенциальное воздействие на плод, включая риск развития врожденных аномалий и онкологических заболеваний, вызывает опасения [16]. В связи с этим КТ обычно применяется у беременных только в случаях, когда

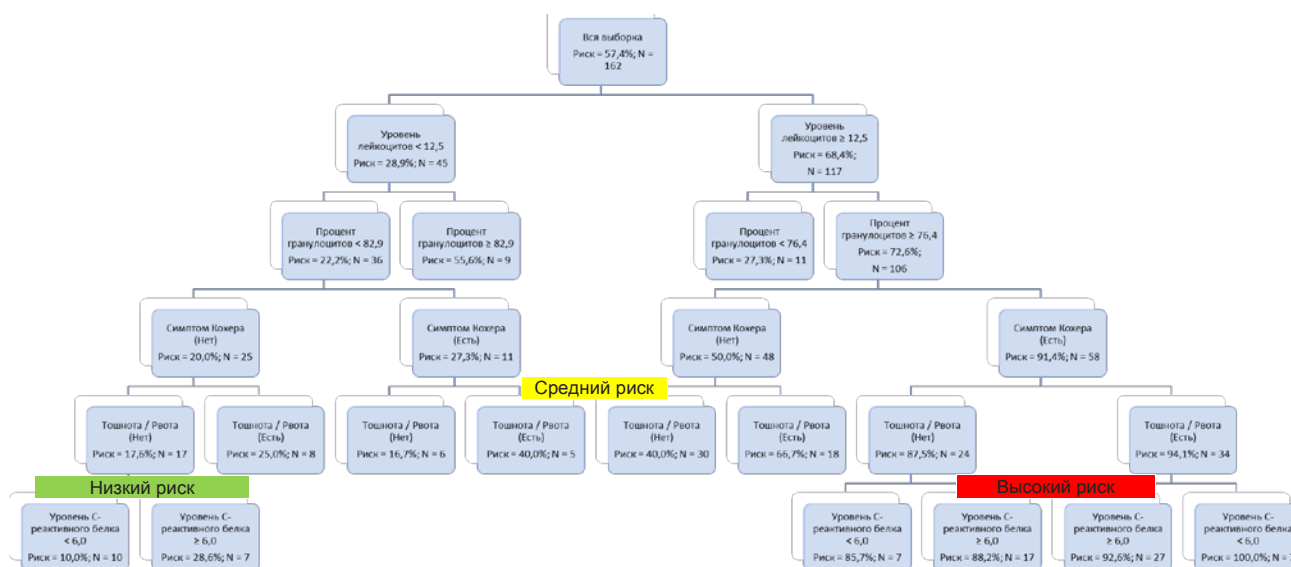


Рис. 1. Диагностическая модель с выделенными рисковыми классами
Fig. 1. Diagnostic model with highlighted risk classes

другие методы диагностики, такие как УЗИ, оказались неинформативными, а клиническая ситуация требует немедленного уточнения диагноза [17].

Благодаря отсутствию ионизирующего излучения и лучшей визуализации аппендикса по сравнению с ультразвуковым исследованием магнитно-резонансная томография (МРТ) все чаще рекомендуется в качестве альтернативы для обследования беременных с острой болью в животе и неудовлетворительными результатами ультразвукового исследования [18].

МРТ является безопасным методом исследования и может выполняться как в первом триместре беременности, так и на более поздних сроках гестации [1, 19].

Кроме того, МРТ позволяет проводить дифференциальную диагностику между неотложной хирургической, гинекологической и урологической патологией, что особенно важно при беременности [5, 20].

Важным преимуществом МРТ является возможность визуализации аппендикса и окружающих тканей, что помогает оценить степень воспаления и выявить возможные осложнения, такие как абсцессы или перфорация [21].

В ряде случаев выполнить МРТ не представляется возможным ввиду особенностей антропометрических данных, психоэмоционального состояния беременной, дефицита времени для определения тактики лечения, отсутствия круглосуточной доступности и высокой стоимости исследования. Это ограничивает применение данного метода и обуславливает необходимость стратификации беременных пациенток в соответствии с вероятностью добавления МРТ к диагностическому комплексу [22, 23].

Цель исследования — разработать модель прогнозирования риска развития острого аппендицита у беременных 2–3 триместров.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Протокол № 277 от 23 октября 2023 г.

Произведен анализ данных беременных пациенток, госпитализированных в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с подозрением на ОА, в период с января 2020 г. по январь 2025 г. ($n = 94$).

Критериями включения в исследование были: 1) возраст беременных пациенток старше 18 лет; 2) добровольно подписанное пациенткой информированное согласие на участие в исследовании; 3) отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств на органах брюшной полости, выполненных лапаротомным доступом.

При проспективном анализе, так же, как и в ретроспективном анализе [24], учтены эпидемиологические, клинические, лабораторные, инструментальные, оперативные и послеоперационные данные.

При описании числовых шкал использовались среднее значение и стандартное отклонение в виде « $M \pm S$ ». Для выявления предикторов ОА у беременных 2–3 триместров применяли однофакторный анализ прогнозирования. Для моделирования бинарных показателей использовались деревья решения. При построении модели прогнозирования ОА с пошаговым последовательным методом включением факторов использовалась логистическая множественная регрессия. Для оценки качества построенных моделей применялась оценка площади под ROC-кривой (AuROC). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11 [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее в ретроспективном анализе нами были выделены основные предикторы наличия ОА у

Таблица 1

Клинические данные беременных пациентов в зависимости от срока гестации

Table 1

Clinical data of pregnant patients depending on gestational age		
Показатель	2-й триместр (n = 41)	3-й триместр (n = 53)
Возраст, лет	32,39±5,94	31,17±6,44
Срок беременности, неделя	23,24±2,50	32,72±3,78
Время от начала появления симптомов до госпитализации, часов	19,09±14,26	22,91±24,07
Время до постановки диагноза, часов	10,32±9,75	5,26±3,45
Установлен диагноз ОА	13	22

Таблица 2

Результаты однофакторного анализа прогнозирования острого аппендицита у беременных 2-го и 3-го триместров

Table 2

Results of univariate analysis of predicting acute appendicitis in pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters

Фактор	Аппендицит: частота (риск, %)		Относительный риск (95 % ДИ)	Уровень P
	Фактор: нет	Фактор: есть		
Процент гранулоцитов ≥ 84,0	10 (15,4 %)	22 (75,9 %)	4,93 (2,69; 9,04)	<0,0001
Уровень С-реактивного белка ≥ 27,8 мг/л	13 (18,3 %)	19 (82,6 %)	4,51 (2,67; 7,63)	<0,0001
Уровень лейкоцитов ≥ 16,8×10 ⁹ /л	18 (23,4 %)	14 (82,4 %)	3,52 (2,22; 5,58)	<0,0001
УЗИ (свободная жидкость, диаметр отростка > 6 мм, толщина стенки > 2–3 мм), количество признаков ≥ 1,0	16 (22,5 %)	16 (69,6 %)	3,09 (1,86; 5,14)	<0,0001
Симптом Щеткина (есть)	29 (31,9 %)	3 (100,0 %)	3,14 (2,32; 4,24)	0,0143

беременных 2–3 триместров, на основании которых была разработана клиничко-лабораторная модель прогнозирования ОА у беременных на поздних сроках гестации (AuRoC 0,86) [24].

Построенная диагностическая модель позволила выделить три уровня риска развития ОА у беременных (рис. 1).

В дальнейшем проспективное исследование вошло 94 беременных пациенток 2 и 3 триместров беременности, госпитализированных с подозрением на ОА. Средний возраст поступивших беременных пациенток составил 31,70±6,23 лет, средний срок гестации 28,59±5,74 недель. Клинические характеристики пациенток в зависимости от срока гестации представлены в табл. 1.

Все пациентки были госпитализированы в стационарное отделение скорой медицинской помощи, где им был выполнен клинический минимум обследований и осмотр акушера-гинеколога и хирурга, а также выполнено УЗИ органов брюшной полости и малого таза с прицельным осмотром правого нижнего квадранта живота, а также с оценкой свободной жидкости, толщины и диаметра червеобразного отростка.

На основании полученных данных нами также был проведен однофакторный анализ прогнозирования наличия острого аппендицита (табл. 2).

Так как одним из предикторов наличия ОА у беременных пациенток проспективной группы было УЗИ, мы добавили результаты данного исследова-

ния (свободная жидкость, диаметр отростка >6 мм, толщина стенки >2–3 мм) к основным предикторам, полученным в ретроспективном анализе, и проверили качество построенной новой модели логистической регрессией (табл. 3, рис. 2).

Так как при добавлении признаков УЗИ вероятность ОА увеличивается, мы распределили всех беременных пациенток на три группы риска в зависимости от количества имеющихся предикторов: менее 5 – низкий риск; 8 и более – высокий риск; средний риск от 5 до 7 предикторов. Сформулированное нами распределение было основано на анализе рисков возникновения ОА в зависимости от сочетания факторов (табл. 4).

Чувствительность и специфичность проведенного анализа составила 75,53 % и 81,16 % соответственно.

Поскольку группа среднего риска требовала уточнения, всем пациенткам этой группы было выполнено МРТ с оценкой таких показателей, как диаметр червеобразного отростка ≥7 мм, толщина стенки ≥2 мм, наличие инфильтрации периаппендикулярной клетчатки. С целью быстрой оценки наличия или отсутствия ОА у беременных с помощью комбинаций влияющих факторов и выделения групп риска методом CART (Classification and Regression Tree) построена диаграмма дерева решений (рис. 3).

Прогнозное качество построенной модели было подтверждено ROC-анализом, и свидетельствовало о высоком качестве (AuROC = 0,98) (рис. 4).

Таблица 3

Регрессионный анализ построенной модели с добавлением УЗИ

Table 3

Regression analysis of the constructed model with the addition of ultrasound

Фактор	Отношение шансов (ДИ 95 %)	Коэффициент регрессии	Уровень P
Константа		– 5,0991	0,0044
Сдвиг лейкоцитарной формулы более 76,4 %	2,53 (0,38; 16,87)	0,9263	0,3391
Толщина стенки > 2–3 мм	68 541 524,98 (0,00; –)	18,0430	0,9954
Диаметр отростка > 6 мм	16,04 (1,28; 200,30)	2,7749	0,0312
Лейкоцитоз более 12,5×10 ⁹ /л	5,05 (1,27; 20,02)	1,6190	0,0213
Свободная жидкость	4,53 (1,00; 20,61)	1,5108	0,0506
Тошнота, рвота	2,23 (0,53; 9,45)	0,8042	0,2745
Уровень С-реактивного белка > 6,0 мг/л	3,29 (0,85; 12,76)	1,1898	0,0856
Симптом Кохера	2,00 (0,61; 6,56)	0,6915	0,2545

Таблица 4

Анализ рисков возникновения ОА в зависимости от сочетания факторов

Table 4

Analysis of the risk of acute appendicitis depending on the combination of factors

Фактор	Точка отсечения	Фактор: нет	Фактор: есть	Относительный риск (95 % ДИ)	Уровень P (df = 1)
Факторы ≥ 5,0	5,0	28 (33,3 %)	65 (83,3 %)	2,5 (1,82; 3,44)	<0,0001

Диагностика ОА во время беременности, особенно во втором и третьем триместрах, представляет собой сложную задачу из-за анатомических и физиологических изменений, связанных с беременностью. Клиническая картина может быть стертой, а традиционные методы диагностики, такие как УЗИ, часто оказываются недостаточно информативными из-за смещения аппендикса растущей маткой и затрудненной визуализации. Таким образом, внедрение дополнительных безопасных методов обследования играет важную роль в диагностике ОА у беременных на поздних сроках гестации. Одним из таких исследований является МРТ, чувствительность и специфичность которого составляет более 90 % по данным мировой литературы [9, 18, 21].

Руководствуясь данными, полученными при ретроспективном анализе, мы разработали клиничко-лабораторную модель прогнозирования ОА у беременных на поздних сроках гестации с AuRoc 0,86. Основными предикторами ОА согласно разработанной модели стали: боли в правом нижнем квадранте живота, уровень лейкоцитов $\geq 12,5 \cdot 10^9$ /л, процент гранулоцитов $\geq 76,4$, положительный симптом Кохера, наличие тошноты/рвоты и уровень С-реактивного белка $> 6,0$ мг/л [24].

Так как выделенные предикторы ОА у беременных встречаются и в различных диагностических шкалах, таких как Alvarado, RIPASA (Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis), AIRS (Appendicitis Inflammatory Response Score), AAS (Adult Appendicitis Score) [26–28], нами были опре-

делены рискованные классы наличия ОА у беременных пациенток (рис. 1). В группу высокого риска вошло сочетание 5–6 выделенных факторов, группу низкого риска составило сочетание 1–2 факторов, тогда как выделенная нами группа с 3–4 показателями, которые не позволяли с высокой достоверностью подтвердить или исключить диагноз ОА, была расценена как группа среднего риска.

В проспективное исследование вошли беременные пациентки 2 и 3 триместров, госпитализированные с подозрением на ОА ($n = 94$). Существенных различий среди беременных пациенток 2 и 3 триместра по возрасту, по времени от начала заболевания до момента госпитализации, а также по времени от поступления до постановки диагноза, выявлено не было. Исходя из полученных данных был проведен однофакторный анализ прогнозирования ОА у беременных 2 и 3 триместров (табл. 2). Таким образом, выделенные предикторы в проспективной группе не противоречили данным, полученным в ретроспективной группе, что позволило взять за основу разработанную клиничко-лабораторную модель прогнозирования ОА ретроспективной группы.

Также по результатам однофакторного анализа прогнозирования ОА у беременных пациенток в проспективной группе одним из значимых предикторов было УЗИ с оценкой свободной жидкости, толщины и диаметра червеобразного отростка. Так как по данным литературы наиболее безопасным методом инструментальной диагностики ОА у беременных является УЗИ [8–12], данный предик-

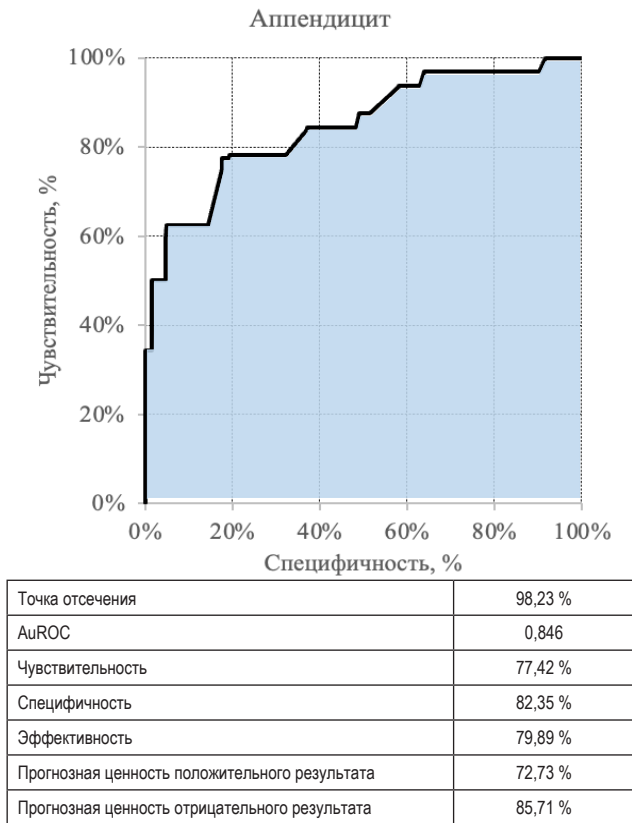


Рис. 2. ROC-кривая регрессионного анализа
Fig. 2. ROC curve of regression analysis

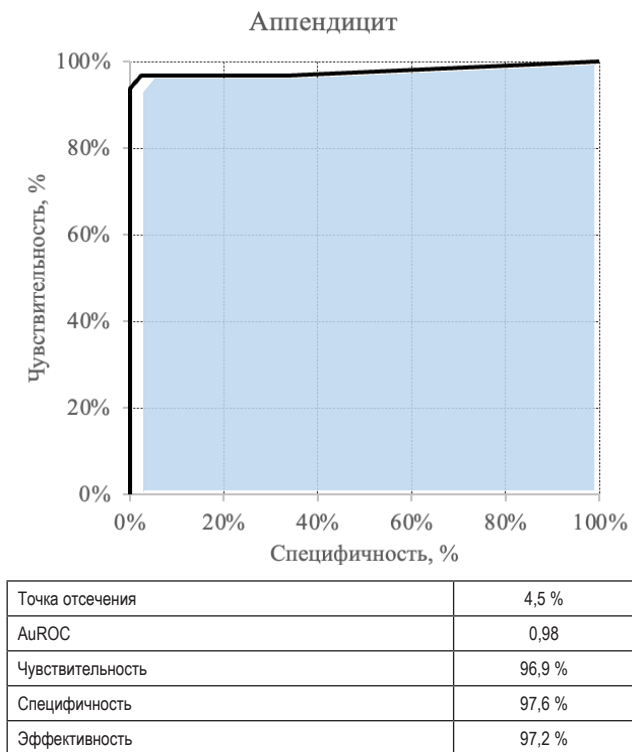


Рис. 4. ROC-кривая для дерева решений вероятности острого аппендицита у беременных 2 и 3 триместров
Fig. 4. ROC curve for the decision tree of the probability of acute appendicitis in pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters

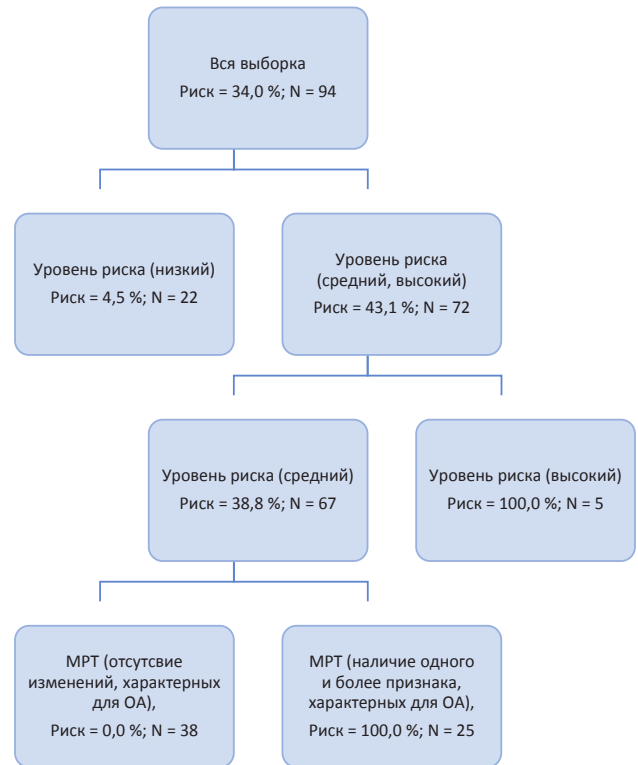


Рис. 3. Диаграмма применения МРТ диагностики ОА в группе среднего риска

Fig. 3. Diagram of the use of MRI diagnostics of acute appendicitis in the medium-risk group

тор был добавлен к клинко-лабораторной модели прогнозирования ОА у беременных, а значимость вновь построенной модели была проверена логистической регрессией AuRoc 0,84 (табл. 3, рис. 2). Однако добавление новых предикторов потребовало усовершенствования имеющейся клинко-лабораторной модели с последующим распределением по уровню риска (табл. 4). Таким образом, новое распределение по уровню риска выглядело следующим образом: менее 5 предикторов – низкий риск; 8 и более – высокий риск; средний риск от 5 до 7 предикторов. Сформулированное распределение было основано на анализе рисков возникновения ОА в зависимости от сочетания факторов.

Так как применение КТ как наиболее информативного исследования для выявления ОА у беременных ограничено ввиду наличия ионизирующего излучения и его негативного влияния на плод [15, 16], нами была выбрана МРТ как более безопасный метод визуализации червеобразного отростка по сравнению с КТ и более информативный по сравнению с ультразвуковым исследованием [21]. В нашем исследовании МРТ было выполнено беременным пациенткам с подозрением на ОА с целью уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики с другой патологией органов брюшной полости и малого таза, у которых по данным разработанного лечебно-диагностического алгоритма был средний уровень риска наличия ОА. Построенная модель прогнозирования с

применением МРТ-диагностики у группы среднего риска обладала высоким прогнозным качеством (AuRoc 0,98) (рис. 4), что способствовало уменьшению процента ошибочного диагноза.

На основании результатов выполненного МРТ 25 пациенткам из 67 группы среднего риска был установлен диагноз ОА и выполнено оперативное вмешательство.

Количество негативных аппендэктомий в нашем исследовании составило всего 2 — одной пациентке из группы низкого риска и одной пациентке из группы среднего риска; обеим пациенткам МРТ не выполнялось, а оперативные вмешательства были выполнены на основании консилиума.

За счет включения МРТ в модель лечебно-диагностического алгоритма улучшилась точность диагностики ОА у беременных 2 и 3 триместров в группе среднего риска, что было подтверждено как интраоперационно, так и по результатам гистологического исследования. Также благодаря внедрению разработанного алгоритма в клиническую практику было отмечено снижение частоты отрицательных аппендэктомий.

Таким образом, построенная нами модель и проведенное на ее основании исследование говорят о высокой эффективности предложенного лечебно-диагностического алгоритма диагностики ОА у беременных пациенток 2 и 3 триместров в сомнительных случаях.

ВЫВОДЫ

1. Выделенные факторы (боли в правом нижнем квадранте живота, уровень лейкоцитов $\geq 12,5 \cdot 10^9/\text{л}$, процент гранулоцитов $\geq 76,4$, положительный симптом Кохера, наличие тошноты/рвоты и уровень С-реактивного белка $> 6,0 \text{ мг/л}$) могут использоваться при прогнозировании острого аппендицита у беременных 2–3 триместров с учетом данных инструментальных исследований (УЗИ и МРТ).

2. Построенная модель прогнозирования ОА, основанная на клинико-лабораторных показателях и показателях УЗ-диагностики с выделением уровней риска, может быть рекомендована к использованию для диагностики ОА у беременных 2 и 3 триместра.

3. Стратификация беременных по уровню риска наличия ОА позволяет обоснованно применять МРТ только в группе среднего риска с целью дифференциальной диагностики заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях

их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kave M., Parooie F., Salarzaei M. Pregnancy and appendicitis: a systematic review and meta-analysis on the clinical use of MRI in diagnosis of appendicitis in pregnant women // *World J Emerg Surg.* – 2019. – Vol. 14. – P. 37. <http://doi.org/10.1186/s13017-019-0254-1>. PMID: 31367227; PMCID: PMC6647167.

2. De Wilde J. P., Rivers A. W., Price D. L. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2005. – Vol. 87, № 2–3. – P. 335–53. <http://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.08.010>. PMID: 15556670.

3. Mourad J., Elliott J. P., Erickson L., Lisboa L. Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 182, № 5. – P. 1027–9. <http://doi.org/10.1067/mob.2000.105396>. PMID: 10819817.

4. Dewhurst C., Beddy P., Pedrosa I. MRI evaluation of acute appendicitis in pregnancy // *J Magn Reson Imaging.* – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 566–75. <http://doi.org/10.1002/jmri.23765>. PMID: 23423797.

5. Oto A., Srinivasan P. N., Ernst R. D. et al. Revisiting MRI for appendix location during pregnancy // *AJR Am J Roentgenol.* – 2006. – Vol. 186, № 3. – P. 883–7. <http://doi.org/10.2214/AJR.05.0270>. PMID: 16498125.

6. Tinoco-González J., Rubio-Manzanares-Dorado M., Senent-Boza A. et al. Acute appendicitis during pregnancy. – P. differences in clinical presentation, management, and outcome // *Emergencias.* – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 261–264. English, Spanish. PMID: 30033700.

7. Tamir I. L., Bongard F. S., Klein S. R. Acute appendicitis in the pregnant patient // *Am J Surg.* – 1990. – Vol. 160, № 6. – P. 571–5; discussion 575–6. [http://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80748-2](http://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80748-2). PMID: 2252115.

8. Tremblay E., Thérasse E., Thomassin-Naggara I., Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation // *Radiographics.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 897–911. <http://doi.org/10.1148/rg.323115120>. PMID: 22403117.

9. Ahmed B., Williams J., Gourash W. et al. MRI as First Line Imaging for Suspected Acute Appendicitis during Pregnancy: Diagnostic Accuracy and level of Inter-Radiologist Agreement // *Curr Probl Diagn Radiol.* – 2022. – Vol. 51, № 4. – P. 503–510. <http://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2021.09.001>. PMID: 34955286; PMCID: PMC9160213.

10. Konrad J., Grand D., Lourenco A. MRI: first-line imaging modality for pregnant patients with suspected appendicitis // *Abdom Imaging.* – 2015. – Vol. 40, № 8. – P. 3359–64. <http://doi.org/10.1007/s00261-015-0540-7>. PMID: 26338256.

11. Lehnert B. E., Gross J. A., Linnau K. F., Moshiri M. Utility of ultrasound for evaluating the appendix during the second and third trimester of pregnancy // *Emerg Radiol.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 293–9. <http://doi.org/10.1007/s10140-012-1029-0>. PMID: 22370694.

12. Khandelwal A., Fasih N., Kielar A. Imaging of acute abdomen in pregnancy // *Radiol Clin North Am.* – 2013. – Vol. 51, № 6. – P. 1005–22. <http://doi.org/10.1016/j.rcl.2013.07.007>. PMID: 24210441.

13. Xiong B., Zhong B., Li Z. et al. Diagnostic Accuracy of Noncontrast CT in Detecting Acute Appendicitis: A Meta-analysis of Prospective Studies // *Am Surg.* – 2015. – Vol. 81, № 6. – P. 626–9. PMID: 26031278.

14. Rud B., Vejborg T. S., Rappoport E. D. et al. Computed tomography for diagnosis of acute appendicitis in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 2019, № 11. – P. CD009977. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009977.pub2>. PMID: 31743429; PMCID: PMC6953397.

15. McCollough C. H., Schueler B. A., Atwell T. D. et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? // *Radiographics.* – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 909–17; discussion 917–8. <http://doi.org/10.1148/rg.274065149>. PMID: 17620458.

16. Lazarus E., Mayo-Smith W. W., Mainiero M. B., Spencer P. K. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women // *Radiology.* – 2007. – Vol. 244, № 3. – P. 784–90. <http://doi.org/10.1148/radiol.2443061634>. PMID: 17709829.

17. Ames Castro M., Shipp T. D., Castro E. E. et al. The use of helical computed tomography in pregnancy for the diagnosis of acute appendicitis // *Am J Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 184, № 5. – P. 954–7. <http://doi.org/10.1067/mob.2001.111721>. PMID: 11303204.

18. Duke E., Kalb B., Arif-Tiwari H. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MRI for Evaluation of Acute Appendicitis // *AJR Am J Roentgenol.* – 2016. – Vol. 206, № 3. – P. 508–17. <http://doi.org/10.2214/AJR.15.14544>. PMID: 26901006.

19. Committee Opinion No. 723 Summary: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation // *Obstet Gynecol.* 2017. – Vol. 130, № 4. – P. 933–934. <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002350>. PMID: 28937570.

20. Bufman H., Raskin D., Barash Y. et al. Findings on emergent magnetic resonance imaging in pregnant patients with suspected appendicitis: A single center perspective // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19, № 2. – P. e0288156. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0288156>. PMID: 38329949; PMCID: PMC10852244.

21. Israel G. M., Malguria N., McCarthy S. et al. MRI vs. ultrasound for suspected appendicitis during pregnancy // *J Magn Reson Imaging.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 428–33. <http://doi.org/10.1002/jmri.21456>. PMID: 18666160.

22. Bulas D., Eglhoff A. Benefits and risks of MRI in pregnancy // *Semin Perinatol.* – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 301–4. <http://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.06.005>. PMID: 24176150.

23. Hauptfleisch J., Meagher T. M., King D. et al. Out-of-hours MRI provision in the UK and models of service delivery // *Clin Radiol.* – 2013. – Vol. 68, № 5. – P. e245–8. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2012.12.007>. PMID: 23352762.

24. Логвин Л. А., Попов Д. Н., Киселева Е. В. и др. Анализ результатов диагностики и прогнозирования острого аппендицита у беременных: подходы к решению известной клинической проблемы // *Педиатр.* – 2025. – Т. 16, №1. – С. 35–45. <http://doi.org/10.17816/PED16135-45>.

25. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. МедиаСфера: Москва, 2002.

26. Podda M., Pisani A., Sartelli M. et al. Diagnosis of acute appendicitis based on clinical scores: is it a myth or reality? // *Acta Biomed.* – 2021. – Vol. 92, № 4. – P. e2021231. <http://doi.org/10.23750/abm.v92i4.11666>. PMID: 34487066; PMCID: PMC8477120.

27. Mantoglu B., Gonullu E., Akdeniz Y. et al. Which appendicitis scoring system is most suitable for pregnant patients? A comparison of nine different systems // *World J Emerg Surg.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 34. <http://doi.org/10.1186/s13017-020-00310-7>. PMID: 32423408; PMCID: PMC7236497.

28. Tatli F., Yucel Y., Gozeneli O. et al. The Alvarado Score is accurate in pregnancy: a retrospective case-control study // *Eur J Trauma Emerg Surg.* – 2019. – Vol. 45, № 3. – P. 411–416. <http://doi.org/10.1007/s00068-017-0855-x>. PMID: 29128890.

REFERENCES

1. Kave M., Parooie F., Salarzaei M. Pregnancy and appendicitis: a systematic review and meta-analysis on the clinical use of MRI in diagnosis of appendicitis in pregnant women // *World J Emerg Surg.* 2019;14:37. <http://doi.org/10.1186/s13017-019-0254-1>. PMID: 31367227; PMCID: PMC6647167.

2. De Wilde J. P., Rivers A. W., Price D. L. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus // *Prog Biophys Mol Biol.* 2005;87(2–3):335–53. <http://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.08.010>. PMID: 15556670.

3. Mourad J., Elliott J. P., Erickson L., Lisboa L. Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs // *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1027–9. <http://doi.org/10.1067/mob.2000.105396>. PMID: 10819817.

4. Dewhurst C., Beddy P., Pedrosa I. MRI evaluation of acute appendicitis in pregnancy // *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(3):566–75. <http://doi.org/10.1002/jmri.23765>. PMID: 23423797.

5. Oto A., Srinivasan P. N., Ernst R. D. et al. Revisiting MRI for appendix location during pregnancy // *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(3):883–7. <http://doi.org/10.2214/AJR.05.0270>. PMID: 16498125.

6. Tinoco-González J., Rubio-Manzanares-Dorado M., Senent-Boza A. et al. Acute appendicitis during pregnancy: differences in clinical presentation, management, and outcome // *Emergencias.* 2018;30(4):261–264. English, Spanish. PMID: 30033700.

7. Tamir I. L., Bongard F. S., Klein S. R. Acute appendicitis in the pregnant patient // *Am J Surg.* 1990;160(6):571–5; discussion 575–6. [http://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80748-2](http://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80748-2). PMID: 2252115.

8. Tremblay E., Thérèse E., Thomassin-Naggara I., Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation // *Radiographics.* 2012;32(3):897–911. <http://doi.org/10.1148/rg.323115120>. PMID: 22403117.

9. Ahmed B., Williams J., Gourash W. et al. MRI as First Line Imaging for Suspected Acute Appendicitis during Pregnancy: Diagnostic Accuracy and level of Inter-Radiologist Agreement // *Curr Probl Diagn Radiol.* 2022;51(4):503–510. <http://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2021.09.001>. PMID: 34955286; PMCID: PMC9160213.

10. Konrad J., Grand D., Lourenco A. MRI: first-line imaging modality for pregnant patients with suspected appendicitis // *Abdom Imaging.* 2015;40(8):3359–64. <http://doi.org/10.1007/s00261-015-0540-7>. PMID: 26338256.

11. Lehnert B. E., Gross J. A., Linnau K. F., Moshiri M. Utility of ultrasound for evaluating the appendix during the second and third trimester of pregnancy // *Emerg Radiol.* 2012;19(4):293–9. <http://doi.org/10.1007/s10140-012-1029-0>. PMID: 22370694.

12. Khandelwal A., Fasih N., Kielar A. Imaging of acute abdomen in pregnancy // *Radiol Clin North Am.* 2013;51(6):1005–22. <http://doi.org/10.1016/j.rcl.2013.07.007>. PMID: 24210441.

13. Xiong B., Zhong B., Li Z. et al. Diagnostic Accuracy of Noncontrast CT in Detecting Acute Appendicitis: A Meta-analysis of Prospective Studies // *Am Surg.* 2015;81(6):626–9. PMID: 26031278.

14. Rud B., Vejborg T. S., Rappoport E. D. et al. Computed tomography for diagnosis of acute appendicitis in adults //

Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11):CD009977. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009977.pub2>. PMID: 31743429; PMCID: PMC6953397.

15. McCollough C. H., Schueler B. A., Atwell T. D. et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? // *Radiographics*. 2007;27(4):909–17; discussion 917–8. <http://doi.org/10.1148/rg.274065149>. PMID: 17620458.

16. Lazarus E., Mayo-Smith W. W., Mainiero M. B., Spencer P. K. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women // *Radiology*. 2007;244(3):784–90. <http://doi.org/10.1148/radiol.2443061634>. PMID: 17709829.

17. Ames Castro M., Shipp T. D., Castro E. E. et al. The use of helical computed tomography in pregnancy for the diagnosis of acute appendicitis // *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):954–7. <http://doi.org/10.1067/mob.2001.111721>. PMID: 11303204.

18. Duke E., Kalb B., Arif-Tiwari H. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MRI for Evaluation of Acute Appendicitis // *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(3):508–17. <http://doi.org/10.2214/AJR.15.14544>. PMID: 26901006.

19. Committee Opinion No. 723 Summary: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation // *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):933–934. <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002350>. PMID: 28937570.

20. Bufman H., Raskin D., Barash Y. et al. Findings on emergent magnetic resonance imaging in pregnant patients with suspected appendicitis: A single center perspective // *PLoS One*. 2024;19(2):e0288156. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0288156>. PMID: 38329949; PMCID: PMC10852244.

21. Israel G. M., Malguria N., McCarthy S. et al. MRI vs. ultrasound for suspected appendicitis during pregnancy // *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(2):428–33. <http://doi.org/10.1002/jmri.21456>. PMID: 18666160.

22. Bulas D., Egloff A. Benefits and risks of MRI in pregnancy // *Semin Perinatol*. 2013;37(5):301–4. <http://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.06.005>. PMID: 24176150.

23. Hauptfleisch J., Meagher T. M., King D. et al. Out-of-hours MRI provision in the UK and models of service delivery // *Clin Radiol*. 2013;68(5):e245–8. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2012.12.007>. PMID: 23352762.

24. Logvin L.A., Popov D.N., Kiseleva E.V. et al. Analyzing results of diagnostics and prediction of acute appendicitis in pregnant women: approaches to solving a well-known clinical problem // *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):35–45. <http://doi.org/10.17816/PED16135-45/> (In Russ.).

25. Rebrova O. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. M.: MediaSphere, 2002. (In Russ.).

26. Podda M., Pisanu A., Sartelli M. et al. Diagnosis of acute appendicitis based on clinical scores: is it a myth or reality? // *Acta Biomed*. 2021;92(4):e2021231. <http://doi.org/10.23750/abm.v92i4.11666>. PMID: 34487066; PMCID: PMC8477120.

27. Mantoglu B., Gonullu E., Akdeniz Y. et al. Which appendicitis scoring system is most suitable for pregnant patients? A comparison of nine different systems // *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):34. <http://doi.org/10.1186/s13017-020-00310-7>. PMID: 32423408; PMCID: PMC7236497.

28. Tatli F., Yucel Y., Gozeneli O. et al. The Alvarado Score is accurate in pregnancy: a retrospective case-control study // *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(3):411–416. <http://doi.org/10.1007/s00068-017-0855-x>. PMID: 29128890.

Информация об авторах

Логвин Лариса Алексеевна, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-4997-9543; **Попов Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф. Г. Углова, зав. хирургическим отделением № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Киселева Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2830-1687; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф. Г. Углова, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Беженарь Виталий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Багненко Сергей Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6380-137X.

Information about authors

Logvin Larisa A., Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-4997-9543; **Popov Dmitry N.**, Cand. of Sci. (Med), Assistant of Hospital Surgery Department № 2 with Clinic named after F.G. Uglov, Head of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Kiseleva Elena V.**, Cand. of Sci. (Med), Surgeon, Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Hospital Surgery Department № 2 with Clinic named after F.G. Uglov, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Bezhenar Vitaliy F.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Bagnenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the RAS, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



© Коллектив авторов, 2025
УДК [616.342-002.44-036.12-06 :616-005.1]-08
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-44-51>

А. О. Танцев*, А. Ю. Корольков, Д. Н. Попов, С. Ф. Багненко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ, ОСЛОЖНЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Поступила в редакцию 29.04.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Введение. Гастродуоденальные язвенные кровотечения являются частым осложнением язвенной болезни и остаются одной из наиболее актуальных проблем современной неотложной абдоминальной хирургии, а также одной из ведущих причин экстренной госпитализации в хирургические стационары. Несмотря на развитие эндоскопических и рентген-эндovasкулярных технологий, частота рецидивов кровотечения и послеоперационная летальность остаются высокими, особенно у пациентов с большими язвами и пенетрацией в головку поджелудочной железы. Возможным вариантом улучшения лечения пациентов с хроническими дуоденальными язвами, осложненными кровотечением, является применение гибридного гемостаза, представляющего собой сочетание эндоскопического и рентгенэндovasкулярного вмешательства.

Цель — улучшить результаты лечения пациентов с хроническими дуоденальными язвами, осложненными кровотечением, путем применения гибридного гемостаза.

Методы и материалы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ 349 пациентов с язвенными дуоденальными кровотечениями. Разработана прогностическая модель оценки риска рецидива кровотечения на основании регрессионного анализа ключевых факторов (размер и локализация язвы, тип кровотечения по J. A. Forrest, наличие коморбидной патологии, прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов, пенетрация язвы в головку поджелудочной железы, тип эндоскопического гемостаза). Сформированы 3 группы риска рецидива кровотечения: низкий, средний, высокий. Для каждой группы риска определена тактика лечения с применением гибридного гемостаза. Сравнены исходы ретроспективной и проспективной групп по частоте рецидивов, летальности и длительности госпитализации.

Выводы. Использование лечебно-диагностического алгоритма, основанного на оценке риска рецидива кровотечения с применением гибридного гемостаза, позволило достоверно снизить частоту рецидивов (с 34,8 до 14,5 %), летальность (с 16,8 % до 4,3 %) и средний койко-день. Гибридный гемостаз может являться эффективным способом окончательной остановки кровотечения в группе среднего риска рецидива кровотечения, а в группе высокого риска использоваться в качестве предоперационной подготовки к хирургическому вмешательству.

Ключевые слова: язвенное дуоденальное кровотечение, гибридный гемостаз, ангиоэмболизация, эндоскопия, пенетрация, риск рецидива, лечебный алгоритм

Для цитирования: Танцев А. О., Корольков А. Ю., Попов Д. Н., Багненко С. Ф. Алгоритм лечения хронических дуоденальных язв, осложненных кровотечением. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025;32(2):44 – 51. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-44-51>.

* **Автор для связи:** Алексей Олегович Танцев, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: drdance@mail.ru.

Aleksei O. Tantsev*, Andrey Yu. Korolkov, Dmitry N. Popov, Sergey F. Bagnenko

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF CHRONIC DUODENAL ULCERS COMPLICATED BY BLEEDING

Received 29.04.2025; accepted 02.06.2025

Summary

Introduction. Gastroduodenal ulcerative bleeding is a common complication of peptic ulcer disease and remains one of the most pressing problems of modern emergency abdominal surgery, as well as one of the leading causes of emergency

hospitalization in surgical hospitals. Despite the development of endoscopic and X-ray endovascular technologies, the frequency of recurrent bleeding and postoperative mortality remain high, especially in patients with large ulcers and penetration into the head of the pancreas. A possible option for improving the treatment of patients with chronic duodenal ulcers complicated by bleeding is the use of hybrid hemostasis, which is a combination of endoscopic and X-ray endovascular intervention.

The objective was to improve the treatment results of patients with chronic duodenal ulcers complicated by bleeding by using hybrid hemostasis.

Methods and materials. A retrospective and prospective analysis of 349 patients with ulcerative duodenal bleeding was performed. A prognostic model for assessing the risk of recurrent bleeding was developed based on regression analysis of key factors (ulcer size and location, type of bleeding according to J.A. Forrest, presence of comorbid pathology, intake of anticoagulants and/or antiplatelet agents, ulcer penetration into the head of the pancreas, type of endoscopic hemostasis). Three risk groups for recurrent bleeding were formed: low, medium, high. For each risk group, a treatment strategy using hybrid hemostasis was determined. The outcomes of the retrospective and prospective groups were compared in terms of recurrence rate, mortality, and length of hospitalization.

Conclusions. The use of a treatment and diagnostic algorithm based on the assessment of the risk of recurrent bleeding using hybrid hemostasis allowed to significantly reduce the frequency of relapses (from 34.8 % to 14.5 %), mortality (from 16.8 % to 4.3 %) and the average hospital stay. Hybrid hemostasis can be an effective way to finally stop bleeding in the group of medium risk of recurrent bleeding, and in the high-risk group it can be used as preoperative preparation for surgery.

Keywords: ulcerative duodenal bleeding, hybrid hemostasis, angioembolization, endoscopy, penetration, risk of relapse, treatment algorithm

For citation: Tantsev A. O., Korolkov A. Yu., Popov D. N., Bagnenko S. F. Algorithm for the treatment of chronic duodenal ulcers complicated by bleeding. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):44–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-44-51>.

* **Corresponding author:** Aleksei O. Tantsev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: drdance@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

По различным данным, гастродуоденальные кровотечения развиваются примерно у 15–20 % пациентов с язвенной болезнью. Летальность при данной патологии по результатам различных исследований варьирует от 2 до 16 % [1–3]. В РФ этот показатель равен 5,87 % в общем числе госпитализированных пациентов, а среди больных, которые были доставлены в стационар более чем через 24 часа после начала заболевания — 10,25 %. Показатель послеоперационной летальности в когорте поздно поступивших больных достигает 25,21 % [4]. Язвы с локализацией в двенадцатиперстной кишке встречаются в 4 раза чаще, чем в желудке и имеют, с учетом своей локализации, отличительные особенности течения, что нередко осложняет выбор оптимального метода гемостаза в случае кровотечения. Гастродуоденальные язвенные кровотечения на фоне снижения числа случаев перфорации язвы в настоящее время занимают лидирующее место в структуре причин летальных исходов при язвенной болезни [5].

Несмотря на высокий уровень развития технологий эндоскопического гемостаза, вероятность рецидива кровотечения после его выполнения достигает по данным ряда исследований 10–30 % [3, 6, 7]. Возможности эндоскопии позволяют остановить кровотечение в момент времени в 97 % случаев, однако не могут гарантировать отсутствие его рецидива [8].

Современные технологии эндоваскулярного гемостаза хорошо зарекомендовали себя как оптимальный метод остановки кровотечения, в том числе при его рецидиве. Однако после их применения также возможен рецидив кровотечения и его частота варьируется от 10 до 40 % [9–11].

Таким образом, описанные эндоскопические и рентгенэндоваскулярные методики в изолиро-

ванном их применения обладают недостаточной эффективностью и возможным вариантом улучшения результатов лечения у пациентов с дуоденальными язвами, осложненными кровотечением, является применение гибридного гемостаза, представляющего собой сочетание эндоскопического и рентгенэндоваскулярного вмешательства.

Цель исследования — улучшить результаты лечения пациентов с хроническими дуоденальными язвами, осложненными кровотечением, путем применения гибридного гемостаза.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Всего в исследование было включено 349 пациентов с язвенной болезнью ДПК, осложненной кровотечением. Из них 280 было в ретроспективной группе и 69 больных в проспективной.

Ретроспективный анализ проводился за период с 2015 по 2020 гг. В выборку вошли пролеченные в 4 многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга пациенты с хроническими язвами ДПК, осложненными кровотечением. Анализировались такие показатели, как размер и локализация язвы, тип кровотечения по классификации J. A. Forrest, вид первичного гемостаза, частота рецидива кровотечения, возраст, длительность госпитализации, летальность, наличие коморбидной патологии, прием пероральных антикоагулянтов или антиагрегантов и их комбинаций, а также применение транскатетерной ангиоэмболизации (ТАЭ) и наличие признаков пенетрации язвы в головку поджелудочной железы по данным компьютерной томографии брюшной полости.

В проспективную группу вошли больные, пролеченные в НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за период с января 2020 г. по январь 2025 г. При анализе результатов

лечения в ней оценивались следующие показатели: частота рецидива, средний койко-день, летальность.

Количественные переменные оценивались на соответствие нормальному распределению (критерий Колмогорова – Смирнова). При нормальности данные описывались как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD) с 95 % доверительным интервалом (ДИ); при отклонении – как медиана (Me) и квартильный размах (Q1 – Q3). Категориальные переменные – в виде абсолютных и относительных (%) значений с 95 % ДИ (метод Клоппера – Пирсона). Для сравнения долей применяли критерий χ^2 Пирсона, с поправкой Холма при апостериорных сравнениях. Эффект оценивали по отношению шансов (OR) с 95 % ДИ. Для построения прогностической модели риска рецидива кровотечения использовался метод многофакторной логистической регрессии. Качество модели оценивалось с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC). Кластеризация данных выполнялась методом k-средних.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально были проанализированы данные ретроспективной выборки ($n = 280$). Средний возраст больных составил $60,28 \pm 18,23$ лет, мужчин было 67,5 % ($n = 189$) женщин – 32,5 % ($n = 91$). Средний койко-день (Me) составил 8 дней (95 % ДИ/Q1 – Q3 5,00 – 14,00), время выполнения ФГДС от момента поступления (Me) 57 мин (95 % ДИ/Q1 – Q3 49,75 – 120).

Рецидив кровотечения после первичного гемостаза был зарегистрирован у 33,6 % пациентов ($n = 94$). Летальность в ретроспективной группе составила 16,4 % ($n = 46$). При этом летальность среди пациентов с рецидивом кровотечения достигала 25,5 % ($n = 24$), тогда как в группе без рецидива – 11,8 % ($n = 22$). Таким образом, риск летального исхода у пациентов с рецидивом кровотечения был в 2,5 раза выше ($p = 0,003$) по сравнению с пациентами без рецидива (OR = 2,56; 95 % ДИ: 1,34 – 4,86).

С учетом высокой клинической значимости рецидивов кровотечения был проведен углубленный анализ пациентов с развившимся рецидивом с целью оценки факторов, ассоциированных с его возникновением.

Анализ локализации язвенного дефекта у пациентов с рецидивом кровотечения показал, что наиболее частой по локализации являлась задняя стенка двенадцатиперстной кишки, полуциркулярные и циркулярные язвы, размером ≥ 2 см, с типом кровотечения Forrest IIb. Несмотря на широкое использование комбинированного эндоско-

пического гемостаза (инъекционный + коагуляция), рецидив кровотечения после его применения наблюдался у большинства больных. Также среди пациентов с рецидивом кровотечения преобладали коморбидные больные принимающие антикоагулянты и/или антиагреганты.

Для оценки степени влияния факторов риска рецидива кровотечения на вероятность его возникновения был проведен однофакторный регрессионный анализ.

У пациентов с рецидивом кровотечения язвы размером ≥ 2 см были выявлены в 43,6 % случаев, тогда как в группе без рецидива – лишь в 18,8 %. Различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). При размере язвы более 2 см риск рецидива кровотечения был выше в 4,8 раза по сравнению с пациентами, имеющими язвы меньших размеров (95 % ДИ: 2,808 – 8,281; $p < 0,001$).

Наибольшая частота рецидива кровотечения наблюдалась при локализации язвенного дефекта на задней стенке двенадцатиперстной кишки – 56,4 %. При сравнении с язвами, расположенными на других стенках (передняя, верхняя, нижняя), были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Вероятность рецидива кровотечения при язвах задней стенки была выше в 2,1 раза (OR = 2,1; 95 % ДИ: 1,32 – 3,62; $p = 0,004$), при полуциркулярной в 6,2 раза (OR = 6,2; 95 % ДИ: 1,24 – 31,72; $p = 0,026$), при циркулярной в 10,3 раза (OR = 10,3; 95 % ДИ: 1,19 – 90,28; $p = 0,034$).

Анализ типа кровотечения согласно классификации J. A. Forrest показал, что у 41,6 % пациентов с рецидивом кровотечения после первичного гемостаза преобладал тип Forrest IIb, в то время как Forrest Ia встречался значительно реже – в 13,2 % случаев. Различия оказались статистически значимыми ($p = 0,013$). Вероятность рецидива кровотечения увеличивалась при типе Forrest Ib – в 3,2 раза (OR = 3,235; 95 % ДИ: 1,126 – 9,291; $p = 0,029$), при типе IIa – в 3,1 раза (OR = 3,117; 95 % ДИ: 1,034 – 9,393; $p = 0,043$), а при типе IIb – в 4,7 раза (OR = 4,700; 95 % ДИ: 1,707 – 12,936; $p = 0,003$).

Следующим этапом анализа был рассмотрен тип первичного эндоскопического гемостаза. Наибольшая частота рецидива кровотечения (40,2 %) наблюдалась у пациентов, которым проводился комбинированный гемостаз с применением инъекционного метода и коагуляции. Выявленные статистически значимые различия между методами ($p = 0,038$) указывают на то, что эффективность гемостаза определяется не только выбранным методом и квалификацией врача-эндоскописта, но и исходными характеристиками язвенного дефекта. Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа, применение инъекционного гемостаза в сочетании с коагуляцией увеличивало риск рецидива кровотечения в 2,9 раза по сравнению с другими методами (OR = 2,942; 95 % ДИ: 1,592 – 5,436; $p = 0,001$).

Таблица 1

Оценка риска рецидива кровотечения при дуоденальных язвах

Table 1

Assessment of the risk of recurrent bleeding in duodenal ulcers

	Баллы		Баллы
Размер язвенного дефекта: >2 см <2 см	3 1	Коморбидность: да нет	1 0
Локализация: циркулярная/полуциркулярная задняя стенка другая	3 2 1	Антикоагулянты/антиагреганты: да нет	1 0
Тип по Forrest: IIb IIb/IIIa Ia	3 2 1	Транскатетерная ангиоэмболизация: экстравазация превентивная эмболизация	0 1
Тип гемостаза: коагуляция клипирование	1 0	Признаки пенетрации язвы в головку ПЖ по данным КТ: да нет	6 0

3–7 баллов – **низкий риск** рецидива кровотечения
8–11 баллов – **средний риск** рецидива кровотечения
12–18 баллов – **высокий риск** рецидива кровотечения

Анализ влияния коморбидной патологии показал, что сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца и др.) достоверно чаще встречались у пациентов с рецидивом кровотечения ($p < 0,001$). И наличие коморбидной патологии ассоциировалось с увеличением риска рецидива кровотечения в 4,6 раза ($OR = 4,645$; 95 % ДИ: 2,702 – 7,988; $p < 0,001$).

Значимым предиктором рецидива кровотечения был прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов. У пациентов, получавших антитромботическую терапию, рецидив развился в 51,1 % случаев, тогда как среди тех, кто не принимал кроверазжижающие препараты, – лишь в 19,9 % ($p < 0,001$). Прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов ассоциировался с увеличением риска рецидива кровотечения в 4,5 раза ($OR = 4,502$; 95 % ДИ: 2,445 – 7,221; $p < 0,001$).

У 8,9 % пациентов ($n = 25$) при рецидиве кровотечения в качестве повторного метода гемостаза была выполнена ТАЭ, которая оказалась эффективной в 72,0 % случаев. При сравнительном анализе частоты рецидивов после применения ТАЭ и эндоскопических методов гемостаза установлено, что в группе ТАЭ рецидив отмечался реже (28,0 % против 34,1 %), однако полученные различия не достигли статистической значимости ($p = 0,659$). По результатам анализа, шансы рецидива кровотечения после применения ТАЭ были ниже в 1,3 раза ($OR = 0,751$; 95 % ДИ: 0,302 – 1,867).

Также важно отметить тот факт, что у всех пациентов с рецидивом после ТАЭ по данным КТ была верифицирована пенетрация язвы в головку поджелудочной железы, а язвенные дефекты имели размеры более 2 см. Признаками пенетрации по данным КТ являлись: наличие пузырьков газа в

области головки поджелудочной железы, отек головки поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, а также уменьшение плотности клетчатки между стенкой двенадцатиперстной кишки и головкой поджелудочной железы.

Таким образом, наличие пенетрации достоверно увеличивало риск рецидива кровотечения в 7,4 раза ($OR = 7,402$; 95 % CI: 1,507 – 36,379; $p = 0,014$), что делает данный признак значимым в развитии рецидива кровотечения. Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что в случае больших и пенетрирующих язв, даже после ТАЭ сохраняется высокий риск повторного кровотечения, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к таким пациентам.

На основании полученных результатов была разработана прогностическая модель оценки риска рецидива кровотечения. Построенная модель продемонстрировала чувствительность 79,8 %, специфичность 71,0 %, а площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,825, что свидетельствует о высокой прогностической ценности.

В соответствии с установленной степенью влияния факторов риска рецидива каждому из них были присвоены бальные значения. По совокупности баллов с применением метода кластеризации к-средних пациенты были стратифицированы на три группы риска рецидива кровотечения: низкий, средний и высокий (табл. 1). На данный способ оценки риска рецидива кровотечения при хронических язвах ДПК, осложненных кровотечением, был получен патент на изобретение № 2824098 от 01.08.2024 г.

На основании способа оценки риска рецидива кровотечения, для формирования более однородных групп из совокупности ретроспективных



Алгоритм лечения дуоденальных кровотечений
Algorithm for the treatment of duodenal bleeding

данных была сформирована ретроспективная выборка из 89 человек, сопоставимая по клинико-демографическим признакам. Из которых, по сумме баллов, 45 отнесены в группу низкого риска рецидива кровотечения, 32 – в группу среднего риска и 12 – в группу высокого риска. У пациентов в группе высокого риска частота рецидива кровотечения составила 83,3 % (n = 10), среднего 46,8 % (n = 15), низкого 13,3 % (n = 6). Важно отметить, что повторный эпизод кровотечения в группе высокого развивался в среднем через $19,25 \pm 4,2$ часа, средней группы $31,7 \pm 6,1$ часа, тогда как у пациентов низкой группы риска – лишь спустя $44,3 \pm 7,3$ часа. Всего было выполнено 20 открытых оперативных вмешательств. В группе низкого риска 1 (5 %), среднего риска 9 (36 %) и 10 (40 %) в группе высокого риска. Объем оперативных вмешательств распределился следующим образом: пилоропластика по Гейнике – Микуличу – 2, пилоропластика по Финнею со стволовой ваготомией – 11, резекция желудка (в различных модификациях) – 6. Частота рецидива составила 34,8 % (n = 31), летальность 16,8 % (n = 15), средний койко-день 8 (Q1 – Q3 6,00 – 12,00).

Таким образом, анализ результатов лечения пациентов ретроспективной группы показал высокую частоту рецидивов кровотечения и значительный уровень летальности. Полученные данные оказались для нас неудовлетворительными, что стало основанием для разработки лечебно-диагностического алгоритма (рисунок).

В группе низкого риска рецидива кровотечения после выполнения комбинированного эндоскопического гемостаза проводилось динамическое наблюдение, в случае рецидива кровотечения выполнялась транскатетерная ангиоэмболизация. Если же после выполнения транскатетерной ангиоэмболизации возникал повторный рецидив, выполнялось оперативное лечение.

В группе среднего риска применялся гибридный гемостаз. При ангиографии оценивалось наличие

или отсутствие экстравазации. В случае наличия экстравазации выполнялась селективная/суперселективная эмболизация сосуда. При отсутствии экстравазации выполнялась превентивная эмболизация гастродуоденальной артерии. Стоит отметить, что в случае отсутствия экстравазации присваивался один дополнительный балл, который мог повысить риск рецидива кровотечения до высокого. В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение, в случае рецидива кровотечения выполнялось оперативное вмешательство.

В группе высокого риска гибридный гемостаз применялся в качестве подготовительного этапа перед хирургическим вмешательством и не позднее 19 часов по стабилизации состояния пациента выполнялось оперативное вмешательство.

Для оценки эффективности предложенного алгоритма было проведено проспективное исследование. За период с января 2020 г. по январь 2025 г. в клинике НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова согласно разработанному алгоритму пролечено 69 пациентов, из которых 35 в группе низкого риска рецидива кровотечения, 25 в группе среднего риска и 9 пациентов группы высокого риска.

Из них 66,7 % (n = 46) мужчин и 33,3 % (n = 23) женщин, средний возраст составил $60,7 \pm 9,3$ лет, 42,0 % (n = 29) имели коморбидную патологию и 39,1 % (n = 27) принимали антикоагулянты/антиагреганты. Средний койко-день (Me) составил 6 дней (95 % ДИ/Q1 – Q3 5,00 – 10,00), время выполнения ФГДС от момента поступления $37,54 \pm 10,08$ минут (95 % ДИ/Q1 – Q3 35,12 – 39,96). Летальность составила 4,3 % (n = 3), рецидив кровотечения 14,5 % (n = 10).

Транскатетерная ангиоэмболизация была выполнена у 53,6 % (n = 37) пациентов, признаки экстравазации по данным прямой ангиографии были выявлены в 15,8 % (n = 6) пациентов, у 84,2 % (n = 31) пациентов, экстравазации не отмечено. У пациентов с наличием экстравазации была

Таблица 2

Сравнительный анализ результатов лечения

Table 2

Comparative analysis of treatment results

	Ретроспективная группа (n = 89)	Проспективная группа (n = 69)	p
Частота рецидива	34,8 %	14,5 %	<0,001
Низкий риск	13,3 %	8,6 %	0,394
Средний риск	46,8 %	28 %	0,019
Высокий риск	83,3 %	0 %	0,005
Летальность	16,8 %	4,3 %	0,002
Средний койко-день	8 (Q1 – Q3 6,00 – 12,00)	6 (Q1 – Q3 5,00 – 10,00)	0,015

выполнена суперселективная ангиоэмболизация ветвей а. pancreaticoduodenalis, в остальных случаях была выполнена селективная эмболизация а. gastroduodenalis. В качестве эмболизационного агента при проведении ТАЭ использовались спирали.

В группе среднего риска рецидива кровотечения ТАЭ применялась как основной метод остановки кровотечения у 36,2 % (n = 25) пациентов, в группе высокого риска рецидива кровотечения в качестве предоперационной подготовки у 13 % (n = 9) пациентов, а в группе низкого риска у 8,5 % (n = 3) в качестве повторного метода гемостаза.

Всего было выполнено 16 (23,2%) открытых оперативных вмешательств. В группе среднего риска при рецидиве кровотечения после гибридного гемостаза 7 (28 %) и 9 (100 %) в группе высокого риска. Объем оперативных вмешательств распределился следующим образом: пилоропластика по Финнею со стволовой ваготомией – 2 (12,5%), резекция $2/3$ желудка на отключенной по Ру петле – 14 (87,5%).

Проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов ретроспективной и проспективной групп по ключевым клинико-прогностическим показателям: частоте рецидива кровотечения, длительности госпитализации летальности (табл. 2).

Наиболее значимые различия зафиксированы по общей частоте рецидива: в проспективной группе, где применялся алгоритм, она составила 14,5 % против 34,8 % в ретроспективной (p < 0,001). Особенно показательным оказался результат в группе высокого риска, где при внедрении активной тактики рецидивы были полностью предотвращены. Также в проспективной группе отмечено достоверное снижение летальности с 16,8 % до 4,3 % (p = 0,002) и медианной длительности госпитализации – с 8 до 6 суток (p = 0,015).

Проблема лечения гастродуоденальных язвенных кровотечений остается актуальной и широко освещена как в отечественной, так и в зарубежной литературе. В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост интереса к развитию и оптимизации эндоскопических методов остановки крово-

течения [6, 7, 12]. Параллельно активно внедряются малоинвазивные рентгенэндоваскулярные технологии, в частности транскатетерная ангиоэмболизация (ТАЭ), рассматриваемая в качестве альтернативы хирургическому вмешательству у больных с высоким операционным риском [9–11].

Согласно данным ряда авторов, применение комбинированного (гибридного) подхода, сочетающего эндоскопические и эндоваскулярные методики, может повысить эффективность гемостаза при рецидивирующих кровотечениях [13, 14].

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с хроническими язвами ДПК, осложненными кровотечением. Изучена степень влияния факторов риска рецидива кровотечения на вероятность его возникновения. На основании полученных результатов построена прогностическая модель оценки риска рецидива кровотечения с высокой прогностической ценностью (чувствительность 79,8 %, специфичность 71,0 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,825), которая легла в основу формирования оценки риска рецидива кровотечения с выделением 3 групп риска рецидива кровотечения: низкой, средней и высокой. Согласно стратификации пациентов на группы риска рецидива кровотечения разработан лечебно-диагностический алгоритм с применением гибридного гемостаза. В группе среднего риска гибридный гемостаз применялся в качестве основного метода остановки кровотечения, а в группе высокого риска как подготовительный этап к хирургическому вмешательству.

Применение предложенной тактики сопровождалось достоверным снижением частоты рецидивов, летальности и длительности госпитализации у пациентов с хроническими дуоденальными язвами, осложненными кровотечением.

ВЫВОДЫ

1. Размер и локализация язвы, тип кровотечения по классификации J. A. Forrest, тип первичного гемостаза, наличие коморбидной патологии, прием антикоагулянтов/антиагрегантов, КТ-признаки

пенетрации язвы являются достоверными предикторами рецидива кровотечения у пациентов с хроническими дуоденальными язвами, осложненными кровотечением.

2. Пациентов с язвенным дуоденальным кровотечением необходимо стратифицировать на группы в зависимости от вероятности рецидива кровотечения с применением соответствующего алгоритма хирургической тактики.

3. Применение гибридного гемостаза (комбинированный эндоскопический и рентгенэндоваскулярный) может являться эффективным способом не только как окончательный метод остановки кровотечения, но и может использоваться в качестве подготовительного этапа к хирургическому вмешательству.

4. Применение разработанной оценки риска рецидива кровотечения и лечебного алгоритма позволяет снизить частоту рецидивов, летальность и длительность койко-дня.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang A. Y., Peura D. A. Management of upper gastrointestinal bleeding // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 8, № 7. – P. 423–432.
2. Stanley A. J., Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding // *BMJ.* – 2019. – Vol. 364. – P. 1536. <https://doi.org/10.1136/bmj.1536>.
3. Laine L., McQuaid K. R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.016>.
4. Хирургическая помощь в Российской Федерации: информационно-аналитический сборник / А. Ш. Ревিশвили, В. Е. Оловянный, Б. Ш. Гогия и др. – Москва, 2024. – 194 с.
5. Назаров Ш. К., Саидалиев Ш. Ш., Али Заде С. Г. Современное состояние этиопатогенеза и лечения острых дуоденальных кровотечений язвенного генеза // *Молодой ученый.* – 2017. – № 50 (236). – С. 280–283.
6. Gralnek I. M., Stanley A. J., Morris A. J. et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH). European Society

of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021 // *Endoscopy.* – 2021. – Vol. 53, № 3. – P. 300–332. <https://doi.org/10.1055/a-1369-5274>. EDN: KUGDPW.

7. Barkun A. N., Bardou M., Kuipers E. J. et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Ann Intern Med.* – 2010. – Vol. 152, № 2. – P. 101–113. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009>.

8. Lau J. Y. W., Yu Y., Tang R. S. Y. et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1299–1308. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912484> EDN: TCDWCR.

9. Mille M., Chevallier O., Bricault I. et al. Transcatheter embolization for upper gastrointestinal non-variceal bleeding: outcomes and predictors of early rebleeding // *Diagn Interv Imaging.* – 2021. – Vol. 102, № 3. – P. 137–143.

10. Chevallier O., Falvo N., Cassagnes L. et al. Transcatheter embolization of upper gastrointestinal non-variceal hemorrhage: a systematic review // *Diagn Interv Imaging.* – 2020. – Vol. 101, № 8. – P. 491–498.

11. Vanhoenacker C., Spelle L., Clarençon F. Embolization in upper gastrointestinal non-variceal bleeding: technical updates and perspectives // *CVIR Endovasc.* – 2023. – Vol. 6, № 1. – P. 8.

12. Kamada T., Haruma K., Okimoto T. et al. Current status and future perspectives of endoscopic treatment for upper gastrointestinal bleeding // *Dig Endosc.* – 2021. – Vol. 33, № 2. – P. 256–266. <https://doi.org/10.1111/den.13800>.

13. Tarasconi A., Coccolini F., Biffi W. L. et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines // *World J Emerg Surg.* – 2020. – Vol. 15. – P. 3. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9> EDN: MFMKRF.

14. Spiliopoulos S., Inchingolo R., Lucatelli P. et al. Transcatheter arterial embolization for bleeding peptic ulcers. – P. a multicenter study // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2018. – Vol. 41, № 9. – P. 1333–1339. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-1966-4>. EDN: OPDOPU.

15. Валеев М. В., Тимербулатов Ш. В. Гастродуоденальные кровотечения. Анализ результатов лечения в условиях районной больницы // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.* – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 39–44.

REFERENCES

1. Wang A. Y., Peura D. A. Management of upper gastrointestinal bleeding // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(7):423–432.
2. Stanley A. J., Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding // *BMJ.* 2019;364:l536. <https://doi.org/10.1136/bmj.1536>.
3. Laine L., McQuaid K. R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(1):33–47. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.016>.
4. Khirurgicheskaya pomoshch v Rossiyskoy Federatsii: informatsionno-analiticheskiy sbornik / A. Sh. Revishvili, V. E. Olovyanney, B. Sh. Gogiya, et al. Moscow, 2024. 194 p. (In Russ.).
5. Nazarov Sh. K., Saidaliev Sh. Sh., Ali Zade S. G. Sovremennoe sostoyanie etiopatogeneza i lecheniya ostrykh duodenalnykh krvotecheniy yazvennogo geneza // *Molodoy uchenyy.* 2017;50(236):280–283. (In Russ.).
6. Gralnek I. M., Stanley A. J., Morris A. J. et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021 // *Endoscopy.* 2021;53(3):300–332. <https://doi.org/10.1055/a-1369-5274>. EDN: KUGDPW.
7. Barkun A. N., Bardou M., Kuipers E. J. et al. International consensus recommendations on the management

of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101–113. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009>.

8. Lau J. Y. W., Yu Y., Tang R. S. Y. et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding // *N Engl J Med.* 2020;382:1299–1308. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912484> EDN: TCDWCR.

9. Mille M., Chevallier O., Bricault I. et al. Transcatheter embolization for upper gastrointestinal non-variceal bleeding: outcomes and predictors of early rebleeding // *Diagn Interv Imaging.* 2021;102(3):137–143.

10. Chevallier O., Falvo N., Cassagnes L. et al. Transcatheter embolization of upper gastrointestinal non-variceal hemorrhage: a systematic review // *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(8):491–498.

11. Vanhoenacker C., Spelle L., Clarençon F. Embolization in upper gastrointestinal non-variceal bleeding: technical updates and perspectives // *CVIR Endovasc.* 2023;6(1):8.

12. Kamada T., Haruma K., Okimoto T. et al. Current status and future perspectives of endoscopic treatment for upper gastrointestinal bleeding // *Dig Endosc.* 2021;33(2):256–266. <https://doi.org/10.1111/den.13800>.

13. Tarasconi A., Coccolini F., Biffi W. L. et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines // *World J Emerg Surg.* 2020;15:3. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9> EDN: MFMKRF.

14. Spiliopoulos S., Inchingolo R., Lucatelli P. et al. Transcatheter arterial embolization for bleeding peptic ulcers: a multicenter study // *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(9):1333–1339. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-1966-4>. EDN: OPDOPU.

15. Valeev M. V., Timerbulatov Sh. V. Gastroduodenal bleeding: analysis of treatment outcomes in a district hospital // *Vestn Nats Med-Khir Tsentr im. N. I. Pirogova.* 2020;15(1):39–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.25881/BNMSC.2020.61.63.00740>.

Информация об авторах

Танцев Алексей Олегович, старший лаборант кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф. Г. Углова, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5871-9606; **Корольков Андрей Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф. Г. Углова, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Попов Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф. Г. Углова, заведующий хирургическим отделением № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Багненко Сергей Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6380-137X.

Information about authors

Tantsev Aleksei O., Senior Laboratory Assistant of Hospital Surgery Department № 2 with Clinic named after F.G. Uglov, Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5871-9606; **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Hospital Surgery Department № 2 with Clinic named after F.G. Uglov, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Popov Dmitry N.**, Cand. of Sci. (Med), Assistant of Hospital Surgery Department № 2 with Clinic named after F.G. Uglov, Head of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Bagnenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the RAS, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.328-006-079.4 : 616-073.3
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-52-63>

Е. В. Бубнова*, Н. В. Вишнева, А. А. Зубарева, О. В. Лукина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ОБРАЗОВАНИЙ ПАРАФАРИНГЕАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Поступила в редакцию 17.02.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Цель. Изучение возможностей магнитно-резонансной томографии в визуализации образований, расположенных в парафарингеальном пространстве или распространяющихся в парафарингеальное пространство из смежных областей.

Методы и материалы. По данным ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России за период наблюдения с 2015 г. по 2024 г. патологические изменения в парафарингеальном пространстве были выявлены у 33 пациентов из 462 обследованных с подозрением на образования боковой поверхности шеи, таким образом, встречаемость данных изменений, по нашим данным, составила 7,14 %.

Всем обследованным пациентам была выполнена высокопольная магнитно-резонансная томография (МРТ) мягких тканей шеи, с внутривенным введением парамагнитного контрастного препарата. Все образования имели гистологическую верификацию.

Заключение. Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать структуры парафарингеального пространства и рядом расположенные пространства, достоверно дифференцировать местоположение образований (располагается в парафарингеальном пространстве или в структуре рядом расположенных пространств или распространяется из других пространств шеи) и предположить гистологическую структуру образований на дооперационном этапе, что позволит разработать план оперативного вмешательства.

Ключевые слова: парафарингеальное пространство, новообразования, слюнные железы, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Бубнова Е. В., Вишнева Н. В., Зубарева А. А., Лукина О. В. Дифференциальный диагноз образований парафарингеального пространства при магнитно-резонансной томографии. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025; 32(2):52 – 63. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-52-63>.

* **Автор для связи:** Евгения Викторовна Бубнова, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: bubnovajane@mail.ru.

Evgeniya V. Bubnova*, Natalia V. Vishneva, Anna A. Zubareva, Olga V. Lukina

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PARAPHARYNGEAL SPACE FORMATIONS BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Received 17.02.2025; accepted 02.06.2025

Summary

The objective was to study possibilities of magnetic resonance imaging in the visualization of formations located in the parapharyngeal space or extending into the parapharyngeal space from adjacent areas.

Methods and materials. According to the Pavlov University data, during the follow-up period from 2015 to 2024, pathological changes in the parapharyngeal space were detected in 33 patients out of 462 examined patients with suspected formations of the lateral surface of the neck, thus, the incidence of these changes, according to our data, was 7.14 %.

All examined patients underwent high-field magnetic resonance imaging (MRI) of the soft tissues of the neck, with intravenous administration of a paramagnetic contrast agent. All the results were verified histologically.

Conclusion. Magnetic resonance imaging makes it possible to visualize the structures of the parapharyngeal space and adjacent spaces, reliably differentiate the location of formations (located in the parapharyngeal space or in the structure of adjacent spaces or extending from other spaces of the neck) and suggest the histological structure of formations at the preoperative stage, which will allow to develop a surgical intervention plan.

Keywords: parapharyngeal space, neoplasms, salivary glands, magnetic resonance imaging

For citation: Bubnova E. V., Vishneva N. V., Zubareva A. A., Lukina O. V. Differential diagnosis of parapharyngeal space formations by magnetic resonance imaging. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):52–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-52-63>.

* **Corresponding author:** Evgeniya V. Bubnova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: bubnovajane@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Образования, расположенные анатомически в парафарингеальном пространстве или распространяющиеся в парафарингеальное пространство из смежных с ним областей, являются редкими находками [1–3]. Пациенты с образованиями парафарингеального пространства часто попадают на прием к врачу-отоларингологу с жалобами на осиплость голоса, чувство «инородного тела в горле» или предварительным диагнозом «парафарингеальный абсцесс» [4]. Кроме того, достаточно часто исследователи объединяют рядом расположенные пространства и используют такие термины, как «фарингеально-парафарингеальная локализация», или присоединяют к парафарингеальному пространству ретрофарингеальное пространство и сонное пространство. На основании этого и встречаемость образований парафарингеальной локализации по данным разных авторов существенно различается. Например, по данным С. О. Подвизникова (2011) [5], опухоли фаринго-парафарингеальной локализации (неврогенные, сосудистые и дисэмбриональные) занимают одно из первых мест среди внеорганных опухолей шеи (45 % от общего числа) и около 30 % из них локализуются в переднебоковом окологлоточном пространстве (это новообразования, исходящие из глоточного отростка околоушной слюнной железы). Также отдельные авторы описывают встречаемость только новообразований околоушной слюнной железы парафарингеальной локализации [6–11]. Но, только четко определив особенности сложной анатомии области — голова и шея, можно говорить о дифференциальном диагнозе образований парафарингеального пространства и планировать оперативные вмешательства [12, 13].

Парафарингеальное (окологлоточное) пространство — это довольно ограниченное пространство, распространяющееся от основания черепа до подъязычной кости [14]. К парафарингеальному пространству прилежат смежные пространства, которые отделены от него. Слизистое пространство глотки (фарингеальное пространство) и пространство околоушной слюнной железы располо-

жены соответственно медиально и латерально от парафарингеального пространства, а кзади от него расположено сонное пространство. На основании местоположения патологического процесса можно выделить паттерн смещения парафарингеального пространства: при расположении образования в глоточном отростке околоушной слюнной железы парафарингеальное пространство смещается медиально, при расположении образования в слизистой глотки — латерально, а при расположении образования в сонном пространстве — кпереди.

Необходимо отметить важную анатомическую особенность парафарингеального пространства — сверху оно прилежит треугольным участком к основанию черепа. При этом именно на этом участке височной кости нет отверстий, которые сообщались бы с полостью черепа. Таким образом, из парафарингеального пространства любые новообразования не распространяются интракраниально. В то же время, парафарингеальное пространство напрямую сообщается с поднижнечелюстным пространством.

Парафарингеальное пространство содержит в основном жировой компонент и по уменьшению объема этого жирового компонента можно отчетливо проследить при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии первопричину смещения [15]. В то же время, несмотря на то, что жир и является основным компонентом, липомы парафарингеального пространства достаточно редки. Липомы в большинстве случаев имеют доброкачественный характер, но могут вызывать масс-эффект, что особенно опасно при локализации образований с жировым компонентом в области шеи [16]. Кроме жирового компонента в парафарингеальном пространстве присутствуют малые слюнные железы, лимфатические узлы, ветви n.mandibularis и венозные сплетения.

Таким образом, причинами изменений парафарингеального пространства могут быть образования малых слюнных желез, лимфаденопатия, компрессия образованиями или инвазия образований из смежных пространств.

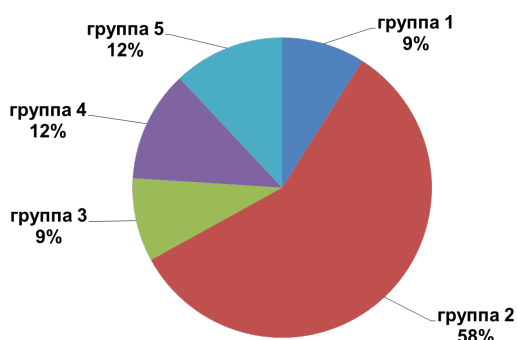


Рис. 1. Процентное соотношение количества пациентов с изменениями в парафарингеальном пространстве по группам

Fig. 1. Percentage ratio of patients with changes in the parapharyngeal space by groups

Цель — изучение возможностей магнитно-резонансной томографии в визуализации образований, расположенных в парафарингеальном пространстве или распространяющихся в парафарингеальное пространство из смежных областей.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

По данным ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за период наблюдения с 2015 г. по 2024 г. изменения в парафарингеальном пространстве были выявлены у 33 пациента из 462 обследованных пациентов с подозрением на образования боковой поверхности шеи, таким образом, встречаемость данных изменений, по нашим данным, составила 7,14 %.

Всем обследованным пациентам была выполнена высокопольная магнитно-резонансная томография (МРТ) мягких тканей шеи, с внутривенным введением парамагнитного контрастного препарата. Все результаты были верифицированы гистологически.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В наше исследование мы включили следующие группы пациентов:

1-я группа — пациенты с образованиями парафарингеального пространства, без связи с другими пространствами шеи (9 %, n = 3),

2-я группа — пациенты с новообразованиями глоточного отростка околоушной слюнной железы (ОСЖ), вызывающими деформацию парафарингеального пространства (58 %, n = 19),

3-я группа — пациенты с кистами глоточного отростка околоушной слюнной железы (ОСЖ), вызывающими деформацию парафарингеального пространства (9 %, n = 3),

4-я группа — пациенты со злокачественными новообразованиями, распространяющимися из других пространств шеи (12 %, n = 4),

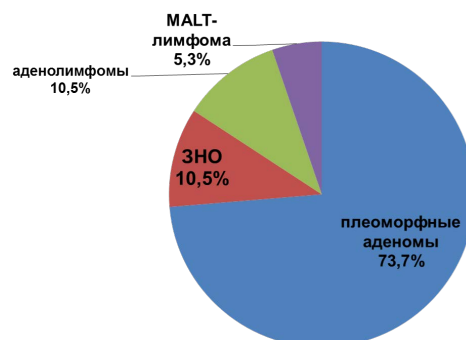


Рис. 2. Распределение образований глоточного отростка околоушной слюнной железы, вызывающих деформацию парафарингеального пространства, по гистологическому строению

Fig. 2. Distribution of formations of the pharyngeal process of the parotid salivary gland, causing deformation of the parapharyngeal space, by histological structure

5-я группа — пациенты с рецидивами новообразований околоушной слюнной железы, располагающимися в парафарингеальном пространстве (12 %, n = 4).

Процентное соотношение количества пациентов в каждой из групп представлено на рис. 1.

Как следует из диаграммы, самую большую группу (группа 2) в нашем исследовании составили пациенты с образованиями глоточного отростка околоушной слюнной железы, вызывающими деформацию парафарингеального пространства. Здесь также необходимо отметить, что далеко не у всех пациентов с образованиями, располагающимися в глоточном отростке или распространяющимися на глоточный отросток околоушной слюнной железы, имеется деформация парафарингеального пространства. В нашем исследовании из 64 пациентов с образованиями, анатомически располагающимися в том числе в глоточном отростке околоушной слюнной железы, только у 19 (29,7 %) была выявлена деформация парафарингеального пространства.

В группу 2 были включены 19 пациентов с образованиями глоточного отростка околоушной слюнной железы, вызывающими деформацию парафарингеального пространства. Среди них — 4 мужчины и 15 женщин (соотношение мужчины: женщины составляет 1:3,75) в возрасте от 36 до 74 лет (средний возраст $56,6 \pm 14,0$ лет). По гистологическому строению наиболее часто образования глоточного отростка околоушной слюнной железы, вызывающие деформацию парафарингеального пространства, являются плеоморфными аденомами — 14 из 19 пациентов (73,7 %), второе место по частоте разделили аденолимфомы (опухоли Уортина) и злокачественные новообразования — по 2 из 19 пациентов (по 10,5 %) и третье место по встречаемости занимают изменения при MALT-лимфоме — 1 пациент из 19 (5,3 %).

Следует отметить, что от появления первых жалоб у пациентов 2 группы до выполнения первичной магнитно-резонансной томографии прошло

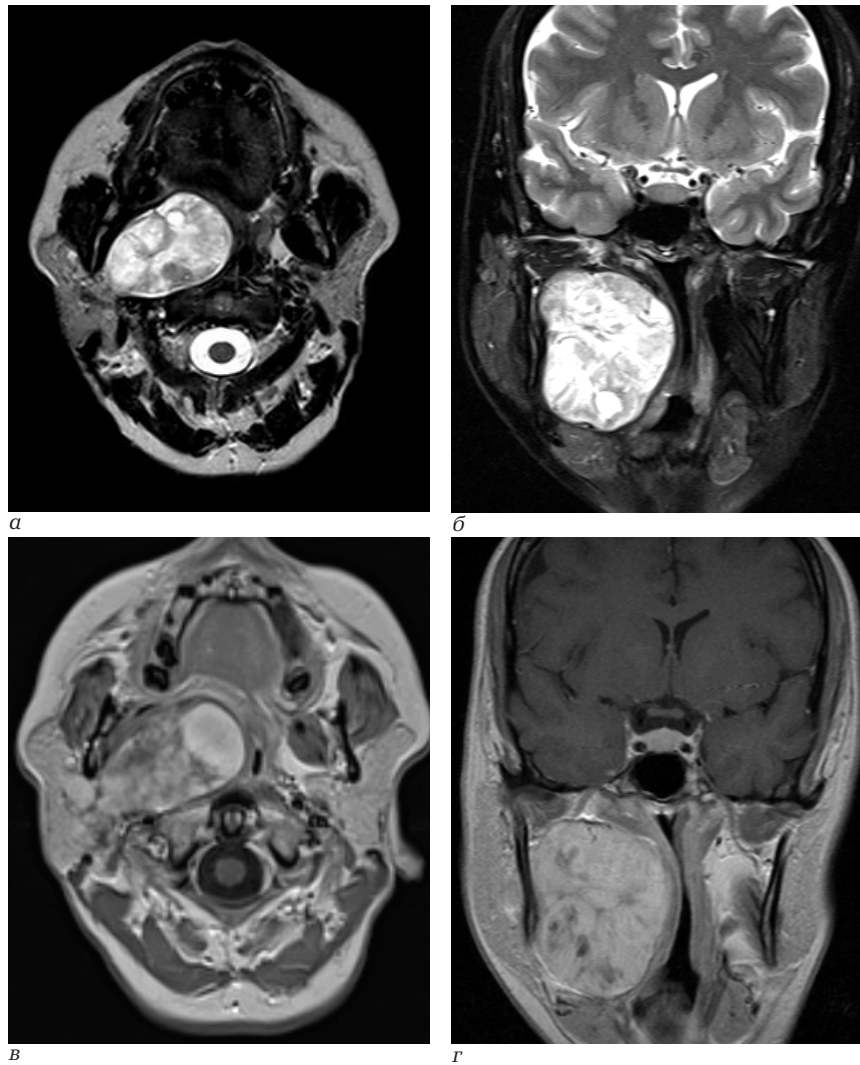


Рис. 3. Пациентка М., 47 лет. Магнитно-резонансная томография: а – аксиальная плоскость Т2 ВИ; б – корональная плоскость Т2 ВИ с жироподавлением; в – аксиальная плоскость Т1 ВИ с контрастным усилением; г – корональная плоскость Т1 ВИ с контрастным усилением

Fig. 3. Patient M., 47 years old. Magnetic resonance imaging: а – axial plane T2 VI; б – coronal plane T2 VI with fat suppression; в – axial plane T1 VI with contrast enhancement; г – coronal plane T1 VI with contrast enhancement

от 0 до 10 лет. У 6 пациентов жалоб не отмечалось, образования были выявлены случайно при выполнении магнитно-резонансной томографии головного мозга или шейного отдела позвоночника, выполненных в связи с другими заболеваниями. У 2 пациентов с момента появления первых жалоб прошло 8 и 10 лет – большой промежуток времени пациенты обосновывают страхом перед оперативным вмешательством.

С момента визуализации образований при магнитно-резонансной томографии до оперативного вмешательства у пациентов 2 группы прошло от 1 месяца до 3 лет.

Кроме того, размеры образований, вызывающих деформацию парафарингеального пространства, могут значительно различаться – от образований небольшого размера, располагающихся только в структуре глоточного отростка (минимальным размером 1,0×1,1×0,9 см) до образований

гигантского размера, распространяющихся на глоточный отросток из поверхностной доли околоушной слюнной железы (максимальным размером до 10,8×10,7×7,4 см).

Клинический пример 1. Пациентка М., 47 лет, впервые отметила припухлость в правых отделах глотки и изменение голоса в апреле 2016 г., обратилась в городскую стоматологическую поликлинику, где был установлен перикоронорит 48 зуба, с мая 2017 г. определялся значительный рост припухлости в правых отделах глотки. Обратилась на консультацию к врачу-отоларингологу, где было рекомендовано выполнение МРТ мягких тканей шеи для уточнения диагноза. При выполнении магнитно-резонансной томографии выявлено образование, исходящее из глоточного отростка правой околоушной слюнной железы, имеющее неоднородную структуру (преимущественно гиперинтенсивную при выполнении Т2 ВИ и гипоинтенсивную

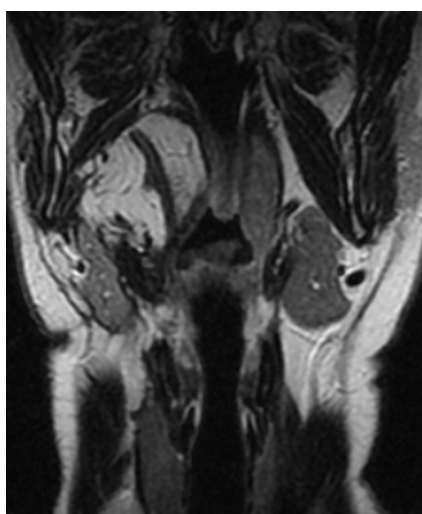


а

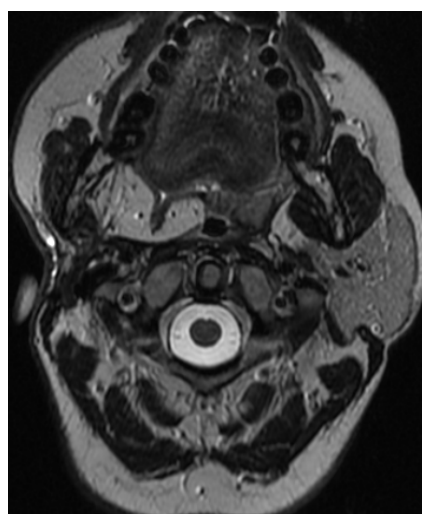


б

Рис. 4. Визуализируется деформация правой стенки ротоглотки (а); интраоперационное фото (б)
Fig. 4. Deformity of the right oropharyngeal wall is visualized (a); intraoperative photo (b)



а



б

Рис. 5. Пациентка М., 47 лет. Магнитно-резонансная томография через 5 месяцев после оперативного вмешательства: а – корональная плоскость T2 ВИ; б – аксиальная плоскость T2 ВИ

Fig. 5. Patient M., 47 years old. Magnetic resonance imaging 5 months after surgery: а – coronal plane T2 VI; б – axial plane T2 VI

при выполнении T1 ВИ), диффузно неоднородно накапливающее парамагнитный контрастный препарат после его внутривенного введения (рис. 3). Обращает на себя внимание выраженная компрессия правого парафарингеального пространства, а также деформация и сужение просвета ротоглотки на уровне образования. МР-характеристики образования в большей степени соответствуют плеоморфной аденоме.

Выполнено оперативное вмешательство: субтотальная резекция околоушной слюнной железы.

Гистологическое исследование подтвердило предположение, высказанное при выполнении МРТ – образование является плеоморфной аденомой с мультицентрическим ростом (8940/0 в соответствии с гистологической классификацией опухолей слюнной железы, 2017).

Через 5 месяцев после оперативного вмешательства выполнено контрольное МР-исследование, при котором выявлена асимметрия мягких тканей околоушных областей, окологлоточного

пространства и боковых стенок ротоглотки за счет послеоперационных изменений.

Клинический пример 2. Пациентка С., 58 лет, в 2022 г. при плановом ультразвуковом исследовании щитовидной железы по поводу аутоиммунного тиреоидита выявлено образование в глоточном отростке правой околоушной слюнной железы. Обратилась на консультацию к онкологу для определения дальнейшей тактики лечения. Рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи с контрастным усилением. При магнитно-резонансной томографии в проекции парафарингеального пространства справа визуализируется новообразование округлой формы, с четкими, ровными контурами и частично визуализируемой капсулой, неоднородной структуры, состоящее из двух компонентов (кистоподобного и солидного). МР-характеристики образования требуют гистологической верификации.

Выполнено оперативное вмешательство: удаление образования слюнной железы.

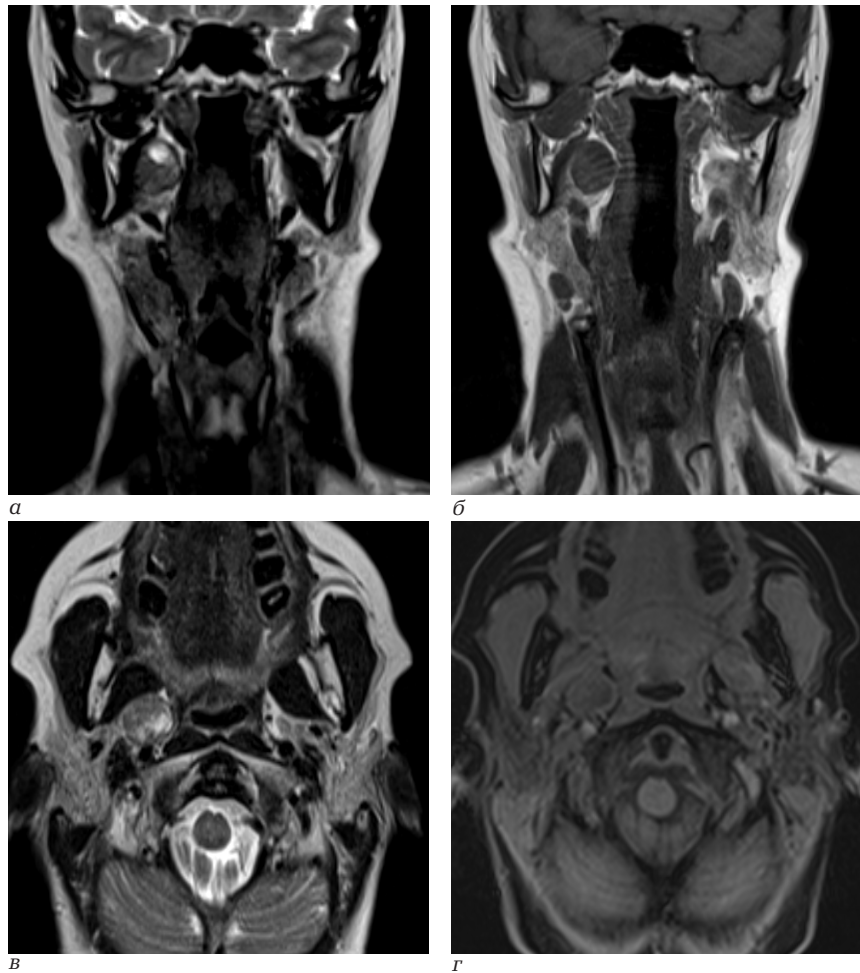


Рис. 6. Пациентка С., 58 лет. Магнитно-резонансная томография: а – корональная плоскость T2 ВИ; б – корональная плоскость T1 ВИ; в – аксиальная плоскость T2 ВИ; г – аксиальная плоскость T1 ВИ после введения парамагнитного контрастного препарата
 Fig. 6. Patient S., 58 years old. Magnetic resonance imaging: а – coronal plane T2 VI; б – coronal plane T1 VI; в – axial plane T2 VI; г – axial plane T1 VI after administration of a paramagnetic contrast agent

При гистологическом исследовании: картина аденокистозного рака с участками крибриформного, солидного, трабекулярного и кистозного строения (8200/3 – аденокистозный рак в соответствии с гистологической классификацией опухолей слюнной железы, 2017).

В группу пациентов с образованиями парафарингеального пространства без связи с другими пространствами шеи (группа 1) были включены 3 пациента. Как уже было упомянуто, с учетом анатомического строения парафарингеального пространства патологическими изменениями в его структуре могут быть образования малых слюнных желез или увеличенные в размерах лимфатические узлы.

Клинический пример 3. Пациент Ш., 48 лет, отметил появление болевого синдрома в шее слева осенью 2022 г. Наблюдался в поликлинике по месту жительства, откуда был направлен на консультацию к челюстно-лицевому хирургу ФГБОУ ВО ПСПбГМУ МЗ РФ, рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи.

При осмотре – лицо симметричное, кожа лица физиологической окраски, регионарные



Рис. 7. Пациентка С., 58 лет. Интраоперационное фото
 Fig. 7. Patient S., 58 years old. Intraoperative photo

лимфоузлы не пальпируются, открывание рта в полном объеме, безболезненное, боковые движения нижней челюсти не ограничены. Пальпаторно объемные и узловые образования челюстно-лицевой области не определяются. Мимика не нарушена. В полости рта: слизистая оболочка бледно-розовая, умеренно влажная. Перкуссия зубов верхней и нижней челюсти безболезненная. Зев симметричен, слизистая оболочка глотки розовая, налетов нет.

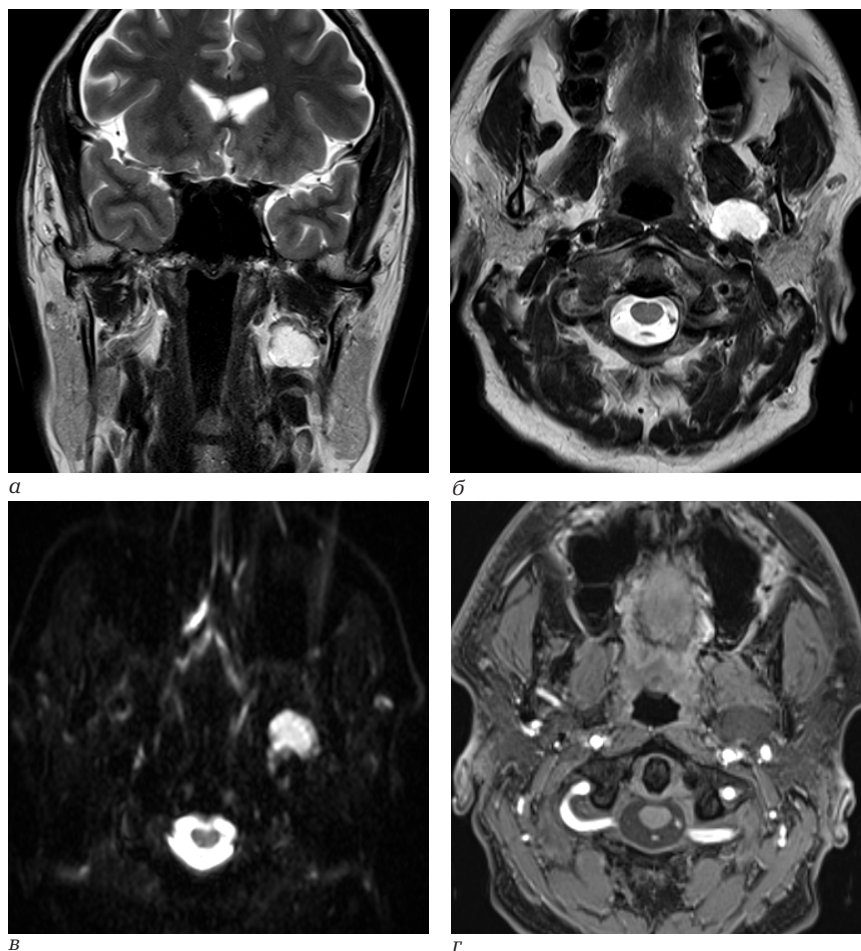


Рис. 8. Пациент Ш., 48 лет. Магнитно-резонансная томография: а – корональная плоскость T2 ВИ; б – аксиальная плоскость T2 ВИ; в – аксиальная плоскость ИП DWI; г – аксиальная плоскость T1 ВИ

Fig. 8. Patient Sh., 48 years old. Magnetic resonance imaging: а – coronal plane T2 VI; б – axial plane T2 VI; в – axial plane IP DWI; г – axial plane T1 VI

При выполнении магнитно-резонансной томографии в проекции левого парафарингеального пространства выявлено образование бобовидной формы, с четкими, ровными контурами, имеющее гиперинтенсивный МР-сигнал при выполнении T2 ВИ, гипоинтенсивный при выполнении T1 ВИ, с признаками рестрикции (ограничения) диффузии при выполнении ИП DWI с $b = 1000$, что характерно для лимфоидной ткани.

Выполнено оперативное вмешательство: удаление образования левого околоушного пространства на границе с глоточным сегментом левой околоушной слюнной железы.

При гистологическом исследовании выявлен лимфатический узел с реактивными изменениями.

В группу пациентов с кистами глоточного отростка околоушной слюнной железы (ОСЖ), вызывающими деформацию парафарингеального пространства (группа 3), были включены 3 пациента.

Кистозные структуры при магнитно-резонансной томографии имеют четко регламентированные МР-характеристики от содержимого (гиперинтенсивный МР-сигнал при выполнении T2 ВИ

и гипоинтенсивный по T1 ВИ), поэтому именно магнитно-резонансная томография может служить основным методом лучевой диагностики для визуализации данной патологии.

Клинический пример 4. Пациентка М., 65 лет. В ноябре 2016 г. после удаления 26 зуба отметила увеличение размеров околоушной области слева. Проводилось консервативное лечение (наименований препаратов не помнит), улучшения не отметила. С 01.12.2016 г. по 07.12.2016 г. находилась на лечении в городской больнице № 15 с диагнозом «Острый остеомиелит верхней челюсти от 27 зуба. Острый лимфаденит левой околоушно-жевательной области слева». Проводилось консервативное лечение, улучшения пациентка не отмечает. Направлена на консультацию в отделение челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, где было рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии.

При выполнении магнитно-резонансной томографии в левой околоушной слюнной железе визуализируется кистозное образование неправильной формы, имеющее тонкую капсулу, с четкими, ровными контурами, однородной структуры

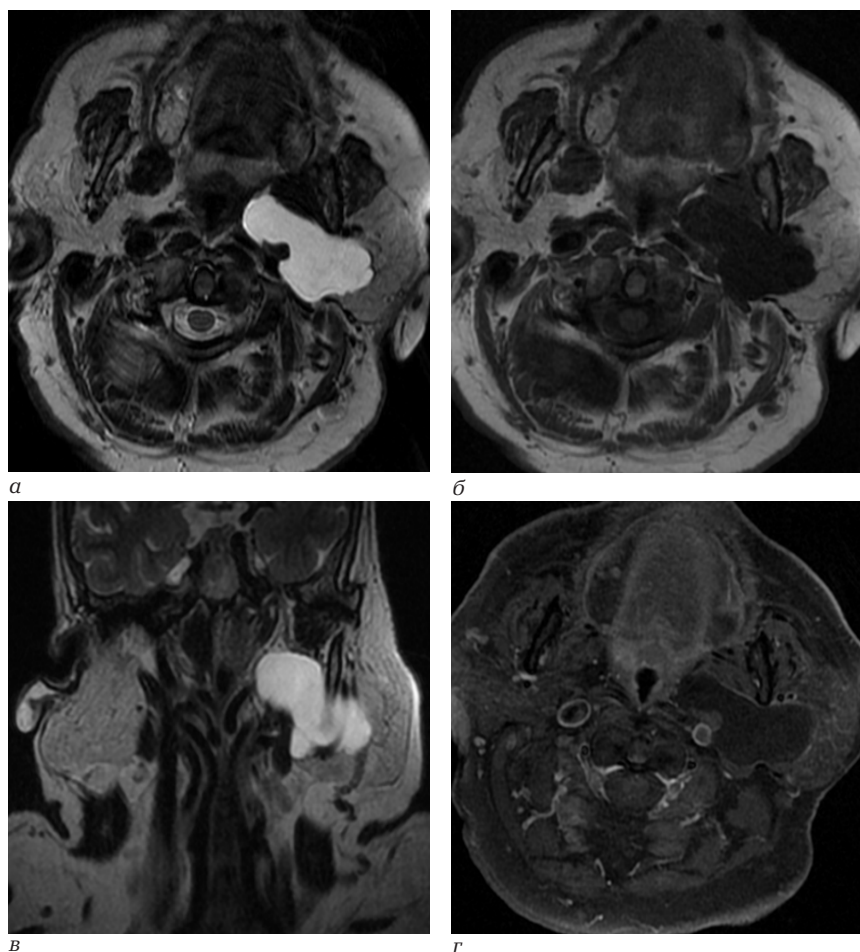


Рис. 9. Пациентка М., 65 лет. Магнитно-резонансная томография: а – аксиальная плоскость T2 ВИ; б – аксиальная плоскость T1 ВИ; в – корональная плоскость T2 ВИ; г – аксиальная плоскость T1 ВИ с контрастным усилением
 Fig. 9. Patient M., 65 years old. Magnetic resonance imaging: а – axial plane T2 VI; б – axial plane T1 VI; в – coronal plane T2 VI; г – axial plane T1 VI with contrast enhancement

(гиперинтенсивной по T2 ВИ, в том числе при выполнении жироподавления и гипоинтенсивной по T1 ВИ), не накапливающее парамагнитный контрастный препарат после его внутривенного введения. Данное образование тотально замещает структуру глоточного отростка, при этом ткань глоточного отростка не прослеживается. Медиальный контур образования интимно прилежит к левым отделам носоглотки, полностью замещая левое парафарингеальное пространство.

Выполнено оперативное вмешательство: удаление кисты околоушной слюнной железы.

Гистологическое исследование: киста околоушной слюнной железы.

В группу пациентов со злокачественными новообразованиями, распространяющимися из других пространств шеи (группа 4), включены 4 пациента.

Клинический пример 5. Пациентка П., 47 лет, отмечает жалобы на кровотечение из образования в полости рта, ограничение открывания рта, болезненность при открывании, которые впервые появились в августе 2022 г. В октябре 2022 г. обратилась к стоматологу по месту жительства, после первичного осмотра была направлена на консуль-

тацию к челюстно-лицевому хирургу. Самостоятельно обратилась в клинику челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

При осмотре: лицо симметричное, кожа физиологической окраски, открывание рта ограничено до 1 см, болезненно. В крыловидно-челюстной складке слева определяется участок изъязвления размерами до 1×2 см, с выраженной инфильтрацией у основания, частично покрытый сгустками крови. В области мягкого неба справа имеется дефект слизистой на фоне инфильтрации тканей, размерами до 3×4 см, с частичным обнажением мышц мягкого неба.

При магнитно-резонансной томографии визуализируется новообразование мягкого неба с увеличением размеров язычка (uvula) и утолщением боковых отделов мягкого неба, распространяющееся на боковые стенки ротоглотки, имеющее неправильную форму, неровные контуры и неоднородную структуру (преимущественно изоинтенсивную по T1 и T2 ВИ), диффузно неоднородно накапливающее парамагнитный контрастный препарат после его внутривенного введения. Отмечается распространение опухолевого

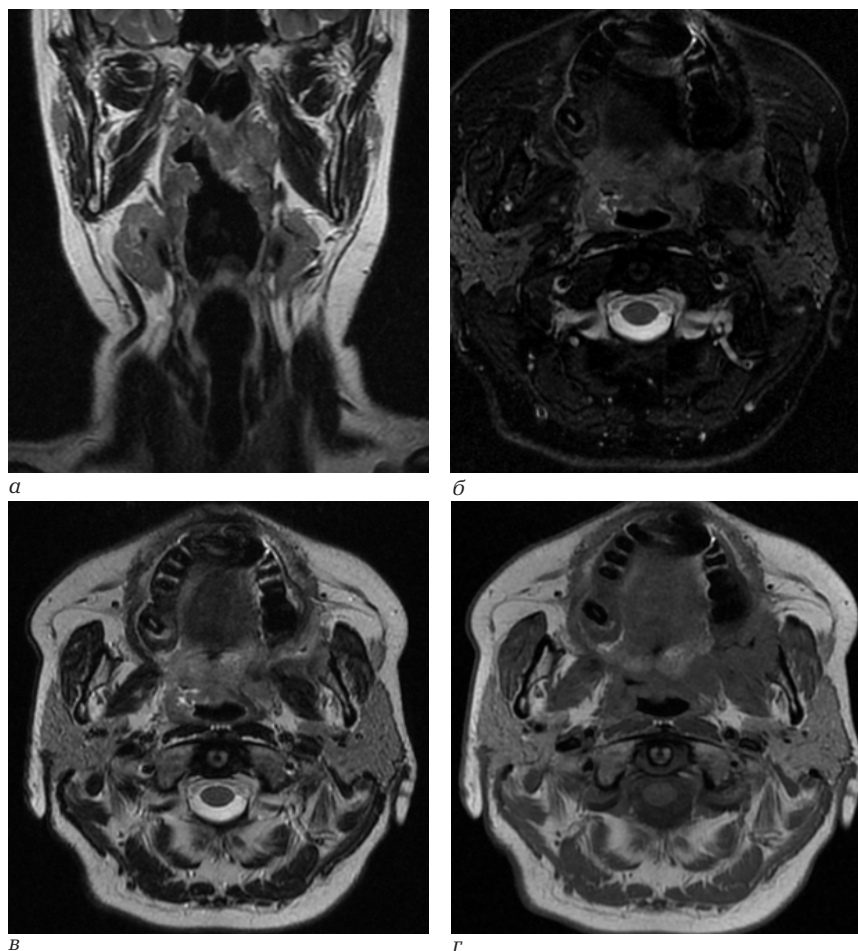


Рис. 10. Пациентка П., 47 лет. Магнитно-резонансная томография: а – корональная плоскость T2 ВИ; б – аксиальная плоскость T2 ВИ с использованием жироподавления; в – аксиальная плоскость T2 ВИ; г – аксиальная плоскость T1 ВИ

Fig. 10. Patient P., 47 years old. Magnetic resonance imaging: а – coronal plane T2 VI; б – axial plane T2 VI using fat suppression; в – axial plane T2 VI; г – axial plane T1 VI

процесса в парафарингеальное пространство слева, на слизистую оболочку полости рта слева, ветвь нижней челюсти слева (с формированием интраоссального компонента образования и опухолевой деструкцией ветви нижней челюсти слева) и на пространство мышц-жевателей слева. Образование интимно прилежит к *m.pterygoideus medialis sinistra* (медиальная крыловидная мышца слева), с возможными признаками неопластической инвазии. *M.constrictor pharynges superior* (верхний констриктор глотки) прослеживается фрагментарно, без отчетливых МР-признаков инвазии. *M.tensor veli palatini* (мышца, поднимающая мягкое небо): справа – не прослеживается (с МР-признаками диффузной неопластической инвазии), слева – прослеживается фрагментарно.

Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак с ороговением G2 (8071/3 – плоскоклеточный рак в соответствии с гистологической классификацией опухолей слюнной железы, 2017).

В группу пациентов с рецидивами новообразований околоушной слюнной железы, располагающимися в парафарингеальном пространстве (5 группа), были включены 4 пациента: 3 пациен-

та с многофокусными рецидивами плеоморфной аденомы и 1 пациент с рецидивом ацинозно-клеточной карциномы.

Клинический пример 6. Пациентка Б., 69 лет. Из анамнеза: в феврале 2014 г. пациентке была произведена субтотальная резекция околоушной слюнной железы слева, со слов пациентки, по результатам гистологического исследования – плеоморфная аденома. В течение последних нескольких лет отмечает появление уплотнения в околоушно-жевательной области слева, умеренно болезненное при пальпации.

При выполнении ультразвукового исследования определялось образование левой околоушной слюнной железы (рецидив аденомы околоушной слюнной железы? лимфаденит?). Рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии.

При магнитно-резонансной томографии, на фоне послеоперационных изменений, в проекции парафарингеального пространства слева визуализируется многофокусное образование, диффузно накапливающее парамагнитный контрастный препарат после его внутривенного введения (с учетом

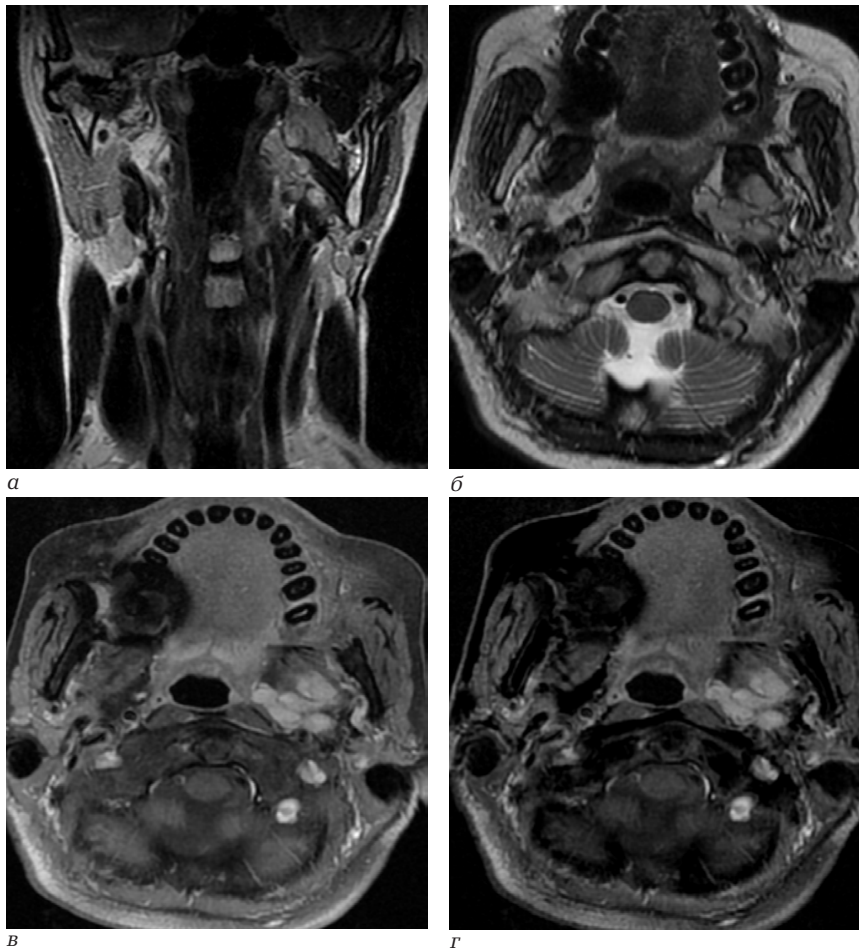


Рис. 11. Пациентка Б., 69 лет. Магнитно-резонансная томография: *а* – корональная плоскость T2 ВИ; *б* – аксиальная плоскость T2 ВИ; *в* – аксиальная плоскость T1 ВИ с контрастным усилением; *г* – аксиальная плоскость T1 ВИ с контрастным усилением (методика субтракции – вычитания изображений)

Fig. 11. Patient B., 69 years old. Magnetic resonance imaging: *a* – coronal plane T2 VI; *б* – axial plane T2 VI; *в* – axial plane T1 VI with contrast enhancement; *г* – axial plane T1 VI with contrast enhancement (image subtraction – subtraction technique)

анамнеза – наиболее вероятно многофокусный рецидив новообразования).

Выполнено оперативное вмешательство – субтотальная резекция левой околоушной слюнной железы.

Гистологически – мультицентрический (многоузловой) тип рецидива плеоморфной аденомы преимущественно солидного типа строения с нечетко выраженной инкапсуляцией. Дополнительно выполнено иммуногистохимическое исследование – мультифокальный рецидив плеоморфной аденомы.

Таким образом, магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать структуры парафарингеального пространства и рядом расположенные пространства, достоверно дифференцировать местоположение образований (располагается в парафарингеальном пространстве или в структуре рядом расположенных пространств или распространяется из других пространств шеи) и предположить гистологическую структуру образований на дооперационном этапе, что позволит разработать план оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Магнитно-резонансная томография является современным методом лучевой диагностики, позволяющим визуализировать патологические изменения в проекции парафарингеального пространства.

2. Магнитно-резонансная томография позволяет отчетливо дифференцировать анатомические структуры и патологические изменения в парафарингеальном пространстве.

3. Магнитно-резонансная томография позволяет на дооперационном этапе дифференцировать кистозные структуры, доброкачественные и злокачественные образования.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно

необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осипян Е. О., Мудунов А. М. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в оценке местной распространенности опухолей полости рта и ротоглотки как основной фактор выбора тактики лечения (обзор литературы) // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 4. – С. 53–62.
2. Jiang C., Wang W., Chen S., Liu Y. Management of Parapharyngeal Space Tumors: Clinical Experience with a Large Sample and Review of the Literature // Current Oncology. – 2023. – Vol. 30. – P. 1020–1031. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010078>.
3. Компьютерная томография шеи: дифференциальная диагностика неорганных образований. – М.: Издательский дом Видар М, 2005. – 124 с., ил.
4. Машкова Т. А., Степанов И. В., Мальцев А. Б. и др. Оториноларингологические симптомы опухолей глоточного отростка околоушной слюной железы (клинический случай с обзором литературы) // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 6. – С. 61–66.
5. Подвязников С. О. Неэпителиальные опухоли головы и шеи // Опухоли головы и шеи. – 2011. – Т. 1. – С. 6–14.
6. Вырупаев С. В. Тактика врача при парафарингеальных опухолях // Вестник оториноларингологии. – 2005. – Т. 4. – С. 33–34.
7. Сулейманов А. М., Убайдуллаев М. Б., Агайдарова Г. М. Редкий случай парафарингеальной опухоли околоушной слюнной железы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 6. – С. 117–119.
8. Светицкий П. В., Енгибарян М. А., Гусарева М. А., Донская А. К. Плеоморфные аденомы глоточного отростка околоушной слюнной железы // Голова и шея. – 2014. – Т. 3. – С. 25–29.
9. Anmolsingh R., Stobbs N., Izzat M. et al. An Unusual Presentation of a Primary Parapharyngeal Space Warthins Tumour // Journal of Surgery: Open Access. – 2017. – Vol. 3, № 2. – P. 1–3. <http://dx.doi.org/10.16966/2470-0991.146>.
10. Singhal P., Mehta R., Agrawal S. et al. Parapharyngeal Space Tumours - Surgical Approach and Role of Tumour Markers // International Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. – 2014. – Vol. 3. – P. 42–45.
11. Mala K. G., Kumar A., Patil R. K., Haravi R. M. Mammoth Parapharyngeal Space Tumor - A Case Report // International Journal of Science and Healthcare Research. – 2025. – Vol. 10, № 1. – P. 54–56.
12. Ferrari M., Schreiber A., Mattavelli D. et al. Surgical anatomy of the parapharyngeal space: A multiperspective, quantification-based study // Head and Neck. – 2018. – Vol. 1. – P. 1–14.
13. Асланова Э. Ч., Дробышев А. Ю., Мудунов А. М. Особенности выбора хирургических доступов в лечении больных с распространенными опухолями околоушной слюнной железы парафарингеальной локализации // Стоматология для всех. – 2013. – Т. 2. – С. 14–17.
14. López F., Suárez C., Vander Poorten V. et al. Contemporary management of primary parapharyngeal space tumors // Head & Neck. – 2018. – Vol. 1–14. <http://doi.org/10.1002/hed.25439>.

15. Асланова Э. Ч., Дробышев А. Ю., Мудунов А. М. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей околоушной слюнной железы парафарингеальной локализации // Российский онкологический журнал. – 2013. – Т. 4. – С. 12–16.

16. Шкарубо А. Н., Гизатуллин Ш. Х., Чернов В. Е. и др. Трансоральное удаление гигантской липомы парафарингеального пространства с распространением на позвонки С1–С4 // Нейрохирургия. – 2020. – Т. 22, № 2. – P. 67–71. <http://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-2-67-71>.

REFERENCES

1. Osipyany E. O., Mudunov A. M. Computer and magnetic resonance imaging in assessing the local prevalence of tumors of the oral cavity and oropharynx as the main factor in choosing treatment tactics (literature review) // Head and Neck Tumors. 2017;4:53–62. (In Russ.).
2. Jiang C., Wang W., Chen S., Liu Y. Management of Parapharyngeal Space Tumors: Clinical Experience with a Large Sample and Review of the Literature // Current Oncology. 2023;30:1020–1031. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010078>.
3. Computed tomography of the neck: differential diagnostics of non-organ formations. M.: Vidar M Publishing House, 2005. 124 p., ill. (In Russ.).
4. Mashkova T. A., Stepanov I. V., Maltsev A. B. et al. Otorhinolaryngological symptoms of tumors of the pharyngeal process of the parotid salivary gland (a clinical case with a literature review) // Bulletin of Otolaryngology. 2022;87(6):61–66. (In Russ.).
5. Podvyaznikov S. O. Nonepithelial tumors of the head and neck // Tumors of the head and neck. 2011;1:6–14. (In Russ.).
6. Vyrupeyev S. V. Physician's tactics for parapharyngeal tumors // Bulletin of otolaryngology. 2005;4:33–34. (In Russ.).
7. Suleimanov A. M., Ubaydullaev M. B., Agaydarova G. M. A rare case of parapharyngeal tumor of the parotid salivary gland // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020;15(6):117–119. (In Russ.).
8. Svetitsky P. V., Engibaryan M. A., Gusareva M. A., Donskaya A. K. Pleomorphic adenomas of the pharyngeal process of the parotid salivary gland // Head and neck. 2014;3:25–29. (In Russ.).
9. Anmolsingh R., Stobbs N., Izzat M. et al. An Unusual Presentation of a Primary Parapharyngeal Space Warthins Tumour // Journal of Surgery: Open Access. 2017;3(2):1–3. <http://dx.doi.org/10.16966/2470-0991.146>.
10. Singhal P., Mehta R., Agrawal S. et al. Parapharyngeal Space Tumours - Surgical Approach and Role of Tumour Markers // International Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. 2014;3:42–45.
11. Mala K. G., Kumar A., Patil R. K., Haravi R. M. Mammoth Parapharyngeal Space Tumor - A Case Report // International Journal of Science and Healthcare Research. 2025;10(1):54–56.
12. Ferrari M., Schreiber A., Mattavelli D. et al. Surgical anatomy of the parapharyngeal space: A multiperspective, quantification-based study // Head and Neck. 2018;1:1–14.
13. Aslanova E. Ch., Drobyshev A. Yu., Mudunov A. M. Features of the choice of surgical approaches in the treatment of patients with widespread tumors of the parotid salivary gland of parapharyngeal localization // Dentistry for everyone. 2013;2:14–17. (In Russ.).
14. López F., Suárez C., Vander Poorten V. et al. Contemporary management of primary parapharyngeal space tumors // Head & Neck. 2018;1–14. <http://doi.org/10.1002/hed.25439>.

15. Aslanova E. Ch., Drobyshev A. Yu., Mudunov A. M. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of tumors of the parotid salivary gland of parapharyngeal localization // Russian journal of oncology. 2013;4:12–16. (In Russ.).

16. Shkarubo A. N., Gizatullin Sh. Kh., Chernov V. E., et al. Transoral removal of a giant lipoma of the parapharyngeal space with extension to the C1–C4 vertebrae // Neurosurgery. 2020;22(2):67–71. (In Russ.). <http://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-2-67-71>.

Информация об авторах

Бубнова Евгения Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Вишнева Наталия Васильевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Зубарева Анна Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Лукина Ольга Васильевна**, доктор медицинских наук, доцент, и. о. зав. кафедрой рентгенологии и радиационной медицины, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, руководитель Научно-клинического центра лучевой диагностики и лучевой терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors

Bubnova Evgeniya V., Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine with Radiology and Radiology Unit, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Vishneva Natalia V.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Zubareva Anna A.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Otorhinolaryngology with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Lukina Olga V.**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Acting Head of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Head of the Scientific and Clinical Center for Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).



© Коллектив авторов, 2025
УДК 612.57:543.645:532.591
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-64-70>

О. В. Острейко^{1*}, Н. Н. Петрищев¹, Т. Г. Гришачева¹, В. П. Минаев², С. Г. Чефу¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² ООО «ВПГ Лазеруан»

141190, Россия, Московская обл., Фрязино, пл. имени академика Б. А. Введенского, д. 3, стр. 5

ОБОСНОВАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДВУХ ДЛИН ВОЛН (1,5 И 0,97 МКМ) ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ

Поступила в редакцию 17.11.2024 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Введение. В лазерной методике LITT (Laser Interstitial Thermotherapy) используется излучение одной длины волны либо 0,98 мкм, либо 1,06 мкм, спектрально находящихся рядом. По спектру поглощения эти излучения относятся преимущественно к гемоглобинпоглощаемым и схожи по взаимодействию с биологической тканью.

Цель — определить возможности использования в лазерной гипертермии опухолей волн, отличающихся по хромофорам.

Методы и материалы. Проведено исследование эффективности воздействия разных длин волн, как в варианте последовательного, так и одномоментного облучения фантома суррогата живой ткани (СЖТ) и белковой модели гемоглобинпоглощаемым и водопоглощаемым излучением. Использовано оптоволокно с торцевым концом и радиарным типом наконечника.

Результаты. Водопоглощаемые излучения с длинами волн 1,56 мкм и 1,94 мкм позволили быстро достигать объемной коагуляции яичного белка. Напротив, излучение 0,97 мкм плохо коагулировало яичный белок при схожих мощностях излучения ввиду отсутствия в белке гемоглобина. В СЖТ, содержащем гемоглобин, объем коагулята зависел от длины используемой волны, концентрации гемоглобина и типа наконечника оптоволокна. Наибольший объем коагулированного фантома СЖТ достигался применением излучения 1,56 мкм с радиарным концом оптоволокна. Использование одномоментной комбинации двух излучений 0,98 мкм и 1,56 мкм при стандартных параметрах мощности в режиме коагуляции представляется нецелесообразным ввиду более агрессивного взаимодействия на примере СЖТ.

Выводы. Оптимальным режимом облучения при выполнении интерстициальной лазерной гипертермии опухоли представляется последовательное использование вначале водопоглощаемой, а затем гемоглобинпоглощаемой длин волн.

Ключевые слова: лазерная гипертермия, лечение глиом, коагуляция опухоли, циторедуктивная операция

Для цитирования: Острейко О. В., Петрищев Н. Н., Гришачева Т. Г., Минаев В. П., Чефу С. Г. Обоснование последовательности использования двух длин волн (1,5 и 0,97 мкм) при интерстициальной гипертермии биологических объектов. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(2):64–70. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-64-70>.

* Автор для связи: Олег Викентьевич Острейко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: oleg.v.ostreiko@mail.ru.

Oleg V. Ostreiko^{1*}, Nikolay N. Petrishchev¹, Tatyana G. Grishacheva¹, Vladimir P. Minaev², Svetlana G. Chefu¹

¹ Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² VPG Laserone

3, build. 5, Academician B. A. Vvedensky Square, Fryazino, Moscow region, Russia, 141190

JUSTIFICATION OF THE SEQUENCE OF USING TWO WAVELENGTHS (1.5 AND 0.97 MICRONS) IN INTERSTITIAL HYPERTHERMIA OF BIOLOGICAL OBJECTS

Received 17.11.2024; accepted 02.06.2025

Summary

Introduction. The LITT (Laser Interstitial Thermotherapy) laser technique uses radiation of the same wavelength, either 0.98 microns or 1.06 microns, spectrally located nearby. According to the absorption spectrum, these radiations are predominantly hemoglobin absorbing and are similar in interaction with biological tissue.

The objective was to determine the possibilities of using waves differing in chromophores in laser hyperthermia of tumors.

Methods and materials. We conducted the study on the effectiveness of exposure to different wavelengths, both in the variant of sequential and simultaneous irradiation of the phantom of the surrogate of living tissue (SLT) and the protein model of hemoglobin with absorbable and water-absorbable radiation. An optical fiber with a butt end and a radial tip type was used.

Results. Water-absorbing radiation with wavelengths of 1.56 microns and 1.94 microns made it possible to quickly achieve volumetric coagulation of egg white. On the contrary, radiation of 0.97 microns poorly coagulated egg white at similar radiation powers, due to the absence of hemoglobin in the egg. In the SLT containing hemoglobin, the volume of coagulate depended on the wavelength used, the concentration of hemoglobin and the type of fiber tip. The largest volume of coagulated SLT phantom was achieved by using 1.56 microns radiation with the radial end of the optical fiber. The use of a simultaneous combination of two radiations of 0.98 microns and 1.56 microns at standard power parameters in the coagulation mode seems impractical due to the more aggressive interaction on the example of SLT.

Conclusions. The optimal mode of irradiation when performing interstitial laser hyperthermia of a tumor is the consistent use of initially water absorbing and then hemoglobin absorbing wavelengths.

Keywords: laser hyperthermia, glioma treatment, tumor coagulation, cytoreductive surgery

For citation: Ostreiko O. V., Petrishchev N. N., Grishacheva T. G., Minaev V. P., Chetu S. G. Justification of the sequence of using two wavelengths (1.5 and 0.97 microns) in interstitial hyperthermia of biological objects. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):64–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-64-70>.

* **Corresponding author:** Oleg V. Ostreiko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: oleg.v.ostreiko@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Малоинвазивные хирургические методики являются трендом в онкологии, позволяя наряду с удалением опухолевой ткани сохранять качество жизни больных. Использование различных циторедуктивных методов способствует реализации персонализированного лечения. Лазерная интерстициальная гипертермия внутримозговых опухолей относится к одной из малочисленных циторедуктивных методик в нейроонкологии [1, 2]. Наряду с эффективностью циторедуктивного воздействия важное значение имеют вопросы безопасности операции и прогнозирования объема гипертермии опухолевой ткани. Интерстициальное лазерное облучение опухоли, выполняемое стереотаксически через фрезевое отверстие, должно нести минимальный риск клинически значимой геморрагии в облучаемой опухолевой ткани. Целью представленной работы было оценить эффекты взаимодействия лазерного излучения с разными длинами волн инфракрасного спектра с биообъектами. Наше внимание было направлено как на волны, используемые традиционно для интерстициальной гипертермии внутримозговых опухолей 0,98 мкм, так и на волны большей длины волны 1,56 мкм, 1,97 мкм. Выбор длин волн преимущественно обусловлен различиями в молекулах хромофорах у выбранных излучений, так и доступностью хирургических лазерных аппаратов. Поскольку для интерстициальной гипертермии биологических тканей эффект обусловлен не только характеристиками излучения, как мощность, время экспозиции, но и взаимодействием лазерного света с водой и гемоглобином [3]. Данная работа призвана расширить понимание о возможностях в моделировании нагрева биологической ткани.

Методика ЛПТ начала разрабатываться с 1983 г. и была доработана в современном виде компаниями NeuroBlate и Visualase для хирургии внутримозговых опухолей. Для ЛПТ применялись лазерные излучения, различающиеся поглощением в воде и

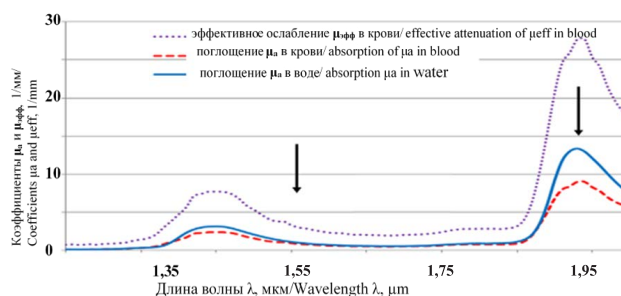


Рис. 1. Поглощение μ_a и эффективное ослабление $\mu_{\text{эфф}}$ в крови, а также поглощение μ_a в воде для $\lambda = 1,25 - 2,0$ мкм
Fig. 1. Absorption μ_a and effective attenuation $\mu_{\text{эфф}}$ in blood, as well as absorption μ_a in water for $\lambda = 1.25 - 2.0$ μm

гемоглобине [4, 5]. Так, исходно использовались излучения с длинами волн 0,81, 0,98 и 1,06 мкм, позднее для коагуляции опухоли стало использоваться излучение с длиной волны 1,47 мкм [6]. В работе [7] было проведено моделирование для излучений с длиной волны 1,56 и 1,68 мкм, которые поглощаются водой сильнее, чем гемоглобином (рис. 1) [4, 5].

Одним из путей улучшения моделирования фототерапии опухолей является разработка методик с наночастицами, которые усиливают рассеивание лазерного излучения [8]. В нашей работе представлено исследование, в котором моделирование лазерной гипертермии основано на выборе длины волны. С целью определения оптимальных для ЛПТ внутримозговых опухолей параметров излучения в настоящей работе рассмотрены результаты моделирования лазерного нагрева биообъектов с использованием излучений с длинами волн 0,97 мкм, 1,56 мкм и 1,94 мкм, а также их комбинаций.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Нами использованы лазерные аппараты семейства ЛСП – «ИРЭ-Полюс»: двухволновые с излучением длин волн 0,97 мкм, 1,56 мкм и одноволновый с длиной волны 1,94 мкм (рис. 2). Излучение длиной волны 0,97 мкм рассматривалось как преимущественно гемоглобинпоглощаемое, тогда



Рис. 2. Двухволновый 0,97 мкм и 1,56 мкм хирургический лазерный аппарат ЛСП – «ИРЭ-Полус»

Fig. 2. Two-wavelength 0.97 microns and 1.56 microns surgical laser device LSP – «IRE-Polus»



Рис. 3. Оптоволоконно для подведения лазерного излучения к объекту

Fig. 3. Optical fiber for bringing laser radiation to the object

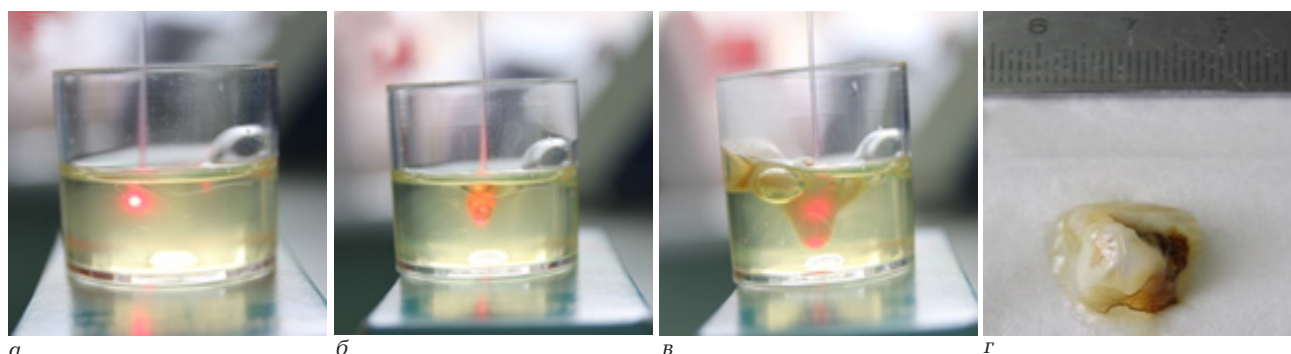


Рис. 4. Облучение яичного белка излучением 0,97 мкм с торцевым выводом излучения: а – 2 Вт, 180 секунд; б – 10 Вт, 40 секунд; в – 10 Вт, 60 секунд; г – округлый коагулят яичного белка диаметром 18 мм в результате облучения 970 нм мощностью 10 Вт, экспозицией 60 секунд)

Fig. 4. Irradiation of egg white with 0.97 μm radiation with end-on radiation output: а – 2 W, 180 sec; б – 10 W, 40 sec; в – 10 W, 60 sec; г – rounded egg white coagulate with a diameter of 18 mm as a result of irradiation with 970 nm power of 10 W, exposure of 60 sec)

как два последних как преимущественно водопоглощаемые.

Первым этапом нами были проведены эксперименты на модели с яичным белком. Белок свежего куриного яйца помещали в пластиковый контейнер и погружали световолокно в центр белка. Результат взаимодействия белка с лазерным излучением оценивали по размерам коагулята белка при выбранных нами показателях лазерного света. Мощность и экспозиция облучения использованы в режимах, которые применяются при выполнении разработанной методики малоинвазивной интерстициальной лазерной гипертермии глиальных опухолей: мощность 2 Вт, экспозиция 60 секунд, диаметр волокна 600 мкм (рис. 3).

Второе исследование осуществлено на биофантоме суррогата живой ткани (СЖТ) по А. И. Неворотину (1996) в модификации О. В. Плоткиной. Оно было проведено для оценки взаимодействия разных длин волн с СЖТ, содержащим как воду, белок, так и гемоглобин [9, 10]. Ингредиенты СЖТ: белок куриного яйца – 100 мл; глицерин (GlacopChemie, Германия) – 15,5 мл; стабилизированная кровь (использовали кровь крыс Вистар, стабилизатор – цитрат натрия 3,2%) – 4,8 мл; эктеола целлюлоза – (Reanal, Венгрия) 31,5 г. Для приготовления биофантома все компоненты тщательно перемешивали и полученную пасту плотно

укладывали в прозрачный пластиковый контейнер. При исследовании фантом толщиной 2 см укладывали между предметными стеклами и фиксировали стекла между собой. В нашем эксперименте были использованы фантомы с двумя концентрациями крови – 3% и 9% (таблица). Свойства фантома в приобретении монолитности, уплотнения, изменении цвета в зоне коагуляции, позволяли выделять коагулированный фрагмент из неизмененного фантома [11] (рис. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Излучения с длинами волн 1,56 мкм и 1,94 мкм, лучше взаимодействующие с водой, позволили достигать коагуляции яичного белка размерами 4,5 мм и 5,5 мм при приемлемой мощности в 2 Вт за 60 секунд облучения. При этом взаимодействие с водой сильнее выражено у излучения 1,94 мкм (рис. 1).

Зона коагуляции зависела не только от длины волны, но и от условий вывода излучения. Исследование с яичным белком проведено как с торцевым выводом излучения из световода, так и с радиальным. В основном опыте при всех длинах волн использовалась мощность излучения 2 Вт с экспозицией 60 секунд, при недостаточном биологическом эффекте в данном эксперименте увеличивали как экспозицию облучения, так и его

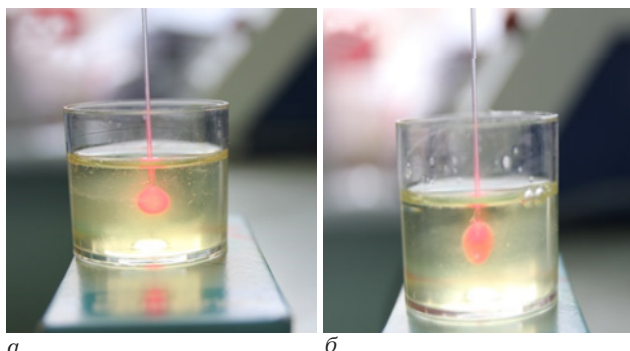


Рис. 5. Коагулят яичного белка 4,5 мм в результате облучения излучением с длиной волны 1,56 мкм, мощностью 2 Вт и экспозицией 60 секунд (а); коагулят 5,5 мм в результате облучения излучением с длиной волны 1,94 мкм, мощностью 2 Вт и экспозицией 60 секунд (б)

Fig. 5. 4,5 mm egg white coagulate as a result of irradiation with radiation with a wavelength of 1.56 μm , a power of 2 W and an exposure of 60 sec (a); 5,5 mm coagulate as a result of irradiation with radiation with a wavelength of 1.94 μm , a power of 2 W and an exposure of 60 sec (b)

мощность. Облучение излучением с длиной волны 0,97 мкм при мощности 2 Вт демонстрировало очень слабую коагуляцию яичного белка при экспозиции, достигающей до 180 секунд (рис. 4, а). Тогда как при увеличении мощности излучения до 10 Вт размеры коагуляции быстро увеличивались (рис. 4, б, в). Уже через 60 секунд размер коагулята достиг 18 мм (рис. 4, г). Однако мощность излучения 0,97 мкм 10 Вт демонстрировала избыточно агрессивное взаимодействие с яичным белком, сопровождаясь хорошо слышимыми щелчками, образованием пузырей вокруг коагулята и отчетливой его карбонизацией (рис. 4, г).

Облучение яичного белка водопоглощаемыми излучениями с длинами волн 1,56 мкм и 1,94 мкм с экспозицией 60 секунд и мощностью 2 Вт создавало коагуляты с большими размерами, чем при облучении 0,97 мкм — 4,5 мм и 5,5 мм соответственно (рис. 5). Так, было продемонстрировано, что водопоглощаемое излучение с большей длиной волны эффективнее достигает коагуляции яичного белка (таблица).

В эксперименте с суррогатом живой ткани (СЖТ) при базовых параметрах мощности и экспозиции излучения, при разных длинах волн зона коагуляции составила 4,5 — 8,0 мм. Интересно, что при сочетанном воздействии на СЖТ одновременно двух волн излучения 0,97 мкм и 1,56 мкм наблюдалось усиление реакции взаимодействия с СЖТ. Отмечалось появление дыма, большей выраженности наблюдалась карбонизация фантома. Таких эффектов мы не наблюдали при облучении фантома СЖТ одной длиной волны, вплоть до мощности в 6 Вт. Более агрессивное взаимодействие с СЖТ не зависело от условий вывода излучения. Мы предполагаем, что данный эффект обусловлен синергией двух волн, поскольку излучение 0,97 мкм активно поглощается гемоглобином, а

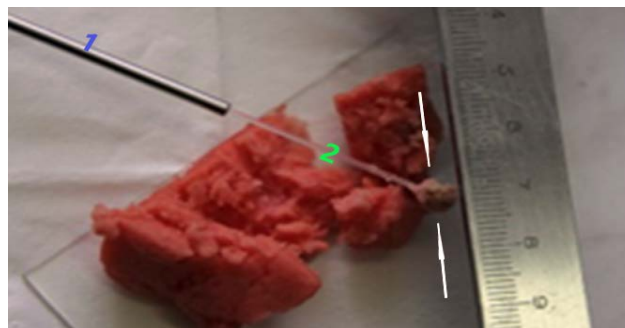


Рис. 6. Суррогат живой ткани на предметном стекле после лазерного облучения. Стрелками показан коагулированный плотный монолитный фрагмент фантома, фиксированный к торцу оптоволоконна: 1 — направляющая для оптоволоконна; 2 — оптоволоконно

Fig. 6. Surrogate of living tissue on a glass slide after laser irradiation. Arrows indicate a coagulated dense monolithic fragment of the phantom, fixed to the end of the optical fiber: 1 — guide for the optical fiber; 2 — optical fiber

излучение 1,56 мкм сильнее поглощается водой. Одновременное активное взаимодействие комбинации двух излучений усилило эффект за счет выраженного одновременного поглощения излучения двумя хромофорами, что сопровождалось большим выделением тепла.

В нашем исследовании была зависимость размера коагулята СЖТ от концентрации крови в СЖТ. Так, при 3 % содержании крови в СЖТ размер коагулята для водопоглощаемых длин волн был по 7 мм, а для гемоглобинпоглощаемой длины волны 5 мм. Увеличение концентрации гемоглобина в СЖТ до 9 % уменьшило размер коагулята для водопоглощаемых волн до 5,0 — 5,5 мм (таблица). Тогда как для гемоглобинпоглощаемой волны размер коагулята претерпел минимальные изменения. Недостаточное число экспериментов не позволяет нам говорить о достоверности разницы размеров коагулятов в зависимости от концентрации крови (гемоглобина). Наблюдаемая разница в эффектах на СЖТ в зависимости от концентрации гемоглобина требует дальнейших экспериментов с большим числом наблюдений.

Выбор типа наконечника также оказывал влияние на размер коагулята фантома и лазерного излучения. Так, радиальный вывод излучения имел преимущества в размерах коагулята как яичного белка, так и СЖТ (таблица).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на литературных данных, проведенных нами исследованиях на животных моделях и собственном клиническом опыте [12 — 14], в данной работе при всех длинах волн мы использовали мощность излучения 2 Вт с экспозицией 60 секунд. Исследование еще раз показало разницу в эффектах гемоглобинпоглощаемого излучения и водопоглощаемого. Так, коагуляция яичного белка, который не содержит гемоглобин, была слабо выраженной

Зависимость размера коагулята яичного белка от показателей лазерного излучения и типа кончика оптоволокну
Dependence of egg white coagulate size on laser radiation parameters and fiber optic tip type

№ п/п	Длина волны, мкм	Мощность, Вт	Экспозиция, сек	Тип вывода излучения	Размер коагулята, мм
<i>Яичный белок</i>					
1	0,97	2	180	Торцевой	3
2	0,97	10	40	Торцевой	7,5
3	0,97	10	60	Торцевой	18
4	1,56	2	60	Торцевой	4,5
5	1,94	2	60	Торцевой	6,5
6	0,97	6	60	Радиальный	–
7	1,56	6	60	Радиальный	8
8	1,56	4	60	Радиальный	5
9	1,56	2	60	Радиальный	4
10	0,97±1,56	1+1	60	Радиальный	7,5
<i>Суррогат живой ткани 3 %</i>					
11	0,97	2	60	Торцевой	4,5
12	1,56	2	60	Торцевой	5
13	1,94	2	60	Торцевой	6
14	0,97 + 1,56	1 + 1	60	Торцевой	6,5 дым
15	0,97	2	60	Радиальный	5
16	1,56	2	60	Радиальный	7
17	1,94	2	60	Радиальный	7
18	0,97±1,56	1 + 1	60	Радиальный	10 дым
<i>Суррогат живой ткани 9 %</i>					
19	0,97	2	60	Радиальный	4,5
20	1,56	2	60	Радиальный	5,5
21	1,94	2	60	Радиальный	5
22	0,97±1,56	1 + 1	60	Радиальный	9 дым

при облучении длиной волны 0,97 мкм. И только увеличение мощности до 10 Вт приводило к появлению отчетливого коагулята. Однако, как показали ранее проведенные нами эксперименты на животных, такая мощность не подходит для практического применения [15]. Взаимодействуя преимущественно с водой как во внеклеточном матриксе, в клетках, так и в сосудах, излучение 1,56 мкм обладает потенциалом более плавного нагрева ткани в сравнении с 1,94 мкм за счет разницы в поглощении в воде (рис. 1). Поскольку мозг преимущественно состоит из воды [16], то лазерная энергия в водопоглощаемом диапазоне позволяет прогревать биологическую ткань более диффузно, что имеет практическое значение.

В нашем исследовании излучение 1,56 мкм с радиальным типом наконечника продемонстрировало больший объем коагулята, что можно объяснить большей площадью выходящего излучения, чем при торцевом наконечнике. Такой подход может иметь клинические преимущества.

Используемые в эксперименте биологические объекты имеют существенные отличия от мозговой ткани, в них отсутствует микроциркуляция. Но при этом в представленных биологических объектах имелись отличия по содержанию воды и гемоглобина, являющихся главными молекулами хромофорами. Именно эти две молекулы определяют характер взаимодействия инфракрасных лазеров с биологическими тканями в зависимости от выбранной длины волны. Полученные данные коррелируют с ранее проведенным исследованием на биофантоме с более тщательно подобранными молекулярными соотношениями по отношению к мозгу: белок/вода/гемоглобин/липиды [17].

ВЫВОДЫ

Водопоглощаемая длина волны 1,56 мкм продемонстрировала на биологических объектах в нашем исследовании более мягкий прогрев и больший по размерам коагулят. С практической точки зрения волна 1,56 мкм представляется опти-

мальной в качестве первого этапа облучения для интерстициальной гипертермии. А для лучшего гемостаза и селективного прогрева участков опухолевой ткани, имеющей большее кровоснабжение, использовать вторым этапом гемоглобинпоглощающее излучение 0,97 мкм. Наши проведенные морфологические и микроскопические исследования (пока не опубликованные) на перевиваемых экстракраниальных глиомах, сделанные в разные сроки после облучения, подтверждают наши предположения. В настоящее время мы не встретили в литературе последовательного использования комбинации волн с разными хромофорами для интерстициальной гипертермии опухолей и планируем продолжить данное исследование.

Вариантом достижения большей тотальности гипертермии опухоли может быть использование оптоволокна с радиальным выводом излучения. Такой подход потребует дополнительного исследования, поскольку потребует коррекции плотности лазерной энергии и оценки результатов на животных моделях.

Использование одновременного одномоментного облучения комбинацией двух излучений 0,97 мкм и 1,56 мкм в используемых режимах по результатам данного исследования представляется нецелесообразным ввиду более агрессивного нагрева опухолевой ткани, сопровождающегося вапоризацией и карбонизацией.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Михайловой Н. В., Новак В. Д., Симкиной Д. В. за участие в выполнении исследования.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to Mikhailova N. V., Novak V. D., Simkina D. V. for participation in the study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen C., Lee I., Tatsui C. et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and

spine: a brief review // J Neurooncol. – 2021. – Vol. 151, № 3. – P. 429–442. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03652-z>.

2. Alkazemi M., Lo Y. T., Hussein H. et al. Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Primary and Metastatic Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis // World Neurosurg. – 2023. – Vol. 171. – P. e654–e671. PMID: 36549438. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.12.079>.

3. Bown S. G. Phototherapy in tumors // World J Surg. – 1983. – Vol. 7. – P. 700–709. <https://doi.org/10.1007/bf01655209>.

4. Friebel M., Helfmann J., Netz U. J., Meinke M. C. Influence of oxygen saturation on the optical scattering properties of human red blood cells in the spectral range 250 to 2000 nm // Journal of Biomedical Optics. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 034001. <https://doi.org/10.1117/1.3127200>.

5. Марченко А. А., Минаев В. П., Смирнов И. В., Шевелкина Е. Д. Оценка оптических свойств крови в диапазоне длин волн излучения 1,3 - 2,0 мкм // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23, вып. 2. – С. 44–51. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2019-23-2-44-51>.

6. Розуменко В. Д. Нейронавигационная технология виртуального 3D планирования и интраоперационного сопровождения лазерной термодеструкции внутримозговых опухолей полушарий большого мозга // Украинский нейрохирургический журнал. – 2015. – № 3. – С. 43–49.

7. Коваленко А. А., Минаев В. П. О возможности использования излучения волоконных лазеров с длинами волн 1,56 и 1,68 мкм для интерстициальной термотерапии патологических новообразований // Радиооптика. МГТУ им. Н. Э. Баумана. Электрон. журн. – 2015. – № 05. – С. 101–114. <https://doi.org/10.7463/rdopt.0515.0798995>.

8. Casanova-Carvajal O., Zeinoun M., Urbano-Bojorge A. L. et al. The Use of Silica Microparticles to Improve the Efficiency of Optical Hyperthermia (OH) // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5091. <https://doi.org/10.3390/ijms22105091>.

9. Неворотин А. И., Жлоба А. А., Ильясов И. К. Суррогат живой ткани для тестирования хирургических лазеров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – Т. 122, № 11. – С. 597–600.

10. Красников А. Г., Плужников М. С., Неворотин А. И., Плоткина О. В. Полупроводниковый лазер «Актус-15»: выявление оптимальных параметров с использованием фантома ткани // Сборник научных трудов «Актуальные проблемы лазерной медицины», под ред. Н. Н. Петрищева. – 2006. – С. 299–306.

11. Астахов Ю. С., Акопов Е. Л., Иванов А. А. и др. Разработка и экспериментальное испытание двухволновой лазерной установки для фотокоагуляции тканей глаза // Офтальмологические ведомости. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 10–15. <https://doi.org/10.17816/OV2013210-15>.

12. Острейко О. В., Можяев С. В., Шевцов М. А., Поживил А. С. Экспериментальное исследование интерстициальной термодеструкции мозга лазерным излучением инфракрасного спектра, как малоинвазивного способа стереотаксического разрушения мишени // Ученые записки. – 2012. – № 4. – С. 77–80.

13. Острейко О. В., Чербилло В. Ю., Холявин А. И. и др. Малоинвазивная лазерная гипертермия в комплексном лечении локального продолженного роста глиобластом (пилотное исследование) // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 88–96. https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_3_88.

14. Рябова М. А., Улунов М. Ю., Шумилова Н. А. и др. Сравнение режущих и коагуляционных свойств волоконных лазеров с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм с полупроводниковым лазером 0,98 мкм // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 56–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-56-62>.

15. Острейко О. В., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г. и др. Теплофизическое моделирование и результаты экспе-

риментального исследования лазерной гипертермии глиом // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 97–102. https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_3_97.

16. Ko S. B., Choi H. A., Parikh G. et al. Real time estimation of brain water content in comatose patients // *Ann Neurol.* – 2012. – Vol. 72, № 3. – P. 344–50. <https://doi.org/10.1002/ana.23619>.

17. Острейко О. В., Галкин М. А., Папаян Г. В. и др. Применение биофантомов для оценки термических эффектов лазерного излучения с длинами волн 970 нм и 1560 нм при разных режимах воздействия // *Biomedical Photonics.* – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 12–22. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2022-11-2-12-22>.

REFERENCES

1. Chen C., Lee I., Tatsui C. et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review // *J Neurooncol.* 2021;151(3):429–442. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03652-z>.

2. Alkazemi M., Lo Y. T., Hussein H. et al. Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Primary and Metastatic Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis // *World Neurosurg.* 2023;171:e654–e671. PMID: 36549438. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.12.079>.

3. Bown S. G. Phototherapy in tumors // *World J Surg.* 1983;7:700–709. <https://doi.org/10.1007/bf01655209>.

4. Friebel M., Helfmann J., Netz U. J., Meinke M. C. Influence of oxygen saturation on the optical scattering properties of human red blood cells in the spectral range 250 to 2000 nm // *Journal of Biomedical Optics.* 2009;14(3):034001. <https://doi.org/10.1117/1.3127200>.

5. Marchenko A. A., Minaev V. P., Smirnov I. V., Shevelkina E. D. Evaluation of optical properties of blood in the radiation wavelength range of 1.3 - 2.0 μm // *Laser Medicine.* 2019;23(2):44–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2019-23-2-44-51>.

6. Rozumenko V. D. Neuronavigation technology of virtual 3D planning and intraoperative support of laser thermal destruction of intracerebral tumors of the cerebral hemispheres // *Ukrainian neurosurgical journal.* 2015;(3):43–49. (In Russ.).

7. Kovalenko A. A., Minaev V. P. On the possibility of using fiber laser radiation with wavelengths of 1.56 and 1.68 μm for interstitial thermotherapy of pathological neoplasms // *Radiooptics. Bauman Moscow State Technical University. Electronic journal.* 2015;(05):101–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.7463/rdopt.0515.0798995>.

8. Casanova-Carvajal O., Zeinoun M., Urbano-Bojorge A. L. et al. The Use of Silica Microparticles to Improve the Efficiency of Optical Hyperthermia (OH) // *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(10):5091. <https://doi.org/10.3390/ijms22105091>.

9. Nevorotin A. I., Zhloba A. A., Ilyasov I. K. Surrogate of living tissue for testing surgical lasers // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1996;122(11):597–600. (In Russ.).

10. Krasnikov A. G., Pluzhnikov M. S., Nevorotin A. I., Plotkina O. V. Semiconductor laser “Aktus-15”: identification of optimal parameters using a tissue phantom // *Collection of scientific papers “Current problems of laser medicine”, eds by N. N. Petrishchev.* 2006:299–306. (In Russ.).

11. Astakhov Yu. S., Akopov E. L., Ivanov A. A., et al. Development and experimental testing of a two-wave laser system for photocoagulation of eye tissues // *Oftalmologicheskie vedomosti.* 2013;6(2):10–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV2013210-15>.

12. Ostreyko O. V., Mozhaev S. V., Shevtsov M. A., Pozhivil A. S. Experimental study of interstitial thermal destruction of the brain by laser radiation of the infrared spectrum as a minimally invasive method of stereotactic destruction of the target // *Scientific notes.* 2012;(4):77–80. (In Russ.).

13. Ostreyko O. V., Cherebillo V. Yu., Kholyavin A. I. et al. Minimally invasive laser hyperthermia in the complex treatment of local continued growth of glioblastomas (pilot study) // *Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov.* 2023;15(3):88–96. (In Russ.). https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_3_88.

14. Ryabova M. A., Ulupov M. Yu., Shumilova N. A. et al. Comparison of cutting and coagulation properties of fiber lasers with a wavelength of 1.56 and 1.94 μm with a 0.98 μm semiconductor laser // *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(4):56–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-56-62>.

15. Ostreyko O. V., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G. et al. Thermophysical modeling and results of an experimental study of laser hyperthermia of gliomas // *Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov.* 2023;15(3):97–102. (In Russ.). https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_3_97.

16. Ko S. B., Choi H. A., Parikh G. et al. Real time estimation of brain water content in comatose patients // *Ann Neurol.* – 2012. – Vol. 72, № 3. – P. 344–50. <https://doi.org/10.1002/ana.23619>.

17. Ostreyko O. V., Galkin M. A., Papayan G. V. et al. Application of biophantoms to assess the thermal effects of laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm under different exposure modes // *Biomedical Photonics.* 2022;11(2):12–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2022-11-2-12-22>.

Информация об авторах

Острейко Олег Викентьевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8365-3266; **Петрищев Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4760-2394; **Гришачева Татьяна Георгиевна**, кандидат биологических наук, директор центра лазерной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9515-914X; **Минаев Владимир Павлович**, главный научный сотрудник, ВПГ Лазеруан (г. Фрязино, Россия), ORCID: 0000-0001-9165-3039; **Чефу Светлана Григорьевна**, кандидат биологических наук, зав. экспериментальной лабораторией центра лазерной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9249-660X.

Information about authors

Ostreyko Oleg V., Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8365-3266; **Petrishchev Nikolay N.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4760-2394; **Grishacheva Tatyana G.**, Cand. of Sci. (Biol.), Director of the Center for Laser Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9515-914X; **Minaev Vladimir P.**, Chief Research Fellow, VPG Laserone (Fryazino, Russia), ORCID: 0000-0001-9165-3039; **Chefu Svetlana G.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Experimental Laboratory of the Center for Laser Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9249-660X.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.15-089.843 : 616.831.55-002.151
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-71-84>

А. Ю. Полушин*, М. А. Кучер, Я. Б. Скиба, М. Д. Владовская

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ В КЛИНИКЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЛЯ ГЕМАТОЛОГОВ, НЕВРОЛОГОВ, ДИЕТОЛОГОВ

Поступила в редакцию 02.03.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — сложный метод, характеризующийся высокодозным лекарственным воздействием, длительным периодом панцитопении и применения иммуносупрессоров, что может быть причиной нежелательных токсических осложнений, в том числе с вовлечением нервной системы. Наиболее частыми осложнениями с поражением нервной системы в онкогематологии являются токсические реакции, инфекционные, цереброваскулярные заболевания, дисметаболические состояния. Среди дефицитных состояний, как правило, в результате дефицита тиамин на фоне нарушенного аппетита и синдрома желудочно-кишечной токсичности, можно ожидать развития энцефалопатии Вернике (ЭВ).

Цель — детализация факторов риска возникновения ЭВ в онкогематологии и повышение настороженности среди врачей различных специальностей относительно вероятности развития данного осложнения при проведении цитостатической, иммунной терапии и ТГСК.

Методы и материалы. В рамках ретро- и проспективного исследования проанализирована трансплантационная активность НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2018 по 2024 гг. За исследуемый период выполнена 2081 ТГСК, среди которых выявлено 5 случаев ЭВ.

Результаты. Представлены факторы риска ЭВ в исследуемой группе пациентов. Собраны данные по дифференциальной диагностике ЭВ с другими заболеваниями, характерными для посттрансплантационного периода алло-ТГСК. Проанализированы данные литературы применительно к частоте выявления, клиническим, нейровизуализационным, морфологическим особенностям ЭВ в группе пациентов, подвергающимся ТГСК. Даны рекомендации по реализации нутриционной терапии в онкогематологическом центре, а также по экстренной терапии тиаминовой недостаточности.

Заключение. В структуре онкогематологических центров, особенно специализирующихся на выполнении ТГСК, оптимальным шагом является создание междисциплинарной службы — лабораторной, гематологической, неврологической, нутрициологической, — ориентированной на нюансы специфических осложнений при противоопухолевом лечении.

Ключевые слова: энцефалопатия Вернике, тиаминовая недостаточность, тиамин, витамин В1, аллогенная трансплантация костного мозга, осложнения трансплантации, дефицитные состояния

Для цитирования: Полушин А. Ю., Кучер М. А., Скиба Я. Б., Владовская М. Д. Энцефалопатия Вернике в клинике трансплантации костного мозга: диагностические и терапевтические аспекты для гематологов, неврологов, диетологов. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(2):71–84. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-71-84>.

* **Автор для связи:** Алексей Юрьевич Полушин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

Alexey Yu. Polushin*, Maxim A. Kucher, Yaroslav B. Skiba, Maria D. Vladovskaya

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

WERNICKE ENCEPHALOPATHY IN THE BONE MARROW TRANSPLANTATION CLINIC: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS FOR HEMATOLOGISTS, NEUROLOGISTS, NUTRITIONISTS

Received 02.03.2025; accepted 02.06.2025

Summary

Introduction. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a complex method characterized by high-dose chemotherapy exposure, a long period of pancytopenia and the use of immunosuppressants, which can cause undesirable

complications, including those involving the nervous system. The most common complications with damage to the nervous system in oncohematology are toxic reactions, infectious, cerebrovascular diseases, and dysmetabolic conditions. Among deficiency states, as a result of thiamine deficiency against the background of impaired appetite and gastrointestinal toxicity syndrome, the development of Wernicke encephalopathy (WE) can be expected.

The objective was to detail risk factors for WE in oncohematology and to increase alertness among physicians of various specialties regarding the likelihood of developing this complication during cytostatic, immune therapy and HSCT.

Methods and materials. In the framework of the retro- and prospective study, the transplantation activity of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation from 2018 to 2024 was analyzed. During the study period, 2081 HSCT were performed, among which 5 cases of WE were identified.

Results. The risk factors for WE in the study group of patients are presented. Data on the differential diagnosis of WE with other diseases characteristic of the post-transplant period of allo-HSCT are collected. Literature data on the detection rate, clinical, neuroimaging, morphological features of WE in the group of patients undergoing HSCT were analyzed. Recommendations were given for the implementation of nutritional therapy in the oncohematology center, as well as for emergency therapy of thiamine deficiency.

Conclusion. In the structure of oncohematological centers, especially those specializing in the implementation of HSCT, the optimal step is the creation of an interdisciplinary service – laboratory, hematological, neurological, nutritional – focused on the nuances of specific complications during antitumor treatment.

Keywords: Wernicke encephalopathy, thiamine deficiency, thiamine, vitamin B1, allogeneic bone marrow transplantation, transplant complications, deficiency states

For citation: Polushin A. Yu., Kucher M. A., Skiba Ya. B., Vladovskaya M. D. Wernicke encephalopathy in the bone marrow transplantation clinic: diagnostic and therapeutic aspects for hematologists, neurologists, nutritionists. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):71 – 84. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-71-84>.

* **Corresponding author:** Alexey Yu. Polushin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — сложный метод лечения заболеваний системы крови, эмбриональных опухолей, врожденных и приобретенных заболеваний кроветворения, врожденных дефектов иммунитета, некоторых болезней накопления и аутоиммунных заболеваний.

Метод состоит из подготовительной терапии, так называемого режима кондиционирования, которая направлена на эрадикацию опухолевого клона, собственного, как правило, дефектного кроветворения, а также на иммуноабляцию с целью уменьшения риска отторжения трансплантата. После режима кондиционирования выполняется трансфузия предварительно заготовленного аутологичного или аллогенного трансплантата. В течение 2–4 недель после трансфузии происходит восстановление кроветворения за счет гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), входящих в состав трансплантата.

Таким образом, ТГСК характеризуется высокодозным лекарственным воздействием, длительным периодом панцитопении (2–4 недели) и применения иммуносупрессоров, что может быть причиной нежелательных инфекционных, иммунных, геморрагических и токсических осложнений, в том числе с вовлечением нервной системы.

Эпидемиология неврологических осложнений в онкогематологии изучена недостаточно. По некоторым данным, при аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) их частота сильно варьирует в пределах 3–69% [1–5]. Вероятность развития, тяжесть и разнообразие неврологической патологии во многом зависят от степени и длительности миелосупрессии, иммуносупрессии, наличия реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), от конституциональ-

ных и анамнестических характеристик как донора, так и реципиента, влияющих на процесс иммунной реконституции после ТГСК [6–12].

Наиболее частыми осложнениями с поражением нервной системы в онкогематологии являются токсические реакции на специфическую терапию, инфекционные заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС), болевые феномены, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, цереброваскулярные, аутоиммунные, дисметаболические состояния и ряд других [1, 13–22].

Среди дефицитных состояний, как правило, в результате дефицита тиамин (витамин В₁) на фоне нарушенного аппетита и синдрома желудочно-кишечной токсичности, можно ожидать развития энцефалопатии Вернике (ЭВ) — жизнеугрожающего состояния, сопровождающегося отеком ствола головного мозга с развитием общемозговых и/или очаговых симптомов [23].

В контексте особенностей лечения онкогематологических заболеваний и физиологии метаболизма тиамин в организме важно коротко отметить наиболее существенные факты, актуальные для специалистов разного медицинского профиля:

- тиамин гидрохлорид, влияет на проведение нервного возбуждения в синапсах, имеет ганглиоблокирующий и курареподобный эффекты;

- тиамин — это водорастворимый витамин, который не синтезируется в организме, в биологически активной форме представлен преимущественно в мясе, легко усваивается из пищи, но быстро разрушается при pH > 8,0;

- депонирование тиамин: 90% активной формы приходится на эритроциты и лейкоциты, 40% содержится в мышцах и внутренних органах (сердце, почки, печень, головной мозг);

Таблица 1

Характеристика пациентов с энцефалопатией Вернике

Table 1

Characteristics of patients with Wernicke encephalopathy

№	Возраст	Диагноз	ИМТ	Вид ТГСК	РК	Приживление	Профилактика РТПХ
1	30	ОМЛ	38,1	н/р 9/10	МАК / Flu + Bu12	Д+19	Су, Тх, Sir, ММФ
2	16	ОЛЛ	18,6	Гапло	РИК / Treo + Flu + Thio	Д+19	R, Тос, Аба, TCR αβ деплеция
3	16	ОЛЛ	20,7	Гапло	МАК / Flu + Bu12	Д+25	Су, Тх, Sir
4	39	ОЛЛ	16,0	н/р 10/10	РИК / Flu + Bu	Д+20	–
5	44	ХМЛ	28,0	н/р 10/10	РИК / Flu + Bu	Д+35	Су, Тх, ММФ

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МАК – миелоаблативный режим кондиционирования; РИК – режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; Flu – флударабин; Bu – бусульфан; Су – циклофосфамид; Тх – такролимус; Sir – сиролимус; ММФ – микофенолатамофетил; Treo – треосульфан; Thio – тиотепа; гапло – гаплоидентичная родственная ТГСК; н/р – неродственная ТГСК; РК – режим кондиционирования; R – ритуксимаб, Тос – тоцилизумаб, Аба – абатацепт.

– всасывание тиамина происходит в верхних отделах тощей кишки, в меньшей степени в 12-перстной и подвздошной кишке;

– цепочка метаболизма тиамина: пища → тощая кишка → системный кровоток → транспорт свободной формы (тиаминмонофосфат) альбумином → фосфорилирование в печени → синтез активной формы (тиаминпирофосфат (ТПФ));

– дефицит тиамина развивается быстро – уже через 2 недели после прекращения поступления – из-за ограниченного запаса, короткого периода полураспада и активного использования в обменных реакциях [24].

Вышеуказанные особенности находят отражение в сроках развития и клинической картине ЭВ, которая в классическом представлении проявляется триадой симптомов:

– изменения психического статуса (апатия, дезориентация, нарушение кратковременной памяти, акалькулия) в 82 % случаев;

– атаксии – расстройства координации движений (астазия, абазия) в 23 % случаев;

– глазодвигательных нарушений (офтальмоплегия, страбизм, нистагм, птоз, парез зрения) в 29 % случаев.

Однако анализ современной литературы, в особенности посвященной применению современной радикальной терапии, свидетельствует, что представленная триада выявляется не более чем в трети случаев. В основном проявления моносимптомны или клиническая картина стерта в принципе, и выявление данного заболевания может иметь определенные сложности [25–33]. Дополнительным классическим признаком является «малиновый язык», что может быть важным клиническим признаком для раннего выявления ятрогенной ЭВ.

Частота развития ЭВ в общей популяции составляет 0,6–2 %, при алкогольной зависимости – 80 %, после бариатрических операций – 8 %

[25, 34–37]. В посттрансплантационном периоде на фоне соматических проявлений цитопении и РТПХ правильная диагностика вдвойне затруднена. На это косвенно указывает тот факт, что в онкогематологии представлены только единичные клинические наблюдения ЭВ [25].

По некоторым данным, в общей популяции у 20 % пациентов синдром разрешается бесследно [38]. Однако в отсутствии своевременной терапии ЭВ характеризуется высоким риском летального исхода – до 20 %. При более благоприятном стечении обстоятельств в 80 % случаев синдром завершается формированием стойкого неврологического дефицита (когнитивные нарушения, Корсаковский психоз), что практически нивелирует смысл применения радикального лечения основного онкогематологического заболевания [29, 31].

Принимая во внимание вышеуказанные факты, целью настоящей публикации, представляющей собой комбинацию обзора современной литературы и собственных клинических наблюдений, является детализация факторов риска возникновения ЭВ в онкогематологии и повышение настороженности среди врачей различных специальностей относительно вероятности развития данного осложнения при проведении цитостатической, иммунной терапии и ТГСК.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В рамках ретро- и проспективного исследования нами проанализирована трансплантационная активность НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2018 по 2024 гг. За исследуемый период выполнена 2081 ТГСК, среди которых выявлено 5 случаев ЭВ, что составляет 0,24 % от общего количества пролеченных пациентов (табл. 1).

У всех пациентов проводилась дифференциальная диагностика с нейролейкозом – экстрамедулярным поражением ЦНС, имеющим наиболее

Таблица 2

Клинико-нейровизуализационная картина энцефалопатии Вернике у выявленных пациентов

Table 2

Clinical and neuroimaging picture of Wernicke encephalopathy in identified patients

№	Появление симптомов	Симптомы неврологического дефицита	Магнитно-резонансная томография, T1-ВИ
1	Д + 47	Нарушение кратковременной памяти, лабильность настроения, общая слабость, нарушение координации	Симметричное поражение таламусов, мамиллярных телец, пластинки четверохолмия
2	Д + 712	Нарушение речи, общая слабость	Поражение вещества головного мозга вокруг III желудочка, накопление контраста в области сосочковых тел
3	Д + 51	Головная боль, слабость, рвота, головокружение, диплопия, выпадение полей зрения, угнетение сознания	Признаки симметричного поражения медиальных отделов таламуса и задних отделов пластинки четверохолмия
4	Д + 48	Тремор рук, спутанность сознания, головная боль, головокружение	Признаки поражения таламусов, гипоталамуса, четверохолмной пластинки, околосреднего серого вещества и в передних отделах червя мозжечка
5	Д + 133	Тремор век	Симметричное поражение таламусов, мамиллярных телец, пластинки четверохолмия. Умеренно выраженная наружная гидроцефалия

Примечание: Д — день после внутривенной трансфузии гемопоэтических стволовых клеток, которая является точкой отсчета для посттрансплантационного наблюдения.

схожую неврологическую симптоматику с ЭВ, и который был исключен, равно как и другие поражения ЦНС, связанные с этапом цитопении.

Важно отметить, что степень выраженности и симптомы ЭВ могут определяться сопутствующими заболеваниями и осложнениями лечения. Неврологический дефицит, а также сопутствующие патологические процессы обследованных пациентов представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

МР-оценка в динамике по разным причинам не выполнялась у пациентов № 4 и № 5. У пациентов № 1 и № 2 в динамике МР-сигнал от скомпрометированных отделов головного мозга не изменен (норма). У третьего пациента сохранялись локальные участки повышения МР-сигнала в значительно меньшей степени в околосреднем сером веществе и в субкортикальных отделах правой лобной доли.

Лимитирующим аспектом данного ретроспективного наблюдения является техническая невозможность выполнить исследование уровня тиамина, дефицит которого был заподозрен на основании клинической картины, неадекватного уровня алиментации на протяжении длительного времени, специфической МР-картины и купирования симптомов после начала терапии тиамином. Данный практический подход не противоречит и находит отражение в рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN): «если есть комбинация факторов: нахождение в палате интенсивной терапии + угнетение сознания = вводи тиамин» [39] *ex juvantibus*. Во всех других случаях следует придерживаться рекомендаций по расчетным дозам, представленным ниже.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Неселективное действие цитостатических средств, а также применение современной иммуносупрессивной терапии может приводить к различному спектру осложнений, в том числе к дисметаболическим энцефалопатиям. Среди наиболее частых в гематологии состояний из этой категории, потенциально влияющих на нервную систему, можно выделить гипогликемическую, гипергаммонийемическую, гипоксическую, печеночную, уремическую энцефалопатии, некетогенную гипергликемию, гипонатриемия и последствия быстрой ее компенсации, синдром осмотической демиелинизации. Некоторые авторы к поражениям ЦНС дисметаболического генеза относят синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (PRES) [40].

У пациентов в раннем посттрансплантационном периоде ЭВ может быть обусловлена снижением поступления, избыточным потреблением и нарушением всасывания тиамина:

- на фоне осложнений, таких как мукозит (повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта химиотерапевтическими средствами, нарушающими процессы регенерации эпителия, функционирование, способность противостоять инфекционным агентам), эметический синдром тяжелой степени тяжести, энтеропатия смешанного генеза (инфекционная, антибиотик-ассоциированная), РТПХ кишечника, печени;

- при синдроме полиорганной недостаточности;

- в случае применения ряда лекарственных препаратов:

Таблица 3

Сопутствующие патологические процессы и исход у пациентов с энцефалопатией Вернике

Table 3

Concomitant pathological processes and outcome in patients with Wernicke encephalopathy

№	РТПХ	Осложнения до Д+100	Исход к моменту написания статьи
1	Острая РТПХ кожи 2 ст.	Тромбоз внутренней яремной вены, острое повреждение почек (ТМА и уремическая энцефалопатия исключены)	Жив (дата последнего контакта 08.10.2019 г., Д+549), неврологической дисфункции не отмечено
2	Хроническая РТПХ кишечника 4 ст., кожи 1 ст., глаз 1 ст.	Мукозит, сепсис	Жив (дата последнего контакта 30.05.2024 г., Д+1675), неврологической дисфункции не отмечено, персистирует гипотрофия на фоне хронической гипорексии
3	Острая и хроническая РТПХ кишечника 4 ст., печени 2 ст., кожи 2 ст.	БЭН, токсическая энцефалопатия, вторичная артериальная гипертензия, генерализованные судороги, геморрагический цистит, энцефалит вирусный (ЭВВ), сепсис, реактивация ЦМВ	Неврологической дисфункции не отмечено. Летальный исход 05.05.2016 г., Д+247 – ведущая причина рецидив, проводилась паллиативная терапия
4	Нет	Энцефалопатия, мукозит, геморрагический цистит, реактивация ЦМВ	Неврологической дисфункции не отмечено. Летальный исход 23.03.2017 г., Д+182 – ведущая причина рецидив
5	Нет	Тромботическая микроангиопатия, вирусный энцефалит с последующим нарушением алиментации	Жива (дата последнего контакта 13.09.2021 г., Д+1902), неврологической дисфункции не отмечено. На Д+966 (20.02.2019 г.) после перенесенной инфекции COVID-19 впервые предъявлены жалобы на головокружение и рассеянность внимания, которые персистировали до 2021 г.

Примечание: РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; БЭН – белково-энергетическая недостаточность; ЭВВ – вирус Эпштейна-Барр; ЦМВ – цитомегаловирус; ТМА – тромботическая микроангиопатия.

Таблица 4

Лабораторные параметры пациентов с энцефалопатией Вернике (результаты вирусологического и биохимического исследования крови)

Table 4

Laboratory parameters of patients with Wernicke encephalopathy (results of virological and biochemical blood tests)

№	Нейро-инфекция	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	pH	Лактат, ммоль/л	Гемоглобин, г/л	Общий белок, г/л	Билирубин, ммоль/л	Глюкоза венозная, ммоль/л	C-реактивный белок, мг/л	ЛДГ, ед/л
1	Нет	3,8	132,4	7,41	3,8	100	69	8,6	6,91	13,57	306
2	Нет	3,1	135,8	7,32	2,5	88	44	107,8	7,06	12,82	348
3	ВЭВ	2,98	136,2	–	–	103	59,6	8,6	10,93	3,1	391,1
4	ВЭВ	4,41	124,6	7,37	1,9	69	47,5	6,7	4,93	16	–
5	Нет	4,29	135,7	7,42	2	74	70,2	12	5,77	19,7	419,5

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; креатинин, АСТ, АЛТ, мочевины фибриноген – в норме.

– снижение уровня тиамин – на фоне длительной терапии ингибиторами кальциневрина (такролимус), противосудорожными средствами (фенитоин и фенобарбитал);

– увеличение экскреции тиамин – при применении диуретиков, особенно петлевых;

– изменение метаболизма тиамин – при использовании бусульфана, метронидазола, сульфаниламидов и других антибиотиков;

– угнетение тиаминзависимых ферментов – при применении некоторых цитостатических агентов. Например, метотрексат в составе триплета при

эндолумбальном введении является причиной нарушения метаболизма витаминов группы В, являясь плацдармом для фуникулярного миелоза [41]);

– нарушение всасывания при наличии фоновых патологических процессов, таких как целиакия, болезнь Крона;

– усиление выведения тиамин, которое характерно на фоне гипергликемии;

– развитие дефицита тиамин в результате несбалансированного парентерального питания.

Среди вероятных причин ЭВ, помимо ограничения поступления витамина В₁ на транспланта-

Таблица 5

Факторы риска энцефалопатии Вернике в представленных случаях

Table 5

Risk factors for Wernicke encephalopathy in the presented cases

№	Фактор	Вероятная причина
1	Ожирение	Исходный дефицит витаминов
	Такролимус	Дефицит магния
	Острое повреждение почек	Метаболические нарушения
2	Хроническая РТПХ слизистых, кишечника	Избыточная потеря и нарушение ассимиляции нутриентов, мальабсорбция тиамина
	Астенизация (ИМТ 18,6)	Потенциально ограниченные депо тиамина
	Гипопротеинемия	Нарушение транспорта активной формы тиамина
3	Острая РТПХ кожи, кишечника, печени	Избыточная потеря и нарушение ассимиляции нутриентов, мальабсорбция тиамина, сниженный синтез тиаминпирофосфата
4	Мукозит	Несбалансированное питание
	Астенизация (ИМТ 16,0)	Потенциально ограниченные депо тиамина
	Гипопротеинемия	Нарушение транспорта активной формы тиамина
	Анемия	Ограниченные депо активной формы тиамина
5	Такролимус	Дефицит магния
	ТМА	Возможный дефицит витаминов В ₁₂ и В ₉

ционном этапе может быть употребление преимущественно углеводной пищи или парентеральное введение глюкозы на фоне критического дефицита тиамин. В данном случае причиной развития осложнения является то, что нагрузка углеводами при нарушении нормальных путей их утилизации ускоряет развитие патологических процессов в головном мозге, в особенности в сером веществе, отличающемся высоким уровнем окислительного метаболизма. Таким образом, ЭВ может развиваться при любых условиях, вызывающих недоедание или синдром мальабсорбции, приводящих к дефициту тиамин [29 – 32, 36, 38, 42 – 48].

Дополнительным неблагоприятным фоном при ТГСК является необходимость обеспечить кормление пациентов с помощью низкомикробной диеты, основанной на низком содержании колониеобразующих единиц бактерий (<500 КОЕ/гр продукта) за счет промышленных методов стерилизации и термической обработки пищи, для профилактики инфекционных осложнений [49]. Однако из-за отсутствия четких указаний в реальной клинической практике список запрещенных продуктов и блюд значительно расширен и варьирует в зависимости от настроек противоинфекционной настороженности того или иного медицинского учреждения, выполняющего ТГСК, что формирует скудный несбалансированный рацион и риск развития дефицита эссенциальных витаминов, макро- и микро-нутриентов.

В дальнейшем по мере накопления данных об отсутствии преимуществ, а в ряде случаев и негативном эффекте таких ограничений, приходит по-

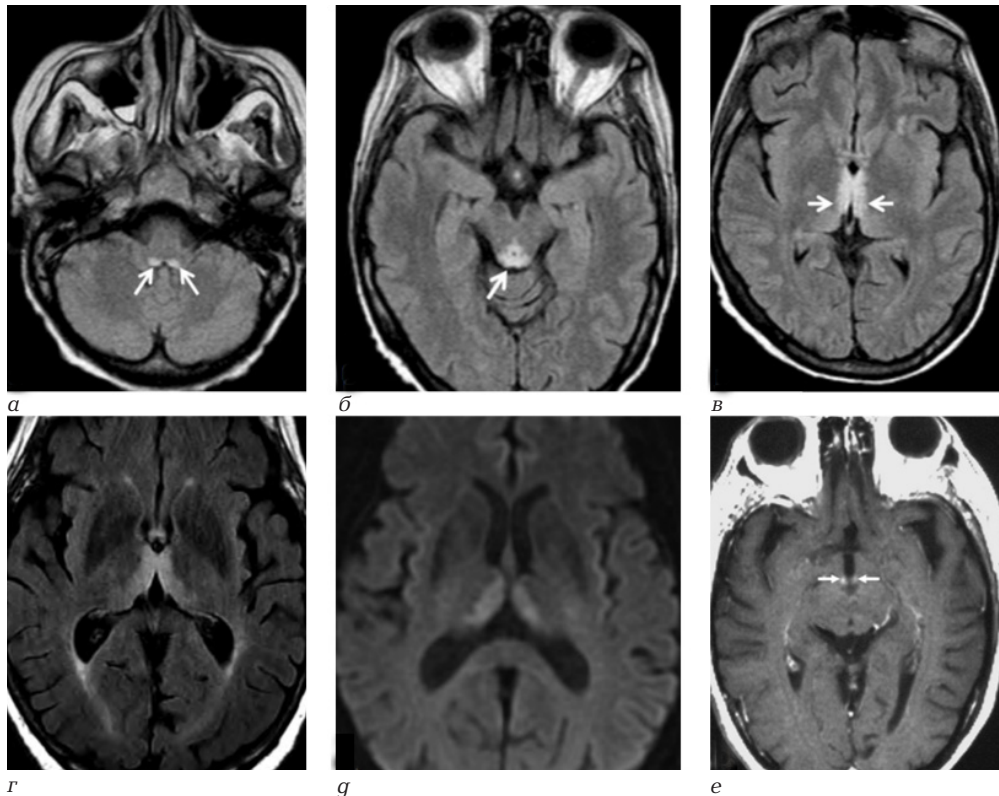
нимание о необходимости либерализации запретов, что находит отражение в начале применения модифицированной диеты [50], а в последнее время так называемой «безопасной диеты» (food safety-based diet), при которой в основе — не исключение продуктов, а инфекционная безопасность на этапе приготовления, хранения, транспортировки и употребления пищи [51].

Возможные причины развития ЭВ в рассматриваемых клинических случаях представлены в табл. 5.

Представленные случаи ЭВ возникли на фоне трансплантации аллогенных ГСК, что лишний раз подтверждает факт того, что для пациентов аутологичной ТГСК данное осложнение не характерно.

Сроки возникновения ЭВ в онкогематологии не описаны, однако ее логично ожидать в структуре ранних посттрансплантационных осложнений, таких как эметический синдром, мукозит, РТПХ. Также нельзя исключать связь с гемодинамическими факторами: по опыту неврологической службы НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой наиболее часто потребность в консультировании возникает на Д + 14 – 21, когда у пациентов отмечается снижение артериального давления, что может быть как проявлением гиподинамии, так и дисметаболических проявлений, в том числе дефицита тиамин, приводящего к периферической вазодилатации, сердечной недостаточности и косвенному влиянию на симпатическую нервную систему [52, 53].

Лабораторные данные, кроме дефицита тиамин, в основном неспецифичны. Однако до появления симптомов ЭВ у всех пациентов обнаружи-



Картина МРТ при неалкогольной (а, б, в) и алкогольной (г, д, е) энцефалопатии Вернике. Гиперинтенсивный сигнал: а – в области вестибулярных ядер (T1-режим, [57]); б – в покрышке среднего мозга и периакведуктальном сером веществе (T1-ВИ, [57]); в – в медиальном таламусе и перивентрикулярной области третьего желудочка (T1-ВИ, [57]); г – в обоих медиальных таламусах (T1-ВИ, [58]); д – в медиальных таламусах (ограничение распространения сигнала) (DWI, [58]); е – накопление контраста в мамиллярных телах (T1-ВИ, [57])

MRI picture in non-alcoholic (a, б, в) and alcoholic (г, д, е) Wernicke encephalopathy. Hyperintensive signal: a – in the area of the vestibular nuclei (T1 mode, [57]); б - in the midbrain cap and periaqueductal gray matter (T1 – VI, [57]); в - in the medial thalamus and the periventricular area of the third ventricle (T1-VI, [57]); г – in both medial thalami (T1-VI, [58]); д – in medial thalami (limitation of signal propagation) (DWI, [58]); е – accumulation of contrast in the mamillary bodies (T1-VI, [57])

вается тяжелый рефрактерный метаболический ацидоз [26].

МРТ при ЭВ имеет крайне специфическую картину, однако типичное симметричное поражение медиальных таламусов, мамиллярных тел, периакведуктальной области, тектальной пластинки и дна четвертого желудочка в режиме T2-FLAIR чаще наблюдается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем (рисунок) [54, 55]. При неалкогольном генезе чаще описывается поражение мозжечка, ядер ствола мозга, хвостатых тел, мозолистого тела и коры головного мозга [40, 55]. Поражение по DWI не характерно, а вот накопление контраста встречается нередко и может быть единственным проявлением на МРТ (в особенности у пациентов, злоупотребляющих алкоголем) [54, 55]. По данным МР-спектроскопии может повышаться лактат, снижаться N-ацетил-аспартат в вовлеченных регионах [56].

Как показало дальнейшее посттрансплантационное наблюдение за нашими пациентами, факт перенесенной ЭВ не привел к развитию стойкой неврологической дисфункции (табл. 3), что разительно отличается от исходов в группе с алкогольной причиной ЭВ.

В случае неблагоприятного исхода ТГСК, согласно данным аутопсии, ЭВ может выявляться в 5,5 % случаев [26]. При гистологическом исследовании у всех пациентов выявляется перивентрикулярное поражение очагового характера серого вещества продолговатого мозга [26, 59]. Второй по частоте локализацией поражения является гипоталамус. Стоит отметить, что поражения мамиллярных тел при аутопсии не выявляются, что подтверждает гипотезу о том, что они при дефиците тиамина вовлекаются в патологический процесс в последнюю очередь, а гистологически проявление острой тиаминовой недостаточности может проходить без их поражения [60].

Для реципиентов ТГСК проведение дифференциальной диагностики ЭВ наиболее актуально с нейролейкозом, токсической поли-/нейропатией, аутоиммунными осложнениями (чаще после применения иммуноадоптивной терапии) или прогрессией опухолевого процесса. Но, с учетом неспецифичности клинической картины в большинстве случаев, прицельная терапия возможна лишь после МРТ. Однако, в свою очередь, на этапе оценки МР-картины может потребоваться

проведение дифференциальной диагностики с энцефалитом, кальциневрин-ассоциированной лейкоэнцефалопатией, осмотическим демиелинизирующим синдромом, центральным и экстрапонтинным миелолизом. Также необходимо отличать ЭВ от инфаркта артерии Першерона или тромбоза мозговых синусов.

Основным принципом терапии ЭВ является незамедлительное введение тиамин (превентивное при первом подозрении на недостаточность). По данным S. Patel et al. (2018), такой принцип позволяет обеспечить полный регресс клинических и радиологических признаков ЭВ. При этом регресс глазодвигательных симптомов происходит в течение нескольких часов или дней, нарушения координации — в течение 1–2 недель, уровня бодрствования — в течение нескольких дней-недель [61].

Важно отметить, что предпочтительным является внутривенный путь введения тиамин, а не внутримышечный [62]. Пероральный прием витамина В₁ менее эффективен для лечения ЭВ [63], в особенности на фоне эметического синдрома. По данным T. Paparrigopoulos et al. (2010) и A. D. Thomson et al. (2010), регресс неврологических симптомов у пациентов с ЭВ наступает после применения больших доз витамина В₁ (500–1000 мг) в течение длительного времени [64, 65].

Общепринятая схема терапии ЭВ не разработана, однако наиболее оптимальной считается следующая тактика: тиамин 1000 мг/сутки внутривенно 4–7 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе от 100 до 1000 мг/сутки в течение 30 дней [23]. Передозировка тиамином маловероятна, т. к. витамины группы В являются водорастворимыми [23, 47, 53]. В некоторых источниках в остром периоде (2 недели) назначалась доза 40–50 мг/сутки внутривенно или 250 мг/сутки перорально [26, 66].

Также принципиальным является сочетание введения тиамин с назначением магния. Магний является важным ко-фактором в метаболизме ТПФ, поэтому при необходимости надо восполнять концентрацию магния в сыворотке крови, суточная потребность которого варьирует в зависимости от пола и возраста: до 130 мг у детей, до 360 мг и 410 мг у девушек и юношей (в перерасчете на Mg²⁺) [67] и 420 мг у взрослых [68].

Профилактика тиаминовой недостаточности в онкогематологии достигается путем оценки качества и количества естественного питания пациента в рамках ограничительных диет, применения сипинга, энтерального и парентерального питания. Необходимо помнить, что базовые растворы парентерального питания не содержат витаминов и микроэлементов. Также необходимо учитывать сложности естественного питания и реализации энтерального питания при химиолучевой терапии и ТГСК, которые зависят от наличия таких состояний, как гипорексия/анорексия, эметический

синдром, дисгевзия, мукозит, синдром мальдигестии (тошнота, рвота, диарея) или мальабсорбции (секреторно-осмотическая диарея, вторичная транзиторная лактазная недостаточность), парез желудочно-кишечного тракта.

Согласно рекомендациям ESPEN, пациентам в стабильном состоянии требуется 1,5–3 мг/сутки тиамин на каждые 1500 ккал при использовании сипинга/энтерального питания (степень рекомендации А, консенсус 92 %) и 2,5 мг/сутки при использовании парентерального питания (степень рекомендации Б, консенсус 92 %). В случае выявленного дефицита — 10 мг/сутки в течение 7 суток, а затем после подтверждения устранения дефицита — стандартная поддерживающая доза [69]. Лабораторная диагностика возможна различными способами, среди которых наиболее точным является оценка ТПФ в эритроцитах с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативными вариантами являются определение концентрации тиамин в плазме крови, уровень экскреции тиамин с мочой, анализ активности транскетолазы в эритроцитах.

Важно учитывать, что при развитии неврологического осложнения пациент может находиться в тяжелом состоянии, и тогда в действие вступают правила питания и нутриционной терапии в интенсивной терапии: при госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии инициируется внутривенная терапия тиамином 100–300 мг/сутки в течение 3–4 суток (2–6 мл раствора тиамин; степень рекомендации Б, консенсус 80 %) [69].

С учетом того, что терапевтическая доза тиамин при ЭВ в разы превышает суточные потребности этого витамина в обычной жизни (в педиатрической группе составляет 0,3–1,5 мг, а у лиц старше 18 лет — 1,5 мг) [68], витаминно-минеральные комплексы, сипинг, энтеральное и парентеральное питание не стоит рассматривать в качестве средства для экстренного устранения недостатка витамина В₁. Вышеуказанные подходы возможны для профилактики дефицитных состояний, принимая во внимание, например, содержание тиамин в смесях для сипинга в среднем 0,15–0,3 мг на 100 мл (пределы от 0,08 до 0,52 мг/100 мл).

ВЫВОДЫ

Энцефалопатия Вернике — это жизнеугрожающее осложнение, которое встречается после ТГСК с неустановленной/низкой частотой, и при своевременной терапии может быть частично или полностью купировано. При общей неспецифичности клинической картины, требующей обширной дифференциальной диагностики, синдром имеет крайне специфичные нейровизуализационные характеристики, позволяющие с большой точностью правильно установить диагноз.

Пациенты с алиментарной недостаточностью при цитостатической терапии и ТГСК различного

генеза входят в группу риска развития дефицита тиамин.

При реализации нутриционной терапии суточная потребность витамина В₁ составляет:

- при сипинге/энтеральном питании 1,5–3 мг/сутки тиамин на каждые 1500 ккал;
- при парентеральном питании 2,5 мг/сутки (у взрослых).

При развитии ЭВ любой этиологии требуется внутривенная терапия тиамином 100–300 мг/сутки в течение 3–4 суток (у взрослых). При подтвержденной энцефалопатии Вернике необходимо введение тиамин 1000 мг/сутки внутривенно 4–7 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе от 100 до 1000 мг/сутки в течение 30 дней.

В структуре онкогематологических центров, особенно специализирующихся на выполнении ТГСК, оптимальным шагом является создание междисциплинарной службы (включая лабораторную), ориентированной на нюансы специфических осложнений (неврологических, терапевтических и иных) при противоопухолевом лечении.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nishiguchi T., Mochizuki K., Shakudo M. et al. CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation // *AJR Am J Roentgenol.* – 2009. – Vol. 192, № 4. – P. 1003–11. <http://doi.org/10.2214/AJR.08.1787>. PMID: 19304707.
2. Dhar R. Neurologic Complications of Transplantation // *Neurocrit Care.* – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 4–11. <http://doi.org/10.1007/s12028-017-0387-6>.
3. Delios A. M., Rosenblum M., Jakubowski A. A. et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease // *J Neurooncol.* – 2012. – Vol. 110, № 2. – P. 251–6. <http://doi.org/10.1007/s11060-012-0962-9>.
4. Syed F. I., Couriel D. R., Frame D. et al. Central Nervous System Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplant // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 887–98. <http://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.03.009>.
5. Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Бакин Е. А. и др. Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемо-

поэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2023. – Т. 17, № 1. – P. 27–35. <http://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.4>.

6. Graus F., Saiz A., Sierra J. et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study // *Neurology.* – 1996. – Vol. 46, № 4. – P. 1004–9. <http://doi.org/10.1212/wnl.46.4.1004>.

7. Chen C. Y., Tai C. H., Cheng A. et al. Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies // *BMC Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 97. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-10-97>.

8. Lin T. A., Gau J. P., Liu Y. C. et al. Cerebrovascular disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk, and clinical outcome // *Int J Hematol.* – 2019. – Vol. 109, № 5. – P. 584–592. <http://doi.org/10.1007/s12185-019-02624-y>.

9. Chow E. J., Baker K. S., Lee S. J. et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 191–8. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.6582>.

10. Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Бакин Е. А. и др. Инсульт перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — возможный фактор риска неблагоприятного исхода терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 36–43. <http://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.4>.

11. Афанасьев Б. В., Зубаровская Л. С., Алянский А. Л. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 30–36. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-3-30-36>.

12. Labrador J., Lopez-Anglada L., Perez-Lopez E. et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients // *Haematologica.* – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 437–43. <http://doi.org/10.3324/haematol.2012.069559>.

13. Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Владовская М. Д. Спектр неврологической патологии у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями на входе в трансплантацию костного мозга // *Госпитальная медицина: наука и практика.* – 2023. – Т. 6, № 6. – С. 47–55. <http://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2023.48.45.059>.

14. Скиба Я. Б., Полушин А. Ю., Прокудин М. Ю. и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 65–82. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>.

15. Бардаков С. Н., Полушин А. Ю., Царгуш В. А. и др. Анти-MuSK-миастения как осложнение аллогенной трансплантации. *Российский неврологический журнал.* – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 44–54. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54>.

16. Denier C., Bourhis J. H., Lacroix C. et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67, № 11. – P. 1990–7. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247038.43228.17>.

17. Rosenfeld M. R., Pruitt A. Neurologic complications of bone marrow, stem cell, and organ transplantation in patients with cancer // *Semin Oncol.* – 2006. – Vol. 33, № 3. – P. 352–61. <http://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.03.003>.

18. Jagannathan J. P., Ramaïya N., Gill R. R. et al. Imaging of complications of hematopoietic stem cell transplantation //

- RadiolClin North Am. – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 397–417. x. <http://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.04.004>.
19. *Quant E. C., Wen P. Y.* Response assessment in neuro-oncology // *CurrOncol ReP.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 50–6. <http://doi.org/10.1007/s11912-010-0143-y>.
20. *Weber C., Schaper J., Tibussek D. et al.* Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 41, № 3. – P. 253–259. <http://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705905>.
21. *Pruitt A., Graus F., Rosenfeld M.* Neurological Complications of Transplantation. – P. Part I. – P. Hematopoietic Cell Transplantation // *Neurohospitalist.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 24–38. <http://doi.org/10.1177/1941874412455338>.
22. *Dowling M. R., Li S., Dey B. R. et al.* Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact // *Bone Marrow Transplant.* – 2018. – Vol. 53, № 2. – P. 199–206. <http://doi.org/10.1038/bmt.2017.239>.
23. Диагностика и лечение энцефалопатии Вернике. Методические рекомендации №2. ГБУЗ г. Москвы НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. – 2024. – С. 35. URL: <https://nioz.ru/upload/iblock/254/25473a16a283e0c960dc5cd76101f7d6.pdf?ysclid=m7h9g5yfnr495765749> (дата обращения: 20.06.2025).
24. *Ломиворотов В. В., Дерягин М. Н., Абубакиров М. Н. и др.* Дефицит тиамин и его коррекция при критических состояниях // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 73–81. <http://10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81>.
25. *Bleggi-Torres L., de Medeiros B., Ogasawara V. et al.* Iatrogenic Wernicke’s encephalopathy in allogeneic bone marrow transplantation: a study of eight cases // *Bone Marrow Transplant.* – 1997. – Vol. – 20. – P. 391–395. <http://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700892>.
26. *Bleggi-Torres L. F., de Medeiros B. C., Werner B. et al.* Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 301–7. <http://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702140>.
27. *Harper C.* The incidence of Wernicke’s encephalopathy in Australia – a neuropathological study of 131 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1983. – Vol. 46, № 7. – P. 593–8. <http://doi.org/10.1136/jnnp.46.7.593>.
28. *Неймарк А. Е., Лапина С. Е., Молоткова М. А.* Энцефалопатия Вернике после продольной резекции желудка // *Ожирение и метаболизм.* – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 158–62. <https://doi.org/10.14341/omet12965>.
29. *Oudman E., Wijnia J. W., van Dam M. et al.* Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery // *Obes Surg.* – 2018. – Vol. 28, № 7. – P. 2060–8. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3262-4>.
30. *Рамазанов Г. Р., Ковалёва Э. А., Степанов В. Н. и др.* Клинические случаи энцефалопатии Вернике. Неотложная медицинская помощь. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 292–7. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297>.
31. *Емельянова Э. А., Асекритова А. С., Семенова Т. И., Николаева К. М.* Энцефалопатия Вернике: наблюдения из практики // *Современные проблемы науки и образования.* – 2019. – Т. 6. – С. 208–9. <http://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-508-518>.
32. *Сердюк А. В., Ковражкина Е. А., Абрамова Н. Г.* Случай энцефалопатии Вернике неалкогольного генеза: клинический обзор // *Consilium Medicum.* – 2019. – Т. 21, № 9. – С. 44–7. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190458>.
33. *Kudru C. U., Nagiri S. K., Rao S.* Wernicke’s encephalopathy in a patient with gastric carcinoma: A diagnosis not to miss // *BMJ Case ReP.* – 2014. – Vol. – 2014. – P. bcr2013203511. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203511>.
34. *Zhang Y., Tan X. M., Zhou H. B.* Wernicke encephalopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2022. – Vol. 43, № 1. – P. 81. Chinese. <http://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.019>.
35. *Xiao Q. Q., Yu X. L., Song X. C. et al.* Wernicke’s encephalopathy after haploid hematopoietic stem cell transplantation: 3 cases report and literature review // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2024. – Vol. 45, № 8. – P. 781–784. Chinese. <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn121090-20231214-00309>.
36. *Choi Y. J., Park S. J., Kim J. S. et al.* Wernicke’s encephalopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Korean J Hematol.* – 2010. – Vol. 45, № 4. – P. 279–81. <http://doi.org/10.5045/kjh.2010.45.4.279>.
37. *Sechi G., Serra A.* Wernicke’s encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6, № 5. – P. 442–55. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70104-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70104-7).
38. *Donnino M. W., Vega J., Miller J., Walsh M.* Myths and misconceptions of Wernicke’s encephalopathy: what every emergency physician should know // *Ann Emerg Med.* – 2007. – Vol. 50, № 6. – P. 715–21. <http://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.02.007>.
39. *Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology // *Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 245–59. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.020>.
40. *Bathla G., Hegde A. N.* MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults // *Clin Radiol.* – 2013. – Vol. 68, № 6. – P. 545–54. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2012.05.021>.
41. *Полушин А. Ю., Краснов В. С., Бардаков С. Н. и др.* Миелопатия, ассоциированная с острым лейкозом. Мультидисциплинарный взгляд на проблему // *Российский неврологический журнал.* – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 19–28. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-6-19-28>.
42. *Salmon D. P.* The Wernicke-korsakoff-syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition (2nd ed.) // *J Stud Alcohol Drugs.* – 1991. – Vol. 52. – P. 89–90.
43. *Choi Y. J., Park S. J., Kim J. S. et al.* Wernicke’s encephalopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Korean J Hematol.* – 2010. – Vol. 45, № 4. – P. 279–81. <http://doi.org/10.5045/kjh.2010.45.4.279>.
44. *Majolino I., Caponetto A., Scimé R. et al.* Wernicke-like encephalopathy after autologous bone marrow transplantation // *Haematologica.* 1990. – Vol. 75, № 3. – P. 282–4. PMID: 2227627.
45. *Halfdanarson T. R., Litzow M. R., Murray J. A.* Hematologic manifestations of celiac disease // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, № 2. – P. 412–21. <http://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104>.
46. *Thornalley P. J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al.* High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, № 10. – P. 2164–70. <http://doi.org/10.1007/s00125-007-0771-4>.
47. *Hanberry B. S., Berger R., Zastre J. A.* High-dose vitamin B1 reduces proliferation in cancer cell lines analogous to dichloroacetate // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2014. – Vol. 73, № 3. – P. 585–94. <http://doi.org/10.1007/s00280-014-2386-z>.
48. *Page G. L., Laight D., Cummings M. H.* Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease //

Int J Clin Pract. – 2011. – Vol. 65, № 6. – P. 684–90. <http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x>.

49. Pizzo P. A., Purvis D. S., Waters C. Microbiological evaluation of food items. For patients undergoing gastrointestinal decontamination and protected isolation // J Am Diet Assoc. 1982. – Vol. 81, № 3. – P. 272–9. PMID: 7108083

50. Trifilio S., Helenowski I., Giel M. et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation // Biol Blood Marrow Transplant. – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 1385–90. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.02.015>.

51. Ifversen M., Meisel R., Sedlacek P. et al. Supportive Care During Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention of Infections. A Report From Workshops on Supportive Care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 9. – P. 705179. <http://doi.org/10.3389/fped.2021.705179>.

52. Page G. L., Laight D., Cummings M. H. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease // Int J Clin Pract. – 2011. – Vol. 65, № 6. – P. 684–90. <http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x>.

53. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // J Hypertens. – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 1953–2041. <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.

54. Zuccoli G., Gallucci M., Capellades J. et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients // AJNR Am J Neuroradiol. – 2007. – Vol. 28, № 7. – P. 1328–31. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0544>.

55. Fei G. Q., Zhong C., Jin L. et al. Clinical characteristics and MR imaging features of nonalcoholic Wernicke encephalopathy // AJNR Am J Neuroradiol. – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 164–9. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0827>.

56. Rugilo C. A., Uribe Roca M. C., Zurru M. C. et al. Proton MR spectroscopy in Wernicke encephalopathy // AJNR Am J Neuroradiol. – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 952–5. PMID: 12748100. – Vol. PMCID. – P. PMC7975767.

57. Zuccoli G., Santa Cruz D., Bertolini M. et al. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics // AJNR Am J Neuroradiol. – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 171–6. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A1280>.

58. Case-based brain imaging / eds by John A. Tsiouris, Pina C. Sanelli, Joseph P. Comunale. – 2nd ed. 688 P. ISBN 978-1-60406-953-2.

59. Peixoto M. A. L., Santos E. C., Pittella J. E. H. Coma and death in Bone Marrow Transplantation unrecognized Wernicke's encephalopathy // Arq Neuropsiquiat. – 1992. – Vol. 50. – P. 329–333.

60. Zhang S. X., Weilersbacher G. S., Henderson S. W. et al. Excitotoxic cytopathology, progression, and reversibility of thiamine deficiency-induced diencephalic lesions // J Neuropathol Exp Neurol. 1995. – Vol. 54, № 2. – P. 255–67. <http://doi.org/10.1097/00005072-199503000-00012>.

61. Patel S., Topiwala K., Hudson L. Wernicke's Encephalopathy // Cureus. – 2018. – Vol. 10, № 8. – P. e3187. <http://doi.org/10.7759/cureus.3187>.

62. Galvin R., Bråthen G., Ivashynka A. et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke

encephalopathy // Eur J Neurol. – 2010. – Vol. 17, № 12. – P. 1408–18. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>.

63. Thomson A. D., Cook C. C., Touquet R. et al. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department // Alcohol Alcohol. – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 513–21. <http://doi.org/10.1093/alcalc/37.6.513>.

64. Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Karaiskos D. et al. Complete recovery from undertreated Wernicke-Korsakoff syndrome following aggressive thiamine treatment // In Vivo. – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 231–3. PMID: 20364001.

65. Thomson A. D., Marshall E. J., Guerrini I. Biomarkers for detecting thiamine deficiency—improving confidence and taking a comprehensive history are also important // Alcohol Alcohol. – 2010. – Vol. 45, № 2. – P. 213. <http://doi.org/10.1093/alcalc/agg004>.

66. Solmaz S., Gereklioğlu Ç., Tan M. et al. A Rare Complication Developing After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Wernicke's Encephalopathy // Turk J Haematol. – 2015. – Vol. 32, № 4. – P. 367–70. <http://doi.org/10.4274/tjh.2014.0412>.

67. Hendler S. S., Rorvik D. M. PDR for nutritional supplements. 2nd edition. Thompson Reuters. 2008, 788 P.

68. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 от 22.07.2021 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». <https://782329.selcdn.ru/leonardo/uploads/ForSiteId/203558/content/3dbf9bd9-7cc6-4889-b183-da40b5c0a155.pdf> (дата обращения: 20.06.2025).

69. Berger M. M., Shenkin A., Dizdar O. S. et al. ESPEN practical short micronutrient guideline // Clin Nutr. – 2024. – Vol. 43, № 3. – P. 825–857. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.01.030>.

REFERENCES

1. Nishiguchi T., Mochizuki K., Shakudo M. et al. CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation // AJR Am J Roentgenol. 2009;192(4):1003–11. <http://doi.org/10.2214/AJR.08.1787>. PMID: 19304707.

2. Dhar R. Neurologic Complications of Transplantation // Neurocrit Care. 2018;28(1):4–11. <http://doi.org/10.1007/s12028-017-0387-6>.

3. Delios A. M., Rosenblum M., Jakubowski A. A. et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease // J Neurooncol. 2012;110(2):251–6. <http://doi.org/10.1007/s11060-012-0962-9>.

4. Syed F. I., Couriel D. R., Frame D. et al. Central Nervous System Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplant // Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(4):887–98. <http://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.03.009>.

5. Polushin A. Yu., Skiba I. B., Bakin E. A. et al. Cerebrovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies // Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2023;17(1): 27–35. (In Russ.). <http://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.4>.

6. Graus F., Saiz A., Sierra J. et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study // Neurology. 1996;46(4):1004–9. <http://doi.org/10.1212/wnl.46.4.1004>.

7. Chen C. Y., Tai C. H., Cheng A. et al. Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies // BMC Med. 2012;10:97. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-10-97>.

8. Lin T. A., Gau J. P., Liu Y. C. et al. Cerebrovascular disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk, and clinical outcome // Int J Hematol.

- 2019;109(5):584–592. <http://doi.org/10.1007/s12185-019-02624-y>.
9. Chow E. J., Baker K. S., Lee S. J. et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation // *J Clin Oncol*. 2014;32(3):191–8. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.6582>.
 10. Polushin A. Yu., Skiba I. B., Bakin E. A. et al. Stroke before a haematopoietic stem cell transplantation is a potential risk factor for poor response to therapy in patients with blood cancer // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(2):36–43. (In Russ.). <http://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.4>.
 11. Afanasiev B. V., Zubarovskaya L. S., Alyanskiy A. L. et al. Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(3):30–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-3-30-36>.
 12. Labrador J., Lopez-Anglada L., Perez-Lopez E. et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients // *Haematologica*. 2013;98(3):437–43. <http://doi.org/10.3324/haematol.2012.069559>.
 13. Polushin A. Yu., Skiba Ya. B., Vladovskaya M. D. Spectrum of neurological pathology in patients with malignant hematological diseases at the entrance to bone marrow transplantation // *Gospitalnaya medicina: nauka i praktika*. 2023;6(6):47–55. (In Russ.). <http://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2023.48.45.059>.
 14. Skiba Ya. B., Polushin A. Yu., Prokudin M. Yu. et al. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation // *Epilepsia I paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(1):65–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>.
 15. Bardakov S. N., Polushin A. Yu., Tsargush V. A. et al. Anti-MuSK myasthenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia // *Russian neurological journal*. 2022;27(4):44–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54>.
 16. Denier C., Bourhis J. H., Lacroix C. et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation // *Neurology*. 2006;67(11):1990–7. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247038.43228.17>.
 17. Rosenfeld M. R., Pruitt A. Neurologic complications of bone marrow, stem cell, and organ transplantation in patients with cancer // *Semin Oncol*. 2006;33(3):352–61. <http://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.03.003>.
 18. Jagannathan J. P., Ramaiya N., Gill R. R. et al. Imaging of complications of hematopoietic stem cell transplantation // *Radiol Clin North Am*. 2008;46(2):397–417, x. <http://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.04.004>.
 19. Quant E. C., Wen P. Y. Response assessment in neuro-oncology // *Curr Oncol Rep*. 2011;13(1):50–6. <http://doi.org/10.1007/s11912-010-0143-y>.
 20. Weber C., Schaper J., Tibussek D. et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(3):253–259. <http://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705905>.
 21. Pruitt A., Graus F., Rosenfeld M. Neurological Complications of Transplantation: Part I: Hematopoietic Cell Transplantation // *Neurohospitalist*. 2013;3(1):24–38. <http://doi.org/10.1177/1941874412455338>.
 22. Dowling M. R., Li S., Dey B. R. et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact // *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(2):199–206. <http://doi.org/10.1038/bmt.2017.239>.
 23. Diagnostics and treatment of Wernicke's encephalopathy. Guidelines No. 2. State Budgetary Healthcare Institution of Moscow, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, 2024. 35 P. URL: <https://niioz.ru/upload/iblock/254/25473a16a-283e0c960dc5cd76101f7d6.pdf?ysclid=m7h9g5yfnr495765749> (accessed: 20.06.2025). (In Russ.).
 24. Lomivorotov V. V., Deryagin M. N., Abubakirov M. N. et al. Thiamine deficiency and its management in critical states // *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2017;14(5):73–81. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81>.
 25. Bleggi-Torres L., de Medeiros B., Ogasawara V. et al. Iatrogenic Wernicke's encephalopathy in allogeneic bone marrow transplantation: a study of eight cases // *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:391–395. <http://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700892>.
 26. Bleggi-Torres L. F., de Medeiros B. C., Werner B. et al. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases // *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(3):301–7. <http://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702140>.
 27. Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—a neuropathological study of 131 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(7):593–8. <http://doi.org/10.1136/jnnp.46.7.593>.
 28. Neimark A. E., Lapshina S. E., Molotkova M. A. Wernicke's encephalopathy after longitudinal gastrectomy // *Obesity and Metabolism*. 2023;20(2):158–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12965>.
 29. Oudman E., Wijnia J. W., van Dam M. et al. Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery // *Obes Surg*. 2018;28(7):2060–8. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3262-4>.
 30. Ramazanov G. R., Kovaleva E. A., Stepanov V. N. et al. Clinical Cases of Wernicke Encephalopathy // *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020;9(2):292–297. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297>.
 31. Akhmadeeva L. R., Galimov O. V., Baykov D. E. et al. Wernicke encephalopathy following bariatric surgery: Case report // *Avicenna Bulletin*. 2024;26(3):508–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-508-518>.
 32. Serdiuk A. V., Kovrazhkina E. A., Abramova E. A. Case of Wernicke's encephalopathy non-alcoholic genesis // *Consilium Medicum*. 2019;21(9):44–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190458>.
 33. Kudru C. U., Nagiri S. K., Rao S. Wernicke's encephalopathy in a patient with gastric carcinoma: A diagnosis not to miss // *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013203511. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203511>.
 34. Zhang Y., Tan X. M., Zhou H. B. Wernicke encephalopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022;43(1):81. Chinese. <http://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.019>.
 35. Xiao Q. Q., Yu X. L., Song X. C. et al. Wernicke's encephalopathy after haploid hematopoietic stem cell transplantation: 3 cases report and literature review // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2024;45(8):781–784. Chinese. <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn121090-20231214-00309>.
 36. Choi Y. J., Park S. J., Kim J. S. et al. Wernicke's encephalopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Korean J Hematol*. 2010;45(4):279–81. <http://doi.org/10.5045/kjh.2010.45.4.279>.
 37. Sechi G., Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management // *Lancet Neurol*. 2007;6(5):442–55. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70104-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70104-7).
 38. Donnino M. W., Vega J., Miller J., Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emer-

- gency physician should know // *Ann Emerg Med*. 2007;50(6):715–21. <http://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.02.007>.
39. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology // *Clin Nutr*. 2006;25(2):245–59. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.020>.
40. Bathla G., Hegde A. N. MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults // *Clin Radiol*. 2013;68(6):545–54. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2012.05.021>.
41. Polushin A. Yu., Krasnov V. S., Bardakov S. N. et al. Myelopathy associated with acute leukemia. Multidisciplinary view on the problem // *Russian neurological journal*. 2020;25(6):19–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-6-19-28>.
42. Salmon D. P. The Wernicke-korsakoff-syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition (2nd ed.) // *J Stud Alcohol Drugs*. 1991;52:89–90.
43. Choi Y. J., Park S. J., Kim J. S. et al. Wernicke's encephalopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Korean J Hematol*. 2010;45(4):279–81. <http://doi.org/10.5045/kjh.2010.45.4.279>.
44. Majolino I., Caponetto A., Scimé R. et al. Wernicke-like encephalopathy after autologous bone marrow transplantation // *Haematologica*. 1990;75(3):282–4. PMID: 2227627.
45. Halfdanarson T. R., Litzow M. R., Murray J. A. Hematologic manifestations of celiac disease // *Blood*. 2007;109(2):412–21. <http://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104>.
46. Thornalley P. J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia*. 2007;50(10):2164–70. <http://doi.org/10.1007/s00125-007-0771-4>.
47. Hanberry B. S., Berger R., Zastre J. A. High-dose vitamin B1 reduces proliferation in cancer cell lines analogous to dichloroacetate // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(3):585–94. <http://doi.org/10.1007/s00280-014-2386-z>.
48. Page G. L., Laight D., Cummings M. H. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease // *Int J Clin Pract*. 2011;65(6):684–90. <http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x>.
49. Pizzo P. A., Purvis D. S., Waters C. Microbiological evaluation of food items. For patients undergoing gastrointestinal decontamination and protected isolation // *J Am Diet Assoc*. 1982;81(3):272–9. PMID: 7108083
50. Trifilio S., Helenowski I., Giel M. et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1385–90. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.02.015>.
51. Ifversen M., Meisel R., Sedlacek P. et al. Supportive Care During Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention of Infections. A Report From Workshops on Supportive Care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // *Front Pediatr*. 2021;9:705179. <http://doi.org/10.3389/fped.2021.705179>.
52. Page G. L., Laight D., Cummings M. H. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease // *Int J Clin Pract*. 2011;65(6):684–90. <http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x>.
53. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
54. Zuccoli G., Gallucci M., Capellades J. et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(7):1328–31. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0544>.
55. Fei G. Q., Zhong C., Jin L. et al. Clinical characteristics and MR imaging features of nonalcoholic Wernicke encephalopathy // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):164–9. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0827>.
56. Rugilo C. A., Uribe Roca M. C., Zurru M. C. et al. Proton MR spectroscopy in Wernicke encephalopathy // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(5):952–5. PMID: 12748100; PMCID: PMC7975767.
57. Zuccoli G., Santa Cruz D., Bertolini M. et al. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):171–6. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A1280>.
58. Case-based brain imaging / eds by A. John Tsiouris, Pina C. Sanelli, Joseph P. Comunale. — 2nd ed. 688 P. ISBN 978-1-60406-953-2.
59. Peixoto M. A. L., Santos E. C., Pittella J. E. H. Coma and death in Bone Marrow Transplantation unrecognized Wernicke's encephalopathy // *Arq Neuropsiquiat*. 1992;50:329–333.
60. Zhang S. X., Weilersbacher G. S., Henderson S. W. et al. Excitotoxic cytopathology, progression, and reversibility of thiamine deficiency-induced diencephalic lesions // *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54(2):255–67. <http://doi.org/10.1097/00005072-199503000-00012>.
61. Patel S., Topiwala K., Hudson L. Wernicke's Encephalopathy // *Cureus*. 2018;10(8):e3187. <http://doi.org/10.7759/cureus.3187>.
62. Galvin R., Bråthen G., Ivashynka A. et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy // *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1408–18. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>.
63. Thomson A. D., Cook C. C., Touquet R. et al. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department // *Alcohol Alcohol*. 2002;37(6):513–21. <http://doi.org/10.1093/alcalc/37.6.513>.
64. Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Karaikos D. et al. Complete recovery from undertreated Wernicke-Korsakoff syndrome following aggressive thiamine treatment // *In Vivo*. 2010;24(2):231–3. PMID: 20364001.
65. Thomson A. D., Marshall E. J., Guerrini I. Biomarkers for detecting thiamine deficiency—improving confidence and taking a comprehensive history are also important // *Alcohol Alcohol*. 2010;45(2):213. <http://doi.org/10.1093/alcalc/agg004>.
66. Solmaz S., Gereklioglu Ç., Tan M. et al. A Rare Complication Developing After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Wernicke's Encephalopathy // *Turk J Haematol*. 2015;32(4):367–70. <http://doi.org/10.4274/tjh.2014.0412>.
67. Hendler S. S., Rorvik D. M. PDR for nutritional supplements. 2nd edition. Thompson Reuters. 2008, 788 P.
68. Methodological recommendations MP 2.3.1.0253-21 of 07/22/2021 “Norms of physiological needs for energy and nutrients for various population groups of the Russian Federation”. URL: <https://782329.selcdn.ru/leonardo/uploadsForSiteId/203558/content/3dbf9bd9-7cc6-4889-b183-da40b5c0a155.pdf> (accessed: 20.06.2025). (In Russ.).
69. Berger M. M., Shenkin A., Dizdar O. S. et al. ESPEN practical short micronutrient guideline // *Clin Nutr*. 2024;43(3):825–857. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.01.030>.

Информация об авторах

Полушин Алексей Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-невролог, доцент, руководитель Научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Кучер Максим Анатольевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6114-3214; **Скиба Ярослав Богданович**, кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники, научный сотрудник НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1955-1032; **Владовская Мария Давидовна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением госпитальных регистров клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, старший научный сотрудник научно-исследовательской лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0215-4623.

Information about authors

Polushin Alexey Yu., Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Associate Professor, Chief of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Kucher Maxim A.**, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical Nutrition Department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course in Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6114-3214; **Skiba Yaroslav B.**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Clinic, Research Fellow of the Research Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1955-1032; **Vladovskaya Maria D.**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Registers of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Senior Research Fellow of the Research Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0215-4623.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 616-006.6-053.2-08 : 611.013-085
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-85-91>

Е. П. Евсютина*, А. А. Терешина, М. М. Кириченко, Н. В. Пугина,
Г. Г. Бараташвили, Ю. В. Диникина

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АФЕРЕЗА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Поступила в редакцию 30.09.2024 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Аферез стволовых клеток периферической крови (СКПК) является эффективным и более безопасным по сравнению с миелоэкспузией методом получения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) для последующей высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Актуальными вопросами остаются оптимизация использования метода у детей раннего возраста в аспектах повышения эффективности и снижения рисков ассоциированных осложнений. В статье представлен одноцентровой ретроспективный анализ аферезов СКПК у детей с онкологическими заболеваниями. В исследование включены 97 пациентов, которым выполнено 138 аферезов СКПК. Медиана возраста составила 2 года 11 месяцев, медиана массы тела — 16,05 кг. Мобилизацию CD34+ клеток проводили филграстимом, в 2 случаях использовали плериксафор. Ко дню афереза медиана числа CD34+ клеток составила 100,5 (10,5–1032) клеток/мкл. Абсолютное число CD34+ клеток в результате 1 сеанса варьировала от 0,38 до 71,91, медиана — $4,8 \cdot 10^6$ /кг. Факторами, влияющими на эффективность афереза СКПК, были меньшая масса тела ($p = 0,039$), меньшее количество курсов предшествующей противоопухолевой терапии ($p = 0,002$), большее число ГСК (CD34/45) в 1 мкл периферической крови по результатам мобилизации ($p = 0,001$). Осложнений, связанных с процедурой афереза, зафиксировано не было. Адекватная подготовка и должный объем сопроводительной терапии с учетом прогнозирования всех рисков позволяет предотвратить осложнения и выполнить аферез СКПК с удовлетворительным результатом.

Ключевые слова: дети, онкологические заболевания, высокодозная химиотерапия, аутоТГСК, аферез, гемопоэтические стволовые клетки, мобилизация

Для цитирования: Евсютина Е. П., Терешина А. А., Кириченко М. М., Пугина Н. В., Бараташвили Г. Г., Диникина Ю. В. Особенности проведения и оценка эффективности афереза стволовых клеток периферической крови у детей со злокачественными новообразованиями: результаты одноцентрового исследования. Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(2):85–91. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-85-91>.

* Автор для связи: Екатерина Петровна Евсютина, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: Olovar90@mail.ru.

Ekaterina P. Evsyutina*, Anna A. Tereshina, Marina M. Kirichenko, Natalya V. Pugina,
Georgy G. Baratashvili, Yuliya V. Dinikina

Almazov National Medical Research Center
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

FEATURES OF CONDUCTING AND EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF APHERESIS OF PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS IN CHILDREN WITH MALIGNANT NEOPLASMS: RESULTS OF A SINGLE-CENTER STUDY

Received 20.09.2024; accepted 02.06.2025

Summary

Peripheral blood stem cell apheresis (PBSC) is an effective and safe method of collecting hematopoietic stem cells (HSC) in patients with malignant neoplasms (MN) for subsequent high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic

stem cell transplantation (auto-HSCT) compared to myeloablation. Optimization of the method for young children in terms of increasing efficiency and reducing the risks of associated complications remains a challenge. The article presents a single-center retrospective analysis of PBSC apheresis in children with cancer. The study included 97 patients who underwent 138 PBSC apheresis. The median age was 2 years 11 months, the median body weight was 16.05 kg. Mobilization of CD34+ cells was performed with filgrastim, in 2 cases with plerixafor. By the day of apheresis, the median CD34+ cell count was 100.5 (10.5–1032) cells/ μ l. The absolute CD34+ cell count as a result of 1 session ranged from 0.38 to 71.91, the median was 4.8·10⁶/kg. Factors influencing the efficiency of PBSC apheresis were lower body weight ($p=0.039$), fewer courses of previous antitumor therapy ($p=0.002$), and a higher number of HSCs (CD34+/45+) in 1 μ l of peripheral blood based on the mobilization results ($p=0.001$). There were no complications associated with the apheresis procedure. Adequate preparation and the proper concomitant therapy, taking into account the prediction of all risks, allow preventing complications and performing PBSC apheresis with a satisfactory result.

Keywords: children, oncological diseases, high-dose chemotherapy, autoHSCT, apheresis, hematopoietic stem cells, mobilization

For citation: Evsyutina E. P., Tereshina A. A., Kirichenko M. M., Pugina N. V., Baratashvili G. G., Dinikina Yu. V. Features of conducting and evaluating the effectiveness of apheresis of peripheral blood stem cells in children with malignant neoplasms: results of a single-center study. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):85–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-85-91>.

* **Corresponding author:** Ekaterina P. Evsyutina, Almazov National Medical Research Center, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341. E-mail: Olovar90@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интенсификация лечения с использованием высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) группы высокого риска является рутинной клинической практикой [1–3]. Преодоление доз-лимитирующего эффекта высоких доз противоопухолевых агентов возможно при использовании ауто-ТГСК с целью восстановления деятельности костного мозга. На сегодняшний день метод афереза стволовых клеток периферической крови (СКПК) признан оптимальным для получения необходимого числа CD34+ клеток как у взрослых, так и у детей [4–7]. Основными преимуществами метода являются его меньшая инвазивность и сниженные риски развития осложнений, ассоциированных с процедурой по сравнению с миелоэкспузией [7–9]. Кроме этого, использование афереза СКПК возможно в случаях отсутствия санации костного мозга ввиду значимо более низких рисков контаминации продукта опухолевыми клетками [10]. Следует отметить, что использование СКПК характеризуется и укорочением сроков приживления трансплантата, тем самым обуславливая сокращение периода постцитостатического агранулоцитоза и меньшее число инфекционных осложнений [10, 11]. Тем не менее, выполнение афереза СКПК все еще остается трудной задачей у пациентов раннего возраста и с низкой массой тела, требующей особого подхода при его использовании. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями детей и малым диаметром вен, что сопряжено с развитием осложнений при катетеризации магистральных сосудов, относительно небольшим объемом циркулирующей крови (ОЦК), риском развития гипокальциемии, пострансфузионных реакций, гипотензии в период проведения афереза, необходимостью применения медикаментозной седации [9, 12].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Выполнен ретроспективный анализ 138 сеансов афереза СКПК, проведенных у 97 пациентов за период с мая 2016 г. по август 2024 г. в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова. Распределение пациентов в зависимости от основного диагноза было следующим: опухоли центральной нервной системы (ЦНС), $n=42$ (43,3 %), саркома Юинга, $n=9$ (9,3 %), нейробластома различной локализации, $n=26$ (26,9 %), лимфомы, $n=14$ (14,4 %), ретинобластома, $n=1$ (1 %), опухоли почек, $n=4$ (4,1 %), опухоль мягких тканей, $n=1$ (1 %). На момент проведения афереза СКПК медиана возраста пациентов составила 2 года 11 месяцев (от 2 месяцев до 18 лет), мальчики преобладали ($n=61$, 62,9 %). Аферез СКПК проводился в интервалы между стандартными курсами химиотерапии (ХТ) после мобилизации ГСКК с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 10 мкг/кг/сутки в 2 введения в период восстановления показателей гемопоэза после предшествующего курса ХТ. Критериями для начала стимуляции Г-КСФ было число лейкоцитов периферической крови $> 1 \cdot 10^6$ /мл; нейтрофилов $\geq 0,5 \cdot 10^9$ /мл. Контроль количества CD34+ клеток в периферической крови проводился утром в день проведения афереза СКПК, последнее введение Г-КСФ выполнялось за 2–4 часа до начала процедуры. После контроля ГСК в периферической крови в условиях общей анестезии проводилась имплантация двухканального центрального венозного катетера (ЦВК) для гемодиализа (Extra Flow Double Lumen 6,5 Fr×100–125 mm, Extra Flow Double Lumen 8 Fr×150 mm, Extra Flow Double Lumen 11 Fr×175 mm (Joline, Germany)). Стандартом катетеризации была постановка ЦВК через бедренную вену под ультразвуковой навигацией. Осложнения, связанные с проведением мобилизации и имплантации ЦВК, оценивались согласно критериям международной шкалы токсичности Common Terminology Criteria

for Adverse Events (СТСАЕ) v5.0. Процедура афереза СКПК выполнялась в условиях палаты интенсивной терапии (ПИТ). Препаратом выбора для проведения седативной терапии у детей младшего возраста был пропофол в дозировке 3–8 мг/кг/час. Целевое количество CD34+ клеток в конечном продукте афереза для проведения одного курса ВДХТ составляло $\geq 5 \cdot 10^6$ /кг, в случае показаний к тандемной ВДХТ $\geq 10 \cdot 10^6$ /кг. При неэффективном аферезе СКПК процедура выполнялась повторно. Заготовка СКПК осуществлялась с использованием системы для терапевтического афереза Spectra Optia по протоколам MNC (Mononuclear Cell Collection) – 45 процедур (32,6 %), CMNC (Continuous Mononuclear Cell Collection) – 93 процедуры (67,4 %). Полученный продукт афереза подвергался криоконсервации. В настоящем исследовании выполнена оценка факторов, влияющих на эффективность процедур афереза СКПК, включая массу тела ребенка, число предшествующих курсов ХТ, количество ГСК в периферической крови. С этой целью все сеансы афереза были разделены на группы в зависимости от массы тела ребенка (<14 кг, n = 75 и >14 кг, n = 63); числа предшествующих курсов ХТ (<5 курсов ХТ, n = 97 и >5 курсов ХТ, n = 41); количества ГСК на момент начала афереза (<30 кл/мкл, n = 15 и >30 кл/мкл, n = 94). Абсолютное количество CD34/45 $\cdot 10^6$ /л в продукте афереза рассчитывалось на 1 кг массы тела пациента. Основная база данных для решения цели и задач исследования была создана в формате Microsoft Excel, версия 16.78.3 (23102801). Статистическая обработка данных была выполнена с применением программы jamovi 2.3.28. Парное сравнение исследуемых групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость полученного результата определялась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ретроспективный анализ включено 97 пациентов, из них 61 мальчик и 36 девочек с медианой возраста 2 года 11 месяцев (2 месяца – 18 лет). Медиана массы тела на момент выполнения процедуры афереза составила 16,05 кг (7,03 – 71 кг). Количество предшествующих курсов ХТ варьировало от 1 до 14, медиана – 4. Общее число сеансов афереза СКПК, выполненных за указанный период времени – 138. Минимальное количество дней мобилизации ГСК – 3, максимальное – 8, медиана составила 5 дней. Осложнений, связанных с применением Г-КСФ в период мобилизации ПСК, зарегистрировано не было.

Катетеризация выполнялась с использованием ультразвуковой навигации через бедренную вену у 88 пациентов (90,7 %), через подключичную – у 2 пациентов (2,1 %), 7 пациентам (7,2 %) для проведения афереза СКПК было достаточно

двух периферических венозных доступов. Манипуляция проводилась в условиях общей анестезии. При постановке ЦВК предпочтение отдавалось бедренной вене в связи с ее большим диаметром, отсутствием необходимости длительного стояния катетера, а также с целью минимизации рисков, связанных с катетеризацией. Осложнения в результате имплантации ЦВК имели место у 10 пациентов (10,3 %), в том числе обширные гематомы (n = 8; 8,2 %) в месте пункции вены; кровотечение из места стояния катетера (n = 2; 2,1 %), нарушение венозного оттока из нижней конечности во время стояния ЦВК (n = 1; 1 %). Осложнений 3–4 степени тяжести зафиксировано не было.

Все процедуры афереза СКПК выполнялись в условиях ПИТ, что связано с вероятностью развития тяжелых осложнений, в том числе и с нарушением сердечно-легочной деятельности [13], особенно у детей младшего возраста. Инфузионная терапия проводилась в объеме физиологической потребности глюкозо-солевыми растворами и стерофундином изотоническим с целью профилактики гемодинамических нарушений, связанных с развитием гиповолемии. Для заполнения экстракорпорального контура в 101 случае (73,2 %) была использована предварительно облученная в дозе 25 Гр эритроцитарная взвесь (ЭВ), в 37 случаях (26,8 %) – 5 % раствор альбумина человеческого. В случаях применения ЭВ медиана возраста пациентов составила 2 года 7 месяцев (от 2 месяцев до 18 лет), медиана массы тела – 14 кг (от 8,9 до 66,8 кг). Магистралы заполнялись раствором альбумина у детей с массой тела более 20 кг, либо с уровнем гемоглобина более 100 г/л; ЭВ – у детей с массой тела менее 20 кг, либо при уровне гемоглобина менее 80 г/л.

У детей младшего возраста в 77 случаях (медиана возраста – 2 года 1 месяц) в период выполнения процедуры афереза была необходима медикаментозная седация, поскольку психомоторное беспокойство и двигательная активность могли снизить ее эффективность и привести к дисфункции налаженного венозного доступа. С целью профилактики сопутствующей гипоксемии проводилась инсuffляция увлажненного кислорода через лицевую маску или назальные канюли со скоростью потока 1–2 л/мин. Выполнялась обязательная профилактика цитратной токсичности, которая у детей может носить жизнеугрожающий характер и включала постоянную внутривенную инфузию 10 % раствора глюконата кальция. Для предотвращения гипотермии использовались система обогрева 3M Bair Hugger System, многоразовые солевые грелки.

Медиана продолжительности афереза СКПК в исследуемой когорте составила 3,2 часа (от 2 до 5,7 часов).

Аферез СКПК однократно был проведен у 63 (64,9 %) пациентов, у 29 (30 %) – потребовалось выполнение повторной процедуры, в том числе ввиду планирования курсов тандемной ВДХТ

Таблица 1

Результаты мобилизации и аферезов ПСКК в исследуемой когорте пациентов

Table 1

Results of mobilization and PBSC apheresis in the studied cohort of patients

Показатель	Минимум	Максимум	Медиана	Среднее значение
Абсолютное количество CD34 + /CD45 + в продукте афереза ($10^6/\text{кг}$), n = 138	0,38	71,91	4,8	10,8
ГСК (CD34/CD45) в периферической крови (кл/мкл), n = 109	10,5	1032	98,8	193,9
Абсолютное количество CD34 + /CD45 + в продукте афереза ($10^6/\text{кг}$), n = 109	0,38	71,91	8,2	12,6

с аутоТГСК, у 4 (4,1 %) пациентов был необходим трехкратный сеанс лейкоафереза, у 1 (1 %) – четырехкратный. Медиана количества сеансов афереза составила 1 (от 1 до 4 процедур). Среднее абсолютное количество CD34 + клеток в результате 1 сеанса соответствовало $10,8 \cdot 10^6/\text{кг}$, медиана составила – $4,8 \cdot 10^6/\text{кг}$ (0,38 – 71,91). Результаты мобилизации и аферезов СКПК приведены в табл. 1.

За указанный промежуток времени в нашем центре было проведено 6 процедур афереза 5 пациентам с экстремально низкой массой тела (менее 9 кг). Медиана возраста составила 7 месяцев (от 5 до 12 месяцев), медиана массы тела – 7,95 кг (от 7,03 до 8,89 кг). Всем пациентам был установлен двухканальный ЦВК для гемодиализа через бедренную вену (Extra Flow Double Lumen 6,5 Fr × 100 mm (Joline, Germany)). У одного пациента после катетеризации отмечалось кровотечение из места стояния катетера, нарушение венозного оттока в виде отека нижней конечности. После удаления ЦВК венозный кровоток был полностью восстановлен. Медиана числа CD34 + клеток в периферической крови составила 343 (97,1 – 486) клеток/мкл. Медиана количества получаемого абсолютного количества CD34 + клеток в результате 1 сеанса была $15 \cdot 10^6/\text{кг}$ (2,72 – 36,56). Медиана продолжительности афереза – 188 мин (159 – 241). У данной когорты пациентов побочных эффектов, связанных с проведением афереза, отмечено не было.

Выполнена оценка результатов афереза СКПК в зависимости от нескольких факторов: масса тела, количество предшествующих курсов ХТ, количество ГСК в периферической крови (табл. 2). Во всех группах мы имели удовлетворительный результат афереза. Статистическую значимость в отношении абсолютного количества CD34 + /CD45 + $\times 10^6/\text{кг}$ в готовом продукте афереза продемонстрировали масса тела ребенка ($p = 0,039$), число предшествующих курсов ХТ ($p = 0,002$) и количество ГСК в периферической крови ($p = 0,001$) в результате мобилизации (табл. 2). При сопоставлении данных о результативности проведенных аферезов в зависимости от количества ГСК в периферической крови оценивались 109 сеансов, 29 процедур были исключены ввиду отсутствия данных о количестве ГСК в периферической крови в день афереза. В группах

пациентов с массой тела менее 14 кг, получавших предварительно до 5 курсов циторедуктивной терапии согласно протоколу лечения, а также с количеством ГСК в периферической крови >30 кл/мкл, абсолютное количество CD34 + /CD45 + $\times 10^6/\text{кг}$ в готовом продукте афереза было достоверно выше, чем в группах пациентов с массой тела более 14 кг, получавших более 5 курсов ХТ, с количеством ГСК в периферической крови <30 кл/мкл.

Неэффективной процедура афереза была у 7 пациентов, при этом среднее количество CD34 + клеток составило $0,88 \cdot 10^6/\text{кг}$, медиана – $0,89 \cdot 10^6/\text{кг}$, что потребовало последующего проведения миелоэкспузии.

Сопутствующих аферезу СКПК осложнений, таких как болевой синдром, симптомы гипокальциемии, тромбоцитопения, инфекции, тромбозы, нарушения гемодинамики, зафиксировано не было.

В настоящее время расширяются показания к использованию метода ВДХТ с аутоТГСК при онкологических заболеваниях у детей, в том числе раннего возраста. Проведение афереза СКПК является неотъемлемой частью данной методики, зарекомендовав себя как малоинвазивный и эффективный способ получения стволовых клеток как у взрослых, так и у детей, сопряженный с меньшим количеством осложнений по сравнению с миелоэкспузией [8]. СКПК являются предпочтительным источником ГСК за счет снижения рисков или полного исключения токсичности [7–9], более коротких сроков восстановления гемопоэза и, как следствие, снижения рисков развития тяжелых инфекционных осложнений, меньшей потребности в трансфузионной терапии [10, 11], укорочения сроков госпитализации и снижения экономических затрат на проведение аутоТГСК [3, 14].

По различным источникам выделяют несколько возможных вариантов проведения мобилизации с применением только ростовых факторов, миелосупрессивной терапии и дальнейшим применением Г-КСФ, использованием Г-КСФ совместно с антагонистом CXCR4 хемокинового рецептора (плериксафор) [4, 12, 14–17]. Эффективность различных схем мобилизации ГСК широко исследовалась, но результаты являются противоречивыми. На базе нашего центра в абсолютном большинстве

Таблица 2

Оценка результатов афереза ПСКК в зависимости от массы тела, количества курсов предшествующей ХТ, ГСК в периферической крови

Table 2

Evaluation of the results of PBSC apheresis depending on body weight, the number of courses of previous CT, HSC in the peripheral blood

Оцениваемые параметры	Масса тела (кг)		Количество курсов предшествующей ХТ		ГСК в периферической крови (к/л/мкл)	
	<14	>14	<5	>5	<30	>30
Количество сеансов афереза	75	63	97	41	15	94
Абсолютное количество CD34/45×10 ⁶ /л на 1 кг, медиана	7,36 (0,43–71,91)	4,13 (0,38–53,21)	8,3 (0,63–71,91)	3,4 (0,38–36,56)	1,56 (0,38–9,74)	9,04 (0,75–71,91)
p	0,039		0,002		0,001	

случаев проводили мобилизацию стволовых клеток Г-КСФ (филграстим) после очередного курса ХТ в соответствии с протоколом лечения основного заболевания, в 2 случаях неудовлетворительной мобилизации СКПК дополнительно вводили плексифор с эффектом без осложнений.

В то же время проведение афереза СКПК у детей сопряжено с определенными сложностями и рисками, связанными с особенностями детского организма, такими как низкий ОЦК, анатомо-физиологические особенности венозной системы, усложняющие обеспечение адекватного сосудистого доступа, поведенческие особенности детей [9, 18–20]. При проведении лейкафереза необходимо наличие двухпросветного катетера, имплантированного в крупный магистральный сосуд, что связано с малым диаметром периферических сосудов, а также необходимостью обеспечения достаточно большой скорости потока для сбора клеток [1]. Вены малого диаметра имеют тенденцию спадаться при отрицательном давлении, создаваемом аппаратом, что приводит к значительному увеличению времени процедуры, снижению скорости потока забора крови [16]. Самыми грозными осложнениями при проведении афереза СКПК являются артериальная гипотензия, связанная с относительно большим объемом экстракорпорального контура сепаратора, развитие цитратной токсичности, которая у детей может проявляться несколько иначе, чем у взрослых [9]. Первое проявление, как правило, — гипотония, могут появляться жалобы на боль в животе и грудной клетке, возможно развитие судорожного синдрома, нарушения ритма, чаще всего — брадикардия, дыхательные нарушения вплоть до развития апноэ. По результатам анализа 138 процедур афереза нами не было диагностировано осложнений тяжелой степени.

Правильное определение необходимой продолжительности афереза, основанное на полученных лабораторных данных, позволяет достичь целевое значение клеток за одну процедуру лейкафереза [12]. В большинстве центров считается адекватным количество CD34+ клеток в продукте афере-

за 2–2,5·10⁶/кг, доза, равная 5–8·10⁶/кг, ускоряет сроки восстановления лейкопоза, тромбоцитов. Дальнейшая же эскалация дозы не приводит к улучшению результатов трансплантации [12].

Несмотря на то, что в исследуемой нами когорте у 92,8 % пациентов процедура лейкафереза была высокоэффективна, статистически значимыми факторами, определяющими получение большего числа CD34+ /CD45+ на кг веса тела пациента, были меньшая масса тела ($p=0,039$), меньшее количество курсов предшествующей противоопухолевой терапии ($p=0,002$), большее число ГСК (CD34/45) в 1 мкл периферической крови по результатам мобилизации ($p=0,001$). Так, в других исследованиях продемонстрированы схожие закономерности [12, 17].

ВЫВОДЫ

Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают безопасность методики афереза СКПК у пациентов с различными ЗНО и высокую эффективность существующих алгоритмов проведения лейкафереза в педиатрической практике. Использование таковой может быть рекомендовано у детей раннего возраста с низкой массой тела при условии соблюдения мер профилактики возможных осложнений, связанных в первую очередь с анатомо-физиологическими особенностями детского организма. С учетом полученных данных о влиянии предшествующего количества курсов ХТ на результаты процедуры необходимо рассмотрение более раннего проведения афереза с целью улучшения качества получаемого продукта.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно

необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Funding

This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sergeenko K. A., Dokuchaeva Y. Y., Kostareva I. O. et al. High-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in children with retinoblastoma. Literature review and case series // *Cellular Therapy and Transplantation*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 6–12. <http://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-1-6-12>.

2. Ussowicz M., Mielcarek-Siedziuk M., Musiał J. et al. Melphalan, Etoposide, and Carboplatin Megatherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Children with Relapsing or Therapy-Resistant Extracranial Germ-Cell Tumors – A Retrospective Analysis // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3841. <https://doi.org/10.3390/cancers12123841>.

3. Диникина Ю. В., Моргачева Д. А., Смирнова А. Ю. и др. Опыт применения интенсивных режимов химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями группы высокого риска // *Российский журнал персонализированной медицины*. – 2022. – Т. 2, № 1. – С. 104–116. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-104-116>.

4. Степанян Н. Г., Сидорова Н. В., Рубанская М. В. и др. Оптимизация методов сбора периферических гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями: обзор литературы // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. – 2020. – Т. 7, № 2. – С. 78–85. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-78-85>.

5. Моталкина М. С., Кулева С. А., Алексеев С. М. и др. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток: прошлое, настоящее и будущее // *Педиатр*. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 96–103. <http://doi.org/10.17816/PED7296-103>.

6. Porfyriou E., Letsa S., Kosmas C. Hematopoietic stem cell mobilization strategies to support high-dose chemotherapy: A focus on relapsed/refractory germ cell tumors // *World J Clin Oncol*. – 2021. – Vol. 12, № 9. – P. 746–766. <http://doi.org/10.5306/wjco.v12.i9.746>.

7. Sevilla J., González-Vicent M., Madero L., Díaz M. A. Peripheral blood progenitor cell collection in low-weight children // *J Hematother Stem Cell Res*. – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 633–42. <http://doi.org/10.1089/15258160260194776>.

8. Schmitz N., Linch D. C., Dreger P. et al. Randomised trial of flt3 ligand mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347, № 8998. – P. 353–7. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90536-x](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90536-x).

9. Курникова Е. Е., Хамин И. Г., Щукин В. В. и др. Аферез гемопоэтических стволовых клеток крови у

детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 152–159. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159>.

10. Оспанова М. Е., Рамильева И. Р., Турганбекова А. А. Гемопоэтические стволовые клетки // *Клиническая медицина Казахстана*. – 2011. – № 1(20). – С. 78–82.

11. Michon B., Moghrabi A., Winikoff R. et al. Complications of apheresis in children // *Transfusion*. – 2007. – Vol. 47, № 10. – P. 1837–42. <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01405.x>.

12. Курникова Е. Е., Кумукова И. Б., Гуз И. В. и др. Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2017. – Т. 16, № 1. – P. 28–39. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-28-39>.

13. Cesaro S., Tintori V., Nesi F. et al. A prospective study on the efficacy of mobilization of autologous peripheral stem cells in pediatric oncohematology patients // *Transfusion*. – 2013. – Vol. 53, № 7. – P. 1501–1509. <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03911.x>.

14. Kim H. C. Therapeutic pediatric apheresis // *J Clin Apher*. – 2000. – Vol. 15, № 1–2. – P. 129–57. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1101\(2000\)15:1/2<129::aid-jca7>3.0.co;2-h](http://doi.org/10.1002/(sici)1098-1101(2000)15:1/2<129::aid-jca7>3.0.co;2-h).

15. Salazar-Riojas R., García-Lozano J. A., Valdés-Galván M. et al. Effective collection of peripheral blood stem cells in children weighing 20 kilogram or less in a single large-volume apheresis procedure // *J Clin Apher*. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 281–7. <http://doi.org/10.1002/jca.21375>.

16. Even-Or E., Grunspan A., Swerdlow Y. et al. Peripheral blood stem-cell harvest using percutaneous arterial lines in children // *Pediatr Blood Cancer*. – 2013. – Vol. 60, № 6. – P. 946–8. <http://doi.org/10.1002/pbc.24369>. PMID: 23109232.

17. Truong T. H., Prokopishyn N. L., Luu H. et al. Predictive factors for successful peripheral blood stem cell mobilization and collection in children // *J Clin Apher*. – 2019. – Vol. 34, № 5. – P. 598–606. <http://doi.org/10.1002/jca.21738>. PMID: 31390093.

18. Takaue Y., Kawano Y., Abe T. et al. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less // *Blood*. – 1995. – Vol. 86, № 1. – P. 372–80.

19. Delaney M., Capocelli K. E., Eder A. F. et al. An international survey of pediatric apheresis practice // *J Clin Apher*. – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 120–6. <http://doi.org/10.1002/jca.21301>. PMID: 24105856.

20. Delgado J., Fernandez-Jimenez M. C., Martinez A. et al. Analysis of factors affecting PBPC collection in low-weight children with malignant disorders // *Cytotherapy*. – 2004. – Vol. 6, № 1. – P. 43–9. <http://doi.org/10.1080/14653240310004566>. PMID: 14985166.

REFERENCES

1. Sergeenko K. A., Dokuchaeva Y. Y., Kostareva I. O. et al. High-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in children with retinoblastoma. Literature review and case series // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2022;11(1):6–12. <http://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-1-6-12>.

2. Ussowicz M., Mielcarek-Siedziuk M., Musiał J. et al. Melphalan, Etoposide, and Carboplatin Megatherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Children with Relapsing or Therapy-Resistant Extracranial Germ-Cell Tumors – A

Retrospective Analysis // *Cancers*. 2020;12(12):3841. <https://doi.org/10.3390/cancers12123841>.

3. Dinikina Yu. V., Morgacheva D. A., Smirnova A. Yu. et al. Experience in using intensive chemotherapy regimens with autologous stem cell transplantation in children with high-risk malignant tumors // *Russian Journal of Personalized Medicine*. 2022;2(1):104–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-104-116>.

4. Stepanyan N. G., Sidorova N. V., Rubanskaya M. V. et al. Optimization of methods for collecting peripheral hematopoietic stem cells in children with cancer: a literature review // *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):78–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-78-85>.

5. Motalkina M. S., Kuleva S. A., Alekseev S. M. et al. Mobilization of hematopoietic stem cells: past, present and future // *Pediatr*. 2016;7(2):96–103. (In Russ.). <http://doi.org/10.17816/PED7296-103>.

6. Porfyriou E., Letsa S., Kosmas C. Hematopoietic stem cell mobilization strategies to support high-dose chemotherapy: A focus on relapsed/refractory germ cell tumors // *World J Clin Oncol*. 2021;12(9):746–766. (In Russ.). <http://doi.org/10.5306/wjco.v12.i9.746>.

7. Sevilla J., González-Vicent M., Madero L., Díaz M. A. Peripheral blood progenitor cell collection in low-weight children // *J Hematother Stem Cell Res*. 2002;11(4):633–42. (In Russ.). <http://doi.org/10.1089/15258160260194776>.

8. Schmitz N., Linch D. C., Dreger P. et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients // *Lancet*. 1996;347(8998):353–7. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90536-x](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90536-x).

9. Kournikova E. E., Khamin I. G., Shchukin V. V., et al. Apheresis of hematopoietic stem cells in children with extremely low body weight, as we do: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology and Oncology // *Issues of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2020;19(2):152–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159>.

10. Ospanova M. E., Ramil'eva I. R., Turganbekova A. A. Hematopoietic stem cells // *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2011;1(20):78–82. (In Russ.).

11. Michon B., Moghrabi A., Winikoff R. et al. Complications of apheresis in children // *Transfusion*. 2007;47(10):1837–42. <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01405.x>.

12. Kournikova E. E., Kumukova I. B., Guz I. V., et al. Results of mobilization, apheresis and autoreinfusion of hematopoietic stem cells in children with neuroblastoma: the role of monitoring the number of CD34+ cells in peripheral blood // *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2017;16(1):28–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-28-39>.

13. Cesaro S., Tintori V., Nesi F. et al. A prospective study on the efficacy of mobilization of autologous peripheral stem cells in pediatric oncohematology patients // *Transfusion*. 2013;53(7):1501–1509. <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03911.x>.

14. Kim H. C. Therapeutic pediatric apheresis // *J Clin Apher*. 2000;15(1–2):129–57. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1101\(2000\)15:1/2<129::aid-jca7>3.0.co;2-h](http://doi.org/10.1002/(sici)1098-1101(2000)15:1/2<129::aid-jca7>3.0.co;2-h).

15. Salazar-Riojas R., García-Lozano J. A., Valdés-Galván M. et al. Effective collection of peripheral blood stem cells in children weighing 20 kilogram or less in a single large-volume apheresis procedure // *J Clin Apher*. 2015;30(5):281–7. <http://doi.org/10.1002/jca.21375>.

16. Even-Or E., Grunspan A., Swerdlow Y. et al. Peripheral blood stem-cell harvest using percutaneous arterial lines in children // *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):946–8. <http://doi.org/10.1002/pbc.24369>. PMID: 23109232.

17. Truong T. H., Prokopishyn N. L., Luu H. et al. Predictive factors for successful peripheral blood stem cell mobilization and collection in children // *J Clin Apher*. 2019;34(5):598–606. <http://doi.org/10.1002/jca.21738>. PMID: 31390093.

18. Takaue Y., Kawano Y., Abe T. et al. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less // *Blood*. 1995; 86(1): 372–80.

19. Delaney M., Capocelli K. E., Eder A. F. et al. An international survey of pediatric apheresis practice // *J Clin Apher*. 2014;29(2):120–6. <http://doi.org/10.1002/jca.21301>. PMID: 24105856.

20. Delgado J., Fernandez-Jimenez M. C., Martinez A. et al. Analysis of factors affecting PBPC collection in low-weight children with malignant disorders // *Cytotherapy*. 2004;6(1):43–9. <http://doi.org/10.1080/14653240310004566>. PMID: 14985166.

Информация об авторах

Евсютина Екатерина Петровна, врач — анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0002-3044-7167; **Терёшина Анна Алексеевна**, врач — анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1191-0571; **Кириченко Марина Михайловна**, врач — анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия); **Пугина Наталья Вячеславовна**, кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог отделения гравитационной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия); **Бараташвили Георгий Григорьевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гравитационной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия); **Диникина Юлия Валерьевна**, доктор медицинских наук, зав. отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2003-0982.

Information about authors

Evsyutina Ekaterina P., Anesthesiologist and Intensivist, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-3044-7167; **Tereshina Anna A.**, Anesthesiologist and Intensivist, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1191-0571; **Kirichenko Marina M.**, Anesthesiologist and Intensivist, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia); **Pugina Natalya V.**, Cand. Sci. (Med.), Transfusiologist of the Department of Gravity Surgery, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia); **Baratashvili Georgy G.**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gravity Surgery, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia); **Dinikina Yuliya V.**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children for Children, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2003-0982.



© Коллектив авторов, 2025
УДК [616.831-001.31 + 578.834.1]-08 : 577.175.53
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-92-99>

А. С. Сосновски*, А. Д. Канарский, В. Ю. Черebilло, М. Ю. Курнухина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Поступила в редакцию 22.04.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Введение. Проблема лечения ушибов головного мозга в сочетании с новой коронавирусной инфекцией является актуальной в современной медицине и имеет большое социально-экономическое значение.

Методы и материалы. В течение исследуемого периода январь 2021 г. — январь 2023 г. в СПб ГБУЗ «Александровская больница» были исследованы 185 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (медиана 38,5 года) с верифицированными по СКТ ушибами головного мозга (субарахноидальное кровоизлияние, контузионно-геморрагические очаги, субдуральные, эпидуральные гематомы, травматические внутримозговые гематомы) и верифицированным по клинико-лабораторным, инструментальным данным (ПЦР мазок на SARS-COV-2, данные СКТ органов грудной клетки) диагнозом «Новая коронавирусная инфекция».

Результаты. Назначение глюкокортикоидов у больных с ушибом головного мозга средней и тяжелой степени в сочетании с новой коронавирусной инфекцией приводит к снижению гипоксии, отека мозга и, как следствие, уменьшению сроков регресса общемозговой, очаговой неврологической симптоматики. Отмечается сокращение сроков госпитализации. На сегодняшний день метод может эффективно применяться при лечении больных с ЧМТ и COVID-19. Методика является перспективной и требует дальнейшего рандомизированного исследования.

Вывод. Дексаметазон снижает летальность и ускоряет восстановление при ушибах головного мозга в сочетании с новой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, новая коронавирусная инфекция, глюкокортикоиды, дексаметазон

Для цитирования: Сосновски А. С., Канарский А. Д., Черebilло В. Ю., Курнухина М. Ю. Влияние дексаметазона на результат лечения больных с ушибом головного мозга с сопутствующей коронавирусной инфекцией COVID-19. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025;32(2):92–99. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-92-99>.

* **Автор для связи:** Александр Сергеевич Сосновски, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: neurohirurg@mail.ru.

Aleksander S. Sosnovski*, Alexandr D. Kanarsky, Vladislav Yu. Cherebillo, Maria Yu. Kurnukhina

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

THE EFFECT OF DEXAMETHASONE ON TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH CEREBRAL CONTUSION AND COMORBID NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Received 22.04.2025; accepted 02.06.2025

Summary

Introduction. The problem of treating cerebral contusions in combination with a novel coronavirus infection is highly relevant in modern medicine and holds significant socio-economic importance.

Methods and materials. During the study period (January 2021 – January 2023), 185 patients aged 18 to 80 years (median 38.5 years) with verified cerebral contusions (subarachnoid hemorrhage, contusion-hemorrhagic foci, subdural and epidural hematomas, traumatic intracerebral hematomas) confirmed by CT scans, and a diagnosis of «novel coronavirus infection» verified via clinical, laboratory, and instrumental data (PCR swab for SARS-CoV-2, chest CT findings), were examined at the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Alexandrovska Hospital».

Results. The administration of glucocorticoids in patients with moderate to severe cerebral contusions combined with COVID-19 reduces hypoxia, cerebral edema, and consequently shortens the regression time of generalized and focal neurological symptoms. A reduction in hospitalization duration was observed. To date, this method can be effectively used in treating patients with traumatic brain injury (TBI) and COVID-19. The approach is promising but requires further randomized studies.

Conclusion. Dexamethasone reduces mortality and accelerates recovery in patients with cerebral contusions combined with COVID-19.

Keywords: traumatic brain injury (TBI), brain contusion, novel coronavirus infection (COVID-19), glucocorticoids, dexamethasone

For citation: Sosnovski A. S., Kanarsky A. D., Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Yu. The effect of dexamethasone on treatment outcomes in patients with cerebral contusion and comorbid novel coronavirus infection (COVID-19). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):92–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-92-99>.

* **Corresponding author:** Aleksander S. Sosnovski, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: neurohirurg@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) в структуре нейрохирургических заболеваний занимает важное место. Несмотря на совершенствование диагностики и лечения нейрохирургической патологии, ЧМТ остается одной из сложнейших проблем болезней головного мозга [1]. В структуре ЧМТ в основном преобладает молодое население, особенно мужского пола, как правило, не имеющее большого количества сопутствующих заболеваний. Ушиб головного мозга (УГМ) составляет около 25–30 % от всех диагностированных черепно-мозговых травм (ЧМТ) [2].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), этиологически связанная с вирусом SARS-CoV-2, представляет собой респираторное заболевание с мультисистемным поражением, опосредованным как прямым цитопатическим действием патогена, так и дисрегуляцией иммунного ответа [3].

По степени тяжести НКИ делится на следующие 3 степени.

Бессимптомная форма/легкая форма: нет клинических симптомов, но положительный тест на SARS-CoV-2/симптомы ОРВИ (температура $\leq 38,5$ °C, кашель, слабость), но без признаков пневмонии или дыхательной недостаточности.

Среднетяжелая форма: присутствуют симптомы пневмонии (одышка, изменения на КТ/рентгене), но сатурация кислорода ≥ 90 –92 %.

Тяжелая форма/критическая форма: сатурация < 90 %, частота дыхания > 30 /мин, признаки прогрессирующей пневмонии, мультисистемного воспаления или тромбозов. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), септический шок, полиорганная недостаточность, необходимость в ИВЛ [4].

До пандемии COVID-19 нейрохирургическая практика базировалась на стандартизированных алгоритмах лечения черепно-мозговых травм (ЧМТ). Однако с 2019 г. клинический фокус сместился на борьбу с новой инфекцией, что выявило парадоксальные особенности коморбидного тече-

ния ЧМТ и COVID-19 [5]. Наблюдалось отклонение от классических паттернов ЧМТ: пролонгирование острой фазы, усиление тяжести неврологического дефицита, увеличение продолжительности госпитализации. У пациентов с тяжелой ЧМТ регистрировался рост частоты неблагоприятных исходов, включая летальность, что свидетельствовало о синергическом негативном влиянии вирусной инфекции на церебральный гомеостаз.

В условиях пандемии возникла необходимость модификации классических протоколов для ЧМТ с учетом патогенетических особенностей COVID-19 [6]. Одним из перспективных направлений стала адъювантная терапия глюкокортикоидами (ГК). Несмотря на противоречивые данные об эффективности ГК при изолированной ЧМТ, их применение при COVID-19 получило широкое распространение в связи с противовоспалительным действием, влияющим на альвеолярный аппарат легких. Терапевтическое применение глюкокортикоидов (ГК) опосредованно уменьшает выраженность системной гипоксии за счет улучшения тканевой перфузии и оксигенации, что благоприятно влияет на церебральную гемодинамику [7]. Данный эффект способствует оптимизации кислородного снабжения в зоне церебральной контузии, минимизируя феномен регионарной гипоперфузии в перифокальной области очага контузии. Снижение гипоксического стресса в нейропаренхиме достигается через стабилизацию микроваскулярного кровотока, усугубляющего отек. Кроме того, модуляция системного воспаления под действием ГК косвенно нивелирует дисфункцию митохондриального аппарата нейронов, тем самым снижая риск вторичного ишемического повреждения в патологическом очаге. Церебральный отек, являющийся ключевым звеном патогенеза ЧМТ, формируется вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера, вазогенной и цитотоксической гипергидратации нейропаренхимы. При комбинации ЧМТ и COVID-19 патогенез отека усугубляется системной эндотелиопатией, гиперкоагуляцией

и нейровоспалением, что создает предпосылки для применения ГК в качестве модуляторов иммунного ответа [8 – 10].

В рамках физиологической регуляции интракраниального гомеостаза объемное содержание черепной полости определяется тремя ключевыми компонентами: церебральной паренхимой, цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ) и внутрисосудистым компонентом (кровь). В соответствии с доктриной Монро – Келли, динамическое равновесие интракраниального пространства поддерживается за счет компенсаторного уменьшения объема других компонентов при увеличении одного из них.

Прирост внутрисосудистого объема сопровождается интенсификацией церебрального кровотока в единицу времени, что провоцирует повышение перфузионного давления. Данный каскад физиологических реакций инициирует ускоренную резорбцию цереброспинальной жидкости через паутинные грануляции, а также редукцию объема паренхиматозной ткани вследствие активации механизмов транскапиллярного перемещения интерстициальной жидкости в сосудистое русло.

Указанные процессы представляют собой аутохтонную систему нейрогемодинамической адаптации, обеспечивающую поддержание стабильности внутричерепного давления. Однако компенсаторные резервы данной системы лимитированы. Экспоненциальный рост объема любого из компонентов, превышающий пороговые значения пространственной буферизации, приводит к декомпенсации интракраниального гомеостаза. В таких условиях развивается патологическая цепная реакция, характеризующаяся критическим нарастанием внутричерепного объема с последующим формированием церебрального отека, что обусловлено исчерпанием адаптационных возможностей механизмов ауторегуляции.

Данный патогенетический механизм иллюстрирует фундаментальные принципы взаимозависимости интракраниальных компонентов в контексте пространственно-объемных соотношений.

Церебральный отек представляет собой гетерогенный патологический процесс, характеризующийся наличием общих и специфических патофизиологических компонентов. К универсальным механизмам формирования отека относятся:

- 1) системная и локальная гипоксия;
- 2) дисфункция микроциркуляторного русла;
- 3) аккумуляция интерстициальной жидкости

и метаболитов клеточного катаболизма. Специфичность патогенеза определяется гистологическими особенностями пораженной ткани и этиологическим фактором (травматическое, неопластическое, инфекционное повреждение), что обуславливает вариабельность морфологических характеристик, скорости прогрессирования и топического распределения отека.

При интракраниальных новообразованиях наблюдается хронизация отека с постепенным нарастанием в течение месяцев, что позволяет активизироваться компенсаторным механизмам, включая:

- реорганизацию церебральной гемодинамики (вазодилатацию, ангиогенез);
- адаптацию нейронов к гипоксическим условиям через активацию HIF-1 α -зависимых путей;
- модификацию ликвородинамики за счет усиления резорбции цереброспинальной жидкости.

В отличие от этого, при черепно-мозговой травме (ЧМТ) отек развивается остро, превышая компенсаторные возможности нейроглиального комплекса. При легкой ЧМТ (GCS 13 – 15) аутохтонные адаптационные процессы в 87 % случаев обеспечивают спонтанную регрессию отека без неврологического дефицита, что подтверждается данными проспективных исследований. Консервативная терапия в данной группе оптимизирует восстановление, но не является детерминирующим фактором исхода.

При среднетяжелой (GCS 9 – 12) и тяжелой (GCS \leq 8) ЧМТ декомпенсация интракраниального гомеостаза требует агрессивной фармакологической коррекции (осмотерапия, седация, ИВЛ), а в 12 – 18 % случаев – нейрохирургической декомпрессии. Однако при коморбидном течении ЧМТ и SARS-CoV-2-инфекции стандартные алгоритмы демонстрируют сниженную эффективность, что связано с синергизмом провоспалительных, протромботических и эндотелиопатических процессов.

В рамках клинического исследования (n = 185) нами проанализированы исходы пациентов с ЧМТ различной степени тяжести, ассоциированной с COVID-19. Терапевтические стратегии разрабатывались на основе:

- 1) ретроспективного анализа осложненных случаев;
- 2) интеграции данных о патофизиологии COVID-19 и ЧМТ;
- 3) мультимодального подхода, включающего адъювантное применение глюкокортикоидов (ГК).

Несмотря на противоречивые данные об эффективности ГК при изолированной ЧМТ (метаанализы не подтверждают значимого снижения летальности при тяжелых формах), их включение в протоколы лечения коморбидных пациентов обосновано двойным патогенетическим воздействием:

Подавление цитокинового шторма, индуцированного SARS-CoV-2,

Коррекция вазогенного компонента отека через стабилизацию гематоэнцефалического барьера.

Цель исследования – оценить влияние глюкокортикоидов (дексаметазона) на течение ушибов головного мозга в сочетании с новой коронавирусной инфекцией (НКИ).

Таблица 1

Группа 1 – 74 пациента, (ЧМТ + НКИ) дексаметазон 4 (8) мг 2 раза в день

Table 1

Group 1 – 74 patients, (TBI + NCI) dexamethasone 4 (8) mg 2 times a day

УГМ	Течение НКИ	Общемозговая симптоматика (средние показатели)	Очаговая симптоматика (средние показатели)	Летальность	Срок госпитализации (средние показатели)
Средней степени 45 (60,8 %) пациентов	Среднее	Регресс через 8 дней	Регресс через 3 дня	7 (15,5 %)	До 21 дней
Средней степени 14 (18,9 %) пациентов	Тяжелое	Регресс через 8 дней	Регресс через 4 дня	5 (35,71 %)	До 28 дней
УГМ	Течение НКИ	Общемозговая симптоматика (средние показатели)	Очаговая симптоматика (средние показатели)	Летальность	Срок госпитализации (средние показатели)
Тяжелой степени 9 (12,16 %) пациентов	Среднее	Регресс через 10 дней	Регресс 5–7 дней, либо сохраняется на весь срок госпитализации	2 (33,3 %)	До 35 дней
Тяжелой степени 6 (8,1 %) пациентов	Тяжелое	Регресс через 12 дней или невозможность оценки	Регресс через 8–9 дней, либо сохраняется на весь срок госпитализации, либо невозможность оценки	3 (50,2 %)	Более 35 дней

Примечание: летальность в группе 22,9 %; средний срок госпитализации 29,75 дней; средний срок регресса неврологической симптоматики общемозговой 9,5 и очаговой 5,5 дней.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включено 185 пациентов, пролеченных с января 2021 по январь 2023 гг. Пациенты были разделены на 3 группы.

1-я группа – ушибы головного мозга средней и тяжелой степени в сочетании с НКИ средним и тяжелым течением. Лечение проводилось с применением дексаметазона.

2-я группа – изолированная ЧМТ, ушибы головного мозга средней и тяжелой степени. Лечение без применения дексаметазона.

3-я группа – ушибы головного мозга средней и тяжелой степени в сочетании со средним и тяжелым течением НКИ. Лечение без применения дексаметазона.

В 1-й группе 74 пациента 52 мужчины и 22 женщины с ЧМТ в сочетании с НКИ.

Во 2-й группе 49 мужчин и 19 женщин с ЧМТ без НКИ.

В 3-й группе 29 мужчин и 14 женщин. Дексаметазон не вводился в связи с противопоказаниями к препарату.

Возраст всех пациентов от 18 до 80 лет (медиана 38,5). В структуре ЧМТ изучение проводилось на ушибах головного мозга средней и тяжелой степени во всех 3 группах. Степень тяжести НКИ средняя и тяжелая форма, в 3 группах. Легкая форма НКИ из исследования исключена в связи с отсутствием необходимости применения дексаметазона. Исследование проводилось на базе в СПб ГБУЗ «Александровская больница». Всем больным при поступлении выполнялось СКТ головного мозга

для оценки тяжести ушиба головного мозга. Также при поступлении выполнялось СКТ органов грудной клетки для оценки поражения паренхимы легких.

Контрольная СКТ головного мозга выполнялась через 24–72 часа. Контрольная СКТ органов грудной клетки выполнялась через 5 дней, от момента поступления. Ежедневно выполнялся неврологический осмотр. Все больные 1-й группы получали дексаметазон в дозировке 4 мг 2 раза в день. В неврологическом статусе оценивалась общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика. По результатам лечения оценивались сроки госпитализации и летальность. Критерием оценки общемозговой симптоматики являлось наличие симптомокомплекса в виде головной боли, головокружения и/или тошноты, рвоты. При наличии только одного из симптомов последний не учитывался. Также не учитывался уровень сознания пациентов, так как он рассмотрен в отдельном исследовании. Критерием оценки очаговой неврологической симптоматики являлось полное или частичное восстановление двигательных и чувствительных функций. При частичном восстановлении учитывался максимальный регресс без дальнейшего клинически значимого улучшения в пределах срока госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего пациентов: 185 (возраст 18–80 лет). Распределение по группам приведено в табл. 1–3.

Таблица 2

Группа 2 – 68 пациентов, изолированная ЧМТ (УГМ средней и тяжелой степени)

Table 2

Group 2 – 68 patients, isolated TBI (moderate and severe BC)

УГМ	Общемозговая симптоматика (средние показатели)	Очаговая симптоматика (средние показатели)	Летальность	Срок госпитализации (средние показатели)
Средней степени 51 (75 %) пациент	Регресс через 6 дней	Регресс через 2–3 дня	2 (3,9 %)	14–18 дней (16)
Тяжелой степени 17 (25 %) пациентов	Регресс через 8 дней или невозможность оценки	Регресс 4–5 дней, либо сохраняется на весь срок госпитализации	4 (23,5 %)	21–32 дня (26,5)

Примечание: летальность в группе 8,8 %; средний срок госпитализации 21,25 дней; средний срок регресса неврологической симптоматики общемозговой 7 и очаговой 3,5 дней.

Таблица 3

Группа 3 – 43 пациента, (ЧМТ + НКИ) без дексаметазона

Table 3

Group 3 – 43 patients, (TBI + NCI) without dexamethasone

УГМ	Течение НКИ	Общемозговая симптоматика (средние показатели)	Очаговая симптоматика (средние показатели)	Летальность	Срок госпитализации (средние показатели)
Средней степени 14 (32,55 %) пациента	Среднее	Регресс через 12–14 дней	Регресс через 7 дней	3 (21,4 %)	До 30 дней
Средней степени 12 (27,9 %) пациентов	Тяжелое	Регресс через 12–16 дней	Регресс через 9–10 дней	5 (41,6 %)	До 37 дней
УГМ	Течение НКИ	Общемозговая симптоматика (средние показатели)	Очаговая симптоматика (средние показатели)	Летальность	Срок госпитализации (средние показатели)
Тяжелой степени 9 (20,9 %) пациентов	Среднее	Регресс через 14–18 дней	Регресс 10–11 дней, либо сохраняется на весь срок госпитализации	5 (55,6 %)	До 40 дней
Тяжелой степени 8 (18,6 %) пациентов	Тяжелое	Регресс >20 дней или невозможность оценки	Регресс через 15–19 дней, либо сохраняется на весь срок госпитализации, либо невозможность оценки	7 (87,5 %)	Более от 40 дней до 2 месяцев

Примечание: летальность в группе 46,5 %; средний срок госпитализации 39,25 дней; средний срок регресса неврологической симптоматики общемозговой 15,75 и очаговой 11,0 дней.

Статистические сравнения. Основные гипотезы:

1) влияет ли применение дексаметазона на летальность и сроки госпитализации у пациентов с ЧМТ + НКИ (сравнение группы 1 и группы 3);

2) отличаются ли исходы у пациентов с изолированной ЧМТ (группа 2) от пациентов с ЧМТ + НКИ (группы 1 и 3);

3) зависит ли эффективность дексаметазона от тяжести УГМ и течения НКИ.

Отношение шансов: OR = 3,2 (95 % ДИ: 1,4 – 7,1), что указывает на снижение летальности в группе 1.

Сроки госпитализации:

ANOVA: F = 15,3, p < 0,001 (значимые различия между группами).

Попарное сравнение (группа 1 и группа 3): p < 0,001.

Когортный анализ. Цель: оценить влияние дексаметазона на летальность и сроки госпитализации с учетом времени наблюдения.

1. Инцидентность летальности.

Формула: Incidencia Rate (IR) = Число смертей.

Суммарное время наблюдения × 1000 Incidencia Rate (IR) = Суммарное время наблюдения. Число смертей × 1000.

Суммарное время наблюдения = Средний срок госпитализации × Число пациентов.

Интерпретация: наибольшая плотность инцидентности в группе 3 (11,8 на 1000 человеко-дней), наименьшая – в группе 2 (4,1).

Дексаметазон (группа 1) снижает IR по сравнению с группой 3 (7,7 против 11,8).

Расчет числа нуждающихся в лечении (NNT). Для оценки клинической значимости:

$$NNT = \text{Риск в группе 3} - \text{Риск в группе 1} = 10,465 - 0,229 \approx 4,2$$

$$NNT = \text{Риск в группе 3} - \text{Риск в группе 11} = 0,465 - 0,2291 \approx 4,2.$$

Интерпретация: на каждые 4–5 пациентов с ЧМТ + НКИ, получивших дексаметазон, предотвращается 1 летальный исход.

Таблица 4

Летальность в группах 1 и 3

Table 4

Mortality in groups 1 and 3

Группа	Умерло	Выжило	Всего
Группа 1	17	57	74
Группа 3	20	23	43

Примечание: $\chi^2 = 8,24$, $p = 0,004$ (значимая разница).

Таблица 5

Влияние дексаметазона на летальность и сроки госпитализации с учетом времени наблюдения

Table 5

Effect of dexamethasone on mortality and hospital stay duration taking into account the observation time

Группа	Летальность	Средний срок госпитализации (дни)	Суммарное время (человеко-дни)	IR (на 1000 человеко-дней)
1	17/74	29,75	$74 \times 29,75 = 2201,5$	$(17/2201,5) \times 1000 \approx 7,7$
2	6/68	21,25	$68 \times 21,25 = 1445$	$(6/1445) \times 1000 \approx 4,1$
3	20/43	39,25	$43 \times 39,25 = 1687,75$	$(20/1687,75) \times 1000 \approx 11,8$

Начиная с конца 2019 г., пандемия COVID-19 продолжает оставаться глобальной медико-биологической проблемой, сопряженной с неопределенностью в вопросах патогенеза, риска осложнений и стратегий терапевтического вмешательства на начальных этапах ее изучения. В контексте современных дискуссий в международных научных кругах особое внимание уделяется анализу терапевтического применения глюкокортикоидов (дексаметазона) у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) на фоне сопутствующей COVID-19 инфекции, что обусловлено необходимостью оценки эффективности и безопасности данного подхода в условиях коморбидной патологии. Так, исследование Р. Edwards et al. (2005) [11] показало, что применение метилпреднизолона при тяжелой ЧМТ связано с повышенным риском смертности. Исследование Р. Alderson et al. (2005) — нет доказательств пользы кортикостероидов (включая дексаметазон) при ЧМТ [12]. Это привело к отказу от рутинного использования кортикостероидов при ЧМТ.

Применение глюкокортикоидов при COVID-19 рассматривается в качестве базового элемента патогенетической терапии, что подтверждается их включением в протоколы клинического ведения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Согласно действующим клиническим рекомендациям, данные препараты позиционируются как фармакотерапевтические средства первого порядка ввиду доказанной эффективности в модуляции гипервоспалительного ответа, ассоциированного с прогрессированием респираторной недостаточности у пациентов, демонстрирующих признаки цитокинового шторма. D. C. Angus et al. (2020) отмечают положительный эффект от комбинированного применения декса-

метазона с другими препаратами первого порядка при НКИ [13].

В рамках проведенного анализа идентифицировано исследование, демонстрирующее отсутствие статистически значимого влияния пандемии COVID-19 на алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с черепно-мозговыми травмами (ЧМТ). Вместе с тем, самими исследователями акцентировалась методологическая ограниченность полученных данных, что обуславливает необходимость организации крупномасштабных многоцентровых ретроспективных когортных исследований для верификации выводов в различных эпидемиологических условиях.

Исследований же, посвященных применению дексаметазона при ушибах головного мозга в сочетании с новой коронавирусной инфекцией, не было обнаружено. Таким образом, подчеркивается уникальность настоящего исследования.

ВЫВОДЫ

Эффективность дексаметазона при ЧМТ в сочетании с НКИ: применение дексаметазона у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени на фоне НКИ (группа 1) значительно снижает летальность (22,9 % против 46,5 % в группе 3; $\chi^2 = 8,24$, $p = 0,004$) и сокращает средние сроки госпитализации (29,75 дней против 39,25 дней; $p < 0,001$).

У пациентов, получавших дексаметазон, наблюдается более быстрый регресс общемозговой (9,5 дней против 15,75 дней) и очаговой неврологической симптоматики (5,5 дней против 11,0 дней).

Клиническая значимость: расчет числа нуждающихся в лечении (NNT = 4,2) указывает, что на каждые 4–5 пациентов с ЧМТ + НКИ, получавших дексаметазон, предотвращается 1 летальный исход.

Инцидентность летальности в группе 1 (7,7 на 1000 человеко-дней) оказалась ниже, чем в группе 3 (11,8), что подтверждает позитивное влияние терапии.

Сравнение с изолированной ЧМТ: летальность в группе с изолированной ЧМТ (группа 2) составила 8,8 %, что ниже, чем в группах с коморбидной патологией. Это подчеркивает негативное влияние НКИ на прогноз при ЧМТ.

Сроки госпитализации и регресса симптомов в группе 2 также были короче, чем в группах с НКИ, что указывает на отрицательное влияние НКИ на течение УГМ.

Влияние тяжести патологии: эффективность дексаметазона снижается при тяжелом течении НКИ и тяжелой степени УГМ. Например, летальность в подгруппах с тяжелым УГМ в группе 1 достигала 33,3–50 %, что выше, чем при средней степени УГМ (15,5–35,71 %).

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carney N., Totten A. M., O'Reilly C. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition // *Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 80, № 1. – P. 6–15. <http://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>.
2. Парфенов В. Е., Самохвалов И. М., Свистов Д. В. и др. Современные представления о лечении огнестрельных ранений головы, нанесенных нелетальным кинетическим (травматическим) оружием // *Нейрохирургия*. – 2011. – № 3. – С. 52–57.
3. Макарова Е. В., Тюрикова Л. В., Любавина Н. А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиций международных и российских рекомендаций) // *Медицинский альманах*. – 2021. – № 1 (66). – С. 74–82.
4. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18. 2023. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 20.06.2025).
5. Manivannan S., Sharouf F., Mayo I. et al. Management of neurotrauma during COVID-19: a single centre experience

and lessons for the future // *Brain Inj.* – 2021. – Vol. 35, № 8. – P. 957–963. <http://doi.org/10.1080/02699052.2021.1934731>. PMID: 34184612.

6. Lester A., Leach P., Zaben M. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Traumatic Brain Injury Management: Lessons Learned Over the First Year // *World Neurosurg.* – 2021. – Vol. 156. – P. 28–32. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.09.030>. PMID: 34530146; PMCID: PMC8435471.

7. Канарский А. Д., Сосновски А. С., Черемилло В. Ю., Курнухина М. Ю. Использование антикоагулянтов у больных с черепно-мозговой травмой, внутрочерепными гематомами с сопутствующей патологией новой коронавирусной инфекцией // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. – 2023. – № 7. УДК: 616.8-007. <http://doi.org/10.33920/med-01-2307-09>.

8. Ландышев Ю. С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // *Амурский медицинский журнал*. – 2014. – № 1. – С. 10–29.

9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W. S. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, № 8. – P. 693–704. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

10. Sorrells S. F., Sapolsky R. M. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS // *Brain Behav Immun.* – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 259–72. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.11.006>. PMID: 17194565; PMCID: PMC1997278.

11. Edwards P., Arango M., Balica L. et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365, Issue 9475. – P. 1957–1959. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66552-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66552-X).

12. Alderson P., Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2005. – Issue 1. – Art. CD000196. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD000196.pub2>.

13. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2020;324(13):1317–1329. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>.

REFERENCES

1. Carney N., Totten A. M., O'Reilly C. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition // *Neurosurgery*. 2017;80(1):6–15. <http://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>.
2. Parfenov V. E., Samokhvalov I. M., Svistov D. V. et al. Modern approaches to the treatment of gunshot wounds to the head caused by non-lethal kinetic (traumatic) weapons // *Neurosurgery*. 2011;(3):52–57. (In Russ.).
3. Makarova E. V., Tyurikova L. V., Lyubavina N. A. The use of systemic corticosteroids in new coronavirus infection (from the perspective of international and Russian guidelines) // *Medical Almanac*. 2021;1(66):74–82. (In Russ.).
4. Interim guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (2023). (In Russ.). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (accessed: 20.06.2025).
5. Manivannan S., Sharouf F., Mayo I. et al. Management of neurotrauma during COVID-19: a single centre experience and lessons for the future // *Brain Inj.* 2021;35(8):957–963. <http://doi.org/10.1080/02699052.2021.1934731>.
6. Lester A., Leach P., Zaben M. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Traumatic Brain Injury Manage-

ment: Lessons Learned Over the First Year // *World Neurosurg.* 2021;156:28–32. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.09.030>.

7. Kanarsky A. D., Sosnovsky A. S., Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Yu. The use of anticoagulants in patients with traumatic brain injury, intracranial hematomas, and concomitant COVID-19 // *Bulletin of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery.* 2023;(7). (In Russ.). UDC: 616.8-007. <http://doi.org/10.33920/med-01-2307-09>.

8. Landyshev Yu. S. Mechanisms of action and main therapeutic effects of glucocorticoids // *Amur Medical Journal.* 2014;(1):10–29. (In Russ.).

9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W. S. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

10. Sorrells S. F., Sapolsky R. M. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS // *Brain Behav Immun.*

2007;21(3):259–72. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.11.006>. PMID: 17194565; PMCID: PMC1997278.

11. Edwards P., Arango M., Balica L. et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months // *The Lancet.* 2005;365(9475):1957–1959. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66552-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66552-X).

12. Alderson P., Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005;(1):CD000196. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD000196.pub2>.

13. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2020;324(13):1317–1329. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>.

Информация об авторах

Канарский Александр Дмитриевич, врач-нейрохирург, аспирант, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1500-1965; **Сосновски Александр Сергеевич**, аспирант, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0005-5485-9843; **Чербило Владислав Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6803-9954; **Курнухина Мария Юрьевна**, кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0254-4066.

Information about authors

Sosnovski Aleksander S., Postgraduate Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0005-5485-9843; **Kanarsky Alexandr D.**, Neurosurgeon, Postgraduate Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1500-1965; **Cherebillo Vladislav Yu.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6803-9954; **Kurnukhina Maria Yu.**, Cand. Sci. (Med.), Senior Laboratory Assistant at the Department of Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0254-4066.



© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.45-007.2-053.4

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-100-112>

**В. А. Алексеева¹, А. В. Гавриченко^{1*}, А. А. Яковлев¹, М. Г. Соколова²,
Е. Р. Баранцевич¹, А. П. Абрамова²**

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

X-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Поступила в редакцию 06.03.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

X-сцепленная адренолейкодистрофия (X-АЛД) — орфанное наследственное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней с X-сцепленным рецессивным типом наследования, связанное с мутациями гена ABCD1 и характеризующееся сочетанным поражением нервной системы и надпочечников. В статье приводится обзор литературы по данной нозологии с описанием этиопатогенеза, клинической картины, методов диагностики, дифференциального диагноза и возможностей лечения данного заболевания. Описаны клинические случаи троих пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за период 2018 – 2024 гг., которым на основании жалоб, данных неврологического осмотра, лабораторных и инструментальных методов диагностики был выставлен диагноз X-АЛД. Во всех представленных клинических случаях с момента дебюта первых симптомов до постановки окончательного диагноза прошло более 3 лет, что связано с трудностью диагностики X-АЛД на ранних этапах ввиду полиморфизма клинической картины: от классических проявлений энцефалопатии до нечасто встречающихся проявлений миелопатии и полиневропатического синдрома при данной нозологии. В связи с этим важна своевременная диагностика заболевания, поскольку эффективные методы лечения, модифицирующие заболевание, могут быть эффективными только при своевременно начатой терапии.

Ключевые слова: X-сцепленная адренолейкодистрофия, лейкокодистрофия с поздним началом, орфанные заболевания, пероксисомные болезни

Для цитирования: Алексеева В. А., Гавриченко А. В., Яковлев А. А., Соколова М. Г., Баранцевич Е. Р., Абрамова А. П. X-сцепленная адренолейкодистрофия: обзор литературы, описание клинических случаев. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025;32(2):100 – 112. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-100-112>.

* **Автор для связи:** Артур Владимирович Гавриченко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: arthurgavrichenko@gmail.com.

**Viktoriya A. Alekseeva¹, Artur V. Gavrichenko^{1*}, Alexey A. Yakovlev¹, Mariya G. Sokolova²,
Evgenii R. Barancevich¹, Anna P. Abramova²**

¹ Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Almazov National Medical Research Center
197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2

X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY: LITERATURE REVIEW, DESCRIPTION OF CLINICAL CASES

Received 06.03.2025; accepted 02.06.2025

Summary

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is an orphan hereditary disease belonging to the group of peroxisomal diseases with an X-linked recessive type of inheritance, associated with mutations in the ABCD1 gene, characterized by combined

damage to the nervous system and adrenal glands. The article provides a review of the literature on this nosology with a description of the etiopathogenesis, clinical picture, diagnostic methods, differential diagnosis and treatment options for this disease. The article describes clinical cases of three patients who were hospitalized in the neurological department № 2 of Pavlov University between 2018 and 2024, based on their complaints, neurological examination data, and laboratory and instrumental diagnostic methods, they were diagnosed with X-ALD. In all the presented clinical cases, more than 3 years passed from the onset of the first symptoms to the final diagnosis, which is due to the difficulty of diagnosing X-ALD at early stages due to the polymorphism of the clinical picture: from classical manifestations of encephalopathy to infrequently encountered manifestations of myelopathy and polyneuropathic syndrome in this nosology. In this regard, timely diagnosis of the disease is important, since effective disease-modifying treatment methods can only be effective if therapy is started in a timely manner.

Keywords: X-linked adrenoleukodystrophy, late-onset leukodystrophy, orphan diseases, peroxisomal disorders

For citation: Alekseeva V. A., Gavrichenko A.V., Yakovlev A. A., Sokolova M. G., Barancevich E. R., Abramova A. P. X-linked adrenoleukodystrophy: literature review, description of clinical cases. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):100–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-100-112>.

* **Corresponding author:** Artur V. Gavrichenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: arthyrgavrichenko@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Этиопатогенез. X-сцепленная аденолейкоцистрофия — заболевание нервной и эндокринной систем, вызванное различными видами мутаций гена *ABCD1*, являющееся наиболее распространенным пероксисомным заболеванием. Частота встречаемости составляет 1 на 17000 новорожденных (мужчин и женщин). Учитывая X-сцепленный характер наследования, заболевание встречается преимущественно у мужчин [1].

Мутация гена *ABCD1* приводит к нарушению бета-окисления ЖКОДЦ и накоплению очень длинноцепочечных жирных кислот в плазме и тканях, включая надпочечники, семенники, центральную и периферическую нервную систему. Ген *ABCD1* расположен на Xq28, содержит 10 экзонов и кодирует белок *ABCD1/ALD*, состоящий из 745 аминокислот, АТФ-связывающую кассету, трансмембранный полугранспортер, необходимый для импорта активированных коферментом-А жирных кислот с очень длинной цепью (ЖКОДЦ) > C22:0 в пероксисомы для дальнейшего бета-окисления [2, 3].

Степень мутации гена *ABCD1* не всегда коррелирует с тяжестью заболевания. В клинической практике нередко можно наблюдать, что одна и та же мутация *ABCD1* у разных людей может приводить к разным фенотипам [2].

Важнейшим маркером X-АЛД является увеличение ЖКОДЦ в плазме крови, особенно лигноцеринной кислоты (C24:0) и гексакозановой кислоты (C26:0) в тканях и жидкостях организма [4]. Уровни ЖКОДЦ в плазме не коррелируют с фенотипом клинических проявлений, однако миелин пациентов с детской церебральной формой содержит более высокие уровни C26:0, C28:0 и C30:0 по сравнению с миелином пациентов с аденомиелоневропатией (АМН) [5].

Патогенная роль C26:0 дополнительно подтверждается его действием на структуру клеточных мембран и ее вкладом в окислительный стресс [6].

Избыток ЖКОДЦ накапливается в сетчатой и пучковой зонах надпочечников с сохранением

клубочковой зоны, что приводит к первичной недостаточности кортизола и дефициту андрогенов. Следует отметить, что накопление C26:0 снижает ответ аденокортикальных клеток на стимуляцию аденокортикотропным гормоном (АКТГ) [1, 5].

В развитии демиелинизации ключевую роль играют дефекты микроглии и макрофагов. Клетки утрачивают свои противовоспалительные функции и способность к фагоцитозу деструктивного миелина, что способствует изменению проницаемости гистогематических барьеров. Роль иммунокомпетентных клеток в патогенезе подтверждается накоплением окисленного глутатиона в лимфоцитах [4, 7].

Повышенный уровень легких нейрофиламентов в крови пациентов с церебральной формой X-АЛД подтверждает роль первичной аксональной дегенерации волокон [8].

Также имеются данные, что у генетически идентичных близнецов с различным воздействием окружающей среды могут возникать разные варианты X-АЛД. Все это доказывает, что генетический фон является главным, но не единственным определяющим фактором фенотипической гетерогенности заболевания [4].

Клиническая картина. Первые случаи X-АЛД, вероятно, были описаны в конце XIX в., которые патоморфологически были классифицированы как «диффузный склероз». Тем не менее, Симерлинг и Крейтцфельд первыми проследили связь между церебральной демиелинизацией и признаками болезни Аддисона. В 1928 г. М. Бильшовский и Р. Геннебером, изучая секционный материал, в своих докладах впервые применяют термин лейкоцистрофии вместо термина «диффузный склероз». Шаумбург и Пауэрс предложили термин «аденолейкоцистрофия» для обозначения этого заболевания и предположили, что развитие заболевания связано с липидными накоплениями в надпочечниках, яичках и головном мозге. В 1976 г. сообщалось о X-сцепленной прогрессирующей миелопатии у взрослых, которая часто ассоциировалась с болезнью Аддисона. В 1977 г. предложена

классификация X-АЛД, учитывающая вовлечения в заболевания коры надпочечников, головного и спинного мозга, периферических нервов [1].

X-АЛД характеризуется симптомами поражения центральной и периферической нервной системы, а также дисфункцией надпочечников, половых желез, волосяных фолликулов. Согласно литературным данным все пациенты с X-АЛД рождаются бессимптомными [9]. Неврологические проявления, связанные с X-АЛД, редко наблюдаются в возрасте до 3 лет, при этом самый ранний известный возраст начала заболевания – 21 месяц. Наиболее распространенный возраст дебюта – от 4 до 8 лет. Существует возрастная корреляция между началом церебральной АЛД и прогрессированием заболевания: чем раньше начинается церебральная демиелинизация, тем быстрее прогрессирует заболевание [10]. У мальчиков младшего школьного возраста первыми симптомами обычно являются когнитивный дефицит и проблемы с поведением, проявляющиеся в снижении успеваемости в школе. Эти феномены часто изначально приписываются другим расстройствам, таким как синдром дефицита внимания и гиперактивности, что может задержать диагностику X-АЛД [10].

У взрослых начальные симптомы часто также носят психотический характер, особенно при вовлечении лобных долей. Диагностика X-АЛД часто запаздывает, особенно при отсутствии семейного анамнеза и при отсутствии клинических симптомов надпочечниковой недостаточности. При прогрессировании поражения появляются пирамидные знаки, нарушения центрального зрения и иногда судороги. Заболевание считается прогрессирующим, однако сообщалось о спонтанной стабилизации поражений головного мозга при X-АЛД с исчезновением усиления накопления гадолиния (известной как остановка церебральной АЛД) [11].

Выделяют следующие клинические формы X-АЛД: церебральная, аденомиелоневропатическая, изолированная надпочечниковая. Также возможно бессимптомное течение. Формы фенотипов X-АЛД обобщены в таблице [1, 2].

Первыми характерными проявлениями заболевания у пациентов мужского пола с X-АЛД, как правило, является субклиническая первичная недостаточность надпочечников, которая может быть диагностирована уже в детском возрасте и проявляется высоким уровнем адренокортикотропного гормона (АКТГ) при уровне кортизола в пределах референсного интервала [13].

По мере прогрессии заболевания развиваются признаки миелопатии центральной и периферической нервной системы. Церебральная форма обычно проявляется быстро прогрессирующей воспалительной демиелинизацией в головном мозге, что приводит к когнитивному дефициту и очаговой неврологической симптоматике. Церебральный воспалительный фенотип поражает бо-

лее половины мужчин с X-АЛД и наиболее часто встречается в детском возрасте [1].

Клинико-патогенез АМН формы отличается от церебральной и характеризуется преимущественно невоспалительной дистальной аксонопатией с вовлечением длинных проводников спинного мозга. МРТ спинного мозга показывает неспецифическую атрофию, но без накопления контрастного вещества. У пациентов мужского пола с X-АЛД типичный возраст начала миелопатии приходится на 3-е десятилетие жизни, но в некоторых случаях может быть и раньше (2-е десятилетие жизни) или значительно позже (до 5-го десятилетия) [9].

У большинства пациентов с АМН также поражаются периферические нервы, причем в этих нервах чаще наблюдается первичная аксональная дегенерация. ЭНМГ демонстрируют наличие аксональной и/или аксонально-демиелинизирующей полинейропатии в нижних конечностях в 40–75% случаев [10].

У 30–40% всех пациентов мужского пола с АМН в конечном итоге наблюдается воспалительное поражение головного мозга. Эта комбинация может уже существовать на момент постановки первоначального диагноза, или воспалительные поражения головного мозга могут проявляться в последующем [10, 14].

Пациенты с X-АЛД часто имеют тонкие и скудные волосы на голове, начиная с 20 лет развивается облысение по мужскому типу. ABCD1/ALD экспрессируется в волосяных фолликулах, но связь между алопецией волосистой части головы и уровнем ЖКОДЦ не исследовалась [15].

При X-АЛД развивается дисфункция половых желез с развитием первичного гипогонадизма вследствие токсичности ЖКОДЦ в клетках Лейдига и Сертоли, а также резистентности тканевых андрогеновых рецепторов с повышением лютеинизирующего гормона [16–18].

X-АЛД у женщин. Несмотря на то, что АЛД является X-сцепленным заболеванием, у 40% женщин гетерозиготных по ABCD1 развиваются субклинические признаки заболевания: демиелинизация в центральной и периферической нервной системе, приводящая к нарушениям походки, функциям тазовых органов, психическим нарушениям, но не достигающие уровня значимой инвалидизации. Миелоневропатия обычно развивается в более позднем возрасте, чем у мужчин, и протекает с меньшей прогрессией [19, 20].

Риск возникновения симптомов у женщин увеличивается с возрастом (от 18% в возрасте до 40 лет и более 80% к 60 годам) [19]. Однако другие проявления (такие как недостаточность надпочечников или демиелинизация головного мозга) встречаются очень редко (<1%) [20].

Важно отметить, что 15% женщин с X-АЛД имеют нормальный уровень ЖКОДЦ. Таким образом, женщинам с симптомами миелопатии и/или

Формы фенотипов X-АЛД
Forms of X-ADL phenotypes

Фенотип	Клинические проявления
<i>Фенотипы у мужчин</i>	
Детская церебральная	Начало в возрасте 3 – 11 лет. Прогрессирующий поведенческий, когнитивный и неврологический дефицит, часто приводящий к полной инвалидности и смерти в течение 4 лет после постановки диагноза. Патологическим признаком является воспалительная демиелинизация головного мозга. Периферическая невропатия не характерна
Подростковая церебральная	Начало в 11 – 21 год, Клинически схожа с детской церебральной с несколько более медленным прогрессированием. Редко встречается периферическая невропатия
Взрослая церебральная	Возраст начала – после 21 года. Характерны поведенческие, когнитивные расстройства, очаговый неврологический дефицит. Возможны проявления периферической невропатии. Скорость прогрессирования варьирует, при этом наблюдается редкая самоограничивающаяся церебральная демиелинизация
Адреномиелоневропатия (АМН)	Обычно начинается на третьем-четвертом десятилетии жизни. Характеризуется слабостью, спастичностью, болью в конечностях, дисфункцией мочевого пузыря и кишечника и нарушением движений. Патология включает медленно прогрессирующую дистальную аксонопатию с атрофией спинного мозга и периферическую невропатию. Возможны изменения на МРТ головного мозга в виде проявления Валлеровской дегенерации кортикоспинальных путей в стволе головного мозга, мосте и внутренних капсулах
Изолированная надпочечниковая недостаточность	Начало в детском возрасте. Первичное поражение надпочечников без явного неврологического дефицита. Есть вероятность развития АМН в последующем
Бессимптомное течение	Часто встречается в детстве. Регистрируются биохимические отклонения, мутация гена ABCD1. Без явного неврологического дефицита и дисфункции надпочечников. У 50 % бессимптомных пациентов развивается АМН в течение 10 лет
<i>Фенотипы у женщин</i>	
Бессимптомный	Нет признаков поражения надпочечников или неврологического дефицита
Адреномиелоневропатия	Симптоматика напоминает АМН у мужчин, хотя с более поздним началом и более медленными темпами прогрессирования
Церебральное поражение	Встречается крайне редко. Сообщено о небольшом количестве случаев
Изолированная надпочечниковая недостаточность	Встречается крайне редко. У женщин и не предшествует фенотипу АМН, наблюдаемому у мужчин

семейным анамнезом X-АЛД рекомендуется пройти генетическое тестирование [1, 12].

Инструментальная диагностика X-АЛД. Поражение белого вещества на МРТ может предшествовать появлению симптомов и начинается в мозолистом теле, постепенно распространяясь на перивентрикулярные и затылочные области [21].

Самое раннее формирование очаговых изменений в режиме T2 связано с нестабильностью миелиновой оболочки и окислительным стрессом в олигодендроцитах. Типичная картина нейровизуализации головного мозга X-АЛД включает сливающиеся, симметричные области гиперинтенсивного сигнала на T2, возникающие в теменно-затылочном, перивентрикулярном белом веществе с ранним вовлечением мозолистого тела и прогрессирующие в заднем и переднем направлении [22].

Изменения МР-сигнала и накопление гадолиния при X-АЛД происходят из-за воспаления и демиелинизации, увеличения проницаемости ГЭБ. Накопление контрастного вещества, наблюдаемое на более поздних стадиях, также связывают с эндотелиальной дисфункцией, поскольку ABCD1/ALD играет роль в поддержании межклеточных эндотелиальных контактов [23].

Исследование периферической нервной проводимости у ряда пациентов с X-АЛД часто выявляет сенсомоторную аксонально-демиелинизирующую периферическую невропатию: снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов с исследуемых нервов, увеличение дистальных латентностей ответов, снижение скорости распространения импульса. При игольчатой электромиографии выявляются признаки, характерные для текущего хронического денервационного процесса: изменения морфологии потенциалов двигательных единиц, наличия минимальной спонтанной активности в исследуемых мышцах [24].

Имеются сообщения о том, что у некоторых больных периферическая невропатия электрофизиологически соответствует критериям хронической демиелинизирующей полинейропатии, что затрудняет дифференциальную диагностику заболеваний [25, 26].

Лечение. В настоящее время основной проблемой ведения пациентов с X-АЛД остается выбор адекватной терапии, подтвержденной достоверными клиническими исследованиями. Лечебная тактика должна быть подобрана на основании индивидуальных симптомов заболевания.

Текущие стратегии лечения включают заместительную терапию глюкокортикоидами и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), последняя из которых требует своевременного начала. Заместительная терапия глюкокортикоидами с использованием гидрокортизона назначается пациентам с первичной надпочечниковой недостаточностью. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток остается единственной модифицирующей заболеванием терапией, если ее проводить на ранних стадиях церебральной Х-АЛД, но она не влияет на течение надпочечниковой недостаточности [27].

АТГСК рекомендуется только мужчинам с начальными признаками воспалительной церебральной формы Х-АЛД, подтвержденной МРТ [28]. Важно отметить, что прогрессирование заболевания продолжается в течение примерно 6–9 месяцев после АТГСК [12, 29]. Эффекты АТГСК при церебральной Х-АЛД опосредованы заменой донорских клеток миелоидного происхождения, включая клетки микроглии. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании клеток от HLA-идентичных родственных доноров [28]. Эффективность АТГСК при Х-АЛД по данным разных источников составляет 40–50% [28, 30, 31].

В настоящее время генная терапия с использованием аутологических гемопоэтических стволовых клеток изучается как альтернатива АТГСК. В результате первого клинического исследования генной терапии есть положительные результаты у двух пациентов; у обоих пациентов наблюдалась функциональная экспрессия белка ABCD/ALD и стабилизация течения заболевания [32]. При Х-АЛД основным субстратом повреждения является ЦНС, что затрудняет фармакотерапию из-за неспособности многих препаратов проникать через ГЭБ.

В качестве патогенетических методов используются низкожировая диетотерапия, направленная на снижение уровня ЖКОДЦ. Масло Лоренцо (комбинация эруковой и олеиновой кислот) для перорального приема снижает накопление ЖКОДЦ путем ингибирования эндогенного синтеза и потенциально способно снизить уровни ЖКОДЦ в плазме крови на ранних стадиях Х-АЛД, однако его эффективность остается спорной [33, 34].

В литературе описано применение ловастатина, применяемого для снижения уровня ЖКОДЦ в плазме крови, однако другое плацебо-контролируемое исследование показало, что ловастатин не оказывал влияния ни на уровни С26:0 в лимфоцитах и эритроцитах периферической крови, ни на содержание ЖКОДЦ во фракции липопротеинов низкой плотности [35, 36].

Еще одним современным направлением исследований является поиск препарата, способного изменить синтез насыщенных ЖКОДЦ на менее токсичные мононенасыщенные ЖКОДЦ путем активации фермента стеароил-КоА-десатуразы-1 [12].

Важнейшим механизмом, индуцирующим прогрессию Х-АЛД, является окислительный стресс. Имеются данные о высоких дозах биотина, стимулирующих биогенез митохондрий и восстанавливающих окислительно-восстановительный баланс [37].

Исследование II фазы, проведенное на мышинной модели, показало, что введение пациентам с АМН комбинации антиоксидантов α -токоферола, N-ацетилцистеина и α -липоевой кислоты частично улучшает их двигательные способности, что согласуется с доклиническими исследованиями [38].

Также исследование на животной модели продемонстрировало эффективность диметилфумарата в предотвращении окислительного повреждения клеточных мембран и дегенерации аксонов, а также восстановлении двигательной активности [39].

К сожалению, до сих пор не существует методов лечения поздней стадии Х-АЛД. В связи с этим важна своевременная диагностика заболевания, поскольку вышеперечисленные методы лечения могут быть эффективными только при своевременно начатой терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В неврологическом отделении № 2 клиники НИИ неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за период 2018–2024 гг. было диагностировано 3 случая Х-АЛД.

Пациент Б., 31 год. Поступил в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в 2018 г. с жалобами на слабость и похудание мышц стоп, голени и бедер, изменение формы стоп, нарушение ходьбы, низкие показатели артериального давления. Считает себя больным с 24 лет, когда появились слабость в ногах и шаткость. В последующие годы жалобы медленно прогрессировали. Впервые обращался за медицинской помощью в 2012 г.: выполнена ЭНМГ, по данным которой выявлены признаки аксонально-демиелинизирующей сенсорно-моторной полиневропатии нижних конечностей. МРТ спинного мозга — без особенностей. На основании клинико-инструментальных данных выставлен диагноз «невральная амиотрофия Шарко — Мари — Тута (1 тип)». С 2013 г. до 2018 г. отмечал умеренную прогрессию двигательных нарушений в ногах.

В общесоматическом статусе обращает на себя внимание снижение АД до 90/60 мм рт. ст., алопеция волосистой части головы. В неврологическом статусе при поступлении в ПСПбГМУ: высшие мозговые функции не нарушены. МОСА 29 б. Черепно-мозговая иннервация в норме. Отмечается диффузная гипотония мышечного тонуса. Сила мышц рук и ног снижена дистально до 3 баллов, проксимально до 4 баллов. Глубокие рефлексы с верхних и нижних конечностей снижены. Атрофия мышц стоп и голени. Расстройств экстрапирамидной системы не выявлено. Снижение всех видов чувствительности по полиневропатическому

типу. Пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную пробу с мимопаданием. В позе Ромберга шаткость без четкой латерализации, сенситивная атаксия. По данным неврологического статуса выявлен синдром двигательных и чувствительных нарушений по полиневропатическому типу. В лабораторных исследованиях крови отмечено повышение уровня АКТГ 477,0 пг/мл (7,9–66,1), КФК до 205 Е/л (30–200), ЛДГ до 513 Е/л (266–500), снижение уровня утреннего кортизола до 109,9 нмоль/л (180–620). При выполнении люмбальной пункции и исследовании спинно-мозговой жидкости значимых отклонений от референса не выявлено. МРТ головного мозга от 2018 г. В глубоких отделах обоих полушарий по ходу кортико-спинальных трактов, в Варолиевом мосту, ножках мозга, в перивентрикулярных зонах, а также в субкортикальных отделах обеих теменных долей выявляются симметрично расположенные зоны умеренно гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и Flair без четких границ. МР-картина симметричного поражения белого вещества кортико-понтинных и кортико-спинальных путей, субкортикальных отделов теменных долей, характерна для проявлений лейкодистрофического процесса. МРТ спинного мозга без особенностей. С учетом клинко-лабораторной и радиологической картины пациенту выполнено генетическое тестирование методом геномного секвенирования по Сэнгеру на выявление мутации в гене *ABCD1*. Выявлен вариант гена *ABCD1*, имеющий один или несколько значимых признаков патогенности: мутация транскрипта ENST00000218104 с аминокислотной заменой p.Ser108Leu. По результатам генетического тестирования пациент консультирован генетиком. Заключение: с учетом клинической картины, а также отсутствия в популяционных базах данных EXAC, GNOMAD, GENOMED выявленной аминокислотной замены вариант мутации в гене *ABCD1* следует считать патогенным. Пациент проконсультирован терапевтом, эндокринологом. Выставлен диагноз «первичная надпочечниковая недостаточность». Рекомендован прием гидрокортизона: 15 мг утром, 5 мг в обед. На основании полученных данных установлен диагноз «X-сцепленная адренолейкодистрофия. Нейропатическая форма. Первичная надпочечниковая недостаточность». Пациент находится на динамическом наблюдении по месту жительства у невролога, эндокринолога.

Пациент К., 37 лет. Поступил в неврологическое отделение № 2 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в июне 2023 г. с жалобами на общую слабость, нарушение координации, ходьбы, снижение памяти и внимания, рассеянность, выпадение волос. Считает себя больным с 2019 г. Со слов пациента, заболевание дебютировало после эпизода злоупотребления алкоголем, в результате которого длительное время находился на стационарном лечении с диагнозом «Токсическая энцефалопатия». После выпи-

ски из стационара симптомы прогрессировали. По данным МРТ головного мозга от 24.05.2020 г. выявлены признаки зоны повышения интенсивности МР-сигнала в режиме T2 в валике мозолистого тела, прилежащих отделов теменных долей (МР-признаки лейкодистрофии). МРТ шейного отдела спинного мозга без значимых изменений. В общесоматическом статусе без значимых изменений. Обращает на себя внимание алопеция волосистой части головы и бровей. Неврологический статус. Когнитивный дефицит (шкала MoCA 17 б). Основные когнитивные снижения наблюдаются преимущественно за счет нарушений мышления, внимания и памяти. Черепно-мозговая иннервация в норме. Выявлены оральные автоматизмы. Повышение мышечного тонуса по пирамидному типу преимущественно справа. Сила мышц рук и ног полная. Глубокие рефлексы. С верхних конечностей: бицепс, трицепс, карпорадиальный D=S оживлены. С нижних конечностей: коленные, ахилловы D=S, оживлены. Брюшные рефлексы: не вызываются. Патологические кистевые знаки Россоломо. Патологические стопные знаки Бабинского с двух сторон. Расстройств экстрапирамидной системы и чувствительной сферы не выявлено. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет с мимопаданием. В позе Ромберга покачивание без четкой латерализации. Проба Бабинского на асинергию положительная. Феномен Стюарта-Холмса положительный.

Выявлены синдромы: когнитивный дефицит, элементы псевдобульбарного синдрома, рефлекторный тетрапарез, пирамидная недостаточность, смешанная мозжечковая атаксия.

В клиническом анализе крови без значимых отклонений. В биохимическом анализе отмечается повышение уровня общего холестерина до 6,2 ммоль/л, уровня АЛТ до 62,9 Ед/л, АКТГ до 131,3 пг/мл (4,7–48,8). Уровень КФК, кортизола, альдостерона и ренина (утренняя точка циркадного ритма) в крови в пределах референсных значений. МРТ головного мозга. МР-картина структурных изменений в теменно-затылочно-височных областях с 2 сторон и дорзальных отделах мозолистого тела. При нативном сканировании, в перивентрикулярных отделах теменных, затылочных и височных долей с 2 сторон, а также в дорзальных отделах ствола и валики мозолистого тела (с признаками атрофии), с распространением по ходу кортико-спинальных трактов с 2 сторон до уровня ножек мозга, визуализируются преимущественно симметричные зоны структурных изменений, распространяющихся до субкортикальных отделов, гиперинтенсивных по T2 ВИ и ИП FLAIR, изо-гипоинтенсивных по T1 ВИ, без признаков рестрикции диффузии. DWI с b=1000, без признаков перифокального отека, с истончением извилин и углублением борозд на данных уровнях, а также с викарным расширением задних рогов

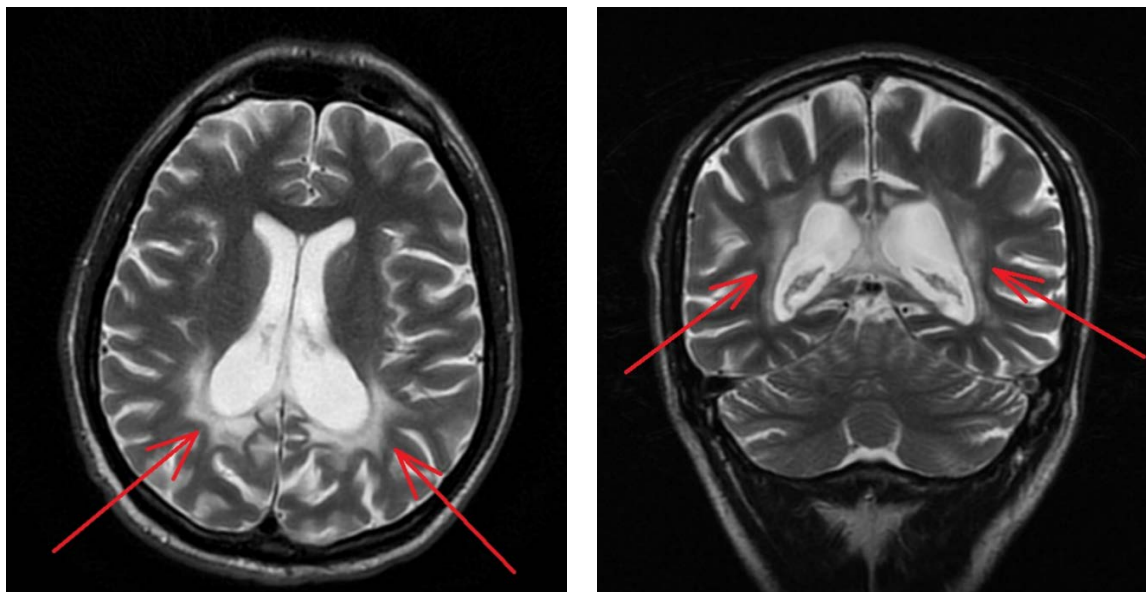


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента К. (37 лет). На T2-взвешенных изображениях визуализируются структурные изменения белого вещества в теменно-затылочно-височных областях с 2 сторон и дорзальных отделах мозолистого тела, дистрофии белого вещества головного мозга

Fig. 1. MRI of the brain of patient K (37 years old). On T2-weighted images, structural changes of the white matter in the parietal-occipital-temporal areas on 2 sides and the dorsal parts of the corpus callosum, white matter dystrophy of the brain are visualized

боковых желудочков. В субкортикальных отделах левой височной доли по базальной поверхности визуализируется ассиметричная остальным зона структурных изменений со схожими сигнальными МР-характеристиками, с углублением прилежащих борозд. После внутривенного контрастирования отмечается слабое накопление контрастного препарата, преимущественно по контуру описанных изменений (рис. 1).

По данным МРТ спинного мозга без особенностей. По результатам ЭНМГ выявлено негрубое повреждение моторных и сенсорных волокон нервов рук и ног демиелинизирующего характера. При выполнении генетического тестирования выявлены мутации в гене *ABCD1*. С учетом клинико-лабораторной и радиологической картины пациенту выполнено генетическое тестирование методом геномного секвенирования по Сэнгеру на выявление мутации в гене *ABCD1*. Выявлен вариант гена *ABCD1*, являющийся наиболее вероятной причиной заболевания: мутация транскрипта ENST00000218104 с аминокислотной заменой p.Glu116Arg.

По результатам генетического тестирования пациент консультирован генетиком: с учетом клинической картины, а также отсутствием в популяционных базах данных EXAC, GNOMAD, GENOMED выявленную аминокислотную замену, вариант мутации в гене *ABCD1*, следует считать патогенным.

На основании полученных данных пациенту был поставлен основной диагноз «X-сцепленная аденолейкодистрофия, взрослая церебральная форма».

Пациенту также выданы рекомендации по низкожировой диетотерапии, когнитивному тренингу, ЛФК, рекомендован прием Масла Лоренцо 55 мл в сутки, неспецифическая нейропротективная терапия. От консультации гематолога с целью решения вопроса проведения АТГСК пациент отказался. Рекомендовано динамическое наблюдение неврологом, эндокринологом, психотерапевтом. Пациент взят на динамическое наблюдение. При повторной госпитализации в неврологическое отделение № 2 ПСПбГМУ летом 2024 г. неврологический статус и МР-картина без существенной динамики.

Пациент М., 21 год. Поступил в неврологическое отделение № 2 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в мае 2024 г. с жалобами на нечеткость зрения, тремор тела, трудность понимания быстрой речи, шаткость походки. Считает себя больным с 2017 г., когда появились жалобы на общее недомогание, слабость в ногах, головокружение по типу шаткости. В 2019 г. родственники заметили тремор нижних конечностей, легкое нарушение походки. Находился на лечении по месту жительства с диагнозом «Резидуальная энцефалопатия с синдромом нижней пирамидной недостаточности». МРТ головного мозга от 29.05.2023 г. выявила симметричные зоны измененного МРТ-сигнала в веществе головного мозга, вероятно, резидуального характера (изменение МР-сигнала перивентрикулярно у задних рогов боковых желудочков с вовлечением валика мозолистого тела, с сжатием U-образных волокон (гиперинтенсивные в T2, Flair и DWI, гипоинтенсивные с гиперинтенсивными включениями в T1), аналогичное изменение МР-сигнала

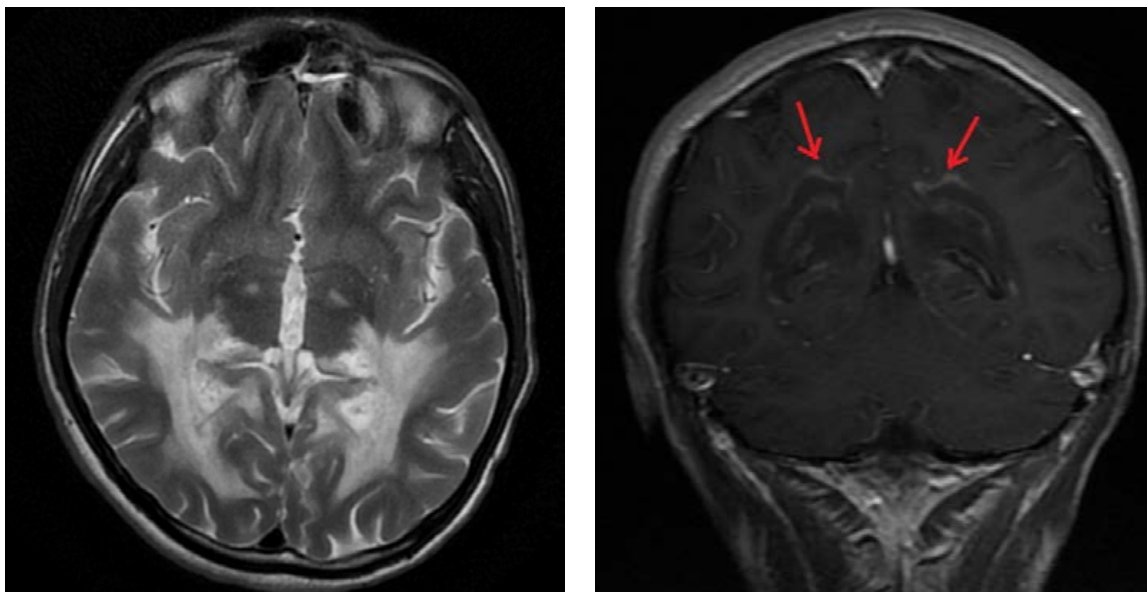


Рис. 2. МРТ пациента М (21 год). На T2-взвешенных и T1-взвешенных изображениях после внутривенного введения контрастного вещества визуализируется МР-картина структурных симметричных контраст-накапливающих изменений в веществе головного мозга (как проявление X-ALD)

Fig. 2. MRI of the patient M (21 years old). On T2-weighted and T1-weighted images, after intravenous administration of a contrast agent, the MR picture of structural symmetrical contrast-enhancing changes in the brain tissue (as a manifestation of X-ALD) is visualized

от кортико-спинальных трактов с обеих сторон). ЭНМГ нижних конечностей от 27.05.23 г. выявила признаки полиневропатического демиелинизирующего поражения периферических нервов нижних конечностей. В течение 6 месяцев перед госпитализацией стал отмечать ухудшение состояния в виде трудности в запоминании информации, преимущественно цифровой, трудность в понимании обращенной речи, тремор всего тела, шаткость походки, нарушение зрения по типу нечеткости. В общесоматическом статусе без значимых изменений. Неврологический статус: эмоциональный фон депрессивный (шкала HADS: 7 б. по шкале тревоги, 13 б. по шкале депрессии). Когнитивный дефицит (шкала MoCA 19 б.). Основные когнитивные снижения наблюдаются в области концентрации и переключаемости внимания, рабочей памяти, исполнительных функций, гностико-праксической сферы. Движения глазных яблок в полном объеме, отмечается нарушение содружественных движений глаз. Элементы слуховой агнозии. Повышение мышечного тонуса по пирамидному типу преимущественно справа. Сила мышц рук и ног полная. Глубокие рефлексы: с верхних конечностей: бицепс, трицепс, карпорадиальный D>S. С нижних конечностей: коленные, ахилловы D>S, с клоноидным компонентом справа. Клонус правой стопы. Брюшные рефлексы: не вызываются. Патологических кистевых знаков не выявлено. Патологический стопный знак Бабинского справа. Деформация стопы по типу «стопы Фридрейха». Расстройств экстрапирамидной системы не выявлено. Впечатление о снижении поверхностной чувствительности в нижних конечностях в дистальных

отделах. Пальце-носовую пробу выполняет с мимоподпаданием. Пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга покачивание без четкой латерализации. Проба Бабинского на асинергию положительная. Феномен Стюарта-Холмса положительный. Выявлены синдромы: когнитивный дефицит, астено-депрессивный синдром, слуховая агнозия, пирамидная недостаточность, смешанная мозжечковая атаксия (динамическая, стато-локомоторная). В клиническом и биохимическом общетерапевтическом анализе крови без значимых отклонений. При исследовании функции щитовидной железы выявлен ТТГ до 7,4 мМЕ/л. При исследовании уровня АКТГ отмечено повышение до 1500 пг/мл (4,7–48,8). Уровень КФК, Т3, Т4, кортизола, альдостерона и ренина (утренняя точка циркадного ритма) в крови в пределах референсных значений. МРТ головного мозга: при нативном сканировании, в перивентрикулярных отделах затылочных, теменных и височных долей с 2 сторон, задней части внутренних и наружных капсул, а также валика мозолистого тела, задне-латеральных отделов таламусов с обеих сторон и ножек мозга, визуализируются симметричные зоны структурных изменений, с неоднородными сигнальными МР характеристиками (преимущественно гиперинтенсивными по T2 ВИ и ИП FLAIR, гипоинтенсивными с гиперинтенсивными линейными включениями по T1 ВИ, гиперинтенсивными при выполнении DWI (cb = 1000)). После внутривенного контрастирования отмечается слабое накопление контрастного препарата, преимущественно по контуру описанных изменений. Повышение интенсивности МР-сигнала по T2 ВИ

и ИП FLAIR по ходу кортикоспинальных трактов с 2 сторон: на уровне базальных структур, ножек мозга, Варолиева моста, передних отделов продолговатого мозга (рис. 2). МРТ шейного и грудного отделов позвоночника без значимых нарушений. ЭНМГ от 08.05.2024 г. Диффузное негрубое страдание преимущественно моторных волокон нервов рук и ног демиелинизирующего характера.

Пациент консультирован офтальмологом, оториноларингологом, данных за клинически значимую патологию не выявлено. С учетом лабораторных данных пациент консультирован эндокринологом, выставлен диагноз «Субклиническая первичная надпочечниковая недостаточность». С учетом отсутствия клинической картины гипокортицизма, а также нормального уровня кортизола в плазме крови, рекомендовано динамическое клинико-лабораторное наблюдение, абсолютных показаний к назначению гидрокортизона на момент осмотра не выявлено. С учетом астено-депрессивной симптоматики пациент консультирован психиатром, выставлен диагноз «депрессивный эпизод средней степени». С учетом клинико-лабораторной и радиологической картины пациенту выполнено генетическое тестирование методом геномного секвенирования по Сэнгеру на выявление мутации в гене *ABCD1*. Выявлен вариант гена *ABCD1*, имеющий один или несколько значимых признаков патогенности: вариант (bg38) мутации транскрипта ENST00000218104 с аминокислотной заменой р. Glu676Leu. По результатам генетического тестирования пациент консультирован генетиком. Заключение: с учетом клинической картины, а также отсутствия в популяционных базах данных EXAC, GNOMAD, GENOMED, выявленной аминокислотной замены вариант мутации в гене *ABCD1* следует считать патогенным.

На основании полученных данных пациенту был выставлен основной диагноз «X-сцепленная адренолейкодистрофия, юношеская церебральная форма». Пациенту при выписке даны рекомендации по низкожировой диетотерапии, когнитивному тренингу, ЛФК, рекомендован прием масла Лоренцо 55 мл в сутки, неспецифическая нейропротективная терапия, сертралин 50 мг в сутки. Рекомендовано динамическое наблюдение неврологом, эндокринологом, психотерапевтом. В последующем пациент проконсультирован гематологом клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой». Рекомендовано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Пациенту проведено первичное молекулярно-биологическое HLA типирование. В настоящий момент выполняется поиск донора по генам HLA.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные варианты X-АЛД, несмотря на общий этиопатогенез, имеют различную клиниче-

скую картину. У пациента Б. (31 год) на первый план выступает полиневропатический синдром с развитием двигательных и чувствительных нарушений. Симптомы поражения головного мозга, включая поведенческие нарушения, отсутствуют, несмотря на типичную МР-картину очагов лейкодистрофии головного мозга. Пациент в полном объеме социализирован, не утратил навыков самообслуживания.

В наибольшей степени страдание высших мозговых функций мы наблюдали у пациента К. (37 лет). Отмечается когнитивный дефицит преимущественно за счет памяти и внимания, мышления, сопровождаемый снижением навыков самообслуживания. Заболевание дебютировало после злоупотребления алкоголем, вследствие чего состояние пациента длительное время расценивалось как последствие токсической энцефалопатии.

У пациента М. (21 год) неврологический дефицит также в большей степени обусловлен снижением высших мозговых функций, преимущественно за счет гностико-праксической сферы, концентрации внимания, аффективных нарушений. Обращает на себя внимание наличие феномена слуховой агнозии, типичной у ряда пациентов с X-АЛД, а также выраженного атактического синдрома.

Несмотря на то, что у всех пациентов наблюдалось повышение уровня АКТГ, клинические проявления синдрома первичной надпочечниковой недостаточности и снижение кортизола в плазме были выявлены только у больного Б. (31 год), что потребовало назначения заместительной ГКС-терапии.

Во всех представленных клинических случаях с момента дебюта первых симптомов до постановки окончательного диагноза прошло более 3 лет, что связано с трудностью диагностики X-АЛД на ранних этапах. Отсутствие семейного анамнеза также затрудняло диагностику: все пациенты отрицали наличие семейных случаев неврологических расстройств. Наибольшей диагностической значимостью обладали МРТ головного мозга в совокупности с анализом плазмы крови на АКТГ. У всех пациентов мы наблюдали значительное повышение АКТГ в плазме крови, а также классическую нейровизуализационную картину лейкодистрофических изменений с вовлечением мозолистого тела и теменно-затылочной области. У пациентов К. (37 лет) и М. (21 год) наблюдалось накопление контрастного вещества, что свидетельствует об активности процесса. На момент последнего динамического наблюдения у пациента Б. (31 год) не отмечалось вовлечения затылочных долей головного мозга в патологический процесс. Изменения структуры спинного мозга не было отмечено ни у одного из наших пациентов.

Обращает на себя внимание типичный для X-АЛД феномен ранней алопеции, отмеченный у двух наших пациентов.

Следует отметить, что пациентам с полиневропатическим синдромом, сопровождаемым преимущественно двигательными нарушениями (периферические парезы, преимущественно дистальные мышечные атрофии) для исключения X-АЛД необходимо оценивать уровень АКТГ и кортизола в плазме крови.

Таким образом, один из вариантов X-АЛД следует подозревать во всех случаях дебюта поведенческих и двигательных нарушений, сопровождаемых первичной надпочечниковой недостаточностью [1, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на свою орфанность, в своей практике с X-АЛД могут встретиться врачи различных специальностей: педиатры, эндокринологи, неврологи и психиатры ввиду полиморфизма клинической картины. Своевременная диагностика заболевания имеет важнейшее значение ввиду наличия эффективного лечения ранних форм церебральной X-АЛД методом аллогенной трансплантации. Также при наличии надпочечниковой недостаточности возможна ее коррекция заместительной гормональной терапией. В заключение обращаем внимание на сложность диагностики заболевания ввиду разнообразных клинических проявлений, особенно в случаях отсутствия проявлений энцефалопатии и семейного анамнеза. С целью исключения X-АЛД необходим комплексный мультидисциплинарный подход к обследованию пациентов с надпочечниковой недостаточностью, неуточненным полиневропатическим синдромом, миелопатией, энцефалопатией.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engelen M., Kemp S., de Visser M. et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 51. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-51>.

2. Kemp S., Theodoulou F. L., Wanders R. J. Mammalian peroxisomal ABC transporters: from endogenous substrates to pathology and clinical significance // *British Journal of Pharmacology*. – 2011. – Vol. 164, № 7. – P. 1753–66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01435.x>.

3. Sarde C. O., Mosser J., Kioschis P. et al. Genomic Organization of the Adrenoleukodystrophy Gene // *Genomics*. – 1994. – Vol. 22, № 1. – P. 13–20. <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1994.1339>.

4. Ma C. Y., Li C., Zhou X. et al. Management of adrenoleukodystrophy: From pre-clinical studies to the development of new therapies // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 143. – P. 112214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112214>.

5. Ofman R., Dijkstra I. M. E., van Roermund C. W. T. et al. The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy // *EMBO Molecular Medicine*. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 90–7. <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201000061>.

6. Fourcade S., Lopez-Erauskin J., Galino J. et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy // *Human Molecular Genetics*. – 2008. – Vol. 17, № 12. – P. 1762–73. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn085>.

7. Petrillo S., Piemonte F., Pastore A. et al. Glutathione imbalance in patients with X-linked adrenoleukodystrophy // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2013. – Vol. 109, № 4. – P. 366–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.009>.

8. Weinhofer I., Rommer P., Gleiss A. et al. Biomarker-based risk prediction for the onset of neuroinflammation in X-linked adrenoleukodystrophy // *eBioMedicine*. – 2023. – Vol. 96. – P. 104781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104781>.

9. Kemp S., Huffnagel I. C., Linthorst G. E. et al. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 606–15. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.90>.

10. Moser H. W., Mahmood A., Raymond G. V. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clinical Practice Neurology*. – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 140–51. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0421>.

11. Korenke G. C., Pouwels P. J. W., Frahm J. et al. Arrested cerebral adrenoleukodystrophy: A clinical and proton magnetic resonance spectroscopy study in three patients // *Pediatric Neurology*. – 1996. – Vol. 15, № 2. – P. 103–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994\(95\)00156-5](http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(95)00156-5).

12. Turk B. R., Theda C., Fatemi A., Moser A. B. X-linked adrenoleukodystrophy. – P. Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2020. – Vol. 80, № 1. – P. 52–72. <http://dx.doi.org/10.1002/jdn.10003>.

13. Dubey P., Raymond G. V., Moser A. B. et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening // *The Journal of Pediatrics*. – 2005. – Vol. 146, № 4. – P. 528–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.067>.

14. Kemp S., Berger J., Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. – 2012. – Vol. 1822, № 9. – P. 1465–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.012>.

15. Papini M., Calandra P., Calvieri S. et al. Adrenoleukodystrophy: Dermatological Findings and Skin Surface Lipid Study // *Dermatology*. – 1994. – Vol. 188, № 1. – P. 25–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000247080>.

16. Assies J., Gooren L. J. G., Geel B. V., Barth P. G. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study // *International Journal of Andrology*. – 1997. – Vol. 20, № 5. – P. 315–21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2605.1997.00066.x>.
17. Brennemann W., Kohler W., Zierz S., Klingmuller D. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy // *European Journal of Endocrinology*. – 1997. – Vol. 137, № 1. – P. 34–9. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1370034>.
18. Karapanou O., Vlassopoulou B., Tzanela M. et al. X-linked adrenoleukodystrophy: are signs of hypogonadism always due to testicular failure? // *Hormones*. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 146–52. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03401330>.
19. Engelen M., Barbier M., Dijkstra I. M. E. et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study // *Brain*. – 2014. – Vol. 137, № 3. – P. 693–706. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt361>.
20. Huffnagel I. C., Dijkgraaf M. G. W., Janssens G. E. et al. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 30. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1008-6>.
21. Van der Knaap M. S., Valk J. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders // Springer Berlin Heidelberg. – 2005. – P. 176–190. <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-27660-2>.
22. Liberato A. P., Mallack E. J., Aziz-Bose R. et al. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92, № 15. – P. e1698–e1708. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000007294>.
23. Musolino P. L., Gong Y., Snyder J. M. T. et al. Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy // *Brain*. – 2015. – Vol. 138, № 11. – P. 3206–20. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv250>.
24. van Geel B. M., Koelman J. H. T. M., Barth P. G. et al. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46, № 1. – P. 112–8. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.1.112>.
25. Chaudhry V., Moser H. W., Cornblath D. R. Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1996. – Vol. 61, № 2. – P. 181–5. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.61.2.181>.
26. Engelen M., van der Kooi A. J., Kemp S. et al. X-linked adrenomyeloneuropathy due to a novel missense mutation in the ABCD1 start codon presenting as demyelinating neuropathy // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 353–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00367.x>.
27. Zhu J., Eichler F., Biffi A. et al. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy // *Endocrine Reviews*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 577–93. <http://dx.doi.org/10.1210/edrv/naaa013>.
28. Gupta A. O., Raymond G., Pierpont E. I. et al. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2022. – Vol. 22, № 9. – P. 1151–62. <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2022.2124857>.
29. Raymond G. V., Aubourg P., Paker A. et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 538–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.036>.
30. Shapiro E., Krivit W., Lockman L. et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 356, № 9231. – P. 713–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02629-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02629-5).
31. Miller W. P., Rothman S. M., Nascene D. et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 7. – P. 1971–8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-01-329235>.
32. Cartier N., Hacein-Bey-Abina S., Bartholomae C. C. et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy // *Science*. – 2009. – Vol. 326, № 5954. – P. 818–23. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1171242>.
33. Moser H. W., Moser A. B., Hollandsworth K. et al. “Lorenzo’s Oil” Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2007. – Vol. 33, № 1. – P. 105–13. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-007-0041-4>.
34. Ahmed M. A., Kartha R. V., Brundage R. C. et al. A model-based approach to assess the exposure–response relationship of Lorenzo’s oil in adrenoleukodystrophy // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 81, № 6. – P. 1058–66. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12897>.
35. Singh I., Khan M., Key L., Pai S. Lovastatin for X-Linked Adrenoleukodystrophy // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339, № 10. – P. 702–3. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199809033391012>.
36. Engelen M., Ofman R., Dijkgraaf M. G. W. et al. Lovastatin in X-Linked Adrenoleukodystrophy // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, № 3. – P. 276–7. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc0907735>.
37. Fourcade S., Goicoechea L., Parameswaran J. et al. High-dose biotin restores redox balance, energy and lipid homeostasis, and axonal health in a model of adrenoleukodystrophy // *Brain Pathology*. – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 945–63. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12869>.
38. Casanovas C., Ruiz M., Schlüter A. et al. Biomarker Identification, Safety, and Efficacy of High-Dose Antioxidants for Adrenomyeloneuropathy: a Phase II Pilot Study // *Neurotherapeutics*. – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. 1167–82. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-019-00735-2>.
39. Ranea-Robles P., Launay N., Ruiz M. et al. Aberrant regulation of the GSK-3 β /NRF2 axis unveils a novel therapy for adrenoleukodystrophy // *EMBO Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 10, № 8. – P. e8604. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201708604>.
40. Wong S. H., Boggild M., Enevoldson T. P., Fletcher N. A. Myelopathy but normal MRI: where next? // *Practical Neurology*. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 90–102. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.144121>.

REFERENCES

- cotherapy. 2021;143:112214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112214>.
5. Ofman R., Dijkstra I. M. E., van Roermund C. W. T. et al. The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy // *EMBO Molecular Medicine*. 2010;2(3):90–7. <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201000061>.
6. Fourcade S., Lopez-Erauskin J., Galino J. et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy // *Human Molecular Genetics*. 2008;17(12):1762–73. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn085>.
7. Petrillo S., Piemonte F., Pastore A. et al. Glutathione imbalance in patients with X-linked adrenoleukodystrophy // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;109(4):366–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.009>.
8. Weinhofer I., Rommer P., Gleiss A. et al. Biomarker-based risk prediction for the onset of neuroinflammation in X-linked adrenoleukodystrophy // *eBioMedicine*. 2023;96:104781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104781>.
9. Kemp S., Huffnagel I. C., Linthorst G. E. et al. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history // *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(10):606–15. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.90>.
10. Moser H. W., Mahmood A., Raymond G. V. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007;3(3):140–51. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0421>.
11. Korenke G. C., Pouwels P. J. W., Frahm J. et al. Arrested cerebral adrenoleukodystrophy: A clinical and proton magnetic resonance spectroscopy study in three patients // *Pediatric Neurology*. 1996;15(2):103–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994\(95\)00156-5](http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(95)00156-5).
12. Turk B. R., Theda C., Fatemi A., Moser A. B. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies // *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2020;80(1):52–72. <http://dx.doi.org/10.1002/jdn.10003>.
13. Dubey P., Raymond G. V., Moser A. B. et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening // *The Journal of Pediatrics*. 2005;146(4):528–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.067>.
14. Kemp S., Berger J., Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(9):1465–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.012>.
15. Papini M., Calandra P., Calvieri S. et al. Adrenoleukodystrophy: Dermatological Findings and Skin Surface Lipid Study // *Dermatology*. 1994;188(1):25–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000247080>.
16. Assies J., Gooren L. J. G., Geel B. V., Barth P. G. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study // *International Journal of Andrology*. 1997;20(5):315–21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2605.1997.00066.x>.
17. Brennemann W., Kohler W., Zierz S., Klingmuller D. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy // *European Journal of Endocrinology*. 1997;137(1):34–9. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1370034>.
18. Karapanou O., Vlassopoulou B., Tzanela M. et al. X-linked adrenoleukodystrophy: are signs of hypogonadism always due to testicular failure? // *Hormones*. 2014;13(1):146–52. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03401330>.
19. Engelen M., Barbier M., Dijkstra I. M. E. et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study // *Brain*. 2014;137(3):693–706. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt361>.
20. Huffnagel I. C., Dijkgraaf M. G. W., Janssens G. E. et al. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 Feb 7;14(1):30. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1008-6>.
21. Van der Knaap M. S., Valk J. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders // Springer Berlin Heidelberg. 2005:176–190. <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-27660-2>.
22. Liberato A. P., Mallack E. J., Aziz-Bose R. et al. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy // *Neurology*. 2019;92(15):e1698–e1708. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000007294>.
23. Musolino P. L., Gong Y., Snyder J. M. T. et al. Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy // *Brain*. 2015;138(11):3206–20. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv250>.
24. van Geel B. M., Koelman J. H. T. M., Barth P. G. et al. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy // *Neurology*. 1996;46(1):112–8. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.1.112>.
25. Chaudhry V., Moser H. W., Cornblath D. R. Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;61(2):181–5. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.61.2.181>.
26. Engelen M., van der Kooi A. J., Kemp S. et al. X-linked adrenomyeloneuropathy due to a novel missense mutation in the ABCD1 start codon presenting as demyelinating neuropathy // *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2011;16(4):353–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00367.x>.
27. Zhu J., Eichler F., Biffi A. et al. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy // *Endocrine Reviews*. 2020;41(4):577–93. <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnaa013>.
28. Gupta A. O., Raymond G., Pierpont E. I. et al. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy // *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2022;22(9):1151–62. <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2022.2124857>.
29. Raymond G. V., Aubourg P., Paker A. et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):538–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.036>.
30. Shapiro E., Krivit W., Lockman L. et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy // *The Lancet*. 2000;356(9231):713–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02629-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02629-5).
31. Miller W. P., Rothman S. M., Nascene D. et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report // *Blood*. 2011;118(7):1971–8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-01-329235>.
32. Cartier N., Hacein-Bey-Abina S., Bartholomae C. C. et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy // *Science*. 2009;326(5954):818–23. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1171242>.
33. Moser H. W., Moser A. B., Hollandsworth K. et al. “Lorenzo’s Oil” Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy // *Journal of Molecular Neuroscience*. 2007;33(1):105–13. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-007-0041-4>.
34. Ahmed M. A., Kartha R. V., Brundage R. C. et al. A model-based approach to assess the exposure–response

relationship of Lorenzo's oil in adrenoleukodystrophy // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(6):1058–66. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12897>.

35. Singh I., Khan M., Key L., Pai S. Lovastatin for X-Linked Adrenoleukodystrophy // *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):702–3. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199809033391012>.

36. Engelen M., Ofman R., Dijkgraaf M. G. W. et al. Lovastatin in X-Linked Adrenoleukodystrophy // *New England Journal of Medicine*. 2010;362(3):276–7. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc0907735>.

37. Fourcade S., Goicoechea L., Parameswaran J. et al. High-dose biotin restores redox balance, energy and lipid homeostasis, and axonal health in a model of adrenoleukodys-

trophy // *Brain Pathology*. 2020;30(5):945–63. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12869>.

38. Casanovas C., Ruiz M., Schlüter A. et al. Biomarker Identification, Safety, and Efficacy of High-Dose Antioxidants for Adrenomyeloneuropathy: a Phase II Pilot Study // *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1167–82. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-019-00735-2>.

39. Ranea-Robles P., Launay N., Ruiz M. et al. Aberrant regulation of the GSK-3 β /NRF2 axis unveils a novel therapy for adrenoleukodystrophy // *EMBO Molecular Medicine*. 2018;10(8):e8604. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201708604>.

40. Wong S. H., Boggild M., Enevoldson T. P., Fletcher N. A. Myelopathy but normal MRI: where next? // *Practical Neurology*. 2008;8(2):90–102. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.144121>.

Информация об авторах

Алексеева Виктория Андреевна, клинический ординатор кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0006-4855-0265; **Гавриченко Артур Владимирович**, кандидат медицинских наук, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Яковлев Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, зав. неврологическим отделением № 2 клиники НИИ неврологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Соколова Мария Георгиевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нейрохирургии Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3829-9971; **Баранцевич Евгений Робертович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3804-3877; **Абрамова Анна Павловна**, врач-невролог неврологического отделения № 2, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-1260-4171.

Information about authors

Alekseeva Viktoriya A., Clinical Resident of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0006-4855-0265; **Gavrichenko Artur V.**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Yakovlev Alexey A.**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Sokolova Mariya G.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3829-9971; **Barancevich Evgenii R.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3804-3877; **Abramova Anna P.**, Neurologist, Neurological Department № 2, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-1260-4171.



Наблюдения из практики / Observation from practice

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.5-006.081-053.4
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-113-118>

И. А. Кузнецова*, С. А. Яременко, А. В. Калинина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

СЛОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ

Поступила в редакцию 19.05.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

Морфологическая диагностика меланоцитарных новообразований может вызвать значительные трудности. Абсолютных критериев, позволяющих определить потенциал злокачественности в спорных случаях, не существует. Представлено клинко-морфологическое наблюдение внутридермального невуса с гистологическими признаками врожденного. Выявлены особенности врожденного невуса — вовлечение эпителия придатков кожи, рост вокруг придатков и сосудов, инвагинация невоидных клеток в просвет лимфатических сосудов. При дифференциальной диагностике меланоцитарных новообразований кожи морфологу необходимо оценить не только наличие/отсутствие признаков атипизма и полиморфизма невомеланоцитов, но и признаки, характерные для врожденных невусов — рост вокруг придатков кожи с возможным вовлечением эпителия, а также скопления невомеланоцитов вокруг сосудов с возможным наличием невомеланоцитов в просвете лимфатических сосудов. Экспрессия HMB-45 и CyclinD1 в немногочисленных поверхностных меланоцитах, низкая пролиферативная активность (по Ki67) наряду с гистологическими особенностями позволяют диагностировать меланоцитарный невус с признаками врожденного.

Ключевые слова: врожденный меланоцитарный невус, морфология, HMB-45, Ki-67, CyclinD1

Для цитирования: Кузнецова И. А., Яременко С. А., Калинина А. В. Сложности морфологической диагностики врожденных меланоцитарных невусов. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(2):113–118. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-113-118>.

* **Автор для связи:** Ирина Анатольевна Кузнецова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: iak1970@rambler.ru.

Irina A. Kuznetsova*, Sofiia A. Yaremenko, Alla V. Kalinina

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

DIFFICULTIES OF MORPHOLOGIC DIAGNOSIS OF CONGENITAL MELANOCYTIC NEVI

Received 19.05.2025; accepted 02.06.2025

Summary

Morphologic diagnostics of melanocytic neoplasms can cause considerable difficulties. There are no absolute criteria to determine the malignancy potential in controversial cases. A clinical and morphologic observation of an intradermal nevus with histologic features of congenital nevus is presented. The features of congenital nevus — involvement of epithelium of skin appendages, growth around appendages and vessels, invagination of nevoid cells in the lumen of lymphatic vessels — are revealed. In differential diagnosis of melanocytic neoplasms of the skin, a morphologist should evaluate not only the presence/absence of signs of atypism and polymorphism of nevomelanocytes, but also signs characteristic of congenital nevi — growth around skin appendages with possible involvement of epithelium, as well as accumulations of nevomelanocytes around vessels with possible presence of nevomelanocytes in the lumen of lymphatic vessels. Expression of HMB-45 and CyclinD1 in few superficial melanocytes, low proliferative activity (as measured by Ki67) along with histologic features allow diagnosing melanocytic nevus with congenital features.

Keywords: congenital melanocytic nevus, morphology, HMB-45, Ki-67, CyclinD1

For citation: Kuznetsova I. A., Yaremenko S. A., Kalinina A. V. Difficulties of morphologic diagnosis of congenital melanocytic nevi. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):113–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-113-118>.

* **Corresponding author:** Irina A. Kuznetsova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: iak1970@rambler.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика меланоцитарных новообразований является одним из сложных разделов онкоморфологии и может вызывать значительные затруднения. Согласно классификации ВОЗ опухолей кожи наряду с доброкачественными процессами (невус) и агрессивными злокачественными (меланома) выделяют промежуточные новообразования с неопределенным злокачественным потенциалом и спорными морфологическими характеристиками (диспластический невус, меланоцитарная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом – MELTUMP, поверхностная атипическая меланоцитарная пролиферация неясного значения – SAMPUS, меланцитомы и т. п.) [1].

Пока не существует иммуногистохимических маркеров, позволяющих однозначно дифференцировать доброкачественные и злокачественные меланоцитарные новообразования. Описаны качественные и/или количественные различия в экспрессии доступных маркеров, таких как HMB-45, Ki-67, p16, CyclinD1 и др., но данный метод диагностики является важным, но не решающим. В меланоцитарных невусах отмечается экспрессия данных маркеров в немногих невомеланоцитах поверхностных отделов новообразования. Экспрессия HMB-45 и CyclinD1 характерна для меланомы, хотя в 10–15 % наблюдений (особенно метастатической меланомы) их экспрессия отсутствует. Отрицательный результат FISH-исследования не исключает диагноза меланомы. Поэтому важно описание спорных случаев, которые позволят актуализировать алгоритмы диагностики меланоцитарных новообразований, особенно при постоянном взаимодействии между клиницистами и морфологами.

Цель — на примере клинко-морфологического наблюдения описать морфологические особенности врожденного невуса.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Клинко-морфологическое наблюдение ж. 22 лет, которой в амбулаторных условиях была выполнена эксцизионная биопсия пигментного новообразования на спине с отступом 5 мм. Были выполнены гистологические и гистохимические окраски — гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, реактивом Шиффа, а также иммуногистохимические реакции с антителами к HMB-45, Ki-67, CD34, CD31, CyclinD1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Со слов пациентки, в последнее время она отметила медленный рост некоторых новообразований. При осмотре были обнаружены множественные пигментные пятна и папулы на коже туловища

и конечностей. По периферии крупного невуса определяются мелкие светло-коричневые папулы светло-коричневого цвета с нечеткими контурами.

Макроскопически удаленное новообразование размерами 15×10 мм, темно-коричневого цвета с более светлыми или коричневаточерными участками, округлой формы, с папилломатозной поверхностью (рис. 1).

При обзорной микроскопии определяется образование на широком основании в виде цветной капусты, с достаточно четкими контурами, симметричное. Поверхность неравномерно покрыта роговыми массами (рис. 2).

Меланоцитарное новообразование расположено внутридермально и растет в дерме диффузно. На уровне эпидермиса невус состоит преимущественно из гнезд, тяжей и скоплений довольно крупных однотипных клеток с хорошо выраженной светлой эозинофильной цитоплазмой (невомеланоциты типа А). Размер ядер крупных меланоцитов соответствуют 1–1,5 размерам ядра базального кератиноцита, отсутствует клеточная атипия и полиморфизм. В ядрах хроматин распределен равномерно при отсутствии гиперхроматоза. В обильной цитоплазме этих клеток, расположенных преимущественно поверхностно, определяется пигмент (рис. 3, 4). Выявлялись участки с полиморфными гнездами невоидных клеток.

Встречаются гигантские многоядерные невоидные клетки. В части клеток визуализируются плохо различимые мелкие базофильные ядрышки (рис. 5). Невомеланоциты типа В напоминают лимфоциты — небольших размеров, с округлым ядром и слабо выраженной цитоплазмой, не содержат меланин (рис. 6). Лентигинозного компонента не обнаружено.

Размер гнезд, клеток и ядер уменьшается от центра образования к его краям, от поверхностных отделов к глубоким, где они распадаются на отдельные клетки, в том числе с признаками нейротизации (рис. 7, 8).

Выявлено распространение невусных клеток вдоль структур придатков кожи, с вовлечением в патологический процесс эпителия протоков потовых желез, волосяных фолликулов (рис. 9, 10). Невоидные скопления были обнаружены вокруг кровеносных и лимфатических сосудов. Определялись участки с «врастанием» клеток невуса в просвет лимфатических сосудов и комплексы, свободно расположенные в их просвете (рис. 11, 12).

Индекс пролиферативной активности (по экспрессии Ki67) в невусных клетках составил 3 %, причем окрашенные клетки располагались больше в поверхностных отделах новообразования. Экспрессия HMB-45 и CyclinD1 была выявлена в немногочисленных невомеланоцитах, расположенных преимущественно субэпителиально. Клеточные инвагинаты в лимфатических сосудах были покрыты эндотелием (CD34+, CD31+).



Рис. 1. Крупный невус коричневого цвета с папилломатозной поверхностью и невус-сателлит
Fig. 1. Large brown nevus with papillomatous surface and satellite nevus

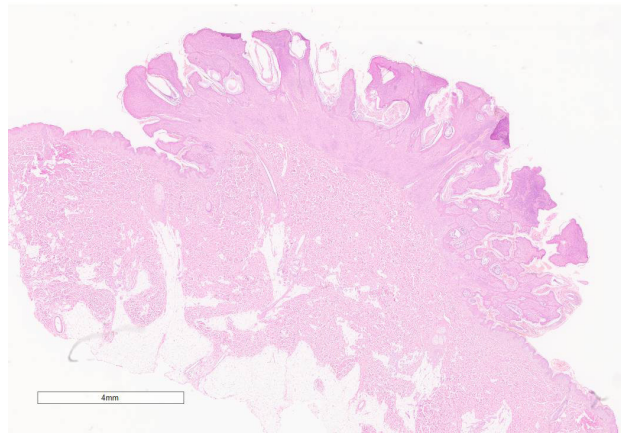


Рис. 2. Папилломатозный внутридермальный невус с гиперкератозом (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$)
Fig. 2. Papillomatous intradermal nevus with hyperkeratosis (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$)

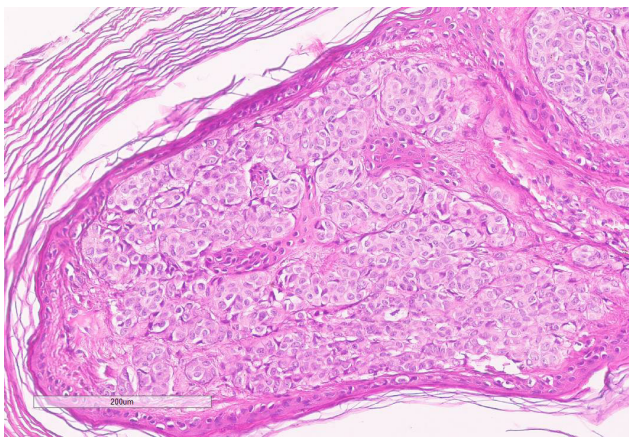


Рис. 3. Гнезда из невомеланоцитов типа А (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
Fig. 3. Nests of non-melanocytes of type A (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

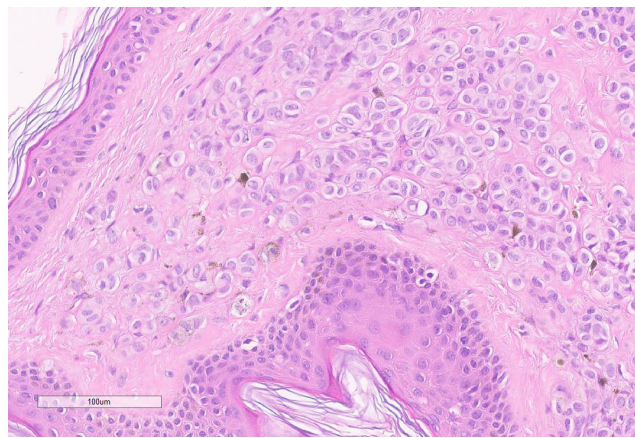


Рис. 4. Тяжи и скопления невомеланоцитов типа А с клеточным и внеклеточным меланином (окраска гематоксилином и эозином, $\times 320$)
Fig. 4. Strands and clusters of non-melanocytes of type A with cellular and extracellular melanin (hematoxylin and eosin staining, $\times 320$)

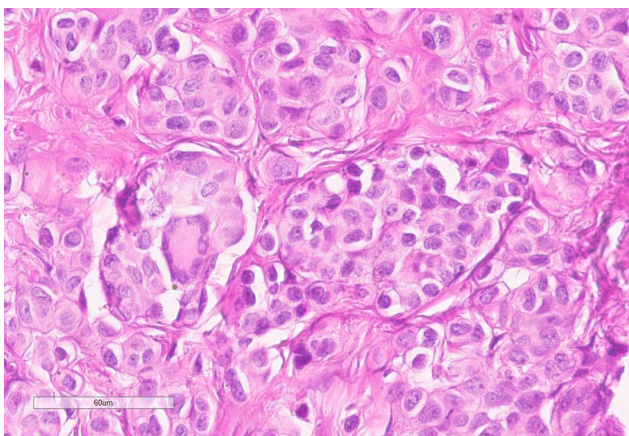


Рис. 5. Гигантская многоядерная невоидная клетка среди меланоцитов типа А (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)
Fig. 5. Giant multinucleated nevoid cell among melanocytes of type A (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

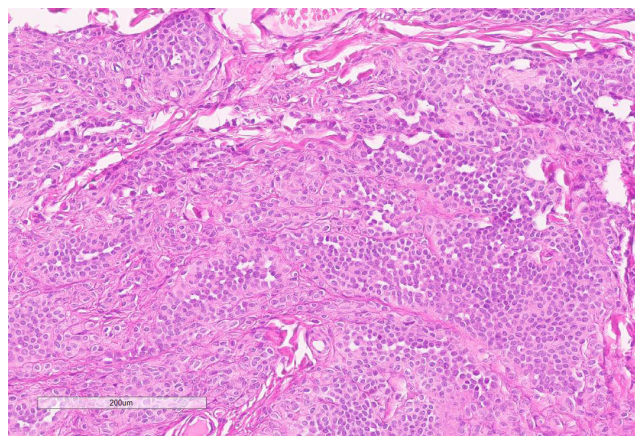


Рис. 6. Невомеланоциты типа В (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
Fig. 6. Nevomelanocytes of type B (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

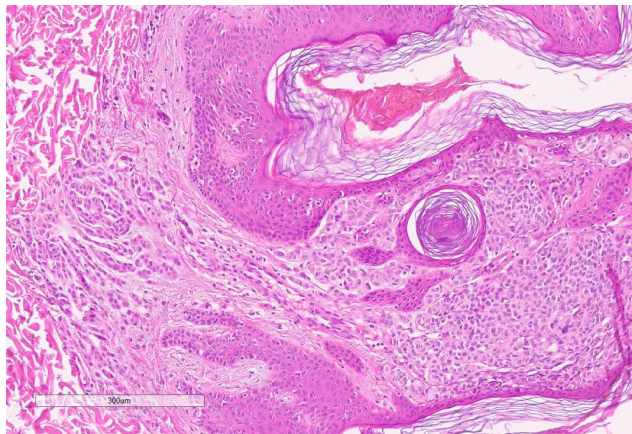


Рис. 7. Папилломатозный внутридермальный невус с гиперкератозом и роговыми псевдокистами. Эффект созревания невоидных клеток (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 7. Papillomatous intradermal nevus with hyperkeratosis and horny pseudocysts. Effect of maturation of nevoid cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

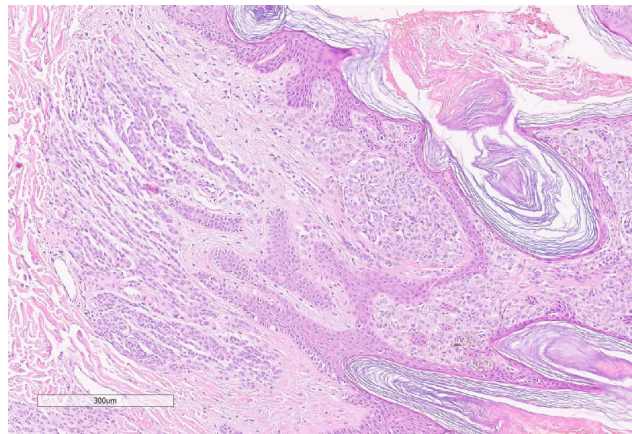


Рис. 8. Созревание невуса от поверхностных до глубоких слоев (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 8. Maturation of the nevus from the superficial to the deep layers (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

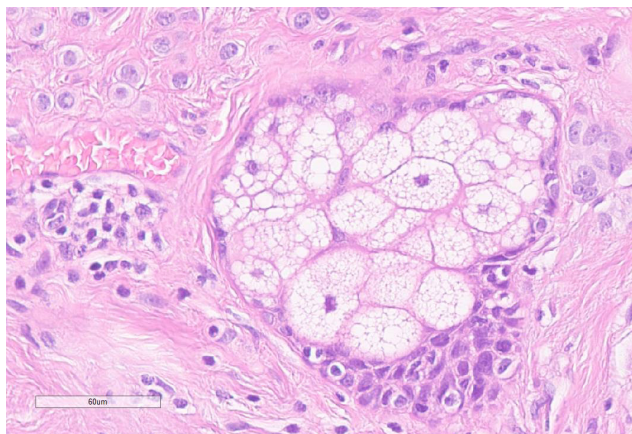


Рис. 9. Рост невоидных клеток вокруг придатков кожи (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 9. Growth of nevus cells around the skin appendages (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

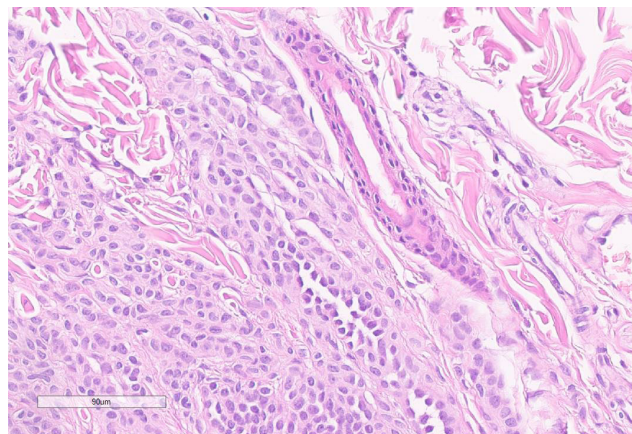


Рис. 10. Рост невоидных клеток вокруг придатков кожи (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 10. Growth of nevus cells around skin appendages (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

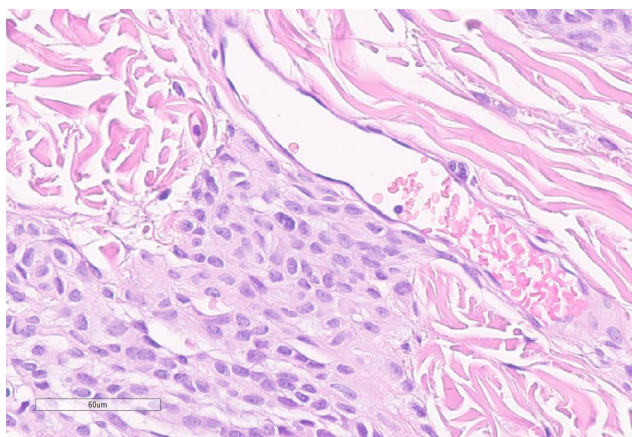


Рис. 11. Периваскулярный рост невоидных клеток (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 11. Perivascular growth of nevus cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

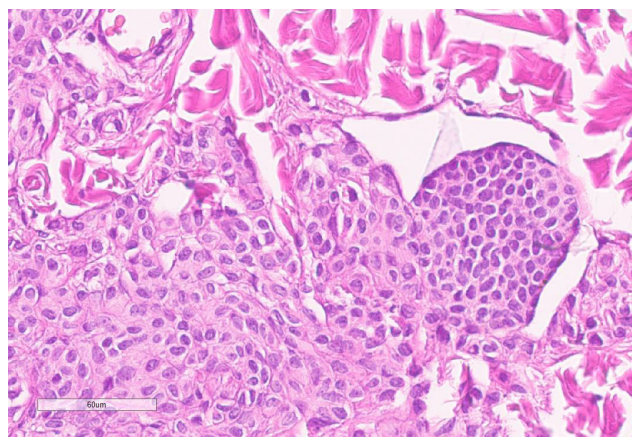


Рис. 12. Периваскулярный рост невоидных клеток с инвагинацией в просвет лимфатических сосудов (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 12. Perivascular growth of nevus cells with invagination into the lumen of lymphatic vessels (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

Таким образом, при патоморфологическом и иммуногистохимическом исследованиях диагностирован внутридермальный меланоцитарный невус с признаками врожденного. Края резекции интактны.

Врожденные невусы составляют особую группу меланоцитарных новообразований и, как правило, существуют с рождения или появляются в первые годы жизни. Хотя описаны наблюдения проявления врожденного невуса в юношеском возрасте. Врожденные невусы могут быть представлены пятном, бляшкой или папулой коричневого или коричневатого-черного цвета. Поверхность новообразования гладкая, шероховатая или папилломатозная [2].

По данным литературы, врожденные невусы чаще располагаются внутридермально, растут диффузно с типичным распространением вокруг придатков кожи и периваскулярно [2]. Хотя вовлечение придатков кожи наблюдается и в приобретенных невусах, которые локализуются в области головы, что не позволяет рассматривать эту особенность роста как абсолютный критерий врожденного новообразования. Признак, который должен настораживать в пользу злокачественной трансформации в невусе — это появление плотных узелковых пролифератов [2].

Представленное наблюдение показывает возможные сложности в морфологической диагностике врожденных невусов. Появление различных по форме и размеру гнезд невусных клеток и лимфоваскулярная «псевдоинвазия» могли рассматриваться как проявления дисплазии и озлокачествления. Однако относительная симметричность новообразования, отсутствие митозов, клеточного атипизма и полиморфизма, адекватное соотношение ядро меланоцита/ядро нормальной базального кератиноцита (полуколичественная оценка по классификации ВОЗ), признаки созревания и преимущественно равномерное расположение гнезд клеток в большей степени свидетельствует о доброкачественном процессе.

Интерес наблюдения заключается в феномене роста невусных клеток вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, а также в наличии клеток в стенке и просвете лимфатических сосудов. Предполагается, что это не истинная инвазия в сосуды, а инвагинация в их просвет. Однако описаны единичные наблюдения, в которых при врожденных невусах без дисплазии невомеланоциты были обнаружены в регионарных лимфатических узлах [7].

В представленном случае экспрессия HMB-45 была выявлена в немногочисленных меланоцитах, в основном на границе эпидермиса и дермы, а в меланоме экспрессия HMB-45 определяется диффузно всей толщины опухоли. Но в части случаев возможно отсутствие экспрессии HMB-45 в меланомах, что не позволяет рассматривать данный иммуногистохимический маркер абсолют-

ным критерием злокачественности в диагностике меланоцитарных опухолей. Экспрессия CyclinD1 выявлялась в одиночных поверхностных невомеланоцитах, в то время как в меланомах наблюдается гиперэкспрессия. Обнаруженные особенности экспрессии HMB-45 и CyclinD1 совпали с результатами других исследований [3–7]. Утрата пролиферативной активности невомеланоцитов в глубоких слоях констатирует сохранение их созревания и, соответственно, свидетельствует в пользу доброкачественности меланоцитарного новообразования [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клинко-морфологическое наблюдение отражает возможные сложности в диагностике врожденных меланоцитарных невусов. При дифференциальной диагностике меланоцитарных новообразований кожи морфологу необходимо уделять внимание не только наличию/отсутствию признаков атипизма и полиморфизма невомеланоцитов, но и оценивать признаки, характерные для врожденных невусов, такие как рост вокруг придатков кожи с возможным вовлечением эпителия, а также скопления невомеланоцитов вокруг сосудов с возможным наличием их в просвете лимфатических сосудов. Экспрессия HMB-45 и CyclinD1 в немногочисленных поверхностных меланоцитах, низкая пролиферативная активность (по Ki67) наряду с гистологическими особенностями позволяют верифицировать меланоцитарный невус с признаками врожденного.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Collie C. J., Ho J. D.* WHO classification // PathologyOutlines.com website. URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticWHO.html> (accessed 19.05.2025).
2. *Moustafa D., Blundell A. R., Hawryluk E. B.* Congenital melanocytic nevi // *Curr Opin Pediatr.* – 2020. – Vol. 32, № 4. – P. 491–497. <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000924>.

3. Gassenmaier M., Häfner H. M., Hahn M. et al. Histological and Immunohistochemical Changes of Congenital Melanocytic Nevi With Age // *Am J Dermatopathol.* – 2021. – Vol. 43, № 10. – P. 707–713. <http://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001894>.

4. Ricci C., Dika E., Ambrosi F. et al. Cutaneous melanomas: a single center experience on the usage of immunohistochemistry applied for the diagnosis // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 11. – P. 5911. <http://doi.org/10.3390/ijms23115911>.

5. Wick M. R., Swanson P. E., Rocamora A. Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors // *Journal of Cutaneous Pathology.* – 1988. – Vol. 15, № 4. – P. 201–7. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1988.tb00544.x>. PMID: 3053811.

6. Grillini M., Ricci C., Pino V. et al. HMB45/PRAME, a novel double staining for the diagnosis of melanocytic neoplasms: technical aspects, results, and comparison with other commercially available staining (PRAME and Melan A/PRAME) // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2022. – Vol. 30. – P. 14–18. <http://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000972>.

7. Camargo C. P., Saliba M., Saad E. A. et al. Treatments of palpebral congenital melanocytic nevus: a systematic review // *Acta Cir Bras.* – 2023. – Vol. 38. – e384823. <http://doi.org/10.1590/acb384823>.

REFERENCES

1. Collie C. J., Ho J. D. WHO classification // *PathologyOutlines.com* website. URL: [https://www.pathologyout-](https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticWHO.html)

[lines.com/topic/skintumormelanocyticWHO.html](https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticWHO.html) (accessed 19.05.2025).

2. Moustafa D., Blundell A. R., Hawryluk E. B. Congenital melanocytic nevi // *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):491–497. <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000924>.

3. Gassenmaier M., Häfner H. M., Hahn M. et al. Histological and Immunohistochemical Changes of Congenital Melanocytic Nevi With Age // *Am J Dermatopathol.* 2021;43(10):707–713. <http://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001894>.

4. Ricci C., Dika E., Ambrosi F. et al. Cutaneous melanomas: a single center experience on the usage of immunohistochemistry applied for the diagnosis // *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5911. <http://doi.org/10.3390/ijms23115911>.

5. Wick M. R., Swanson P. E., Rocamora A. Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors // *Journal of Cutaneous Pathology.* 1988;15(4):201–7. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1988.tb00544.x>. PMID: 3053811.

6. Grillini M., Ricci C., Pino V. et al. HMB45/PRAME, a novel double staining for the diagnosis of melanocytic neoplasms: technical aspects, results, and comparison with other commercially available staining (PRAME and Melan A/PRAME) // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2022;30:14–18. <http://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000972>.

7. Camargo C. P., Saliba M., Saad E. A. et al. Treatments of palpebral congenital melanocytic nevus: a systematic review // *Acta Cir Bras.* 2023;38:e384823. <http://doi.org/10.1590/acb384823>.

Информация об авторах

Кузнецова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4368-7810; **Яременко София Андреевна**, студентка 5 курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0007-1846-5323; **Калинина Алла Владимировна**, студентка 5 курса стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия) Ю ORCID: 0009-0000-4346-3943.

Information about authors

Kuznetsova Irina A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with Pathology Unit, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4368-7810; **Yaremenko Sofia A.**, 5th year Student, Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0007-1846-5323; **Kalinina Alla V.**, 5th year Student, Faculty of Dentistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia) U ORCID: 0009-0000-4346-3943.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить 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»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующим впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа 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 изменению 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.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев А. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54–58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, принимаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется 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://www.translitteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

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

• **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 подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **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).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение,** подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор – академик РАН, профессор *С. Ф. Багненко*
Зам. главного редактора – профессор *Э. Э. Звартау*
Зам. главного редактора – академик РАН, профессор *Ю. С. Полушин*

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) – a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process – authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 – 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stated before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the English name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine – Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pagebypage footnotes);
– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be con-

venient and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated into English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» проводится подписка по каталогу «Урал Пресс». Подписной индекс для организаций и частных лиц – 29248.

Информацию о подписке на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77