

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

© В.А. Колмык¹, Р.А. Насыров¹, Г.Ф. Кутушева¹, В.В. Петров², С.Г. Григорьев²

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 13.07.2016

Принята к печати: 22.08.2016

Одной из основных причин нарушения фертильности женщин является патология эндометрия. Структурная и функциональная неполноценность эндометрия, вызванная патологическими воспалительными процессами, закономерно приводит к нарушению процесса имплантации и клинически проявляется бесплодием и пренатальными потерями. Поиски решений лечения патологии эндометрия исключительно актуальны для профилактики репродуктивного здоровья общества. Основными причинами патологии эндометрия являются неадекватная гормональная регуляция, острый и хронический воспалительные процессы (эндометрит). Для хронического эндометрита (ХЭ) часто характерны длительное бессимптомное течение и сложность первичной диагностики. Важная роль в развитии ХЭ на сегодняшний день принадлежит облигатно-анаэробным микроорганизмам — бактероидам и пептострептококкам в сочетании с микроаэрофилами, а также факультативно-анаэробным микроорганизмам. Особое место в развитии ХЭ занимает герпетическая инфекция. Ее распространенность среди всего, в том числе репродуктивного возраста, достаточно высокая. Особое внимание при верификации ХЭ уделяется иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию эндометрия. Метод позволяет не только идентифицировать тип инфекционного агента, но и установить фазу процесса, что имеет большое значение для определения тактики лечения. Особая роль отводится иммуногистохимическому исследованию при выявлении вирусной этиологии ХЭ, так как этот метод позволяет выявить наличие антигенов к различным вирусным агентам.

Ключевые слова: хронический эндометрит; иммуногистохимический анализ; вирус простого герпеса; цитомегаловирус; вирус Эпштейна – Барр.

IMMUNOHISTOCHEMICAL VALUE TO TREAT PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

© V.A. Kolmyk¹, R.A. Nasyrov¹, G.F. Kutusheva¹, V.V. Petrov², S.G. Grigoryev²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):17-22

Received: 13.07.2016

Accepted: 22.08.2016

One of the main causes of violations of women's fertility is the pathology of the endometrium. Structural and functional inferiority of endometrium due to pathological inflammation, naturally leads to disruption of the implantation process and clinically infertility and prenatal losses. Finding solutions treatment of endometrial pathology exclusively relevant for the prevention of reproductive health of society. The main causes of diseases of the endometrium is inadequate hormonal regulation, acute and chronic inflammation (endometritis). Consistently high frequency CE denies membership issues to the category of banal, more kontraversii recent years postulate avoiding one-sided perception of the disease solely as a classic suppurative inflammation. For chronic endometritis is often characterized by a long asymptomatic and complexity of initial diagnosis. Important role in the development of chronic endometritis today belongs to obligate anaerobes – Bacteroides and peptostreptokokki, combined with microaerophiles and facultative anaerobic microorganisms. A special place in the development of chronic endometritis takes herpes infection. Its prevalence in all, including reproductive age is quite high. Special attention is paid to the verification of chronic endometritis immunohisto-chemical (IHC) study of the endometrium. The method can not only identify the type of infectious agent, but also to establish phase process, which has an important role to determine the treatment strategy. A special role is played by immunohistochemistry in the identification of viral etiology of chronic endometritis, as this method can reliably detect the presence of antigens to a variety of viral agents.

Keywords: chronic endometritis; immunohistochemical research; virus of simple herpes; cytomegalovirus; virus Epstein-Barr.

Успехи медицины за последние годы не изменили состояние вопроса о воспалительных заболеваниях половых органов (ВЗПО), в структуре гинекологической патологии ВЗПО по-прежнему занимают 1-е место. Но изменилась ситуация с бесплодием и репродуктивными потерями, в последние годы их частота возрастает [1, 3, 5, 8]. К примеру, воспалительные заболевания матки и эндометрия, так называемый «маточный фактор» бесплодия, встречаются более чем у половины женщин репродуктивного возраста [9, 11]. Самой частой причиной маточного бесплодия является хронический эндометрит (ХЭ). Особенность этой нозологии определяется значительными трудностями ее распознавания [9]. Проблеме ХЭ как причины репродуктивных потерь посвящено много работ, вместе с тем в настоящее время отмечается недостаточность внимания врачей-специалистов к оптимизации профилактики и лечения женщин с этой патологией как к резерву повышения фертильности. Неизменно высокая частота ХЭ опровергает принадлежность проблемы к разряду банальных, более того, контрверсии последних лет постулируют уход от одностороннего восприятия заболевания исключительно как классического гнойно-воспалительного процесса, осложняющего, согласно статистике, каждый 4–5-й хирургический аборт [6].

Хронический эндометрит — клинко-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным (и/или вирусным) агентом возникают морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепторный аппарат слизистой оболочки тела матки. Среди пациенток с ХЭ 97,6% составляют женщины репродуктивного возраста, что подчеркивает особую значимость данной патологии с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [4, 9]. По разным данным, у женщин с бесплодием ХЭ встречается в 12–68% случаев, достигая максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. Среди пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) частота ХЭ составляет 60% и более [9]. Корреляция между ХЭ и привычным невынашиванием беременности (ПНБ) отмечена в 60,5–86,7% случаев [6].

К факторам риска развития ХЭ можно отнести все инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливание полости матки, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, манипуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий и др.), инфекционно-воспалительные осложнения после беременностей и родов, внутриматочную контрацепцию, инфек-

ции влагалища и шейки матки, деформации полового тракта с нарушением оттока выделений [10]. Важная роль в развитии ХЭ на сегодняшний день принадлежит облигатно-анаэробным микроорганизмам — бактероидам и пептострептококкам в сочетании с микроаэрофилами (микоплазмами и гарднереллами), а также факультативно-анаэробным микроорганизмам (эшерихии, энтерококки, стрептококки группы В) [7, 11]. Особое место в развитии хронического эндометрита занимает герпетическая инфекция. Ее распространенность, в том числе среди пациенток репродуктивного возраста, достаточно высокая. Герпесвирусная инфекция способна поражать практически все органы и системы организма хозяина. К сожалению, ухудшение экологической обстановки, рост стрессовых ситуаций, нерациональное назначение лекарственных препаратов приводят к увеличению частоты иммунодефицитных состояний, на фоне которых происходит активация и генерализация персистирующей герпетической инфекции. Герпетический эндометрит возникает, как правило, у страдающих атипичными или бессимптомными формами генитального герпеса и вызван длительной персистенцией вируса простого герпеса (ВПГ) в эндометрии [2].

В настоящее время нет четких критериев поэтапной диагностики, профилактики ХЭ и программы восстановления репродуктивной функции женщин с наличием ХЭ [5, 6]. Следует отметить, что в литературе нет данных о роли вирусных агентов в этиологии ХЭ. Представления о данном процессе фрагментарны и мало изучены, что отражается на подборе и проведении этиотропной терапии, направленной на элиминацию инфекционного агента. Это во многом определяет сложности профилактики, лечения и восстановления репродуктивной функции при хроническом эндометрите и требует дополнительных исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизировать алгоритм диагностики ХЭ.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

При планировании и проведении настоящего исследования перед нами стояли следующие цели: 1) обследовать женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом на предмет ХЭ; 2) оценить состояние эндометрия при хроническом эндометрите по данным гистологического и иммуногистохимического исследований; 3) на основе полученных клинко-лабораторных и иммуноморфологических данных предложить алгоритм восстановления репродуктивной функции женщин с ХЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе СПбГБУЗ «Женская консультация № 22» (Санкт-Петербург) и кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Объектом исследования стали 60 женщин репродуктивного возраста (18–35 лет) вне беременности, из них: 40 — с репродуктивными потерями в анамнезе (основная группа) и 20 — без репродуктивных потерь в анамнезе (группа сравнения). Отбор пациенток происходил случайно, по мере обращения в женскую консультацию.

Критерии включения в основную группу:

- небеременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет, у которых в анамнезе были самопроизвольные прерывания беременности, в том числе неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, антенатальная гибель плода, выскабливания полости матки по поводу прерывания беременности «по желанию», женщины с вторичным бесплодием, обусловленным маточным фактором, а именно развившимся ХЭ, вызванным персистенцией патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- информированное добровольное согласие пациентки на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерии включения в контрольную группу:

- небеременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет без репродуктивных потерь в анамнезе;
- информированное добровольное согласие пациентки на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерии исключения из обеих групп:

- женщины с пороками развития половых органов;
- опухоли половых органов;
- эндокринная патология (нарушения желез внутренней секреции, влияющие на репродуктивную функцию);
- серьезные экстрагенитальные заболевания.

Пациенткам проводилось клинико-лабораторное обследование: взятие мазков на микробиоценоз, ПЦР real-time на репродуктивно значимые инфекции. Ультразвуковая диагностика проводилась всем женщинам в I фазу менструального цикла (5–7-й день менструального цикла). На 9–11-й день менструального цикла выполнялась аспирационная биопсия эндометрия с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата. Для морфологических исследований использовали серийные парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Полученные

образцы ткани эндометрия фиксировали 10% раствором формалина в течение 24 ч. После соответствующей обработки образцы эндометрия заключали в парафин, парафиновые срезы толщиной один микрон окрашивали гематоксилином и эозином. Для верификации диагноза использовались следующие морфологические признаки ХЭ: 1) наличие в эндометрии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно; 2) наличие в инфильтратах плазматических клеток; 3) очаговое фиброзирование стромы эндометрия; 4) склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

Иммуногистохимические (ИГХ) исследования материала на парафиновых срезах проводили по схеме, рекомендуемой фирмой-производителем. В работе использовались мышинные моноклональные антитела к эстрогеновым рецепторам (клон 6F11 фирмы Leica, США) и прогестероновым рецепторам (клон R6R-312 фирмы Novocastra, Великобритания), а также поликлональные антитела к ВПГ фирмы Daco (Дания), моноклональные антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейна–Барр фирмы Novocastra (Великобритания). Количественный анализ результатов иммуногистохимических реакций проводили под увеличением объектива $\times 400$.

ИГХ-реакция в строме оценивалась только в ее резидентных клетках. Интенсивность ИГХ-реакции к эстрогену и к прогестерону в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методике гистологического счета H-score по формуле

$$S = 1a + 2b + 3c,$$

где a — процент слабо окрашенных ядер клеток; b — процент умеренно окрашенных ядер клеток; c — процент сильно окрашенных ядер клеток.

Проводилась балльная оценка степени выраженности экспрессии к эстрогену и прогестерону: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии, 11–100 баллов — слабая экспрессия, 101–200 баллов — умеренная экспрессия, 201–300 баллов — выраженная экспрессия. Интенсивность реакции антигенов к ВПГ, ЦМВ, вирусу Эпштейна–Барр оценивалась полуколичественным способом: слабая «+» — 1–10 клеток, имеющих положительную окраску, умеренная «++» — 11–20 клеток, имеющих положительную окраску, резко положительная «+++» — 21 и более клеток, имеющих положительную окраску ядер или цитоплазмы во всем срезе. Результаты исследования параметров местного иммунитета (CD56⁺, CD16⁺ и HLA-DR(II)⁺) измеряли количественным способом, просматривая в световом микроскопе окрашенные иммуногистохимическим

методом ткани в трех полях зрения. Подсчитывали количество положительно окрашенных клеток (экспрессирующих изучаемые маркеры) в каждом поле зрения. В случае незначительного разброса количественных показателей в разных полях зрения определялось среднее арифметическое значение. При количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺, CD16⁺, HLA-DR(II)⁺ от 0 до 10 в поле зрения, диагностируют отсутствие эндометрита. При количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺ выше 10, и при количестве клеток, экспрессирующих CD16⁺ и HLA-DR(II)⁺ от 0 до 10 в поле зрения, диагностируют аутоиммунный хронический эндометрит. При количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺, CD16⁺, HLA-DR(II)⁺ выше 10 в поле зрения, диагностируют обострение аутоиммунного хронического эндометрита. При количестве клеток, экспрессирующих CD16⁺ и HLA-DR(II)⁺ выше 10, и при количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺ от 0 до 10 в поле зрения, диагностируют хронический эндометрит с обострением или острый эндометрит. При количестве клеток, экспрессирующих CD16⁺, CD56⁺ выше 10, и при количестве клеток, экспрессирующих HLA-DR(II)⁺ от 0 до 10 в поле зрения, диагностируют хроническое воспаление с аутоиммунным компонентом, но без активации процесса. При количестве клеток, экспрессирующих CD16⁺ выше 10, и при количестве клеток, экспрессирующих CD56⁺ и HLA-DR(II)⁺ от 0 до 10 в поле зрения, диагностируют хронический эндометрит. Для идентификации патогенных микроорганизмов выполнялась хромато-масс-спектрометрия.

Контроль эффективности лечения проводился через 3 месяца после проведенной терапии путем взятия аспирационной биопсии на 9–11-й день менструального цикла с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых пациенток составил $31,9 \pm 0,16$ года в 1-й группе и $29,4 \pm 1,2$ года во 2-й группе. Достоверных различий по основным параметрам здоровья в группах выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе соматических заболеваний было установлено, что приоритетные позиции занимали заболевания почек и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов зрения и варикозная болезнь. При этом заболевания почек и мочевыводящих путей достоверно чаще наблюдались у пациенток 1-й группы (42,5%) по сравнению с пациентками 2-й группы (10,0%) ($p < 0,05$).

При анализе гинекологического анамнеза статистической достоверной разницы в возрасте наступления менархе между двумя группами выявлено не было ($p > 0,05$). Обращало на себя внимание, что в 1-й группе количество пациенток, начавших раннюю половую жизнь (60%), статистически достоверно больше по сравнению с пациентками 2-й группы (30%) ($p < 0,05$); что у каждой второй пациентки 1-й группы было более трех половых партнеров, во 2-й группе у каждой 4-й пациентки было более трех половых партнеров.

В 1-й группе роды были у 29 (72,5%) пациенток, во 2-й группе — у 14 (70%). Одни роды отмечались у 21 женщины (72,4%) 1-й группы и у 12 (92,3%) женщин 2-й группы, у четырех (27,6%) пациенток в 1-й группе было 2 родов в анамнезе, столько же у одной пациентки (7,7%) во 2-й группе. При этом роды через естественные родовые пути были у 19 (65,5%) человек в 1-й группе и у 10 человек (71,4%) 2-й группы, роды путем операции кесарева сечения у 10 человек (34,5%) 1-й группы и у 4 человек (28,6%) во 2-й группе. В ходе исследования не было выявлено статистически достоверной разницы между двумя группами в способе родоразрешения ($p > 0,05$). Артифициальный аборт в анамнезе отмечен у 20 женщин (50%), при этом в 55% случаев имело место хирургическое прерывание беременности, в 14% случаев медикаментозное прерывание беременности, а в 33% случаев беременности прерывались обоими методами; спонтанное прерывание беременности отмечено у 11 пациенток (27,5%).

При сравнении данных УЗИ была выявлена статистически значимая разница в таких косвенных признаках ХЭ, как неоднородность эхоструктуры эндометрия ($p < 0,05$) и неоднородность толщины слоя эндометрия ($p < 0,05$). По таким признакам, как расширение полости матки, увеличение передне-заднего размера матки, статистически достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ образцов эндометрия при морфологическом исследовании и ИГХ-исследовании представлен в таблице 1.

Из таблицы видно наличие морфологических признаков ХЭ у 82,5% пациенток из 1-й группы и отсутствие данных признаков у пациенток 2-й группы ($p < 0,05$). ИГХ-анализ выявил наличие антигенов (АГ) ВПГ у 23 пациенток (57,5%) 1-й группы и двоих пациенток (10%) 2-й группы ($p < 0,05$); АГ вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) — у 6 пациенток (15%) 1-й группы, у пациенток 2-й группы АГ ВЭБ выявлено не было; АГ ЦМВ были выявлены у 10 пациенток (25%) 1-й группы и у 1 пациентки (5%)

Таблица 1

Анализ образцов эндометрия при морфологическом исследовании и ИГХ-исследовании

Группа	N		Морфологические признаки ХЭ	CD138	CD16	CD56	HL-DR II	ИГХ АГ ВПГ	ИГХ АГ ВЭБ	ИГХ АГ ЦМВ
I	40	Абс.	33	14	14	0	6	23	6	10
		%	82,5	100	100	0	42,8	57,5	15	25
II	20	Абс.	0	0	0	0	0	2	0	1
		%	0	0	0	0	0	10	0	5

ХЭ — хронический эндометрит; ВПГ — вирус простого герпеса; ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр; ЦМВ — цитомегаловирус; ИГХ — иммуногистохимические исследования; АГ — антигены

из 2-й группы. При оценке рецепторного аппарата эндометрия не было выявлено статистически достоверной разницы в выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену ни в строме, ни в железах эндометрия в обеих группах ($p > 0,05$), однако при оценке выраженности экспрессии рецепторов к прогестерону в строме эндометрия в 52,5% случаев в 1-й группе была выявлена выраженная экспрессия рецепторов к прогестерону по сравнению с 15% случаев во 2-й группе ($p < 0,05$). Аналогичная картина выраженности экспрессии рецепторов к прогестерону наблюдалась и в железах эндометрия: 62,5% в 1-й группе и 5% во 2-й группе ($p < 0,05$). По результатам исследования параметров местного иммунитета (CD56⁺, CD16⁺ и HLA-DR(II)⁺) у всех пациенток 1-й группы было выявлено CD16⁺ более 10 в поле зрения и у 42,8% экспрессия HLA-DR(II)⁺ более 10 в поле зрения, у пациенток 2-й группы экспрессия данных маркеров выявлена не была ($p < 0,05$). Маркер плазматических клеток (CD138) также был выявлен у всех обследованных пациенток 1-й группы и не выявлен у пациенток 2-й группы ($p < 0,05$).

По данным хромато-масс-спектрометрии у пациенток 1-й группы в 60% случаев обнаруживались *Propionibacterium freundenreihii*, в 62,5% случаев — *Streptococcus/Ruminococcus*, в 47,5% — *Clostridium Coccoides* и в 35% — *Streptococcus mutans*, у пациенток 2-й группы данные микроорганизмы обнаруживались в предельно допустимых значениях.

Пациенткам 1-й группы с целью элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов проводился пролонгированный курс антибактериальной терапии (защищенными пенициллинами и макролидами). Пациенткам, у которых по данным ИГХ были выявлены АТ к ВПГ, ЦМВ, вирусу Эпштейна–Барр, проводилась противовирусная терапия препаратом «Фамцикловир» в дозировке 250 мг 2 раза в день курсом 3 месяца и иммуномодулирующая терапия препаратом «Панавир» (полисахариды побегов *Solanum tuberosum*) курсом пять внутривенных инъекций. Вторым этапом осуществлялась

физиотерапевтическое лечение (электрофорез с Zn и Cu по 5 процедур) и назначались препараты, направленные на улучшение маточного кровотока — дипиридамол (курантил).

После клинко-лабораторного обследования и проведенного лечения через 3 месяца пациенткам 1-й группы была выполнена контрольная аспирационная биопсия эндометрия.

Оценка состояния эндометрия подтвердила эффективность назначенной терапии: морфологические признаки ХЭ были отмечены у 12,5%, АГ ВПГ отмечались у 12,5%, АГ ЦМВ и АГ ВЭБ выявлены не были. Также данные контрольной хромато-масс-спектрометрии выявили в 7,5% случаев *Propionibacterium freundenreihii*, в 10% случаев *Streptococcus/Ruminococcus*, в 5% *Clostridium Coccoides* и в 5% *Streptococcus mutans*, что является статистически достоверно значимым ($p < 0,05$) и может свидетельствовать о рациональности представленной схемы терапии и эффективности проведенного лечения ХЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования ХЭ был выявлен у 82,5% пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, в группе контроля ХЭ обнаружен не был. Специфическая иммуногистохимическая методика позволила диагностировать смешанную бактериально-вирусную этиологию ХЭ, что имело большое значение при подборе фармакологических препаратов с целью элиминации возбудителей. Представленные алгоритм диагностики и рациональная схема терапии ХЭ, подкрепленные статистически значимыми эффективными результатами, могут использоваться врачами-специалистами, работающими в сфере оценки репродуктивности и повышения фертильности пациенток с бесплодием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриенко Э.Г., Кохреидзе Н.А. Клинические особенности эктопической беременности у подростков // Педиатр. — 2015. — Т. 6. — № 1. —

- C. 29–33. [Anufrienko JeG, Kohreidze NA. Clinical features of ectopic pregnancy in adolescents. *Pediatr.* 2015;6(1):29–33. (In Russ).]
2. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции — иммунодефицитные заболевания XXI века. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. — М., 2004. [Barinskij IF. Gerpesvirusnye infekcii — immunodeficitnye zabolevanija XXI veka. Aktual'nye problemy gerpesvirusnyh infekcii. Moscow; 2004. (In Russ).]
3. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф. Преимущества иммуногистохимического метода в диагностике хронического эндометрита // Педиатр. — 2015. — Т. 6. — № 1. — С. 11–16. [Kolmyk VA, Nasyrov RA, Kutusheva GF. Advantages of immunohistochemistry in the diagnosis of chronic endometritis. *Pediatr.* 2015;6(1):11–16. (In Russ).]
4. Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. Влияние инфекции на репродуктивную систему женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — Т. 4. — № 5. — С. 26–29. [Krasnopol'skij VI, Serova OF, Tumanova VA. Vlijanie infekcii na reproduktivnuju sistemu zhenshhin. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2004; 4(5):26–29. (In Russ).]
5. Кулаков В.И., ред. Гинекология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Kulakov VI, red. Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GJeOTAR-Media; 2011. (In Russ).]
6. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Radzinskij VE, Dimitrova VI, Majskova II. Nerazvivajushhajasja beremennost'. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
7. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Пилипенко М.А., Бурова О.М. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащий врач. — 2008. — № 10. — С. 6–10. [Rudakova EB, Mozgovoj SI, Pilipenko MA, Burova OM. Hronicheskij jendometrit: ot sovershenstvovaniya diagnosticheskogo podhoda k optimizacii lechenija. *Lechashhij vrach.* 2008;(10):6–10. (In Russ).]
8. Савичева А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного // Педиатр. — 2014. — Т. 5. — № 1. — С. 3–9. [Savicheva AM. Infekcii materi, ploda i novorozhdenного. *Pediatr.* 2014;5(1):3–9. (In Russ).]
9. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Suhih GT, Shurshalina AV. Hronicheskij jendometrit: rukovodstvo. Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. (In Russ).]
10. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему // CONSILIUM medicum. — 2011. — Т. 13. — № 6. — С. 36–39. [Shurshalina AV. Chronic endometritis: modern views on the issue. *CONSILIUM medicum.* 2011;13(6):36–39. (In Russ).]
11. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences.* 2014;21(5):640–647. doi: 10.1177/1933719113508817.

◆ Информация об авторах

Вера Александровна Колмык — аспирант, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vera-kolmyk@mail.ru.

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: rrm99@mail.ru.

Кутушева Галия Феттяховна — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

Виталий Викторович Петров — канд. мед. наук, ординатор, кафедра военно-полевой хирургии. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: petrovit@inbox.ru.

Степан Григорьевич Григорьев — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, кафедра автоматизации управления медицинской службы. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: Gsg_rj@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vera A. Kolmyk — Postgraduate Student. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: vera-kolmyk@mail.ru.

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: rrm99@mail.ru.

Galiya F. Kutusheva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

Vitaliy V. Petrov — MD, PhD, Resident doctor. Department of Military Surgery. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: petrovit@inbox.ru.

Stepan G. Grigoryev — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist. Department of Medical Service Management Automation. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: Gsg_rj@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Ю.Л. Скородок, М.Н. Яковлева, А.В. Гостимский, Л.А. Желенина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 08.06.2016

Принята к печати: 29.07.2016

Целью проведенной работы было изучить и оценить особенности течения и диагностики дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. Обследовано 63 пациента с раком щитовидной железы, оперированных в детском возрасте в период с 1994 по 2013 г. Были проанализированы данные анамнеза, клинические проявления заболевания, результаты до- и послеоперационных инструментальных и лабораторных исследований. Примерно три четверти больных на момент выявления заболевания не предъявляли жалоб. Диспансерные осмотры подростков позволили выявить заболевание более чем в половине случаев. Ведущее место в диагностике карциномы щитовидной железы занимает ультразвуковое исследование, а также прицельная тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия подозрительных в отношении рака узлов. Наиболее постоянными признаками тиреоидной карциномы при ультразвуковом исследовании щитовидной железы были гипоехогенный узел и нечеткие контуры узла. Чувствительность тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии в отношении карциномы щитовидной железы составила 72,1 %. Почти у четверти пациентов тиреоидная карцинома сочетается с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; дети.

THE FEATURES AND DIAGNOSTICS OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA OF CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Y.L. Skorodok, M.N. Yakovleva, A.V. Gostimsky, L.A. Zhelenina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):23-28

Received: 08.06.2016

Accepted: 29.07.2016

The main purpose of research was to study and evaluate the features and diagnosis of differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents. The total of 63 patients with thyroid cancer who had undergone surgery in 1994-2013 in their childhood were examined. The history, clinical symptoms, results of pre- and postoperative instrumental and laboratory studies were analyzed. The research showed that three-quarters of thyroid carcinoma patients do not complain. Medical examinations of teenagers allowed to reveal the disease in more than half of cases. Significant place in the diagnostics of thyroid carcinoma occupies ultrasound and fine-needle biopsy (FNB). The most persistent symptoms of thyroid carcinoma are hypoechoic node and indistinct contours of node. The sensitivity of fine-needle aspiration biopsy in relation to thyroid carcinoma was 72.1%. Almost a quarter of patients with thyroid carcinoma combined it with autoimmune thyroid disorders.

Keywords: thyroid carcinoma; children.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 1–3 % всех злокачественных новообразований в детском возрасте [1, 14]. Риск обнаружения карциномы щитовидной железы (ЩЖ) в тиреоидном узле у детей выше, чем у взрослых, в 1,5–3 раза [1, 9, 11]. Частота врастания опухоли в капсулу железы и окружающие структуры в детском возрасте составляет 24,1–52,0 % [1, 6, 13], а мультицентрический рост отмечается в 65,6 % случаев [15]. Регионарные метастазы к мо-

менту первой операции выявляют у 36,8–93,0 % больных [1, 10], а частота отдаленных метастазов достигает 20,0–50,0 % [1, 4, 14].

В настоящее время всем больным с пальпируемыми узлами ЩЖ, клинико-анамнестическими факторами риска РЩЖ и другой тиреоидной патологией выполняется ультразвуковое исследование (УЗИ) [5, 7]. С целью дооперационной цитологической верификации диагноза проводится тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ)

узлов диаметром более 1 см или узлов меньших размеров при наличии ориентировочных признаков злокачественности [1, 7].

Органосохраняющие операции возможны при распространении фолликулярного и папиллярного рака Т 1 без признаков инвазии, отдаленных и регионарных метастазов. У остальных больных выполняется тиреоидэктомия, которая позволяет осуществлять эффективный послеоперационный контроль — определение уровня тиреоглобулина и скинтиграфию [1, 3, 7, 9, 14].

Применение послеоперационной радиойодтерапии необходимо при наличии отдаленных метастазов, врастании рака в окружающие ЩЖ органы, массивном двустороннем регионарном метастазировании, высоком уровне послеоперационного тиреоглобулина или нарастании последнего в динамике [1, 4, 5, 14, 16].

Агрессивное течение РЩЖ у детей при отсутствии явных клинических проявлений, с одной стороны, и благоприятный прогноз при лечении дифференцированных карцином на ранних стадиях — с другой, диктуют необходимость своевременной диагностики РЩЖ у детей [1, 9, 14].

Цель исследования: изучить особенности течения и диагностики рака щитовидной железы у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 63 пациента с дифференцированным РЩЖ, оперированных в детском и подростковом возрасте в период с 1994 по 2013 г. Длительность послеоперационного наблюдения составила от 1 до 20 лет (в среднем $8,0 \pm 0,80$ года).

Проанализированы анамнестические данные, клинические проявления, результаты до- и послеоперационных инструментальных и лабораторных исследований: УЗИ ЩЖ, уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т 4 св.), антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, тиреоглобулина, узлов ТПАБ. Чувствительность (Se) ТПАБ (число истинно положительных цитологи-

ческих заключений у детей с РЩЖ) определялась по формуле: $Se = TP/D \times 100\%$, где TP — истинно положительные результаты исследования, D — количество всех заболевших. Для оценки размера опухоли и степени распространенности патологического процесса использована классификация tumor nodulus metastasis (TNM) РЩЖ (UICC: Classification of Malignant Tumors, sixth edition, 2002).

Статистический анализ результатов выполнен с помощью программы Statistica 7.0. Для оценки степени взаимосвязи между выборками использован коэффициент корреляции Пирсона (r). Для межгруппового сравнения количественных признаков использован критерий (t) Стьюдента. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

РЩЖ диагностирован в возрасте 7–18 лет (в среднем $14,2 \pm 0,34$), чаще у подростков, чем у детей препубертатного возраста: 51 (81,0%) и 12 (19%) пациентов соответственно (рис. 1).

В 46 (73,1%) случаях пациенты не предъявляли каких-либо жалоб. У 36 (57,1%) из них узлы в ЩЖ обнаружены в ходе диспансерных осмотров (возраст 14–15 лет) в школах. Часть больных (9 (14,3%) случаев) ранее наблюдались эндокринологом с аутоиммунной патологией ЩЖ, при выполнении контрольных УЗИ были выявлены образования в железе. В 1 (1,6%) случае поводом для начала обследования стало обнаружение очагов в легких при плановом рентгенологическом исследовании.

Образование в области шеи отмечали у себя 13 (20,6%) детей, затруднение при глотании и диспноэ беспокоили 3 (4,8%) и 1 (1,6%) больного соответственно.

У 3 (7,3%) больных родственники первой линии родства были оперированы по поводу РЩЖ. В 1 случае тиреоидная карцинома выявлена у пациента, ранее облученного по поводу болезни Ходжкина.

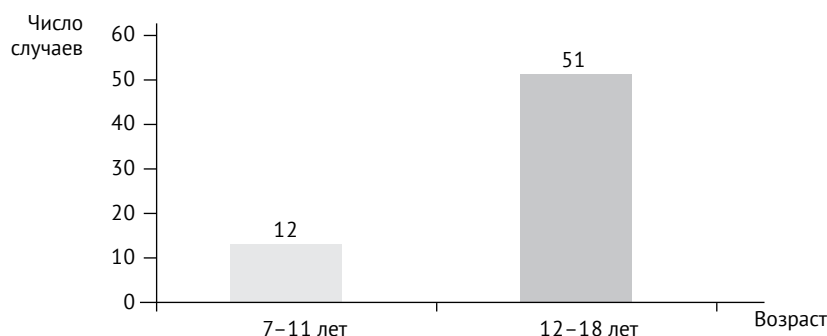


Рис. 1. Возраст выявления рака щитовидной железы у детей. Соотношение мальчиков и девочек составило 1 : 3,5

Таблица 1

Ультрасонографические характеристики тиреоидных узлов у больных раком щитовидной железы

Ультрасонографические характеристики узлов ($n = 63$)		Число пациентов	%
Контур	Нечеткие	45	71,4
	Четкие	18	28,6
Ободок halo		7	11,1
Кальцификаты		7	11,1
Эхогенность	Гипоэхогенный	48	76,2
	Изоэхогенный	11	17,5
	Гиперэхогенный	4	6,3
Размеры	≥ 2 см	30	47,7
	1,01–1,99 см	28	44,4
	≤ 1 см	5	7,9

Таблица 2

Цитологические заключения по результатам тонкоигльной пункционной аспирационной биопсии у пациентов с раком щитовидной железы

Цитологическое заключение	Число пациентов	%
Папиллярный рак щитовидной железы	29	67,4
Фолликулярная опухоль	9	20,9
Недифференцируемая опухоль	2	4,7
Коллоидный узел	2	4,7
Тиреоидит Хашимото	1	2,3
Всего	43	100

Самой частой находкой при осмотре было узловое образование в ЩЖ — 60 (95,2%) пациентов. Ультразвуковые размеры узла варьировали от 0,5 до 4,6 см (в среднем $2,1 \pm 0,11$ см) (табл. 1).

У больных РЩЖ узлы были чаще гипоэхогенные, чем изо- и гиперэхогенные ($p < 0,05$). Кроме того, узлы с нечеткими границами встречались достоверно чаще, чем узлы, имеющие четкие контуры ($p < 0,05$). Почти у половины пациентов (30 (47,6%) наблюдений) размеры узлов были более 2 см, причем крупные узловые образования при УЗИ достоверно чаще встречались у младших школьников, чем у подростков ($p < 0,05$). Кальцификаты, так же как ободок halo, обнаружили в 7 (11,1%) случаях. Эти ультрасонографические находки у детей и подростков встречались в 2 раза реже, чем по результатам исследований у взрослых пациентов [5, 8].

ТПАБ узлового образования выполнили 43 (68,3%) пациентам (табл. 2).

Цитологически папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) на дооперационном этапе диагностирован в 29 (67,4%) случаях. Цитологиче-

ский диагноз «фолликулярная опухоль» установлен у 9 (20,9%) детей с РЩЖ. Недифференцируемая опухоль выявлена у 2 (4,7%) детей. У 3 (7,0%) больных РЩЖ цитологическое заключение свидетельствовало о доброкачественном характере образования (тиреоидит Хашимото, коллоидный узел). Чувствительность ТПАБ в отношении РЩЖ составила 72,1%.

Все пациенты оперированы. Тиреоидэктомия выполнена 34 (54%) больным, органосохраняющие операции — в 29 (46%) наблюдениях. Во всех случаях операции на ЩЖ дополняли одно- или двусторонней паратрахеальной лимфаденэктомией (ЛАЭ) либо фасциально-футлярной диссекцией шейной клетчатки при наличии метастазов в шейные лимфоузлы до операции. При выявлении микрометастазов в ходе гистологического исследования удаленных регионарных лимфатических узлов (РЛУ) выполнялась боковая ЛАЭ. В общей сложности повторные операции выполнены 33 (52,4%) пациентам.

Объем хирургических вмешательств находился в прямой слабой связи с размерами опухоли по классификации TNM ($r = 0,37$). Характеристи-

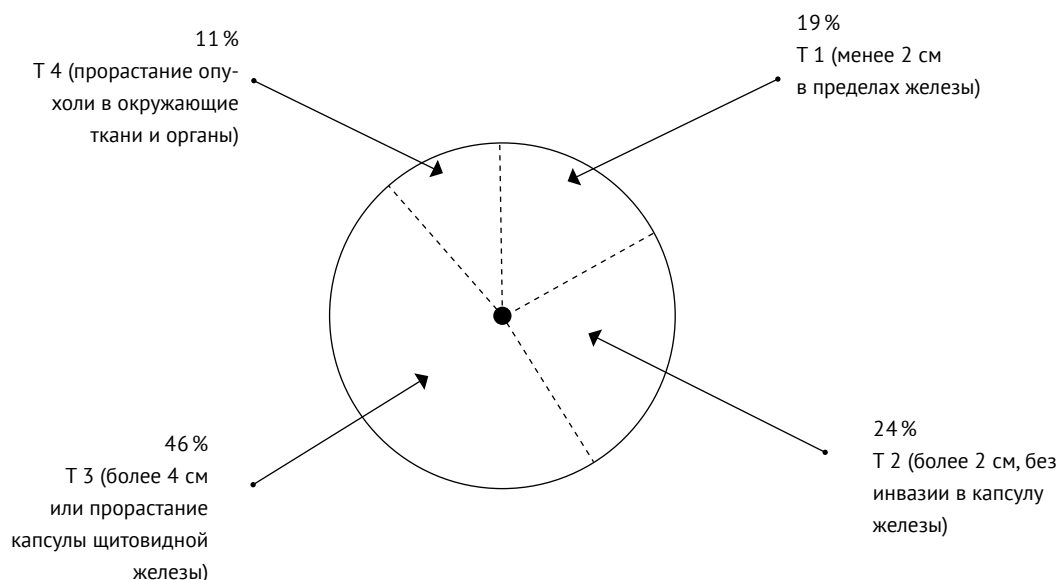


Рис. 2. Степень распространения (Т) рака щитовидной железы у детей

ка (Т) РЩЖ по классификации TNM коррелировала с УЗ-размерами узла ($r = 0,50$) (рис. 2).

У 36 (57,1 %) детей выявлены опухоли Т 3–Т 4.

По результатам послеоперационного гистологического исследования ПРЩЖ выявлен у 48 (76,2 %) детей. Фолликулярный рак ЩЖ (ФРЩЖ) отмечен в 15 (23,8 %) случаях.

Метастазы в РЛУ диагностированы у 40 (63,5 %) пациентов с РЩЖ, причем у 37 (58,7 %) — до и в ходе первой операции. Еще у 3 (4,8 %) больных метастазы в РЛУ выявлены в течение первых 5 лет послеоперационного наблюдения. Наличие регионарных метастазов коррелировало с размерами и степенью распространения опухоли ($r = 0,52$), они достоверно чаще выявлены при ПРЩЖ, чем при ФРЩЖ ($p < 0,05$).

Отдаленные метастазы, преимущественно в легкие, обнаружены у 8 (12,7 %) больных одинаково часто при обеих гистологических формах. Во всех случаях размеры первичной опухоли были более 1,5 см.

Почти у четверти пациентов тиреоидная карцинома развилась на фоне сопутствующей аутоиммунной патологии ЩЖ, что согласуется с другими исследованиями [2, 12]. Сопутствующий РЩЖ аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен у 17 (27,0 %) пациентов: 9 детей наблюдались ранее у эндокринолога по этому поводу, у 8 детей АИТ выявлен в ходе гистологического исследования удаленной ткани ЩЖ. У всех пациентов с АИТ уровень ТТГ находился в пределах нормальных значений. У 1 пациентки одновременно с карци-

номой ЩЖ диагностирован диффузный токсический зоб и подтвержден лабораторными данными (сниженный уровень ТТГ, повышенный — св. Т 4 и антител к рецептору ТТГ).

Послеоперационную радиойодтерапию получили 30 (47,6 %) пациентов с отдаленными метастазами, массивным регионарным метастазированием и инвазивным ростом опухоли.

ВЫВОДЫ

1. Почти три четверти больных РЩЖ не имеют жалоб. Диспансерные осмотры подростков позволяют своевременно выявить заболевание более чем в половине случаев.
2. Ведущее место в диагностике РЩЖ занимает УЗИ с пункционной биопсией. Возможным сонографическим признаком тиреоидной карциномы может быть нечеткость контуров гипозоногенного узла ЩЖ.
3. АИТ сопутствует раку щитовидной железы у детей и подростков в четверти случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостимский А.В. Хирургическое лечение детей и подростков с патогенетически разным раком щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. [Gostimskiy AV. Khirurgicheskoe lechenie detey i podrostkov s patogeneticheski raznym rakom shchitovidnoy zhelezy [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ).]
2. Гостимский А.В., Передереев С.С. Современные проблемы хирургического лечения больных диф-

- фузным токсическим зобом детского возраста // Педиатр. — 2013. — № 4. — С. 69–77. [Gostimskiy AV, Peredereev SS. Current problems in the surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter childhood. *Pediatr.* 2013(4):69-77 (In Russ).]
3. Демидчик Ю.Е. Рак щитовидной железы у детей. XIII (тринадцатый) симпозиум с международным участием по хирургической эндокринологии. Лекции. — СПб., 2003. — С. 33–45. [Demidchik YE. Rak shchitovidnoy zhelezy u detey. XIII (trinadtsatyy) simpozium s mezhdunarodnym uchastiem po khirurgicheskoy endokrinologii. Lektsii. Saint Petersburg; 2003. P 33-45. (In Russ).]
4. Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. Эффективность радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. — Минск, 2004. — Ч. 2. — С. 34. [Drozdovskiy BY, Rodichev AA. Effektivnost' radioyodterapii differentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy u detey i podrostkov. Materialy III s'ezda onkologov i radiologov SNG. Minsk; 2004; Ch. 2:34. (In Russ).]
5. Ильин А.А. Ультразвуковая диагностика и комплексное лечение опухолевой патологии щитовидной железы у детей. Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Обнинск, 2010. [Il'in AA. Ul'trazukovaya diagnostika i kompleksnoe lechenie opukholevoy patologii shchitovidnoy zhelezy u detey. [dissertation] Obninsk; 2010. (In Russ).]
6. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е., и др. Новообразования щитовидной железы у детей и подростков: тактико-технические принципы и результаты лечения. Материалы XX съезда хирургов Украины. — Тернополь, 2002. — Т. 2. — С. 356–359. [Komissarenko IV, Rybakov SI, Kovalenko AE, et al. Novoobrazovaniya shchitovidnoy zhelezy u detey i podrostkov: taktiko-tekhnicheskie printsipy i rezul'taty lecheniy. Materialy XX s'ezda khirurgov Ukrainy. Ternopol'; 2002. (Vol. 2):356-359 (In Russ).]
7. Румянцев П.О. Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия / Перевод П.О. Румянцева // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2006. — Т. 2. — № 3. — С. 10–30. [Rumyantsev PO. Evropeyskiy konsensus po diagnostike i lecheniyu diffirentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy iz follikulyarnogo epiteliya. Translated by P.O. Rumyantseva. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2006;2(3):10-30. (In Russ).]
8. Папок В.Е., Фридман М.В., Демидчик Ю.Е. Проблемы первичной диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы. Республиканский центр опухолей щитовидной железы, г. Минск. Доступен по: http://www.belmapo.by/downloads/rector/probl_pervdiagn.pdf (дата обращения 05.05.2014). [Papok VE, Fridman MV, Demidchik YE. Problemy pervichnoy diagnostiki follikulyarnogo varianta papillyarnogo raka shchitovidnoy zhelezy. Respublikanskiy tsentr opukholey shchitovidnoy zhelezy, g. Minsk. Dostupen po: http://www.belmapo.by/downloads/rector/probl_pervdiagn.pdf (data obrashcheniya 05.05.2014) (In Russ).]
9. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Поляков В.Г., и др. Хирургическое лечение детей и подростков с патогенетически разным раком щитовидной железы. Материалы 4-го съезда детских онкологов России с международным участием. — М., 2008. — С. 24–27. [Romanchishen AF, Gostimskiy AV, Polyakov VG, et al. Khirurgicheskoe lechenie detey i podrostkov s patogeneticheski raznym rakom shchitovidnoy zhelezy. Materialy 4th s'ezda detskikh onkologov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow; 2008:24-27. (In Russ).]
10. Румянцев П.О. Комплексная диагностика и лечение рака щитовидной железы на основе этиопатогенетических и прогностических факторов // Международный эндокринологический журнал. — 2009. — № 5 (23). Доступен по: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10085> (дата обращения: 03.04.2014). [Rumyantsev PO. Kompleksnaya diagnostika i lechenie raka shchitovidnoy zhelezy na osnove etiopatogeneticheskikh i prognosticheskikh faktorov *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal.* 2009;(5):23. Dostupen po: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10085> (data obrashcheniya: 03.04.2014)) (In Russ).]
11. David S, Cooper MD, Gerard M, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009;11(19):1-48.
12. Differentiated thyroid carcinoma in previously manifested autoimmune thyroid disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2005; Oct;133, Suppl 1:74-6. doi: 10.2298/SAR-H05S1074C.
13. Dzodic R, Markovie I, Inic M, et al. Sentinel lymph node biopsy may be used to support the decision to perform modified radical neck dissection in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2006;30:41-84. doi: 10.1007/s00268-005-0298-0.
14. Mark EG, MD, FACS, FAAP; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA. Pediatric Thyroid Cancer. 2011 Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/853737-overview> (accessed 04.01.2013).
15. Miccoli P, Materazzi G, et al. Surgical treatment of low and intermediate risk papillary thyroid cancer with minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1618-1622. doi: 10.1210/jc.2008-1418.

16. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post surgical use of radioiodine (I-131) in patents with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report. *Eur J of Endocr.* 2005:651-659.

◆ Информация об авторах

Юлия Леонидовна Скородок — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: julia_skorodok@mail.ru.

Милена Николаевна Яковлева — аспирант, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milena-yakovleva@bk.ru.

Александр Вадимович Гостимский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей медицинской практики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Людмила Александровна Желенина — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jelenina@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

Milena N. Yakovleva — Postgraduate Student. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: milena-yakovleva@bk.ru.

Aleksandr V. Gostimsky — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of General Medical Practice. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Lyudmila Alexandrovna Zhelenina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: jelenina@mail.ru.

РАЗРАБОТКА НОВОЙ МЕТОДИКИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ДИНАМИЧЕСКОГО ОСМОТРА ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ ОСАНКИ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО АНАЛИЗА

© И.М. Трухманов, Г.А. Суслова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 27.06.2016

Принята к печати: 08.08.2016

Цель: оценить эффективность применения комплексного обследования у детей с нарушением осанки по разработанной методике с проведением нестандартного функционального теста. **Материалы и методы.** Обследован 91 ребенок с нарушением осанки в возрасте от 7 до 10 лет, проходящий лечение в реабилитационном центре. Перед началом лечения все дети осмотрены с применением методов визуальной диагностики и функциональных тестов. Затем проводился нестандартный тест на определение подвижности крестцово-подвздошного сочленения с помощью компьютерной оптической топографии (КОМОТ), разработанной в Новосибирском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна. Выполнена сравнительная оценка результатов клинического и аппаратного методов обследования за время лечения. **Результаты.** С помощью компьютерного топографического обследования были выявлены отклонения от нормы у 19 детей (21 %), не обнаруженные при визуальной диагностике на первичном приеме. С помощью нестандартной шаговой пробы у 34 детей (37 %) был впервые выявлен функциональный блок крестцово-подвздошного сочленения. При повторном обследовании положительная динамика была выявлена у 68 (75 %) детей. **Заключение.** Комплексное обследование позволило поставить детям корректный диагноз при поступлении на лечение и отследить динамику во время лечебного курса. Применение компьютерной оптической топографии в сочетании с рядом стандартных и нестандартных функциональных тестов повышает точность и объективность оценки состояния опорно-двигательного аппарата у детей, в том числе позволяет выявлять функциональные блокировки крестцово-подвздошного сочленения.

Ключевые слова: нарушение осанки; крестцово-подвздошный сустав; компьютерная оптическая топография.

WORKING OUT OF NEW EXAMINATION METHOD AND DYNAMICAL ASSESSMENT OF PRIMARY SCHOOL-AGED CHILDREN WITH POSTURAL ABNORMALITY BASED CLINICAL-INSTRUMENTAL ANALYSIS

© I.M. Trukhmanov, G.A. Suslova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):29-34

Received: 27.06.2016

Accepted: 08.08.2016

Aim. To evaluate the efficacy of a comprehensive survey of children with bad posture by using routine method combined with the non-standard functional test. **Materials and methods.** We examined 91 children with bad posture aged from 7 to 10 years undergoing treatment in a rehabilitation center. Before treatment, all children were examined using the methods of visual diagnostics and functional tests. We then conducted a nonstandard test to determine the mobility of the sacroiliac joint using computed optical topography (COMET), developed in Novosibirsk research Institute of traumatology and orthopedics. A comparative assessment of the clinical results and hardware examination methods before and after treatment was done. **Results.** Using computer topographic survey revealed abnormalities in 19 children (21 %), not detected during visual diagnosis on the primary admission. Using non-standard functional test in 34 children (37 %) was first identified functional block of the sacroiliac joint. During re-examination, the positive dynamics was revealed in 68 (75 %) children. **Conclusion.** The conducted comprehensive survey in children has allowed to put a correct diagnosis at admission to treatment and to monitor the dynamics during the treatment course. Use of computer optical topography in combination with a number of standard and non-standard functional tests enhanced the accuracy and objectivity of the assessment of the musculoskeletal system of the patients, including allows to detecting functional blocks of the sacroiliac joint.

Keywords: bad posture; sacroiliac joint; computer optical topography.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение осанки во фронтальной плоскости преобладает среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей младшего школьного возраста и обнаруживается более чем у 70% учащихся с первого по десятый класс [2, 3, 7]. Данное донозологическое состояние опорно-двигательного аппарата при своевременном выявлении и проведении оздоровительных мероприятий не прогрессирует и является обратимым процессом. В связи с увеличением учебной нагрузки и снижением физической активности детей проблемы профилактики, диагностики и лечения заболеваний позвоночника функционального характера в детском возрасте с каждым годом становятся все более актуальными [4, 6, 10]. Однако используемые врачами методы визуальной диагностики при определении типа нарушений осанки, несмотря на свою доступность и практическую ценность, носят субъективный характер и не позволяют осуществлять точный динамический контроль в процессе лечения. В связи с этим в настоящее время происходит широкое внедрение современных диагностических устройств, позволяющих получить объективную оценку биомеханических параметров опорно-двигательного аппарата [8, 9].

Существуют работы, описывающие применение аппаратных методов исследования с целью объективизации функционального состояния позвоночника и таза в статическом положении [1, 5, 11]. Однако нередко функциональная блокировка крестцово-подвздошного сустава (КПС) проявляется только при динамической нагрузке во время локомоторного акта. При физикальном обследовании динамический «флекссионный тест» на подвижность КПС оценивается субъективно и зависит от опыта обследующего врача и его пальпаторной чувствительности. Отсутствие широкого применения аппаратного исследования динамической функции КПС при дефектах осанки свидетельствует об актуальности данного исследования.

Целью нашей работы являлась оценка эффективности разработанной методики комплексного обследования детей с нарушением осанки с применением нестандартного функционального теста.

Перед исследованием были поставлены следующие задачи.

1. Оценить применение нестандартной шаговой пробы в диагностике функциональных нарушений у детей.
2. Выявить изменения параметров топограмм в сагиттальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях в динамике у детей в период восстановительного лечения.
3. Обосновать применение комплексного метода обследования и динамической оценки лечения дефектов осанки.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашей работе приведены результаты обследования детей младшего школьного возраста (7–10 лет) с диагнозом «нарушение осанки», проходивших лечебный курс в Санкт-Петербургском государственном учреждении «Центр восстановительной медицины и реабилитации № 3». За 3 года было обследовано 38 мальчиков и 53 девочки, всего 91 ребенок. Все дети ходили в начальную школу. Распределение детей по возрастным группам представлено в таблице 1.

У всех исследуемых детей имелись функциональные расстройства опорно-двигательного аппарата в виде нарушения осанки во фронтальной и горизонтальной плоскостях, перекоса таза, плоскостопия, установки стоп. Распределение по типам дефектов осанки в сагиттальной плоскости представлено в таблице 2.

Изменения параметров во фронтальной плоскости наблюдались у 83 (91%) обследуемых детей и проявлялись в виде асимметрии надплечий, положения лопаток и позиции таза.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перед началом реабилитационного лечения для оценки исходного состояния опорно-двигательного аппарата (ОДА) проводился клинический осмотр с применением визуальной диагностики и использованием функциональных тестов, на основании которых ставился первоначальный диагноз. После этого выполнялось обследование на компьютерном оптическом топографе (КОМОТ) [9]. При данном

Таблица 1

Распределение обследуемой группы детей по возрасту и полу

Пол \ Возраст	Количество детей, чел. (%)				Всего
	7 лет	8 лет	9 лет	10 лет	
Мальчики	4 (5%)	11 (12%)	14 (15%)	9 (10%)	38 (42%)
Девочки	6 (7%)	15 (17%)	19 (21%)	13 (14%)	53 (58%)
Всего	10 (11%)	26 (29%)	33 (36%)	22 (24%)	91 (100%)

Таблица 2

Распределение обследуемой группы детей по типам нарушений осанки

Типы нарушения осанки	Младший школьный возраст	
	Абс.	(%)
Плоская	19	21
Сутулая	32	35
Круглая	17	19
Кругло-вогнутая	10	11
Плоско-выпуклая	8	9
Плоско-вогнутая	5	5
Всего	91	100

обследовании производится оптическая съемка поверхности спины или грудной клетки. Длительность съемки не превышает $\frac{1}{4}$ секунды. После компьютерной обработки полученных снимков получают подробную информацию о положении позвоночного столба в трех плоскостях, о наличии перекосов таза и степени мышечной утомляемости, что позволяет более точно диагностировать имеющиеся нарушения осанки.

В нашей работе при топографическом обследовании использовалась нестандартная методика оценки параметров, учитывающая специфику работы мануального терапевта и включающая функциональную пробу, которая указывала на наличие и сторону блокады КПС. Использовались 2 стандартные позы — пассивная поза и активная поза напряжения и нестандартная функциональная шаговая проба с шагом левой ногой и шагом правой ногой. В пассивной позе делалось 3 снимка, на остальные позы — по 2 снимка на каждую. Всего делалось 9 снимков при однократном обследовании пациента.

Нестандартная шаговая проба заключалась в выполнении пациентом поочередно шага левой и правой ногами, с сохранением опоры на находящуюся сзади ногу. В норме при наличии подвижности в КПС, происходит опускание верхней задней подвздошной ости на стороне шага. При наличии функционального блока КПС верхняя задняя подвздошная ость со стороны ноги, выполняющей шаг, либо не опускается, либо отмечается ее подъем.

При выявлении перекоса таза во фронтальной плоскости выполнялись пробы с косками (косок — утолщенная сзади подкладка под пятку, вкладываемая в обувь) под «укороченную» конечность для дифференциальной диагностики ее абсолютного или относительного укорочения. Если у пациента присутствовало абсолютное укорочение нижней конечности, то при выполнении шаговой пробы выявлялась картина, характерная для функционального

блока КПС, а при проведении этой же пробы с подложенным коском под укороченную ногу картина функционального блока КПС исчезала. При наличии функционального укорочения нижней конечности попытка его компенсации коском приводила к сохранению функционального блока КПС.

При последующей обработке данных компьютерно-оптического топографического обследования определялись и сравнивались топографические параметры количественной оценки состояния дорсальной поверхности туловища у детей. Параметры деформации туловища в горизонтальной плоскости: *GH* (угол поворота плечевого пояса), *GP* (угол поворота таза). Параметры деформации туловища во фронтальной плоскости: *FT* (угол наклона оси позвоночника), *FS* (угол наклона нижних углов лопаток относительно горизонтали), *FP* (угол перекоса таза относительно горизонтали).

После первичного обследования каждому ребенку индивидуально составлялась программа лечебно-восстановительного курса, который состоял из нескольких этапов. На первом этапе проводились сеансы мануальной терапии в количестве 4–5 процедур на протяжении 2 недель. За этот период устраняли выявленные функциональные блоки в позвоночнике и КПС, снимали регионарный постуральный мышечный дисбаланс. При выявлении разновысокости нижних конечностей и плоско-вальгусной установки стоп проводилась их коррекция с помощью разновысоких ортопедических стелек. На втором этапе детям осуществлялось лечение согласно подобранному комплексу процедур, включающему в себя различные виды как традиционной, так и нетрадиционной медицины: лечебная физкультура, механотерапия, аппаратное использование эффекта биологической обратной связи, массаж, физиотерапия, рефлексотерапия. Каждый ребенок в среднем получал 13 процедур лечебной физкультуры, 20 физиотерапевтических процедур, 6 процедур рефлексотерапии, 5 процедур мануальной терапии. Таким

образом, за курс лечения пациент получал не менее 35 процедур. В начале реабилитационного курса и на всем его протяжении проводились беседы с родителями и детьми о важности соблюдения в школе и дома рекомендованного режима двигательной активности и остальных рекомендаций для успешного формирования навыка правильной осанки. Акцентировалось внимание на выполнении подобранных упражнений в домашних условиях. Повторный осмотр и топографическое обследование производились через 4–6 месяцев.

Для статистического анализа применялся параметрический критерий Стьюдента. Для сравнения усредненных абсолютных величин использовался метод непрямых разностей с использованием доверительных интервалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

При обследовании на аппарате КОМОТ были обнаружены отклонения от нормы, которые не определялись при визуальной диагностике на первичном приеме. В частности, у 19 детей (21% от общего числа детей) не была выявлена деформация туловища в горизонтальной плоскости в виде поворота плечевого и тазового поясов (более 2°). Следует отметить, что случайные наклоны и повороты во время обследования были исключены ввиду произведения серии снимков. На данную деформацию указывают параметры GH и GP с отклонениями от нормы — углы поворота плечевого пояса и таза. Изменения топографических данных во фронтальной плоскости наблюдались у 83 (91%) обследуемых детей. Это подтверждает отклонение показателей FT, FS, FP — углов наклона оси позвоночника и нижних углов лопаток и перекоса таза относительно горизонтали. Следует отметить, что при топографическом обследовании в 20 случаях (22% от общего числа детей) с помощью параметров FS и FP асимметрия плечевого и тазового поясов была выявлена впервые, она не обнаруживалась ранее при визуальном осмотре. Диагноз «скрученный таз» был поставлен в 66 случаях (72%) при выявлении отклонения от нормы параметра GP в горизонтальной

плоскости и FP во фронтальной плоскости. Необходимо отметить, что у 43 (47%) детей «скрученный таз» выявлялся еще при физикальном обследовании, а в 23 (25%) случаях регистрировался только с помощью изменений топографических параметров.

При углубленном аппаратном обследовании с использованием шаговой пробы и пробы с косками под «укороченную» конечность было установлено, что у 84 детей (92%) детей, имеющих деформацию таза, был обнаружен функциональный блок КПС. В 34 (37%) случаях функциональный блок КПС определялся только топографически, не выявляясь при клиническом осмотре. Было зарегистрировано 59 (65%) случаев разницы высоты нижних конечностей. Из них 48 (53%) носили функциональный характер и устранялись во время реабилитационного лечения. У 11 детей (12%) была обнаружена истинная (анатомическая) разницы высоты ног, которая, несмотря на мануально-терапевтическое воздействие, полностью не ликвидировалась и была компенсирована разницы высоты ортопедическими стельками. Высоту коррекционной стельки под укороченную ногу подбирали с помощью функциональной пробы с косками разной высоты при топографическом обследовании.

Необходимо подчеркнуть, что благодаря методике КОМОТ были получены данные количественного характера (градусы), что позволило не только корректно поставить правильный диагноз, но и более точно отследить все изменяемые параметры в динамике — в процессе лечебного курса. В таблице 3 представлены изменения топографических параметров за курс восстановительного лечения у детей при положительной динамике с выявлением достоверности по критерию Стьюдента.

При повторном обследовании положительная динамика в виде изменений параметров топографических данных в сторону нормы, превышающих 1°, была выявлена у 68 (75%) из 91 ребенка. У 21 ребенка (23%) динамика отсутствовала либо наблюдались изменения топографических показателей в пределах 1°, что, учитывая погрешность, было расценено как отсутствие значимой динамики.

Таблица 3

Динамика топографических параметров у детей младшего школьного возраста по данным КОМОТ ($n = 65$)

Параметры	До лечения, °	После лечения, °	p
GH	$4,2 \pm 1,4$	$2,5 \pm 0,8$	$< 0,05$
GP	$3,2 \pm 1,3$	$1,5 \pm 0,6$	$< 0,05$
FS	$5,3 \pm 1,4$	$2,2 \pm 1,6$	$< 0,05$
FP	$3,0 \pm 0,9$	$1,7 \pm 0,4$	$< 0,05$
FT	$2,4 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,3$	$< 0,05$

У трех детей наблюдалась отрицательная динамика топографических параметров, ввиду чего было назначено дополнительное рентгенологическое обследование для дифференциальной диагностики с идиопатическим сколиозом.

ВЫВОДЫ

Результаты данной работы подтверждают актуальность применения комплексного метода диагностики, включающего в себя клинический осмотр и топографическое обследование с проведением нестандартных функциональных тестов. Использование с диагностической целью компьютерного оптического топографа позволяет объективно отражать данные о состоянии опорно-двигательного аппарата у детей как в процессе сохранения статического положения, так и во время локомоторного акта путем его модулирования в виде шаговой пробы.

Выявление случаев функционального блока КПС без скрученного или косого таза подтверждает целесообразность использования дополнительных методов обследования для более точной диагностики с последующей коррекцией.

При выявлении у детей анатомической разности высоты нижних конечностей функциональная проба с косками позволяет более точно подобрать высоту коррекционной стельки под укороченную ногу. Данный аппаратный диагностический комплекс может быть рекомендован для использования в детских реабилитационных центрах и отделениях восстановительного лечения при поликлиниках для постановки корректного диагноза при поступлении и для отслеживания топографических параметров в динамике во время курса медицинской реабилитации. Оценка динамики топографических параметров у детей позволяет обоснованно корректировать лечебные мероприятия и определять случаи, когда необходимо дополнительное обследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдук А.А., Филатов В.В. Оптическая топография как метод диагностики функциональных нарушений осанки у детей и подростков после проведения мануальной терапии // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — С. 5. www.science-education.ru/111-10065 (дата обращения: 03.11.2015). [Gaiduk AA, Filatov VV. Optical topography is the diagnostic method of functional abnormality of postural in children after manual therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;5. www.science-education.ru/111-10065 (data obrashheniya: 03.11.2015). (In Russ).]
2. Доэрти М., Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов [Doherty Michael, Doherty Jhon. *Clinical Examination in Rheumatology*. London: Wolf Publishing Ltd.; 1992] / Пер. с англ. А.Г. Матвейкова. — Минск: Тивали, 1993. ISBN 985-6034-01-9. [Dojerti M, Dojerti Dzh. *Klinicheskaja diagnostika boleznej sustavov* [Doherty Michael, Doherty Jhon. *Clinical Examination in Rheumatology*. London: Wolf Publishing Ltd.; 1992] / Translated by A.G. Matvejkova. Minsk: Tivali; 1993. ISBN 985-6034-01-9. (In Russ).]
3. Земляной Д.А., Львов С.Н. О региональных особенностях состояния здоровья школьников Санкт-Петербурга // Педиатр. — 2013. — Т. 4. — № 4. — С. 65–68. [Zemlyanoy DA, L'vov SN. Regional Features of Saint Petersburg Schoolchildren Level of Health. *Pediatr (St Petersburg)*. 2013;4(4):65-68. (In Russ).]
4. Косс В.В. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования нарушений осанки и сколиоза I–II степени у детей в условиях общеобразовательного учреждения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. [Koss VV. *Rannaja diagnostika i profilaktika progressirovaniya narushenij osanki i skolioza I–II stepeni u detej v usloviyah obshheobrazovatel'nogo uchrezhdenija* [dissertation]. Moscow; 2009 (In Russ).]
5. Левит К., Захсе И., Янда В. Мануальная медицина / Пер. с нем. И.И. Скворцовой. — М.: Медицина, 1993. [Levit K, Zahse I, Janda V. *Manual'naja medicina*. Translated by I.I. Skvorcovoj. Moscow: Medicina; 1993. (In Russ).]
6. Леин Г.А., Гусев М.Г. Новая морфологическая классификация идиопатического сколиоза на основании посегментной оценки деформации позвоночного столба // Педиатр. — 2012. — Т. 3. — № 2. — С. 49–56. [Lein GA, Gusev MG. New morphologic classification of idiopathic scoliosis based on analysis of deformity of each vertebra and intervertebral disk. *Pediatr (St Petersburg)*. 2012;3(2):49-56. (In Russ).]
7. Поликарпова О.А. Профилактика нарушений осанки средствами гимнастики у детей младшего школьного возраста на основе индивидуального подхода: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. — СПб., 2007. [Polikarpova OA. *Profilaktika narushenij osanki sredstvami gimnastiki u detej mladshego shkol'nogo vozrasta na osnove individual'nogo podhoda* [dissertation]. Saint Petersburg; 2007. (In Russ).]
8. Сарнадский В.Н., Садовой М.А., Фомичев Н.Г. Способ компьютерной оптической топографии тела человека и устройство для его осуществления. Евразийский патент № 000111. 1998. [Sarnadskij VN, Sadovoj MA, Fomichev NG. *Sposob komp'yuternoj opticheskoy topografii tela cheloveka i ustrojstvo dlja ego osushchestvleniya*. Evrazijskij patent No 000111. 1998. (In Russ).]
9. Сарнадский В.Н., Фомичев Н.Г. Мониторинг деформаций позвоночника методом компьютерной оптиче-

- ской топографии: Пособие для врачей МЗ РФ. — Новосибирск: НИИТО; 2001. [Sarnadskij VN, Fomichev NG. Monitoring deformacij pozvonocnika metodom komp'juternoj opticheskoj topografii. Posobie dlja vrachej MZ RF. Novosibirsk: NIITO; 2001. (In Russ).]
10. Ямпольская Ю.А. Тенденция физического развития школьников в последнее десятилетие // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2. — № 1. — С. 436. Jampol'skaja JA. Tendencija fizicheskogo razvitija shkol'nikov v poslednee desjatiletie. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2003;2(1):436. (In Russ).]
11. Buckup K. Clinical Tests for the Musculoskeletal System: Examination-Signs-Phenomena. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.

◆ Информация об авторах

Иван Михайлович Трухманов — аспирант, кафедра реабилитации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivan.trukhmanov@yandex.ru.

Галина Анатольевна Суслова — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра реабилитации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: docgas@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ivan M. Trukhmanov — Postgraduate Student. Department of Rehabilitation AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: ivan.trukhmanov@yandex.ru.

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

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С АСКАРИДОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ

© И.Б. Ершова, И.А. Лохматова

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Поступила в редакцию: 25.05.2016

Принята к печати: 12.08.2016

Кишечные гельминтозы оказывают на здоровье детей многостороннее негативное воздействие. Аскаридоз является одним из самых распространенных кишечных гельминтозов. Длительное паразитирование аскариды в организме ребенка приводит к формированию астеновегетативного синдрома, отставанию в физическом, психическом и умственном развитии. Целью исследования явилось изучение особенностей проявления астенического синдрома у детей разных возрастных групп с кишечной стадией аскаридоза. Представлены результаты наблюдения 133 детей с кишечной стадией аскаридоза в возрасте от 1 до 18 лет. Оценивался общий статус детей с выявлением синдромов, касающихся проявления глистных инвазий, особое внимание уделялось срокам появления клинических симптомов заболевания. Исследование показало, что астенический синдром встречался в 3 раза чаще среди детей с кишечной стадией аскаридоза в сравнении с относительно здоровыми детьми ($p < 0,01$). Наиболее характерными признаками проявления астенического синдрома были: вялость и быстрая утомляемость (62,4%), раздражительность (64,66%), капризы и истерические состояния (61,65%), снижение памяти и внимания (43,61%), эмоциональная лабильность (34%) и головные боли (25,56%). У детей дошкольного возраста чаще ($p < 0,01$) регистрировались капризы и истерические состояния (более 75%). У детей школьного возраста чаще ($p < 0,01$) отмечались жалобы на ухудшение памяти и нарушение внимания (55,56–76,47%). У детей юношеского возраста достоверно чаще отмечались жалобы на головные боли (62,5%; $p < 0,05$). Вялость, быстрая утомляемость и раздражительность встречались достоверно чаще ($p < 0,01$) среди всех возрастных групп детей с аскаридозом.

Ключевые слова: дети; аскаридоз; гельминтоз; астения.

FEATURES OF ASTHENIC SYNDROME IN CHILDREN WITH ASCARIASIS

© I.B. Ershova, I.A. Lokhmatova

Lugansk State Medical University, Ukraine

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):35-41

Received: 25.05.2016

Accepted: 12.08.2016

Intestinal helminthic infections have various adverse effects on the health of children. Ascariasis is one of the most common intestinal helminthics. Long parasitism of the roundworm in the body of the child leads to the formation astheno-vegetative syndrome, lag in physical, mental and intellectual development. The aim of our study was to investigate the features of manifestations of asthenic syndrome in children of different age groups with intestinal stage of ascariasis. The results of 133 children observations (age from 1 to 18 years) with intestinal stage of ascariasis were presented in our research. Rate the overall status of children with identifying syndromes related to manifestations of worm infestations, particular attention was paid to the terms of clinical symptoms appearance of the disease. The study showed that the asthenic syndrome occurs in 3 times more often in children with intestinal stage of ascariasis, compared to the relatively healthy children ($p < 0.01$). The most characteristic symptoms of asthenic syndrome were slackness and fatigue (62.4%), irritability (64.66%), capriciousness and hysterical states (61.65%), decreased memory and attention (43.61%), emotional lability (34%) and headache (25.56%). In preschool children more frequently ($p < 0.01$) were recorded capriciousness and hysterical state (over 75%). Complaints about the deterioration of memory and attention deficits (55.56–76.47%) were observed in school-age children more frequently ($p < 0.01$). Young people significantly more common complained on headaches (62.5%; $p < 0.05$). Slackness, fatigue and irritability occurred significantly more frequently ($p < 0.01$) among all age groups of children with ascariasis.

Keywords: children; ascariasis; worm invasion; asthenia.

Несмотря на масштабные методы борьбы с инфекционными и паразитарными заболеваниями, прослеживается тенденция увеличения случаев поражения гельминтозами среди населения всего мира [3, 9]. Остаются актуальными слова К.И. Скрябина, сказанные им в 1923 году: «Паразитические черви являются далеко не невинными соотрапезниками, а злостными паразитами, влияющими весьма патогенно на своих хозяев». С 2001 года одним из приоритетных направлений Всемирной организации здравоохранения является оздоровление населения от паразитов [5, 18]. Тогда, в 2001 году, делегаты Всемирной ассамблеи здравоохранения единогласно одобрили резолюцию по борьбе с гельминтами и призвали все страны, регистрирующие эти заболевания, снизить уровень пораженности за 10 лет на 80% [5, 10]. Но, несмотря на широкую распространенность и величину ущерба, наносимого здоровью людей, роль гельминтозов и их медико-социальная значимость недооцениваются в современном мире, паразитозы остаются «забытыми болезнями» [2, 15, 18]. Влияние кишечных гельминтозов на состояние здоровья, рост и развитие детей, на работоспособность взрослого населения, а также на социальную стоимость медицинской помощи создает порочный круг, который должен быть разорван, если имеется в виду достижение социального прогресса и улучшение благосостояния народа [10, 15].

Транснациональные явления способствуют ухудшению ситуации по кишечным гельминтозам в мире. Как наиболее весомое явление следует отметить глобальное потепление климата, которое способствует распространению инвазий и изменяет территориальную эндемичность. Такие глобальные социальные явления, как войны, миграция населения, нехватка пищи и особенно процессы урбанизации, благоприятствуют распространению инвазий [2, 6, 15]. К росту заболеваемости гельминтозами привели следующие факторы: высокий уровень загрязнения окружающей среды яйцами гельминтов в результате сброса сточных вод, расширение контакта человека с животными, низкий социально-экономический уровень жизни, ослабление иммунного статуса населения [2, 14, 15]. Имеет значение удорожание лекарственных средств, а также недооценка органами здравоохранения влияния данной патологии на здоровье человека [14].

Перечисленные выше проблемы дают основания говорить как о чрезвычайной актуальности изучения паразитарных болезней в современных условиях, так и о необходимости поиска новых подходов к их диагностике, лечению и профилактике, которые были бы адекватны и доступны в повседневной работе во всех звеньях практического здравоохранения.

Кишечные гельминтозы являются наиболее распространенными заболеваниями среди детей во всем мире и оказывают на их здоровье многостороннее негативное воздействие [4, 16]. Еще в 80-х годах прошлого столетия Всемирная организация здравоохранения на основании анализа ситуации по кишечным паразитозам в мире неоднократно подчеркивала, что высокая распространенность этих заболеваний отмечается там, где низкий уровень жизни, дефицит пищевых ресурсов, высокая заболеваемость, отставание детей в физическом и психическом развитии [5, 10, 12, 15]. Но, несмотря на прогресс в сфере медицины и рекомендуемые методы защиты от заражения паразитарными заболеваниями, борьба с кишечными гельминтозами до сих пор не приобрела массовый характер, не находит должного понимания со стороны служб здравоохранения [18, 19].

Важность проблемы гельминтозов в педиатрической практике объясняется двумя причинами: высокой распространенностью и значительным влиянием на состояние здоровья именно у детей [1, 4, 8, 11]. Среди всех инвазированных на долю детей приходится 92,3% случаев энтеробиоза, 71,1% аскаридоза, 61,5% трихоцефалеза и 66,2% токсокароза [1, 10]. При этом чаще поражаются гельминтозами дошкольники и младшие школьники [13]. Имеются данные, что кишечные паразитозы в комплексе с недостаточным питанием ослабляют эффективность процесса обучения детей. Достоверная связь между интенсивностью инвазии кишечными гельминтозами и познавательной способностью учеников впервые была отмечена на Ямайке. Было показано, что чем выше успеваемость, тем ниже распространенность аскаридоза и трихоцефалеза. При поступлении детей в школу умственное развитие детей с трихоцефалезом намного отстает от неинвазированных детей. Лечение даже неинтенсивного аскаридоза значительно повышало способность детей к выполнению арифметических действий [15].

Особенностью большинства гельминтозов является хроническое течение заболевания, связанное с длительным присутствием возбудителя в организме и многократными повторными заражениями [1, 16]. Аскаридоз является одним из самых распространенных кишечных гельминтозов [1, 12, 13, 17]. Для аскаридоза характерно сравнительно медленное развитие болезни, нередко с длительной компенсацией, с разнообразными неспецифическими клиническими проявлениями. Иммунодепрессивным действием аскарид обусловлено отсутствие эффекта от вакцинации и ревакцинации против кори, дифтерии, столбняка, полиовирусов у детей [7]. Токсико-аллергическое воздействие вследствие вы-

деления продуктов обмена аскариды при длительном паразитировании приводит к формированию астеновегетативного синдрома, отставанию в физическом, психическом и умственном развитии [14].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей проявления астенического синдрома у детей разных возрастных групп с кишечной стадией аскаридоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдение и лабораторно-инструментальные исследования проведены у 133 детей с аскаридозом в возрасте от 1 до 18 лет включительно. Контрольную группу составили 106 относительно здоровых детей того же возраста.

Дети с аскаридозом (основная группа) в зависимости от возраста были разделены на подгруппы. I подгруппу составили дети с аскаридозом раннего возраста (от 1 до 3 лет) — 53 человека (39,84%), II подгруппу — дети первого детства (от 4 до 7 лет) — 29 человек (21,80%), III подгруппу — дети второго детства (мальчики 8–12 лет, девочки 8–11 лет) — 18 человек (13,53%), IV подгруппу — подросткового возраста (мальчики 13–16 лет, девочки 12–15 лет) — 17 человек (12,78%), V подгруппу — юношеского возраста (юноши 17–18 лет, девушки 16–18 лет) — 16 человек (12,03%).

Клиническое обследование детей включало анализ амбулаторных карт; сбор жалоб; эпидемиологический анамнез; оценку факторов риска; анамнез жизни; осмотр пациента. Особое внимание уделялось срокам появления клинических симптомов заболевания, проводилась оценка динамики клинической картины на момент начала исследования, через 14 и 30 дней.

При объективном осмотре оценивался общий статус детей, проводилась оценка физического развития, использовались инструментальные и лабораторные методы исследования. Подтверждение

диагноза осуществлялось методом нативного мазка по Като-Кац двукратно с интервалом 3 дня и методом флотации по Калантарян.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 7,0, Statistica 6,0. Анализ изменений показателей между группами проводился с помощью определения критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Астенический синдром, как характерное проявление аскаридоза, был отмечен у 101 (75,93%) ребенка основной группы. В контрольной группе мы также выявили проявления астенического синдрома, однако они регистрировались только у 28 (26,41%) детей, что почти в 3 раза реже ($p < 0,01$). Наиболее часто астенический синдром проявлялся среди детей первого детства (II подгруппа: 24 человека — 82,75%) и подросткового возраста (IV подгруппа: 12 человек — 70,59%) основной группы (табл. 1).

При сравнении с контрольными подгруппами детей аналогичного возраста (II подгруппа: 6 человек — 24,0%; IV подгруппа: 4 человека — 20,0%) статистический анализ показал более низкую частоту регистрации астенического синдрома ($p < 0,05$) у детей без аскаридоза. Среди детей основной группы раннего (I подгруппа: 35 человек — 66,04%), младшего школьного (III подгруппа: 12 человек — 48,28%) и юношеского (V подгруппа: 10 человек — 62,5%) возраста проявления астенического синдрома также выявлены чаще, чем в контрольной группе детей (I подгруппа: 8 человек — 26,67%; III подгруппа: 5 человек — 33,33%; V подгруппа: 4 человека — 20,0%), при статистическом анализе установлен уровень достоверности $p < 0,05$.

Был проведен анализ жалоб, характеризующих проявление астенического синдрома. Выделили основные признаки: вялость и быстрая утомляемость, раздражительность, ухудшение памяти и нарушение

Таблица 1

Частота встречаемости астенического синдрома, n (%)

Группа	Подгруппы по возрастам					
Основная	I ($n = 53$)	II ($n = 29$)	III ($n = 18$)	IV ($n = 17$)	V ($n = 16$)	Всего ($n = 133$)
	40 (75,47) ¹	24 (82,75) ²	12 (66,67) ³	13 (76,47) ⁴	12 (75,0) ⁵	101 (75,93)*
Контрольная	I ($n = 30$)	II ($n = 25$)	III ($n = 15$)	IV ($n = 16$)	V ($n = 20$)	Всего ($n = 106$)
	9 (30,0)	6 (24,0)	5 (33,33)	5 (31,25)	4 (20,0)	29 (27,36)

* — достоверность по сравнению с группой контроля при $p < 0,01$; ¹ — достоверность по сравнению с 1-й контрольной группой при $p < 0,01$; ² — достоверность по сравнению со 2-й контрольной группой при $p < 0,01$; ³ — достоверность по сравнению с 3-й контрольной группой при $p < 0,05$; ⁴ — достоверность по сравнению с 4-й контрольной группой при $p < 0,05$; ⁵ — достоверность по сравнению с 5-й контрольной группой при $p < 0,05$

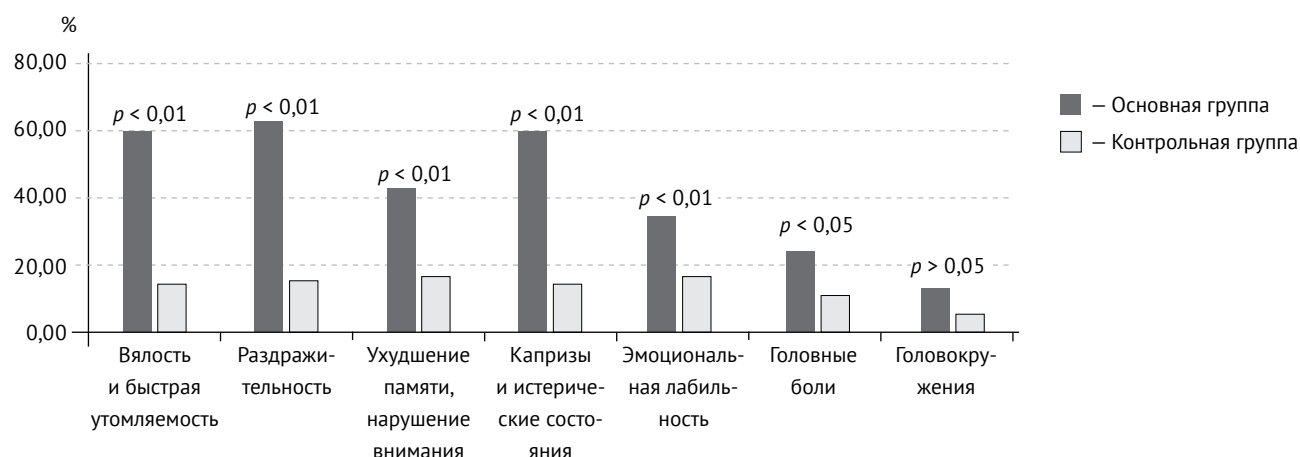


Рис. 1. Проявление астенического синдрома у детей

ние внимания, капризы и истерические состояния, эмоциональная лабильность, головные боли и головокружения. Все показатели чаще отмечались у детей с аскаридозом, чем у детей контрольной группы (рис. 1).

Вялость и утомляемость, как проявления астенического синдрома, нами выявлены у 83 (62,4%) детей основной группы, что чаще в 4,4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой детей, где данный признак выявлен только у 15 (14,15%) человек. Эти жалобы чаще предъявляли дети с аскаридозом старшего школьного возраста (IV подгруппа: 12 человек — 70,58%; V подгруппа: 12 человек — 75%). В соответствующих контрольных возрастных подгруппах (IV подгруппа: 2 человека — 12,5%; V подгруппа: 1 человек — 5%) такие симптомы регистри-

ровались реже ($p < 0,01$). Среди детей дошкольного и младшего школьного возраста основной группы (I подгруппа: 31 ребенок — 58,49%; II подгруппа: 17 человек — 58,62%; III подгруппа: 11 человек — 61,11%), хотя и реже, но мы также отметили вялость и быструю утомляемость. Однако в сравнении с контрольными подгруппами детей аналогичного возраста (I подгруппа: 4 человека — 13,33%; II подгруппа: 7 человек — 20%; III подгруппа: 5 человек — 16,67%) они регистрировались чаще (уровень достоверности $p < 0,01$) (табл. 2).

Наличие раздражительности без видимых на то причин было выявлено у 86 (64,66%) детей с аскаридозом, в то время как среди детей контрольной группы повышенная раздражительность отмечена только у 19 (17,92%) детей, что в 3,6 раза реже

Таблица 2

Проявления астенического синдрома у детей с аскаридозом, n (%)

Симптом	Подгруппы по возрастам				
	I (n = 53)	II (n = 29)	III (n = 18)	IV (n = 17)	V (n = 16)
Вялость и быстрая утомляемость	31(58,49) ¹	17 (58,62) ²	11 (61,11) ³	12 (70,58) ⁴	12 (75,0) ⁵
Раздражительность	39 (73,58) ¹	23 (79,31) ²	9 (50,0) ³	9 (52,94) ^{4*}	6 (37,5)
Ухудшение памяти, нарушение внимания	10 (18,86)	14 (48,27)	10 (55,56) ³	13 (76,47) ⁴	11 (68,75) ⁵
Капризы и истерические состояния	40 (75,47) ¹	22 (75,86) ²	12(66,67) ^{3*}	5 (29,41)	3 (18,75)
Эмоциональная лабильность	17 (32,08)	11 (37,93)	8 (44,44)	6 (35,29)	5 (31,25)
Головные боли	3 (5,66)	5 (17,24)	7 (38,89)	9 (52,94)	10 (62,5) ⁵
Головокружения	2 (3,77)	1 (3,45)	3 (16,67)	6 (35,29)	7 (43,75)

¹ — достоверность по сравнению с 1-й контрольной группой при $p < 0,01$; ² — достоверность по сравнению со 2-й контрольной группой при $p < 0,01$; ³ — достоверность по сравнению с 3-й контрольной группой при $p < 0,01$; ^{3*} — достоверность по сравнению с 3-й контрольной группой при $p < 0,05$; ⁴ — достоверность по сравнению с 4-й контрольной группой при $p < 0,01$; ^{4*} — достоверность по сравнению с 4-й контрольной группой при $p < 0,05$; ⁵ — достоверность по сравнению с 5-й контрольной группой при $p < 0,05$

в сравнении с основной группой детей ($p < 0,01$). Этот симптом явился более характерным признаком для детей дошкольного возраста основной группы (I подгруппа: 39 человек — 73,58%; II подгруппа: 23 человека — 79,31%) и отмечался чаще ($p < 0,01$), чем у детей такого же возраста контрольной группы (I подгруппа: 7 человек — 20%; II подгруппа: 4 человека — 16%). Среди детей с аскаридозом школьного возраста жалобы на повышенную раздражительность предъявляли 9 (50,0%) детей младшего школьного возраста, 9 (52,94%) подростков и 6 (37,5%) человек юношеского возраста. Статистический анализ показал уровень достоверности отличий $p < 0,05$ при сравнении данного показателя между школьниками основной и контрольной групп (III подгруппа: 2 человека — 13,33%; IV подгруппа: 2 человека — 12,5%). При сравнении пятых подгрупп обследуемых детей достоверных отличий не выявлено.

У 58 (43,61%) детей с аскаридозом мы отметили ухудшение памяти и снижение внимания, что в 2,3 раза чаще в сравнении с контрольной группой детей (20 человек — 18,87%; $p < 0,01$). Так, в основной группе ухудшение памяти и внимания отметили 10 (55,56%) детей младшего школьного возраста, 13 (76,47%) подростков и 11 (68,75%) детей юношеского возраста, что в сравнении с контрольной группой детей (III подгруппа: 3 человека — 20%; IV подгруппа: 4 человека — 25%; V подгруппа: 3 человека — 15%) позволило установить статистически достоверный уровень отличий $p < 0,01$. Данный признак наиболее характерен для школьников.

Капризы и истерические состояния мы отметили у 82 (61,65%) детей основной группы. Данный показатель был в 2,8 раза выше в основной группе детей, чем в контрольной группе, где он зарегистрирован у 17 (16,04%) относительно здоровых детей ($p < 0,01$). Такое характерное проявление астенического синдрома мы выявили во всех возрастных подгруппах детей с аскаридозом, но чаще данный симптомокомплекс отмечали среди детей дошкольного и младшего школьного возраста (I подгруппа: 40 человек — 75,47%; II подгруппа: 22 человека — 75,86%; III подгруппа: 10 человек — 55,56%). При сравнении с контрольными подгруппами детей соответствующих возрастов (I подгруппа: 8 человек — 26,67%; II подгруппа: 4 человека — 16%; III подгруппа: 2 человека — 13,33%) была установлена более редкая регистрация этих симптомов (достоверность отличий $p < 0,05$). Среди детей с аскаридозом старшего школьного возраста капризы и истерические припадки встречались реже (IV подгруппа: 5 человек — 29,41%; V подгруппа: 3 человека — 18,75%). Достоверность в сравнении

с контрольными подгруппами (IV подгруппа: 2 человека — 12,5%; V подгруппа: 1 человек — 5%) не выявлена.

Эмоциональная лабильность, характеризующаяся резкой беспричинной сменой хорошего и плохого настроения, частыми состояниями умиления, сентиментальности, слезливости выявлена у 47 (35,34%) детей с аскаридозом. Сравнение с контрольной группой детей, где данный симптом выявлен у 20 (18,87%) человек, показало его меньшую частоту регистрации при уровне достоверности $p < 0,01$. Данный симптомокомплекс без выраженных отличий встречался среди всех возрастных подгрупп как основной, так и контрольной группы.

Головные боли были отмечены почти в 2 раза чаще ($p < 0,05$) у детей с аскаридозом — 34 человека (25,56%), чем у детей контрольной группы — 14 человек (13,06%). На головные боли чаще предъявляли жалобы дети школьного возраста, но лишь при сравнении детей юношеского возраста основной группы (V подгруппа: 10 человек — 62,5%) и контрольной группы (V подгруппа: 3 человека — 15%) статистически установлена достоверность $p < 0,05$.

Статистический анализ жалоб на головокружения не выявил достоверности отличий данного признака между группами (см. табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Исследование показало, что астенический синдром встречался в 3 раза чаще среди детей с кишечной стадией аскаридоза в сравнении с детьми без аскаридоза ($p < 0,01$).
2. Наиболее характерными признаками проявления астенического синдрома у детей с аскаридозом были: вялость и быстрая утомляемость (83 человека — 62,4%), раздражительность (86 человек — 64,66%), капризы и истерические состояния (82 человека — 61,65%), снижение памяти и внимания (58 человек — 43,61%), эмоциональная лабильность (47 человек — 35,34%) и головные боли (34 человека — 25,56%).
3. Повозрастной сравнительный анализ показал, что:
 - а) вялость, быстрая утомляемость и раздражительность встречались чаще ($p < 0,01$) среди всех возрастных групп детей с аскаридозом в сравнении с контрольными возрастными подгруппами;
 - б) у детей дошкольного возраста чаще ($p < 0,01$) регистрировались капризы и истерические состояния (I подгруппа: 40 человек — 75,47%; II подгруппа: 22 человека — 75,86%);

- в) у детей школьного возраста чаще ($p < 0,01$) отмечались жалобы на ухудшение памяти и нарушение внимания (III подгруппа: 10 человек — 55,56%; IV подгруппа: 13 человек — 76,47%; V подгруппа: 11 человек — 68,75%);
- г) у детей юношеского возраста чаще отмечаются жалобы на головные боли (10 человек — 62,5%; $p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н., Прокошева М.Н. Современный взгляд на проблему гельминтозов у детей и эффективные пути ее решения // *Лечащий врач*. — 2004. — № 1. — С. 24–29. [Avdyukhina TI, Konstantinova TN, Prokosheva MN. Sovremennyy vzglyad na problemu gel'mintozy u detey i effektivnyye puti ee. *Lechashchiy vrach*. 2004;(1):24-29. (In Russ.)]
2. Алибеков А.И. Оценка эпидемиологической ситуации по гельминтозам в Азербайджане // *Фундаментальные исследования*. — 2011. — Т. 9. — № 3. — С. 377–381. [Alibekov AI. Otsenka epidemiologicheskoy situatsii po gel'mintozam v Azerbaydzhane. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 9(3):377-381. (In Russ.)]
3. Больбот Ю.К. Гельминтозы у детей // *Здоровье ребенка*. — 2011. — Т. 6. — С. 33–36. [Bol'bot YK. Gel'mintozy u detey. *Zdorov'e rebenka*. 2011;(6):33-36. (In Russ.)]
4. Бронштейн А.М., Лучев В.И., Малышев Н.А. Гельминтозы органов пищеварения: проблемы диагностики и лечения // *Рос. мед. журн.* — 2005. — Т. 7. — № 2. — С. 67–69. [Bronshiteyn AM, Luchev VI, Malyshev NA. Gel'mintozy organov pishchevareniya: problemy diagnostiki i lecheniya. *Ros. med. zhurn*. 2005;2(7):67-69. (In Russ.)]
5. ВОЗ. Гельминтные инфекции, передаваемые через почву. Информационный бюллетень № 366. Май 2014 г. Доступен по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/ru/> (дата обращения 24.01.2016). [Gel'mintnye infektsii, peredavaemye cherez pochvu. [Internet]; WHO. Newsletter No 366. May 2014 [cited 5 Feb 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/ru/> (In Russ.)]
6. Динамика гельминтозов. Структура гельминтозов. Доступен по: <http://medicalplanet.su/180.html>. (дата обращения 25.01.2016). [Dynamics of helminthic infections. [Internet]. Structure of helminthic infections [cited 5 Feb 2016]. Available from: <http://medicalplanet.su/180.html> (In Russ.)]
7. Ершова И.Б., Мочалова А.А., Лохматова И.А. Профилактика гельминтозов при вакцинации // *Актуальная инфектология*. — 2015. — Т. 6. — № 1. — С. 21–24. [Ershova IB, Mochalova AA, Lokhmatovala IA. The prevention of helminthiasis at vaccination. *Aktual'naya infektologiya*. 2015;6(1):21-24. (In Russ.)]
8. Запруднов А.М., Сальникова С.И., Мазанкова Л.Н. Гельминтозы у детей: Практич. руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. [Zaprudnov AM, Sal'nikova SI, Mazankova LN. Gel'mintozy u detey: praktich. rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: GEOTAR-Media; 2002. 127 p. (In Russ.)]
9. Мочалова А.А., Ершова И.Б. Взгляд на проблему гельминтозов и паразитозов на современном этапе // *Актуальная инфектология*. — 2014. — Т. 3. — № 2. — С. 61–67. [Mochalova AA, Ershova IB. A look at the problem of parasitic and helminthic infections at the present stage. *Aktual'naya infektologiya*. 2014;3(2):61-67. (In Russ.)]
10. Крамарев С.А. Гельминтозы у детей // *Здоровье ребенка*. — 2006. — Т. 2. — № 2. [Kramarev SA. Gel'mintozy u detey. *Zdorov'e rebenka*. 2006;2(2):55-58. (In Russ.)]
11. Кривопустов С. П., и др. Гельминтозы в клинической педиатрии: вопросы диагностики, терапии, профилактики // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 4. — С. 31–35. [Krivopustov SP. Gel'mintozy v klinicheskoy pediatrii: voprosy diagnostiki, terapii, profilaktiki. *Zdorov'e rebenka*. 2011;(4):31-35. (In Russ.)]
12. Одинцева В.Е. Современные особенности диагностики и лечения глистно-паразитарных инвазий у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 128 с. [Odintseva VE. Sovremennyye osobennosti diagnostiki i lecheniya glistno-parazitarnykh invaziy u detey. [dissertation] Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]
13. Печуров Д.В., Тяжева А.А. Глистные инвазии у детей: клиническое значение, диагностика и лечение // *Русский медицинский журнал*. — 2014. — Т. 22. — № 3. — С. 242–246. [Pechukurov DV, Tyazheva AA. Worm infestation in children: clinical significance, diagnosis and treatment. *Rus. med. zhurn*. 2014;3:242-246. (In Russ.)]
14. Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А., Доброквашина В.М. Гельминтозы в детском возрасте // *Практич. медицина*. — 2010. — № 3. — С. 31–36. [Fayzullina RA, Samorodnova EA, Dobrokvashina VM. Gel'mintozy v detskom vozraste. *Praktich. meditsina*. 2010;(3):31-36. (In Russ.)]
15. Халафли Х.Н. Влияние кишечных паразитозов на состояние здоровья детей // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — Т. 9. — № 1. — С. 156–162. [Khalafli KN. Influence of intestinal parasitosis on children's health. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;1(9):156-162. (In Russ.)]
16. Юлиш Е.И. Клиника, диагностика, лечение и профилактика гельминтозов у детей // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — № 11–12. — С. 371–372. [Yulish EI. Klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika

- gel'mintozov u detey. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2011;11(12):371-372. (In Russ.)]
17. Belizario VY, Amarillo ME, De Leon WU, et al. A comparison of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin, and diethylcarbamazine alone or in combination against *Ascaris* and *Trichuris spp.* *Bull. WHO*. 2002;80(1):35-42.
18. Global surveillance of emerging and reemerging diseases. *WHO Week. Epidemiol Rec.* 2001;(29):218-224.
19. Gushulak Brian D, Mac Douglas W. Population mobility and infectious diseases: The diminishing impact of classical infectious disease and new approaches for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2000;31(3):776-780. doi: 10.1086/313998.

◆ Информация об авторах

Ирина Борисовна Ершова — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии с детскими инфекциями. ГУ «Луганский государственный медицинский университет». E-mail: irina-ershova@mail.ru.

Ирина Анатольевна Лохматова — аспирант, кафедра педиатрии с детскими инфекциями. ГУ «Луганский государственный медицинский университет». E-mail: irina-lohmatova_@mail.ru.

◆ Information about the authors

Irina B. Ershova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pediatrics with Children's Infections. Lugansk State Medical University. E-mail: irina-ershova@mail.ru.

Irina A. Lokhmatova — Postgraduate Student. Department of Pediatrics with Children's Infections. Lugansk State Medical University. E-mail: irina-lohmatova_@mail.ru.

ЭКСПРЕССИЯ CD68 И FAS-ЛИГАНДА В СЛИЗИСТОЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

© А.В. Сантимов¹, А.В. Колобов², В.Е. Карев³, О.Л. Колобова¹, М.М. Костик¹, М.Ф. Дубко¹, О.В. Калашникова¹, В.В. Масалова¹, Л.С. Снегирева¹, Н.Л. Волкова¹, А.А. Хватов¹, М.Б. Белогурова¹, В.Г. Часнык¹

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 10.06.2016

Принята к печати: 12.08.2016

Как известно, генез рака толстой кишки ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Рак толстой кишки (РТК) наблюдается у 5,5–13,5 % пациентов с язвенным колитом (ЯК) и у 0,4–0,8 % пациентов с болезнью Крона (БК). Слизистая оболочка кишечника у пациентов с БК, но не у пациентов с ЯК, так же как и строма РТК, имеет повышенное количество макрофагов CD68(*). Известно также, что экспрессия Fas-лиганда (FasL), представляющего другую ветвь иммунореактивности, повышена в очагах поражения при РТК и ЯК, но не при БК. Тот факт, что апоптоз энтероцитов повышен в очагах поражения при БК, а лимфоциты при ЯК устойчивы к Fas-опосредованному апоптозу, может быть ключевым для понимания гипотезы [17], заключающейся в том, что клетки, экспрессирующие FasL, способны убивать Fas-экспрессирующие активированные лимфоциты и избегать отторжения иммунной системой, что может быть основой для различий в ассоциации ЯК и БК с РТК. Целью данного исследования было оценить количество макрофагов CD68(*) и проанализировать экспрессию FasL в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с ЯК, БК и РТК для того, чтобы оценить их значение для прогноза РТК. Экспрессию CD68 и FasL анализировали иммуногистохимически в образцах слизистой оболочки толстой кишки, взятых из пораженных участков у 4 пациентов с ЯК, 6 пациентов с БК и 10 пациентов с РТК. Кроме того, у 7 пациентов с РТК были проанализированы образцы, взятые из непораженных участков толстой кишки. Мы обнаружили, что средняя экспрессия FasL как в непораженных, так и в пораженных участках кишки у пациентов с РТК была выше, чем у пациентов с БК ($p = 0,04$, $p = 0,00$). Средняя экспрессия FasL в пораженных участках кишки у пациентов с РТК была выше ($p = 0,02$), чем у пациентов с ЯК, и такой же ($p = 0,23$), как в непораженных участках кишки у пациентов с РТК. Выявленные ассоциации свидетельствуют о целесообразности использования экспрессии CD68 и FasL в качестве прогностических маркеров трансформации ВЗК в РТК.

Ключевые слова: CD68(*) макрофаги; Fas-лиганд; апоптоз; канцерогенез; воспалительные заболевания кишечника; рак толстой кишки.

EXPRESSION OF CD68 AND FAS LIGAND IN COLON MUCOSA OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AS PROGNOSTIC MARKERS OF CANCEROGENESIS

© A.V. Santimov¹, A.V. Kolobov², V.E. Karev³, O.L. Kolobova¹, M.M. Kostik¹, M.F. Dubko¹, O.V. Kalashnikova¹, V.V. Masalova¹, L.S. Snegireva¹, N.L. Volkova¹, A.A. Khvatov¹, M.B. Belogurova¹, V.G. Chasnyk¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

² Saint Petersburg State University, Russia;

³ Research Institute of Children Infection Diseases FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):42-48

Received: 10.06.2016

Accepted: 12.08.2016

As it is known, colon carcinogenesis is associated with the inflammatory bowel disease (IBD). Colorectal cancer (CRC) being observed in 5.5-13.5 % of patients with ulcerative colitis (UC) and in 0.4-0.8 % of patients with Crohn disease (CD). The gut

mucosa of patients with CD, but not with UC, as well as the stroma of CRC have elevated numbers of CD68(+) macrophages. It is known also that the expression of Fas Ligand (FasL), representing another branch of immunoreactivity, in the lesions of CRC and UC but not of CD is upregulated. The fact that enterocyte apoptosis is increased in lesions of CD and lymphocytes in UC are resistant to Fas-mediated apoptosis can be the keypoint for understanding the hypothesis [17], suggesting that cells express FasL and are able to kill Fas-expressing activated lymphocytes and escape rejection by the immune system, which can be the basis for differences in association of UC and CD with CRC. The aim of this study was to evaluate the number of CD68(+) macrophages and to analyze FasL expression in colon mucosa of patients with UC, CD and CRC in order to assess its value for prognosis of CRC. Expression of CD68 and FasL was analyzed immunohistochemically in the samples of colon mucosa taken from the affected areas of 4 patients with UC, 6 patients with CD and 10 patients with CRC. In addition in 7 CRC patients the samples taken from unaffected areas were analyzed. We find average expression of FasL in both unaffected and affected areas of CRC patients was higher than in CD patients ($p = 0.04$, $p = 0.00$). Average expression of FasL in affected areas of CRC patients was higher ($p = 0.02$) than in UC patients and the same ($p = 0.23$) as in unaffected areas of CRC patients. The revealed associations support the possibility to use expression of CD68 and FasL as prognostic markers for transformation of IBD to CRC.

Keywords: CD68(+) macrophages; Fas ligand; apoptosis; tumorigenesis; inflammatory bowel disease; colorectal cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие в себя язвенный колит и болезнь Крона, возникают как следствие сложных взаимодействий между генами предрасположенности, окружающей средой и иммунной системой [1, 8].

Клинические особенности заболеваний, гистопатологические находки и терапевтическая эффективность иммуносупрессивных препаратов указывают на участие иммунной системы в патогенезе ВЗК, в который вовлечены ее различные компоненты, такие как антигены в просвете кишечника, кишечные эпителиальные клетки, клетки врожденного и адаптивного иммунитета и секретируемые ими медиаторы [22]. У пациентов с ВЗК повышен риск возникновения рака толстой кишки. Впервые сообщение о выявлении связи рака толстой кишки с язвенным колитом еще в 1925 г. опубликовали В. Crohn, Н. Rosenberg [9]. В последующем многочисленные эпидемиологические исследования подтвердили повышенный риск возникновения рака при язвенном колите [12].

Исследований, посвященных изучению связи болезни Крона и рака толстой кишки, проводилось меньше, и на протяжении многих лет считалось, что пациенты с болезнью Крона не имеют повышенного риска развития рака. Первая статистическая оценка риска возникновения рака толстой кишки при болезни Крона была дана в 1973 г. D.D. Weedon et al. на примере группы из 449 пациентов с болезнью Крона [25]. Рак был диагностирован у 12 пациентов (7 случаев рака ободочной кишки, 1 — прямой кишки, 1 — тонкой кишки и 3 — другой локализации). Возраст половины пациентов на момент диагностики рака колебался в диапазоне от 20 до 38 лет. Длительность течения болезни Крона на момент диагностики рака толстой кишки составляла 7–45 лет.

Данное исследование показало, что заболеваемость раком толстой кишки у пациентов с болезнью Крона в 20 раз выше, чем в контрольной группе идентичных по полу и возрасту индивидов из общей популяции [25].

В настоящее время считается, что вероятность возникновения рака толстой кишки составляет 5,5–13,5% у пациентов с язвенным колитом и 0,4–0,8% — у пациентов с болезнью Крона [20]. Примерная кумулятивная заболеваемость раком толстой кишки у пациентов с левосторонним язвенным колитом или панколитом составляет 2% после 10 лет, 8% после 20 лет и 18% после 30 лет продолжительности заболевания [12]. Рак толстой кишки при болезни Крона наблюдается примерно в те же сроки, что и при язвенном колите. Средняя длительность заболевания на момент диагностики рака толстой кишки сопоставима для болезни Крона и язвенного колита (15 и 18 лет соответственно). Средний возраст на момент постановки диагноза рака толстой кишки составляет 55 лет при болезни Крона и 43 года при язвенном колите [8].

В ходе популяционного когортного исследования, включавшего 19876 пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона, было установлено, что около 10% всех случаев ВЗК-ассоциированного рака толстой кишки было выявлено у пациентов с семейным анамнезом колоректального рака. Аналогичная ассоциация имеется и у здоровых людей, хотя у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника семейный анамнез колоректального рака приводит к удвоению уже повышенного риска рака толстой кишки [4].

Риск рака толстой кишки через 35 лет после постановки диагноза язвенного колита составляет 40% для пациентов моложе 15 лет на момент дебюта. В каждой последующей возрастной группе на момент постановки диагноза (15–29 лет, 30–39 лет,

40–49 лет, 50–59 лет и старше 60 лет) относительный риск рака толстой кишки снижается примерно наполовину [12].

Увеличенный риск возникновения рака у пациентов с ВЗК, особенно у заболевших в детском возрасте, является основанием для включения регулярного углубленного онкологического обследования в планы последующего мониторинга таких больных. Морфологическая идентификация дисплазии в биоптатах слизистой — самый лучший и наиболее надежный маркер увеличенного риска рака у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, и это формирует основание для рекомендации наблюдательной эндоскопической тактики у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона [18].

Известно, что болезнь Крона ассоциируется с повышенным количеством макрофагов, в частности макрофагов CD68(+) [8], в слизистой оболочке толстой и подвздошной кишки [21].

CD68 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется тканевыми макрофагами и моноцитами. Являясь интегральным белком I типа с высокогликозилированным внеклеточным доменом, связанным с ткане- и органоспецифичными лектинами или селектинами, он относится к семейству лизосомально-эндосомальных мембраноассоциированных белков, преимущественно локализованных в лизосомах и эндосомах, и представляет собой скавенджер-рецептор, способствующий устранению продуктов клеточного распада, фагоцитозу и опосредующий активацию макрофагов [14].

Fas-лиганд (FasL) — трансмембранный протеин, принадлежащий к суперсемейству фактора некроза опухоли, который вызывает апоптоз после сшивки с рецептором Fas (CD95/Apo-1). Fas экспрессируют

различные клетки, в то время как FasL экспрессируется преимущественно в активированных Т-клетках. Fas и FasL участвуют в регуляции иммунных реакций, а также в Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности.

При колоректальном раке, как и при многих других опухолях, отмечается повышенная экспрессия FasL [26]. Более того, существует гипотеза, что клетки, экспрессирующие FasL, способны убивать Fas-экспрессирующие активированные лимфоциты и избегать отторжения иммунной системой, что может быть молекулярной основой для различий в ассоциации язвенного колита и болезни Крона с раком толстой кишки [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить целесообразность использования количества макрофагов CD68(+) и экспрессии Fas-лиганда в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и раком толстой кишки для прогнозирования риска канцерогенеза при ВЗК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовались биоптаты толстой кишки, полученные при проведении колоноскопии у 10 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с ВЗК (4 — язвенный колит, 6 — болезнь Крона) и участки толстой кишки 17 пациентов в возрасте от 30 до 83 лет, оперированных по поводу рака толстой кишки. Диагноз был установлен на основании общепринятых клинических, эндоскопических, рентгенологических и гистологических критериев.

Изучение экспрессии CD68 (KP1 clone, Dako, 1 : 50) и FasL (Diagnostic BioSystems, 1 : 75) осуществлялось иммуногистохимическим методом на препаратах, приготовленных из образцов, полученных из пораженных участков толстой кишки у 10 пациентов с ВЗК и 10 пациентов с раком толстой кишки, а также из образцов, полученных из неповрежденных участков толстой кишки у 7 пациентов с раком толстой кишки. Иммуногистохимическая реакция проводилась согласно стандартному одноэтапному протоколу с высокотемпературной демаскировкой антигенов.

Морфометрическое исследование осуществлялось с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Leica DMR, цифровой камеры Leica DC300, персонального компьютера на базе Intel core i3 и программы Leica QWin. В каждом случае анализировалось 5 полей зрения при увеличении $\times 400$, определялась относительная площадь экспрессии сигнальных молекул (см. рис. 1), которая

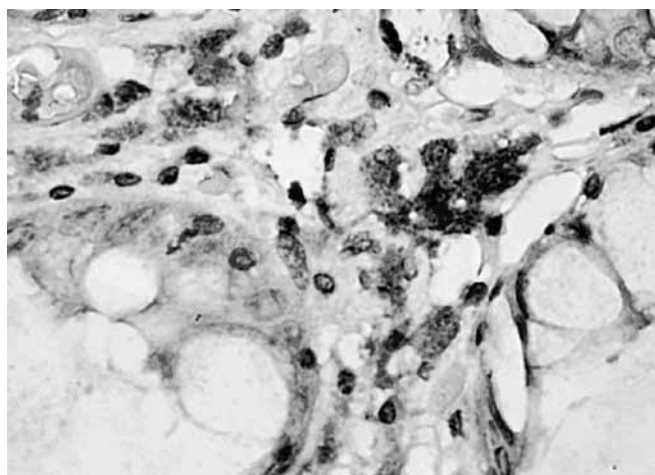


Рис. 1. Экспрессия FasL (иммуногистохимический анализ, Diagnostic BioSystems, 1:75) в одном поле зрения препарата слизистой толстой кишки ($\times 400$)

представляет собой отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выражаемое в процентах. При статистической обработке использовали Т-критерий Фишера–Стьюдента (Statistica 9, StatSoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в таблице 1 и на рисунках 2, 3.

Несмотря на выявленную отчетливую тенденцию ($p = 0,06$) к увеличению числа макрофагов CD68⁽⁺⁾ у пациентов с язвенным колитом (4,55) при сравнении с непораженными участками кишки у пациентов с раком толстой кишки (2,88), мы в целом не обнаружили существенных различий в средней площади экспрессии CD68 в слизистой кишки при исследованных заболеваниях, в том числе при сравнении препаратов слизистой у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона (4,55,

3,26 соответственно, $p = 0,019$) и при сравнении препаратов пораженной и непораженной слизистой (3,20, 2,88 соответственно, $p = 0,59$) при раке кишки (см. табл. 1, рис. 2).

Анализ результатов, полученных при исследовании экспрессии FasL, привел к следующим выводам (см. табл. 1, рис. 3).

Существенных различий в средней экспрессии Fas-лиганда в лимфоцитах у пациентов с язвенным колитом (0,33) и болезнью Крона (0,25) нет ($p = 0,17$).

Существенных различий в средней экспрессии Fas-лиганда в лимфоцитах слизистой пораженных (0,77) и непораженных (0,53) участках кишки при раке нет ($p = 0,16$).

Средняя экспрессия Fas-лиганда как в непораженных (0,53), так и пораженных (0,77) участках кишки пациентов с раком толстой кишки была выше ($p = 0,036$, $p = 0,001$ соответственно), чем у пациентов с болезнью Крона (0,25).

Таблица 1

Средние значения (M) и средняя ошибка средних значений (m) площади экспрессии сигнальных молекул в слизистой кишки при исследованных заболеваниях

Патология	CD68		FasL	
	M	m	M	m
Болезнь Крона	3,256	0,341	0,252*	0,030
Язвенный колит	4,549	1,067	0,333**	0,056
Рак, пораженная слизистая	3,198	0,452	0,774	0,117
Рак, непораженная слизистая	2,881	0,235	0,531	0,118
Болезнь Крона + язвенный колит	3,773	0,476	0,284***	0,029
Рак, пораженная слизистая + рак, непораженная слизистая	3,067	0,284	0,675	0,085

* Меньше, чем при раке (непораженная слизистая, $p = 0,036$; пораженная слизистая, $p = 0,001$). ** Меньше, чем при раке (пораженная слизистая, $p = 0,023$). *** Меньше, чем при раке (непораженная слизистая, $p = 0,020$; пораженная слизистая, $p = 0,000$; пораженная + непораженная, $p = 0,001$)

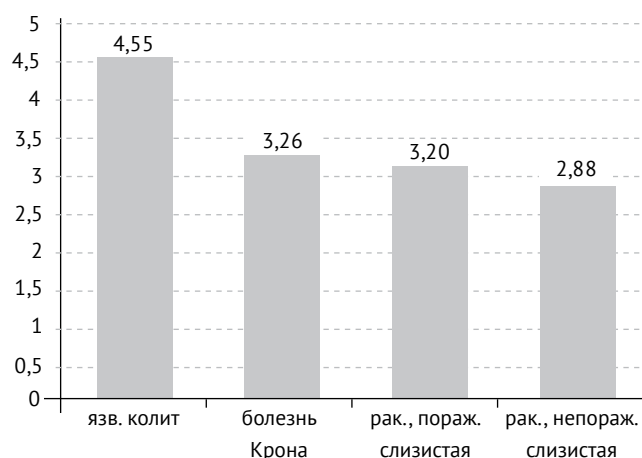


Рис. 2. Экспрессия CD68 в слизистой толстой кишки при исследованных заболеваниях

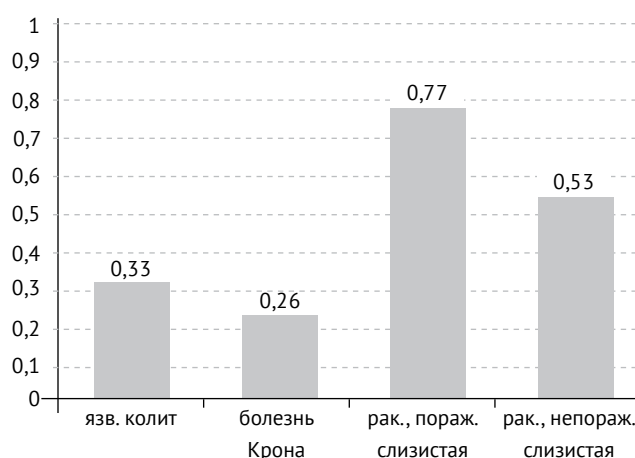


Рис. 3. Экспрессия FasL в слизистой толстой кишки при исследованных заболеваниях

Средняя экспрессия Fas-лиганда в пораженных участках кишки у пациентов с раком толстой кишки (0,77) была выше ($p = 0,023$), чем у пациентов с язвенным колитом (0,33).

Интерес представляют результаты, полученные при включении в число сравниваемых объединенных групп «болезнь Крона + язвенный колит» (ВЗК) и «рак, неповрежденная слизистая + рак, поврежденная слизистая» (рак) (см. табл. 1). Экспрессия FasL при ВЗК существенно ($p = 0,001$) ниже (0,28), чем при раке (0,68), в то время как различий в экспрессии CD68 нет (3,77, 3,07 соответственно, $p = 0,18$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты подтвердили наличие одинаково большого количества макрофагов CD68⁺ в слизистой пациентов с ВЗК и раком толстой кишки.

Ранее [2, 3, 9, 15] при определении клеточного состава в образцах толстой кишки при болезни Крона было зарегистрировано увеличение моноцитарно-макрофагальной инфильтрации, в частности большое количество макрофагов CD68⁺. Подобная закономерность была выявлена и при изучении стромы опухоли при раке толстой кишки [6, 7, 27], причем, по общепринятому мнению, опухоль-ассоциированные макрофаги усиливают опухолевую прогрессию путем обеспечения опухолевой инвазии, миграции и ангиогенеза [21].

Пожалуй, наиболее интересные результаты, на наш взгляд, были получены при исследовании экспрессии FasL.

Известно, что неисправности Fas-системы обуславливают лимфопролиферативные расстройства и аутоиммунные заболевания, а ее усиление может вызвать деструкцию ткани [16]. Было показано, что FasL высоко экспрессируется в пораженных участках слизистой у пациентов с активным язвенным колитом, но не у пациентов с болезнью Крона, что отражает одно из различий в патогенезе двух ВЗК (при болезни Крона основную роль играют макрофаги, но не цитотоксические Т-лимфоциты) [24], а апоптоз играет роль при болезни Крона, но в пораженных участках кишки он опосредован не Fas-FasL-системой, а в том числе матриксной металлопротеиназой-1 [11].

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности оценки экспрессии CD68 и FasL в слизистой кишечника больных ВЗК не только для оценки вероятности канцерогенеза, но и для оптимизации программ терапии с использованием генно-инженерных препаратов.

В настоящее время доказано, что фактор некроза опухоли — альфа (TNF α), в продукции которого принимают участие лимфоциты, моноци-

ты и макрофаги [19], является одним из ключевых факторов патогенеза болезни Крона, что наглядно иллюстрируется общеизвестной высокой эффективностью применения препаратов анти-TNF α в его лечении [5]. Помимо своей роли в производстве TNF α макрофаги являются важным звеном в механизме формирования местного иммунитета слизистых оболочек, включая презентацию антигена и повышение продукции иммуноглобулинов [10].

ВЫВОДЫ

1. Выявленные ассоциации свидетельствуют о целесообразности использования экспрессии CD68 и FasL в качестве прогностических маркеров трансформации ВЗК в рак толстой кишки и в оптимизации программ терапии ВЗК с использованием генно-инженерных препаратов.
2. В основу прогноза канцерогенеза может быть положено наличие повышенной экспрессии CD68 и FasL в слизистой толстой кишки больных ВЗК.
3. Для подтверждения полученных результатов и разработки прогностических решающих правил необходимо проведение более масштабных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залетова Н.К., Чухловин А.Б., Третьяк А.Т., и др. Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей // Педиатр. — 2015. — Т. 4. — № 3. — С. 91–97. [Zaletova NK, Chukhlovina A B, Tretjak AT, et al. Genetic factors modifying response to glucocorticoid treatment in chronic pediatric inflammatory bowel diseases. *Pediatr (St Petersburg)*. 2015;4(3):91-97 (In Russ).]
2. Маркова Д.О., Ревнова М.О., Насыров Р.А. Цитомегаловирусная инфекция у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // Педиатр. — 2013. — Т. 4. — № 1. — С. 95–99. [Markova DO, Revnova MO, Nasyrov RA. Cytomegalovirus infection in the patients with inflammatory bowel disease. *Pediatr (St Petersburg)*. 2013;4 (1):95-99. (In Russ).]
3. Allen C, Hogg N. Elevation of infiltrating mononuclear phagocytes in human colorectal tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1987 Mar;78(3):465-70.
4. Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1356-62. doi: 10.1053/gast.2001.24052.
5. Bell S, Kamm MA. Antibodies to tumour necrosis factor alpha as treatment for Crohn's disease. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):858-60. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00442-0.

6. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol.* 2002 Mar;196(3):254-65. doi: 10.1002/path.1027.
7. Chaput N, Svrcek M, Aupérin A, et al. Tumour-infiltrating CD68⁺ and CD57⁺ cells predict patient outcome in stage II-III colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2013 Aug 20;109(4):1013-22. doi: 10.1038/bjc.2013.362. Epub 2013 Jul 18.
8. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut.* 1994; 35:950-4. doi: 10.1136/gut.35.7.950.
9. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci.* 1925;170:220-8. doi: 10.1097/00000441-192508010-00006.
10. Demetter P, De Vos M, Van Huysse JA, et al. Colon mucosa of patients both with spondyloarthritis and Crohn's disease is enriched with macrophages expressing the scavenger receptor CD163. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2): 321-4. Epub 2004 May 27. doi: 10.1136/ard.2003.018382.
11. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Luinetti O, et al. Increased enterocyte apoptosis in inflamed areas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2003 Nov;46(11):1498-507. doi: 10.1007/s10350-004-6802-z.
12. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526-35. doi: 10.1136/gut.48.4.526.
13. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami H. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet.* 1990;336:357-9. doi: 10.1016/0140-6736(90)91889-I.
14. Holness CL, Simmons DL. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. *Blood.* 1993 Mar 15;81(6):1607-13.
15. Liu S, Russo PA, Baldassano RN, Sullivan KE. CD68 expression is markedly different in Crohn's disease and the colitis associated with chronic granulomatous disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Aug;15(8):1213-7. doi: 10.1002/ibd.20890.
16. Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science.* 1995 Mar 10;267(5203):1449-56. doi: 10.1126/science.7533326.
17. O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, et al. The Fas counterattack: cancer as a site of immune privilege. *Immunol Today.* 1999 Jan; 20(1):46-52. doi: 10.1016/S0167-5699(98)01382-6.
18. Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:533. doi: 10.1016/j.gtc.2006.07.007.
19. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature.* 1984 Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):724-9.
20. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology.* 2000 Jan-Feb;47(31):57-70.
21. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2004 Jan;4(1):71-8. doi: 10.1038/nrc1256.
22. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008 Jan 21;14(3):390-400. doi: 10.3748/wjg.14.390.
23. Thyberg J, Graf W, Klingenström P. Intestinal fine structure in Crohn's disease. Lysosomal inclusions in epithelial cells and macrophages. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1981;391(2):141-52. doi: 10.1007/BF00437592.
24. Ueyama H, Kiyohara T, Sawada N, et al. High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis. *Gut.* 1998 Jul;43(1):48-55. doi: 10.1136/gut.43.1.48.
25. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, et al. Crohn's disease and cancer. *N Engl J Med.* 1973 Nov 22;289(21):1099-103. doi: 10.1056/NEJM197311222892101.
26. Zhang W, Ding EX, Wang Q, et al. Fas ligand expression in colon cancer: a possible mechanism of tumor immune privilege. *World J Gastroenterol.* 2005 Jun 21;11(23):3632-5. doi: 10.3748/wjg.v11.i23.3632.
27. Zhang Y, Sime W, Juhas M, Sjölander A. Crosstalk between colon cancer cells and macrophages via inflammatory mediators and CD47 promotes tumour cell migration. *Eur J Cancer.* 2013 Oct;49(15):3320-34. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.005. Epub 2013 Jun 26.

◆ Информация об авторах

Андрей Вячеславович Сантимов — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.santimoff@gmail.com.

◆ Information about the authors

Andrey V. Santimov — MD, Research Fellow, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: a.santimoff@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Андрей Викторович Колобов — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологии. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. E-mail: pathandrey@rambler.ru.

Вадим Евгеньевич Карев — канд. мед. наук, заведующий лабораторией патоморфологии. Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России. E-mail: karev@fromru.com.

Оксана Леонидовна Колобова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aksjutakolobova@rambler.ru.

Михаил Михайлович Костик — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

Маргарита Федоровна Дубко — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mf-dubko@yandex.ru.

Ольга Валерьевна Калашникова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: koira7@yandex.ru.

Вера Васильевна Масалова — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Людмила Степановна Снегирева — врач-ревматолог, педиатрическое отделение № 3. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Наталья Леонидовна Волкова — заведующая отделением, отделение гастроэнтерологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: volkovanatalia.dr@yandex.ru.

Андрей Анатольевич Хватов — ассистент, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: andrey_hvatov@mail.ru.

Маргарита Борисовна Белогурова — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Вячеслав Григорьевич Часнык — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: chasnyk@gmail.com.

◆ Information about the authors

Andrey V. Kolobov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathology. Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine. E-mail: pathandrey@rambler.ru.

Vadim E. Karev — MD, PhD, Head of the Lab of Pathomorphology. Research Institute of Children Infection Diseases FMBA of Russia. E-mail: karev@fromru.com.

Oksana L. Kolobova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: aksjutakolobova@rambler.ru.

Mikhail M. Kostik — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

Margarita F. Dubko — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: mf-dubko@yandex.ru.

Olga V. Kalashnikova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: koira7@yandex.ru.

Vera V. Masalova — Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Lyudmila S. Snegireva — MD, Department of Pediatrics No 3. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Natalia L. Volkova — MD, Head of Department. Department of Gastroenterology. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: volkovanatalia.dr@yandex.ru.

Andrey A. Khvatov — Assistant Professor, Department of Oncology. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: andrey_hvatov@mail.ru.

Margarita B. Belogurova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Oncology. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Vyacheslav G. Chasnyk — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: chasnyk@gmail.com.

ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ ЭЭГ-МАРКЕРЫ ОПОЗНАНИЯ СЛУХОВЫХ ОБРАЗОВ В НОРМЕ И ПРИ ПСИХОПАТОЛОГИИ

© К.А. Бельская, Ю.В. Суrowицкая, С.А. Лытаев

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 01.07.2016

Принята к печати: 11.08.2016

Психофизиологические механизмы развития дисфункций когнитивных процессов остаются недостаточно изученными. Целью настоящего исследования явилось моделирование пространственно-временных параметров когерентной оценки электроэнцефалографии (ЭЭГ) при слуховом опознании в норме и в условиях психопатологии. Было обследовано 40 здоровых испытуемых и 72 пациента с гомогенными психопатологическими состояниями депрессивного характера (средний возраст $34 \pm 3,4$ года) с применением стандартных и оригинальных исследовательских методик. Индивидуально-психологические характеристики и степень выраженности когнитивного дефекта оценивали по данным клинического интервью, исследования слухоречевой памяти, традиционных методов оценки ситуационной и личностной тревожности, дифференциальной диагностики депрессии. Исследование проведено в СПб ГБУЗ «Психоневрологический диспансер № 1». Использовали оригинальный метод изучения восприятия слуховых образов, аудиометрию, компьютерную электроэнцефалографию с многомерной математической обработкой и психологический анализ состояния высших психических функций у больных с параноидной шизофренией и лиц контрольной группы. Анализ когерентности альфа- и бета-ритмов ЭЭГ при решении когнитивных задач по опознанию слуховых образов позволил обнаружить, что функциональное взаимодействие корковых зон в норме существенно повышается по сравнению с фоновой ЭЭГ. Установлены особенности топографии функциональных связей по альфа- и бета-ритмам ЭЭГ при восприятии слуховой информации. Фокусы взаимодействия регистрируются в лобных областях. Здесь отмечается интеграция этих фронтальных зон с передними ассоциативными и височными отделами коры левого полушария, а также с теменными и затылочными зонами обоих полушарий. При психопатологии установлено снижение числа когерентных связей, нарушение формирования фокусов когерентности.

Ключевые слова: ЭЭГ; когерентный анализ; слуховые образы; восприятие; когнитивные функции.

SPATIO-TEMPORAL EEG MARKERS FOR RECOGNITION AUDITORY IMAGES IN NORM AND PSYCHOPATHOLOGY

© K.A. Belskaya, Y.V. Surovitskaya, S.A. Lytaev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):49-55

Received: 01.07.2016

Accepted: 11.08.2016

The psychophysiological mechanisms of cognitive processes dysfunctions remain poorly understood. The purpose of this study was to modeling spatial-temporal parameters of coherent EEG assessment during auditory recognition in normal conditions and psychopathology. 40 healthy subjects and 72 patients with homogeneous psychopathological states depressive nature (average age of 34 ± 3.4 years) using the standard and original research methods were investigated. Individual-psychological characteristics and the severity of cognitive defect was evaluated according to the clinical interview, research verbal memory, the traditional methods of evaluating situational and personal anxiety, the differential diagnosis of depression. The study was conducted in St Petersburg "Psycho-Neurological Clinic No 1". We have used the original method of studying the perception of auditory images, audiometry, computer electroencephalography with multidimensional mathematical treatment and psychological analysis of higher mental functions in patients with paranoid schizophrenia and control normal subjects. Analysis of coherence alpha- and beta-EEG rhythms in solving cognitive tasks for recognition of auditory images revealed that the functional interaction of the cortical areas normally significantly increased compared to background EEG. The features of the topography of functional relationships of alpha- and beta-EEG rhythms in the perception of auditory information are confirmed. Focuses interactions are recorded in the frontal areas. It marked the integration of these frontal zones with front associative cortex and temporal areas of the left hemisphere, as well as parietal and occipital areas of both hemispheres. At psychopathology reducing the number of coherent communications, violation of the formation of foci of coherence was registered.

Keywords: EEG; coherent analysis; auditory images; perception; cognitive functions.

ВВЕДЕНИЕ

Феномен психического равновесия является критерием психического здоровья, включающий гармонию взаимодействия различных сфер личности, прежде всего когнитивной, эмоциональной, волевой. Нарушение любого компонента психического функционирования приводит к личностной деградации, деструкции, социальной и персональной дезадаптации [9].

Психоэмоциональный стресс, огромные потоки информации, монотонность труда, эмоциональное напряжение модулируют психические процессы и механизмы мозгового обеспечения психики, способствуя росту количества психических заболеваний [1, 2, 6, 10].

Кроме того, в структуре психических расстройств регистрируются дефекты сенсорного восприятия, эмоциональная и когнитивная несостоятельность, неуверенность суждений и умозаключений, парциальная интеллектуальная недостаточность [3, 4, 7, 8].

В связи с практической значимостью таких аспектов нарушений когнитивного функционирования, как трудности обучения, развитие творческих и коммуникативных способностей человека, в нейронауках наблюдается возрастающий интерес к психофизиологическим исследованиям индивидуальных особенностей восприятия и мышления [10, 15, 16].

Поскольку психическая деятельность включает компоненты восприятия, построения образа, памяти и мыслительные акты, любое нарушение образных (невербальных) компонентов мышления неизбежно приводит к снижению когнитивной продуктивности. Такого рода парциальные психопатологические расстройства носят, как правило, коморбидный, смешанный характер, негативно отражаются на всех аспектах психической жизни человека, приводят к стойкой социальной дезадаптации, но далеко не всегда учитываются в практической психоневрологии [1, 9].

В психоневрологии диагностика психопатологических расстройств осуществляется преимущественно на основе клинических критериев и психометрии. Традиционно клиническая диагностика дополняется классическим электроэнцефалографическим исследованием (ЭЭГ-исследованием) — регистрацией биоэлектрической активности мозга в состоянии относительного покоя (фон) с последующим изучением реактивных особенностей с помощью стандартного алгоритма функциональных проб [6, 8].

Более информативные исследования перцептивно-аналитической деятельности мозга с при-

менением когерентного анализа ЭЭГ и когнитивных нагрузок носят избирательный характер. Нейрометрические, объективные оценки функционального состояния анализаторов и интегративной деятельности мозга применяются преимущественно в специализированных лабораториях [5, 8, 16, 22].

Качество мыслительного процесса во многом определяется сохранностью физиологических механизмов восприятия в целом и опознания в частности. По данным ряда исследователей, при психопатологических расстройствах, например, при шизофрении, происходит существенное искажение когнитивных функций, в первую очередь на уровне восприятия и опознания образов. Психофизиологические механизмы развития дисфункций когнитивных процессов остаются недостаточно изученными [5].

Целью настоящего исследования явилось моделирование пространственно-временных параметров когерентной оценки ЭЭГ при слуховом опознании в норме и в условиях психопатологии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 40 здоровых испытуемых и 72 пациента с гомогенными психопатологическими состояниями депрессивного характера (средний возраст $34 \pm 3,4$ года) с применением стандартных и оригинальных исследовательских методик. Индивидуально-психологические характеристики и степень выраженности когнитивного дефекта оценивали по данным клинического интервью, исследования слухоречевой памяти, традиционных методов оценки ситуационной и личностной тревожности, дифференциальной диагностики депрессии. Исследование проведено в СПб ГБУЗ «Психоневрологический диспансер № 1».

Использовали оригинальный метод изучения восприятия слуховых образов [16], аудиометрию, компьютерную электроэнцефалографию с многомерной математической обработкой и психологический анализ состояния высших психических функций у больных с параноидной шизофренией и лиц контрольной группы.

Особенности слухового восприятия оценивали по оригинальной методике «Распознавание слуховых образов». Инструкция и задачи были понятны всем больным, не требовали усвоения и выполнения сложных действий. Пациентам предлагалось прослушивать и опознавать слуховые образы. Для усиления напряженности процесса прослушивания образы предъявляли не изолированно, а в виде единой непрерывной серии общей дли-

Таблица 1

Образы для аудиотестирования

№ п / п	Слуховой образ	№ п / п	Слуховой образ
1	Стрельба	11	Крик петуха
2	Шум работающего винта вертолета	12	Бой курантов
3	Звонок телефона	13	Шум проезжающего поезда
4	Лай собаки и вой волка	14	Звук горного ручья
5	Плач ребенка	15	Звук двигателя самолета
6	Пение птиц	16	Звук сигнализации автомобиля
7	Шум города	17	Скрип двери
8	Шум дрели	18	Шум моря
9	Гроза	19	Звонок будильника
10	Звук двигателя автомобиля	20	Шум горного ручья

тельностью 10 мин (20 слуховых образов по 30 с) (табл. 1).

Интервал между образами составил 3 с. Фрагменты были записаны на цифровой носитель и подавались бинаурально. Уровень звукового давления был комфортным и составлял 80 дБ над порогом слышимости.

ЭЭГ регистрировали в предстимульный период, а также синхронно с восприятием чистых и зашумленных слуховых образов. Для анализа данных ЭЭГ применяли программное обеспечение WIN-EEG, разработанное в Институте мозга человека РАН. Применяли когерентный анализ ЭЭГ, выбирали безартефактные участки, длительность которых устанавливалась экспериментально. Достоверность полученных результатов оценивали по критерию Стьюдента. Данные представляли в виде индивидуальных когерентограмм и диаграмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

У здоровых испытуемых в состоянии покоя в диапазоне доминирующего альфа-ритма сохранялись межполушарные когерентные связи между лобными, центральными, теменными, височными и затылочными областями мозга. Уровень интегративных процессов на этой частоте достоверно преобладал во фронтальных отделах мозга и снижался по направлению к затылочным зонам, что соответствует физиологической норме (рис. 1, а).

Во время выполнения двух серий слухокогнитивных задач отмечалось явное повышение уровня когерентности в частотной полосе альфа-ритма с сохранением лобно-затылочного градиента. У большинства испытуемых отмечалось усиление функциональных связей между передними и задними височными зонами, отражающими переработку информации в слуховых модальностеспецифических

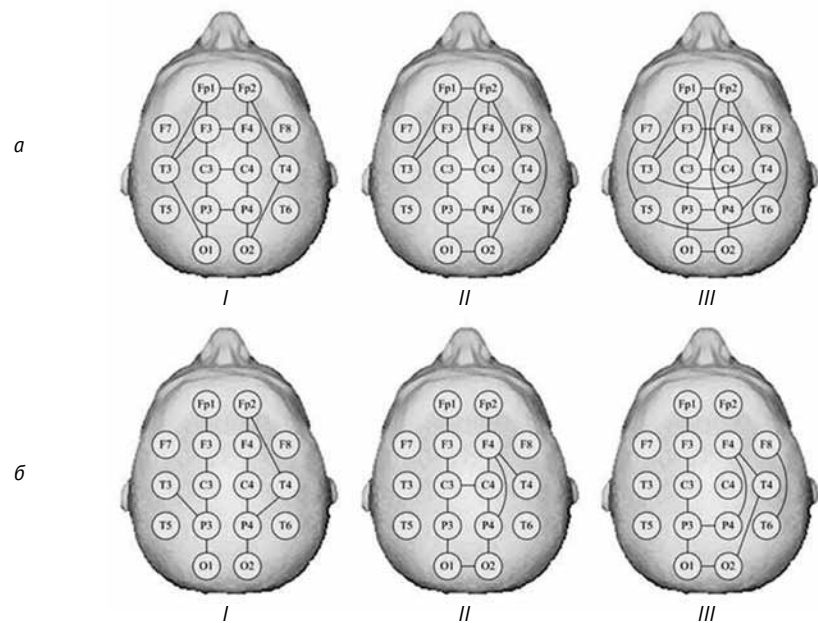


Рис. 1. Пространственное распределение когерентного альфа-ритма у здоровых (а) и больных шизофренией (б) в фоновой электроэнцефалографии (I) при восприятии чистых слуховых образов (II) и при восприятии зашумленных слуховых образов (III)

отделах коры, а также усиление лобно-височной и лобно-центральной интеграции в правом полушарии (см. рис. 1, а).

Таким образом, у здоровых испытуемых при восприятии чистых слуховых образов отмечалось умеренное, а при восприятии зашумленных образов более значительное повышение когерентного взаимодействия между височной и лобной областями мозга в обоих полушариях. Обращает внимание тенденция к формированию фокуса когерентности в правом лобно-височном регионе и усиление взаимодействия височной и теменной корковых полей в альфа-частотном диапазоне.

У лиц с психопатологией в фоновой ЭЭГ базовая когерентность характеризовалась «обедненными» функциональными межцентрными связями по сравнению с контрольной группой (рис. 1, б). При восприятии чистых и зашумленных слуховых образов паттерн альфа-когерентных связей больных шизофренией не претерпел существенной перестройки.

В свою очередь, восприятие зашумленных слуховых образов сопровождалось появлением дополнительных продольных связей между нижней фронтальной и задневисочной областями ($p < 0,05$) (F8–T6) и формированием новой достоверной ($p < 0,02$) связью между средней височной и затылочной областями в правом полушарии (T4–O2). Также отмечалось умеренное усиление межполушарного взаимодействия за счет появления новых связей между затылочными областями мозга (см. рис. 1).

Смещение фокуса межполушарного взаимодействия из лобных отделов мозга, характерного для нормы, в затылочную область свидетельствует

об установлении патологической системы когерентных связей в ходе пролонгации шизофренического процесса.

Таким образом, у больных шизофренией в доминирующем частотном диапазоне выявлена генерализованная дезинтеграция, захватывающая как внутри-, так и межполушарные когерентные связи. В результате нарушения межцентральных отношений затруднено проведение нервных импульсов по межполушарным и внутривисочным связям мозга, что приводит к нарушению восприятия и опознания слуховых образов, затруднению интеграции информации и формированию когнитивного снижения.

У здоровых испытуемых в фоновой ЭЭГ в бета-диапазоне зарегистрированы достоверные ($p < 0,001$) межполушарные связи между фронтальными (F3–F4), центральными (C3–C4) и затылочными точками регистрации (рис. 2, а). Отмечены поперечные когерентные связи в коротких парах отведений между височными и центральными областями в левом (T3–C3) и правом (T4–C4) полушариях головного мозга ($p < 0,05$).

Внутривисочные короткие продольные связи четко представлены на всем пространстве левого (Fp1–F3, F3–C3, C3–P3, P3–O1) и правого (Fp2–F4, F4–C4, C4–P4, P4–O2) полушарий мозга. Важным показателем, характерным для нормальных интегративных процессов мозга, является наличие когерентных связей в левом переднем квадранте мозга (Fp1–T3, F3–T3).

При восприятии чистых слуховых образов происходит перегруппировка когерентных связей, появляются дополнительные внутривисочные и межполушарные связи (см. рис. 2, а).

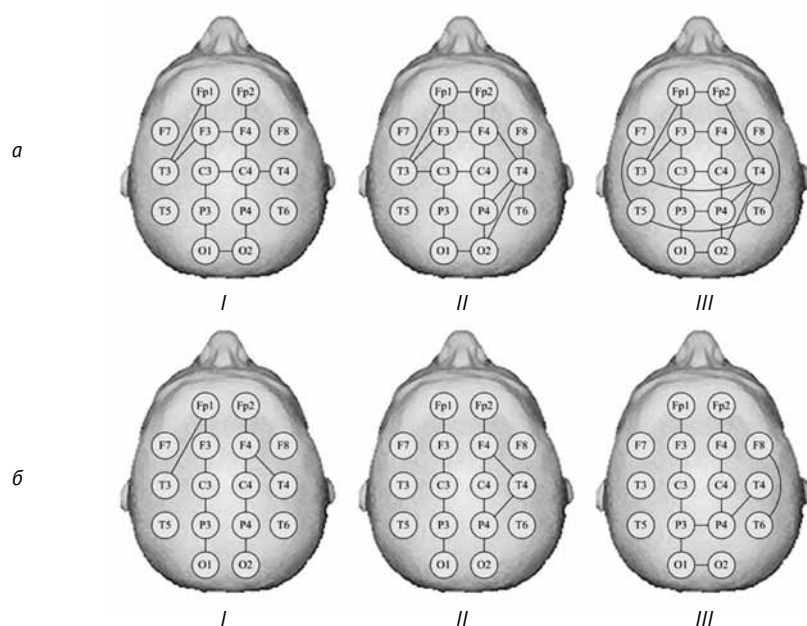


Рис. 2. Бета-когерентные связи в группе здоровых (а) и больных шизофренией (б) в фоновой электроэнцефалографии (I) при восприятии чистых слуховых образов (II) и при восприятии зашумленных слуховых образов (III)

При восприятии зашумленных слуховых образов количество функциональных связей увеличилось как в межполушарных, так и внутриполушарных точках регистрации. Фокусы когерентной активности четко определились в левом лобно-височном и правом височно-теменно-затылочном регионах мозга. Существенно возросли поперечные межполушарные связи между лобными, затылочными и отчасти височными отделами мозга.

При психопатологии в фоновой ЭЭГ достоверно ($p < 0,05$) доминировали внутриполушарные продольные парасагиттальные связи в левом (Fp1–F3, F3–C3, C3–P3, P3–O2) и правом (Fp2–F4, F4–C4, C4–P4, P4–O2) полушариях мозга (рис. 2, б). Дополнительно регистрировалась бета-когерентность в левом лобно-височном (Fp1–T3) и правом фронтотемennom (F4–T4) регионах.

Межполушарные связи в бета-2-диапазоне ЭЭГ практически отсутствовали. Исключение составили связи между теменными (P3–P4) и затылочными (O1–O2) точками регистрации. При аудиотестировании у больных шизофренией число связей было существенно меньше, чем у лиц контрольной группы.

Межполушарные связи при психопатологии отсутствовали как в фоновой ЭЭГ, так и при восприятии слуховых образов (см. рис. 2, б). Число связей достоверно ниже между правой лобной и левой центральной, левой височной, правой височной и левой теменной ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди наиболее актуальных проблем психофизиологии, имеющих теоретическое и практическое значение, остается ее традиционное направление, заключающееся в установлении закономерностей и расшифровке механизмов элементарных психических процессов, в частности слухового и зрительного восприятия и других сенсорных функций человека [3, 4, 7, 18].

По данным литературы, снижение межполушарных связей рассматривается как основополагающий нейрофизиологический механизм при шизофрении, который, по-видимому, и является основной причиной нарушения сенсорных процессов. Полушарные корковые процессы как бы разобщены при этом заболевании, вскрывая важную особенность, отраженную в названии *schizo*, что означает «расщепление» [1, 9].

Согласно современным представлениям процессы восприятия и опознания, в частности, представляют собой первые уровни процесса мышления и являются базовыми физиологическими механизмами приобретения и обработки информации и познания окружающего мира [14]. Дефекты первой и второй сигнальных систем информации неизбежно приво-

дят к трудностям обучения, негативно отражаются на мнестических процессах, мышлении, приводят к нарушению социального функционирования.

Функциональное состояние анализаторов и уровень сенситивности центральной нервной системы (ЦНС) определяют индивидуальные особенности человека. Поэтому при оценке степени когнитивного дефекта целесообразно проводить тестирование фонового функционального состояния ЦНС и процессуальных характеристик мозговой деятельности — восприятия и интеграции информации, в частности сенсорного восприятия и опознания образов [5, 11, 12].

С позиций нейропсихологии полимодальное тестирование позволяет исследовать функции практически всех областей мозга [4, 7, 18]. Выбор теста определяется характером нейропсихологических нарушений. При исследовании слухового восприятия используются функциональные нагрузки в виде перцептивно-когнитивных задач слуховой модальности. В настоящей работе церебральная организация слуховой когнитивной деятельности исследовалась на модели восприятия и опознания слуховых образов, предъявляемых в чистом и зашумленном вариантах.

Один из ключевых механизмов нарушения интегративной деятельности мозга в процессе слуховой когнитивной деятельности у пациентов, страдающих шизофренией, связан с обеднением когерентных связей, и в первую очередь межполушарного функционального взаимодействия. Снижение функциональной активности фронтальных структур мозга, обеспечивающее управляющие влияния на другие отделы коры, приводит, по-видимому, к нарушению процесса сопоставления воспринимаемой образной информации с информацией, хранящейся в рабочей памяти, и процесса вербализации слуховых образов.

Синхронизация суммарной электрической активности мозга в диапазонах основных альфа- и бета-ритмов в норме существенно увеличивается при любой когнитивной деятельности, требующей активации рабочей памяти и поддержания внимания [12, 20, 21, 24]. Эти данные позволяют рассматривать увеличение степени интеграции корковых зон по альфа- и бета-ритмам ЭЭГ как показатель вовлечения фронтальных, слуховых проекционных и речевых структур в реализацию когнитивных процессов в ходе восприятия и интеграции слуховой образной информации.

Согласно полученным в настоящем исследовании результатам региональное распределение функциональных связей по альфа-активности ЭЭГ характеризовалось преимущественным вовлечением структур левого полушария. Наличие левополушарной асим-

метрии фокуса функциональных связей согласуется с полученными ранее данными [18] об активации лобных и лобно-височных структур левого полушария и увеличении функционального взаимодействия между ними при решении вербальных когнитивных задач. Левополушарная активация передних ассоциативных зон в ходе когнитивной деятельности описана также в работах других исследователей [13].

Другой важной особенностью топографии функциональных связей при восприятии слуховых образов является локализация фокуса взаимодействия в лобных областях и интеграция этих зон с передними ассоциативными и височными отделами левого полушария, а также с теменными и затылочными зонами обоих полушарий.

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что специфическая роль фронтальных зон при восприятии невербальной информации обеспечивается их взаимодействием на основе синхронизации по альфа-ритму с другими корковыми и глубинными структурами мозга. Среди последних — структуры лимбической системы, в частности цингулярная кора, активность которой связана с произвольным поддержанием внимания, самоконтролем и оценкой результатов собственной деятельности [19, 22, 23], а также структуры, участвующие в процессах удержания информации в рабочей памяти, — гиппокамп, теменная кора, специфические корковые зоны [17].

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что одним из компонентов организации слухокогнитивной деятельности при восприятии и интеграции невербальной информации является разветвленная нейронная сеть, которая объединяет на основе синхронизации по альфа-ритму лобные полюсные зоны коры, структуры височной доли, теменные ассоциативные зоны и специфические слуховые корковые области.

Можно предположить, что эта диффузная нейронная сеть осуществляет взаимодействие структур лимбической системы мозга, обеспечивая мотивационные составляющие когнитивной деятельности и процессы рабочей памяти с управляющими структурами лобной коры.

ВЫВОДЫ

1. Анализ когерентности альфа- и бета-ритмов ЭЭГ при решении когнитивных задач по опознанию слуховых образов позволил обнаружить, что функциональное взаимодействие корковых зон в норме существенно повышается по сравнению с фоновой ЭЭГ.
2. Установлены особенности топографии функциональных связей по альфа- и бета-ритмам ЭЭГ при восприятии слуховой информации.

Регистрируется локализация фокусов взаимодействия в лобных областях и интеграция этих фронтальных зон с передними ассоциативными и височными отделами коры левого полушария, а также с теменными и затылочными зонами обоих полушарий. При психопатологии установлено снижение числа когерентных связей, нарушение формирования фокусов когерентности.

3. Пространственно-временные особенности функциональных корковых связей позволяют рассматривать их как отражение активности диффузной нейронной сети, осуществляющей взаимодействие управляющих структур лобной коры с проекционными зонами слуховой коры и ассоциативными структурами неокортекса в процессе восприятия слуховой невербальной информации. Функциональное взаимодействие корковых зон в процессе когнитивной деятельности у здоровых испытуемых достоверно выше по сравнению с психопатологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. — М.: Медицина, 2000. [Aleksandrovskij JA. Pogranichnye psihicheskie rasstrojstva. Moscow: Medicina; 2000. (In Russ).]
2. Гурович И.Я. Психосоциальное лечение и психосоциальная реабилитация // Психиатрия. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 469–474. [Gurovich IJ. Psihosocial'noe lechenie i psihosocial'naja reabilitacija. In: Psihiatrija. Nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009:469-74. (In Russ).]
3. Иваницкий А.М. Нейрофизиологические механизмы восприятия и памяти: вызванные потенциалы // Механизмы деятельности мозга человека. — Л.: Наука, 1988. С. 151–170. [Ivanickij AM. Nejrofiziologicheskie mehanizmyvosprijatija i pamjati: vyzvannye potencijaly. In: Mehanizmy dejatel'nosti mozga cheloveka. Leningrad: Nauka; 1988:151-70. (In Russ).]
4. Иваницкий А.М. Сознание, его критерии и возможные механизмы // Журн. высш. нервн. деят. — 1991. — № 5. — С. 870–878. [Ivanickij AM. Soznanie, ego kriterii i vozmozhnye mehanizmy. Zhurn. vyssh. nervn. dejat. 1991;(5):870-78. (In Russ).]
5. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия. — Донецк: Изд. Заславский А.Ю., 2010. [Kropotov JD. Kolichestvennaja EEG, kognitivnye vyzvannye potencijaly mozga cheloveka i nejroterapija. Doneck: Izd. Zaslavskij AJu.; 2010.].
6. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. — М.: Медицина, 1997. [Kryzhanovskij GN. Obshhaja patofiziologija nervnoj sistemy. Rukovodstvo. Moscow: Medicina; 1997. (In Russ).]

7. Смирнов В.К., Шостак В.И., Лытаев С.А., Дутов В.Б. Особенности перцептивного обучения и памяти при психопатологических состояниях // Журн. высш. нервн. деят. — 1991. — № 2. — С. 237–245. [Smirnov VK, Shostak VI, Lytaev SA, Dutov VB. Osobennosti perceptivnogo obuchenija i pamjati pri psihopatologicheskikh sostojanijah. *Zhurn. vyssh. nervn. dejat.* 1991;(2):237–45. (In Russ).]
8. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Магомедов Р.А. Соотношение между мощностью и синхронизацией ритмов ЭЭГ в норме и при когнитивной патологии // Журн. высш. нервн. деят. — 2005. — № 4. — С. 496–504. [Strelec VB, Garah ZhV, Novotockij-Vlasov VJ, Magomedov RA. Sootnoshenie mezhdu moshhnost'ju i sinhronizaciej ritmov EEG v norme i pri kognitivnoj patologii. *Zhurn. vyssh. nervn. dejat.* 2005;(4):496–504. (In Russ).]
9. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. — М.: Бином, 2009. [Cirkin SJ. Analiticheskaja psihopatologija. Moscow: Binom; 2009. (In Russ).]
10. Bechtereva NP. Error detection mechanisms of the brain: background and prospects. *Int J Psychophysiol.* 2004;(1–2):6–7.
11. Frith Ch, Dolan R. The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions. *Cognitive Brain Research.* 1996;(5):175–81. doi: 10.1016/S0926-6410(96)00054-7.
12. Klimech W, Hanslmayr S, Sauseng P, et al. Oscillatory EEG correlates of episodic trace decay. *Cerebral Cortex.* 2006;(3):280–90.
13. Konishi S, Hayashi T, Uchida I, et al. Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting. *PNAS.* 2002;(11):7803–8. doi: 10.1073/pnas.122644899.
14. Lytaev S. Brain Topography of Perception of Target and Non-Target Acoustic Signals. In: Theoretical and Computational Acoustics. 2003. New Jersey, London, Singapore, Beijing: World Scientific; 2004:291–7. doi: 10.1142/9789812702609_0027.
15. Lytaev S, Surovitskaya Y. The Frustration Status and Noise Proof Feature During Perception of the Auditory Images. *Lecture Notes in Computer Sciences.* V. 6780. New York, Orlando: Springer; 2011:186–93.
16. Lytaev SA, Belskaya KA. Integration and Disintegration of Auditory Images Perception. *Lecture Notes in Computer Sciences.* V. 9183. LNAI. Heidelberg, New York, Los Angeles, Dordrecht, London: Springer; 2015:470–80.
17. Miller BT, Deouel LY, Dam C, et al. Spatio-temporal dynamics of neural mechanisms underlying component operations in working memory. *Brain Res.* 2008;1206:61–75. doi: 10.1016/j.brainres.2008.01.059.
18. Newmann SD, Just MA, Carpenter PA. The Synchronization of the Human Cortical Working Memory Network. *NeuroImage.* 2002;(7):810–22. doi: 10.1006/nimg.2001.0997.
19. Posner MI, Rothbart MK, Sheese BE, et al. The anterior cingulate girus and the mechanism of self-regulation. *Cognitive, Affective, Behavioral Neuroscience.* 2007;(4):391–5. doi: 10.3758/CABN.7.4.391.
20. Raghavachari S, Lisman JE, Tully M, et al. Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators. *J Neurophysiology.* 2006;95(3):1630–8. doi: 10.1152/jn.00409.2005.
21. Sarnthein J, Petsche H, Rappelsberger P, et al. Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *PNAS.* 1998;95:7092–6. doi: 10.1073/pnas.95.12.7092.
22. Savage CR, Deckerbach T, Heckers S, et al. Prefrontal regions supporting spontaneous and directed application of verbal learning strategies: evidence from PET. *Brain.* 2001;124(1):219–31. doi: 10.1093/brain/124.1.219.
23. Segalowitz SJ, Dywan J. Individual differences and developmental change in the ERN response: implications for models of ACC function. *Psychological Research.* 2009;(6):857–70. doi: 10.1007/s00426-008-0193-z.
24. Tesche CD, Karhu J. Theta oscillation index human hippocampal activation during memory task. *PNAS.* 2000;(2):919–24. doi: 10.1073/pnas.97.2.919.

◆ Информация об авторах

Ксения Алексеевна Бельская — канд. мед. наук, ассистент, кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: belskaya.k.a@gmail.com.

Юлия Владимировна Суrowицкая — ассистент, кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iamsp2008@mail.ru.

Сергей Александрович Лытаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: slytaev@spiras.nw.ru.

◆ Information about the authors

Ksenia A. Belskaya — MD, PhD, Assistant Professor. Department of Human Physiology. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: belskaya.k.a@gmail.com.

Yuliya V. Surovitskaya — Assistant Professor. Department of Human Physiology. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: iamsp2008@mail.ru.

Sergey A. Lytaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Human Physiology. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: slytaev@spiras.nw.ru.

ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА И МИГРАНТОВ

© С.А. Лытаев¹, Е.А. Толстова²

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ГБУЗ Ямало-Ненецкого автономного округа «Надымская центральная районная больница», Тюменская область

Поступила в редакцию: 15.06.2016

Принята к печати: 08.08.2016

Увеличение симпатической активности может служить пусковым моментом повышения артериального давления как у человека, так и у экспериментальных животных. Активация симпатической нервной системы не только имеет значение на ранних стадиях формирования болезни, но и вносит свой вклад в формирование сердечно-сосудистого риска в дальнейшей жизнедеятельности. Сравнительные сведения о вегетативном статусе коренных жителей и мигрантов при артериальной гипертензии в условиях Крайнего Севера системно в научной литературе не представлены. Целью настоящего исследования явилось изучение динамики вегетативного статуса при артериальной гипертензии у коренных жителей Крайнего Севера и мигрантов. Состояние вегетативной нервной системы оценивали у жителей Крайнего Севера России, больных артериальной гипертензией. Данные были получены при помощи кардиоинтервалографии и активной ортостатической пробы у коренных жителей и мигрантов Надымского района Тюменской области в возрасте 18–60 лет. Было обследовано 220 чел. трудоспособного возраста (86 мигрантов и 134 коренных жителя Крайнего Севера). Среди них с артериальной гипертензией 41 (26 мигрантов и 15 коренных жителей). Средний возраст обследованных составил для мигрантов $40,1 \pm 13,4$ года, для коренных $37,8 \pm 12,4$ года. Длительность проживания на Крайнем Севере у мигрантов составила $14,9 \pm 10,7$ года. Установлены 5 вариантов обеспечения вегетативного тонуса, а также различия нарушений вегетативной нервной системы у мигрантов и коренных жителей Крайнего Севера, больных артериальной гипертензией. Для мигрантов нарушения вегетативной нервной системы заключаются в умеренной симпатикотонии в сочетании со значительным нарушением вегетативного обеспечения деятельности. Это характерно для неблагоприятного течения процессов адаптации. Для коренных жителей изменения сводятся к выраженному сдвигу в сторону симпатикотонии без существенных изменений вегетативного обеспечения деятельности.

Ключевые слова: Крайний Север России; артериальная гипертензия; вегетативная нервная система; вегетативный тонус; вегетативное обеспечение деятельности.

VEGETATIVE STATUS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE INDIGENOUS POPULATION OF THE FAR NORTH AND MIGRANTS

© S.A. Lytaev¹, E.A. Tolstova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

² Nadym Central Regional Hospital, Tyumen region, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):56-62

Received: 15.06.2016

Accepted: 08.08.2016

The increase of sympathetic activity can serve as a starting point for increase blood pressure for both humans and experimental animals. Activation of the sympathetic nervous system is important not only in the early stages of the disease but also contributes to the formation of the cardiovascular risk in life later. Comparative information about the vegetative status of indigenous people and migrants with hypertension in the Far North in a systematic scientific literature not presented. The purpose of this research was aimed for study of the dynamics of the vegetative status in patients with arterial hypertension in the Far North indigenous people and migrants. Condition of the autonomic nervous system by the residents of the Russian Far North with arterial hypertension was evaluated. The data using cardiointervalography and active orthostatic test in the indigenous population and migrants from Nadym district of the Tyumen region in the age of 18-60 years were obtained. The study involved 220 people working-age population (86 migrants and 134 indigenous peoples of the Far North). Among them are 41 patients with hypertension (26 migrants and 15 indigenous people). The average age of the surveyed migrants amounted to $40,1 \pm 13,4$ years for indigenous $37,8 \pm 12,4$ years. The duration of

stay in the Far North for migrants was $14,9 \pm 10,7$ years. 5 options for autonomic tone, as well as differences in the autonomic nervous system disorders among migrants and indigenous peoples of the Far North with hypertension patients were installed. Violations of the autonomic nervous system for migrant are mild sympathicotonia coupled with significant impairment of vegetative support activities. It is typical for an unfavorable course of adaptation processes. For indigenous people the change reduces to a shift towards sympathicotonia without significant changes in vegetative support activities.

Keywords: Russian Far North; arterial hypertension; autonomic nervous system; autonomic tone; vegetative maintenance of activity.

Сегодня артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как дисбаланс регуляторных систем со смещением в сторону прессорных механизмов длительного действия и / или снижением активности депрессорных механизмов. К системам, регулирующим уровень кровяного давления, относят и вегетативную нервную систему [1, 16, 19].

У больных АГ нередко встречаются нарушения вегетативной регуляции как функционального, так и органического характера. Повышенный тонус симпатической нервной системы (НС) имеют от 30 до 90 % больных АГ [12, 16, 18].

Доказано, что увеличение симпатической активности может служить пусковым моментом повышения артериального давления (АД) как у человека, так и у экспериментальных животных [18]. Активация симпатической НС не только имеет значение на ранних стадиях формирования болезни, но и вносит свой вклад в формирование сердечно-сосудистого риска в дальнейшем [9, 17, 20].

В частности, показано увеличение симпатической активности у мигрантов на Крайнем Севере [8]. Так, у 68,8 % жителей г. Надыма (65° с. ш.) обследованных вне зависимости от уровня АД вегетативный баланс смещен в сторону симпатической НС.

У коренных жителей Крайнего Севера исследования состояния вегетативной нервной системы (ВНС) немногочисленны. Имеющиеся данные [4, 10] свидетельствуют, в частности, о повышении тонуса симпатической НС у коренных жителей при АГ. Сравнительные сведения о вегетативном статусе коренных жителей и мигрантов при АГ системно в научной литературе не представлены.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики вегетативного статуса при АГ у коренных жителей Крайнего Севера и мигрантов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 220 человек трудоспособного возраста (86 мигрантов и 134 коренных жителя Крайнего Севера). Среди них с АГ 41–26 мигрантов и 15 коренных жителей. Средний

возраст обследованных составил для мигрантов $40,1 \pm 13,4$ года, для коренных $37,8 \pm 12,4$ года. Длительность проживания на Крайнем Севере у мигрантов составила $14,9 \pm 10,7$ года. Все обследованные проживали в северной части восточного побережья полуострова Ямал (пос. Се-Яха, 70° с. ш., 72° в. д.). Исследование проводилось в марте с диапазоном дневных температур воздуха $-28 \dots -42^\circ\text{C}$.

Состояние ВНС оценивали с помощью метода кардиоинтервалографии и активной ортостатической пробы (АОП). АОП выполнялась после 15 мин отдыха в горизонтальном положении в первой половине дня. АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали до пробы в положении лежа и на 1, 5, 10-й минуте пробы в положении стоя. Вегетативное обеспечение деятельности оценивали в соответствии с рекомендациями А.М. Вейна. До начала пробы в положении лежа регистрировали кардиоинтервалографию с использованием аппарата ЭЛОН-1 (Россия). Анализировали не менее чем 100-интервальные стационарные участки электрокардиограммы (ЭКГ). Вегетативный тонус оценивали по Р.М. Баевскому [1].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA 7.0. Межгрупповые различия измеряли с применением двустороннего критерия Стьюдента. Сравнение качественных переменных было проведено с помощью критерия χ^2 по методу Пирсона. Достоверность различий между группами считалась установленной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным вегетативного тонуса обследованные были разделены на пять групп: с вегетативным равновесием, симпатикотонией, выраженной симпатикотонией, ваготонией и выраженной ваготонией. В целом вегетативный тонус (ВТ) больных АГ по сравнению с контрольной группой был смещен в сторону симпатикотонии. Больных АГ среди лиц с симпатикотонией и вегетативным равновесием оказалось в 2 раза больше, чем здоровых ($p < 0,05$), а среди ваготоников достоверно преобладали здо-

Таблица 1

Вегетативный тонус обследованных, %

Группа больных	Коренные жители			Мигранты		
	Больные АГ	Контрольная группа	Общее количество	Больные АГ	Контрольная группа	Общее количество
Выраженная симпатикотония	20,0	11,1	13,3	2,9	0	2,0
Умеренная симпатикотония	33,3	13,3	18,3	8,8	12,5	10,2
Вегетативное равновесие	40,0	24,4	28,3	47,1	15,6	26,5
Умеренная ваготония	6,7	26,7	20,0	35,3	50,0	44,9
Выраженная ваготония	0	24,4	20,0	5,9	21,8	16,3

Таблица 2

Вегетативное обеспечение деятельности обследованных, %

Тип ВОД	Коренные жители			Мигранты		
	Больные АГ	Контрольная группа	Общее количество	Больные АГ	Контрольная группа	Общее количество
Недостаточное	60,0	65,2	63,9	16,7	6,1	9,8
Избыточное	0	4,3	3,3	33,3	21,2	25,5
Нормальное	40,0	30,4	32,8	50,0	72,7	64,7

ВОД — вегетативное обеспечение деятельности; АГ — артериальная гипертензия

ровые обследованные. При этом состояние ВТ мигрантов и коренных жителей было неодинаковым (табл. 1).

Немногим более 10% мигрантов были отнесены к группе симпатикотоников. Среди них одинаково часто встречались как здоровые, так и больные АГ. В группе обследованных с вегетативным равновесием было в 2 раза больше больных АГ, а в группе ваготоников соотношение было обратным ($p < 0,05$) (рис. 1).

ВТ коренных жителей с АГ был смещен в сторону симпатикотонии более существенно, чем у мигрантов (рис. 2). Более половины из них (53,3%) относились к симпатикотоникам, в группе с веге-

тативным равновесием также достоверно преобладали больные АГ. Их было больше по сравнению со здоровыми в 1,6 раза. Ваготоников с гипертензией было только 6,7%.

Здоровые коренные жители в основном оказались в группе ваготоников (51,1%). Среди остальной части здоровых коренных одинаково часто встречались лица с вегетативным равновесием и симпатикотонией (по 24,4%).

По состоянию вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) обследованные были разделены на группы с нормальным, избыточным и недостаточным ВОД (табл. 2).

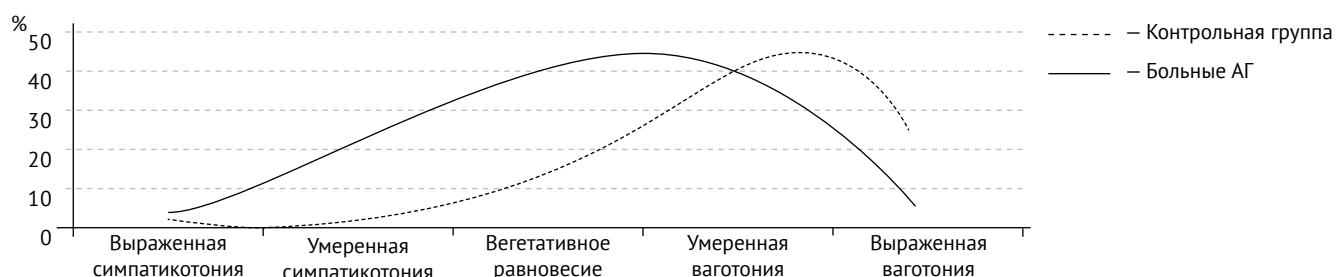


Рис. 1. Вегетативный тонус мигрантов (полиномиальные тренды третьей степени)

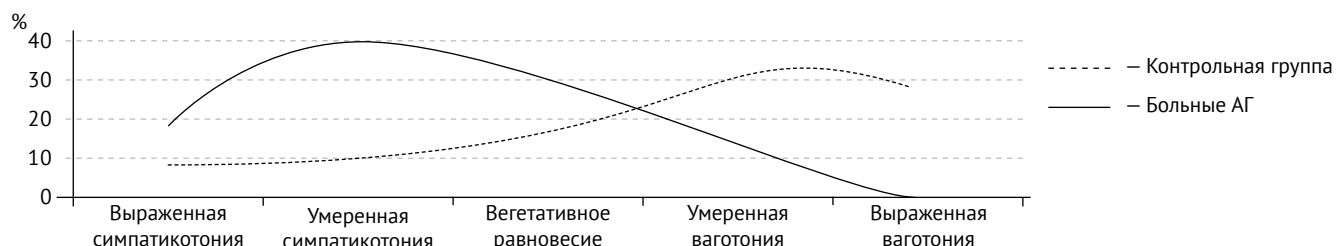


Рис. 2. Вегетативный тонус коренных жителей (полиномиальные тренды третьей степени)

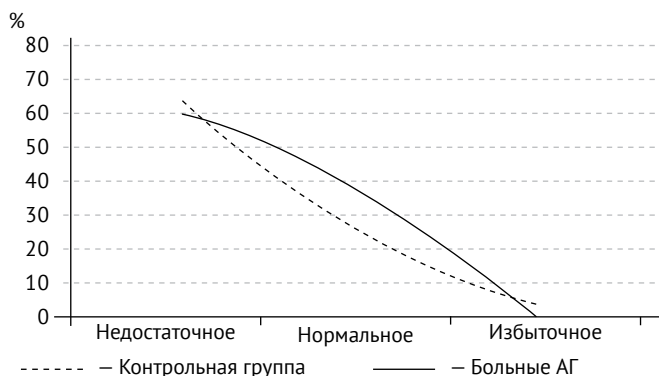


Рис. 3. Вегетативное обеспечение деятельности коренных жителей (полиномиальные тренды третьей степени)

Между группами коренных жителей с АГ и здоровых коренных отличия ВОД были небольшими (рис. 3). Вместе с тем коренные жители вне зависимости от состояния системы кровообращения преимущественно имели недостаточное ВОД (60,0% больных АГ и 65,2% здоровых), а лиц с избыточным ВОД среди них оказалось только 4,4% — все они были гипертониками.

В отличие от коренных жителей, у мигрантов основная часть обследованных принадлежала к группе с нормальным ВОД (рис. 4). Здоровых лиц в этой группе было достоверно больше, чем больных АГ (72,7 и 50,0% обследованных соответственно). В группах с избыточным и недостаточным ВОД достоверно преобладали гипертоники, которые составили $\frac{2}{3}$ этих групп.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты ряда исследований на Крайнем Севере [6, 11, 13, 14] позволяют отнести северную артериальную гипертензию к разряду болезней дизадаптации.

В условиях Крайнего Севера ВНС мигрантов испытывает повышенную нагрузку, поскольку наряду с эндокринной, основной регуляторной, системой обеспечивает адаптивную перестройку. Так, симпатическая НС принимает непосредственное участие в адаптации к холоду. Приспособительное ограничение потерь тепла с поверхности тела достигается за счет повышения активности симпатической иннервации и выброса катехоламинов [19].

ВНС играет важную роль в адаптации к действию метео- и геофакторов. Наиболее показательна связь сезонной периодичности метеофакторов с изменением вариабельности сердечного ритма [2, 3, 6, 22].

Перестройка деятельности ВНС у людей, успешно адаптировавшихся к условиям Крайнего Севера [8], заключается в ваготоническом сдвиге.

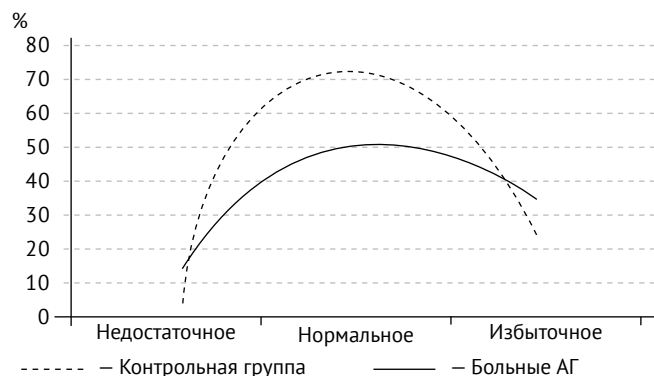


Рис. 4. Вегетативное обеспечение деятельности мигрантов (полиномиальные тренды третьей степени)

У мигрантов, по нашим данным, такой сдвиг более выражен, чем у коренных, что, вероятно, обусловлено активным течением процесса адаптации. Повышение активности симпатической НС является одним из компенсаторных механизмов, включающихся при адаптации. Так, имеются сведения [5] о преобладании признаков гиперреактивности симпатического отдела вегетативной НС у лиц с АГ на Крайнем Севере. Неспецифическая защитная реакция протекает по типу общего адаптационного синдрома, в ходе развития которого вслед за стадией резистентности может наступить стадия истощения. На этой стадии характерным является вегетативный дисбаланс на фоне значительного снижения функциональных резервов организма [1, 6].

Как видно из представленных данных, к типам вегетативных дисбалансов, сопутствующих АГ, у мигрантов можно отнести симпатикотонию в сочетании с нарушенным ВОД (как избыточным, так и недостаточным). Такой тип функционирования ВНС отражает нарушение автономного контура регуляции АД с компенсаторной активацией центрального контура регуляции. В этой ситуации мобилизуются физиологически более «дорогие» резервы центральной нервной системы, которые обеспечивают гомеостаз путем напряжения адапционно-приспособительных механизмов.

Ваготония в сочетании с избыточным ВОД также встречается у мигрантов с АГ. Этот тип вегетативного дисбаланса, вероятно, отражает начальный этап дизадаптации: напряжение автономного контура регуляции обеспечивает нужный уровень функционирования системы без включения центральных механизмов.

Как нами установлено, ваготония в сочетании с нормальным ВОД является защитным типом функционирования ВНС в отношении развития АГ у мигрантов. Известно, что такой тип характерен для лиц с благополучно завершенной адаптацией [6, 22].

Таким образом, установленные нами типы вегетативных дисбалансов, сопутствующих АГ у мигрантов, по всей видимости, имеют связь с напряжением регуляторных механизмов и способствуют переходу адаптивных процессов в патологические [22].

У коренных жителей с АГ симпатикотония является характерным состоянием вегетативной НС, сопровождаясь тенденцией к ложной нормализации вегетативного обеспечения деятельности. Это свидетельствует о преимущественном вовлечении в патологический процесс центральных механизмов регуляции вегетативной НС, что происходит под влиянием психоэмоционального напряжения [7, 9, 21]. Такое состояние связано с изменением традиционного кочевого уклада жизни, социального статуса и социальной среды коренного населения Крайнего Севера [15]. Тенденция к напряжению автономной регуляции является следствием нарушений в высших вегетативных центрах [21].

Сдвиг в сторону симпатикотонии у коренных жителей с АГ по сравнению со здоровыми людьми выражен гораздо более значительно, чем у мигрантов. Иными словами, требуется существенно большее воздействие на ВНС коренных жителей для слома ее нормального функционирования. Вероятнее всего, такая разница в величине сдвига вегетативного тонуса объясняется различным фоном развития заболевания. Для коренных жителей таковым является устойчивый вегетативный гомеостаз, в то время как у мигрантов АГ развивается синхронно с процессами адаптации [22].

Для здорового коренного населения особенно статус ВНС является ваготония. У больных АГ коренных жителей ваготония — исключительно редкое явление, что позволяет говорить о ней как о выполняющей протекторную функцию по отношению к развитию АГ.

Таким образом, симпатикотония у коренных жителей возникает только при весьма существенных нагрузках на ВНС и, вероятнее всего, связана с напряженностью в эмоциональной сфере. Ваготония, напротив, протекторный тип функционирования ВНС у коренных жителей.

ВЫВОДЫ

1. Вегетативный тонус мигрантов и коренных жителей Крайнего Севера представлен пятью вариантами — с вегетативным равновесием, симпатикотонией, выраженной симпатикотонией, ваготонией и выраженной ваготонией.
2. Нарушения функционирования ВНС у мигрантов и коренных жителей Крайнего Севера с АГ являются неоднотипными. Для мигрантов ведущий механизм связан с нарушением автономно-

го контура регуляции ВНС при компенсаторном переходе на центральный контур регуляции. Для коренных жителей с АГ изменения в состоянии ВНС связаны с первичным нарушением центральной регуляции при последующем напряжении автономного контура.

3. Симпатикотония у коренных жителей возникает только при весьма существенных нагрузках на ВНС и, вероятнее всего, связана с напряженностью в эмоциональной сфере. Ваготония, напротив, протекторный тип функционирования ВНС у коренных жителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. — М.: Медицина, 1997. [Baevskij RM, Berseneva AP. Ocenka adaptacionnyh vozmozhnostej organizma i riska razvitija zabolevanij. Moscow: Medicina; 1997. (In Russ).]
2. Белишева Н.К., Черноус С.А. Исследование роли гелиогеофизических и метеорологических факторов в изменчивости вариабельности сердечного ритма у различных категорий населения на Севере // Север-2003. Проблемы и решения: сб. тр. КНЦ РАН: Апатиты, 2004. — С. 43–51. [Belisheva NK, Chernous SA. Issledovanie roli geliogeofizicheskikh i meteorologicheskikh faktorov v izmenchivosti variabel'nosti serdechnogo ritma u razlichnyh kategorij naselenija na Severe. In: Sever-2003. Problemy i reshenija: sb. tr. KNC RAN: Apatity; 2004: 43–51. (In Russ).]
3. Ботоева Н.К., Урумова Л.Т. Цирканнуальные колебания вариабельности сердечного ритма у студентов-медиков, жителей предгорной территории Северной Осетии // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 12. — С. 228–233. [Botoeva NK, Urumova LT. Cirkannual'nye kolebanija variabel'nosti serdechnogo ritma u studentov-medikov, zhitelej predgornoj territorii Severnoj Osetii. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;(12):228-33. (In Russ).]
4. Галактионова М.Ю., Манчук В.Т. Особенности функционирования сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы у детей, проживающих в условиях Крайнего Севера // Материалы региональной научно-практической конференции «Здоровье населения — будущее территории». — Норильск, 2003. — С. 122–124. [Galaktionova MJ, Manchuk VT. Osobennosti funkcionirovanija serdechno-sosudistoj i vegetativnoj nervnoj sistemy u detej, prozhivajushhih v uslovijah Krajnego Severa. In: Materialy regional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii "Zdorov'e naselenija — budushhee territorii". Noril'sk; 2003;122-4. (In Russ).]

5. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С. Структурно-функциональные изменения сердца и суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере // Клиническая медицина. — 2009. — № 9. — С. 23–29. [Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin AS. Strukturno-funkcional'nye izmenenija serdca i sutochnyj profil' arterial'nogo davlenija u bol'nyh arterial'noj gipertoniej na Krajnem Severe. *Klinicheskaja medicina*. 2009;(9):23-9. (In Russ).]
6. Деряпа Н.Р. Медико-географическое районирование и прогнозирование здоровья популяций. — Новосибирск: Наука, 1981. [Derjapa NR. Mediko-geograficheskoe rajonirovanie i prognozirovanie zdorov'ja populjacij. Novosibirsk: Nauka; 1981. (In Russ).]
7. Ильин Е.П. Эмоции и чувства. — СПб.: Питер, 2007. [Il'in EP. Jemocii i chuvstva. Saint Petersburg: Piter; 2007. (In Russ).]
8. Леханова Е.Н. Эколого-физиологические особенности адаптивных реакций организма у пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. [Lehanova EN. Jekologo-fiziologicheskie osobennosti adaptivnyh reakcij organizma u prishlogo naselenija Jamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga. [dissertation]. Moscow; 2001. (In Russ).]
9. Лытаев С.А. Физиологические научно-педагогические школы ЛПМИ — СПбГПМУ // Педиатр. — 2014. — № 1. — С. 3–17. [Lytaev SA. Physiological scientific and pedagogical schools of the LPMI — SPbGPMU. *Pediatr*. 2014;(1):3-17. (In Russ).]
10. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири // Бюллетень СО РАМН. 2010. — № 3. — С. 24–32. [Manchuk VT, Nadtochij LA. Sostojanie i tendencii formirovanija zdorov'ja korenного naselenija Severa i Sibiri. *Bjulleten' SO RAMN*. 2010;(3):24-32. (In Russ).]
11. Поликарпов Л.С. Влияние климато-географических факторов на клиническое течение гипертонической болезни в экологических условиях Крайнего Севера // Тезисы докладов конференции «Актуальные проблемы кардиологии в Сибири и на Крайнем Севере». — Тюмень, 1994. — С. 17. [Polikarpov LS. Vlijanie klimato-geograficheskikh faktorov na klinicheskoe techenie gipertonicheskoy bolezni v jekologicheskikh uslovijah Krajnego Severa. In: Tezisy dokladov konferencii "Aktual'nye problemy kardiologii v Sibiri i na Krajnem Severe". Tjumen'; 1994:17. (In Russ).]
12. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии // Кардиология. — 2004. — № 6. — С. 52–58. [Postnov JV. O roli nedostatochnosti mitohondrial'nogo jenergoobrazovanija v razvitii pervichnoj gipertenzii: nejrogennaja sostavljajushhaja patogeneza gipertenzii. *Kardiologija*. 2004;(6):52-8. (In Russ).]
13. Сокол Л.Ю. Центральное и мозговое кровообращение и некоторые звенья нейрогуморальной регуляторной системы у больных артериальными гипертензиями в условиях Европейского Заполярья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1993. [Sokol LJ. Central'noe i mozgovoe krovoobrashhenie i nekotorye zven'ja nejrogumoral'noj reguljatornoj sistemy u bol'nyh arterial'nymi gipertenzijami v uslovijah Evropejskogo Zapoljar'ja. [dissertation]. Saint Petersburg; 1993. (In Russ).]
14. Хаснулин В.И., Шургая А.М., Хаснулина А.В., Севостьянова Е.В. Кардиометеопатии на Севере. — Новосибирск: СО РАМН, 2000. [Hasnulin VI, Shurgaja AM, Hasnulina AV, Sevost'janova EV. Kardiometeopatii na Severe. Novosibirsk: SO RAMN; 2000. (In Russ).]
15. Холодилова К.А. Традиционный образ жизни коренных малочисленных народов севера Западной Сибири как основа сохранения этноса // Вестник Тюменского государственного университета. — 2009. — № 3. — С. 91–98. [Holodilova KA. Tradicionnyj obraz zhizni korennyh malochislennyh narodov severa Zapadnoj Sibiri kak osnova sohraneniya jetnosa. *Vestnik Tjumenskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009;(3):91-8. (In Russ).]
16. Чеснокова И.В. Особенности нейровегетативного статуса у пациентов, страдающих артериальной гипертензией // Вестник ВГУ. Серия «Химия. Биология. Фармация». — 2007. — № 2. — С. 197–200. [Chesnokova IV. Osobennosti nejrovegetativnogo statusa u pacientov, stradajushhih arterial'noj gipertenziej. *Vestnik VGU. Serija "Himija. Biologija. Farmacija"*. 2007;(2):197-200. (In Russ).]
17. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. — 2005. — № 10. — С. 45–50. [Shal'nova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Chastota pul'sa i smertnost' ot serdechno-sosudistyh zabolevanij u rossijskikh muzhchin i zhenshhin. Rezul'taty jepidemiologicheskogo issledovanija. *Kardiologija*. 2005;(10):45-50. (In Russ).]
18. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: The transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol*. 2010;(2):227-37. doi: 10.1152/jappphysiol.00832.2009.

19. Jansky L, Varva V, Jansky P, et al. Skin temperature changes in humans induced by local peripheral cooling. *J of Thermal Biology*. 2003;(5):429–37. doi: 10.1016/S0306-4565(03)00028-7.
20. Kolloch R, Legler U, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;(1)2:1327-34.
21. Lytaev S, Maltsev S, Belko A, Savenkov M. Post-traumatic Stress Disorder: Psychological and Sensory Characteristics. *Int J Psychophysiol*. 2006;(3): 360-1.
22. Lytaev S, Shostak V. Collective and Personal Resilience of the Military Experts in Extreme Conditions. In: *Psychometric Testing in Armed Forces*. Ed by G.Kaur, S.Awasthy, M.Mandal. Delhi: Pentagon Press; 2012:210-22.

◆ Информация об авторах

Сергей Александрович Лытаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: slytaev@spiiras.nw.ru.

Екатерина Анатольевна Толстова — ординатор, отделение рентгенологии. ГБУЗ Ямало-Ненецкого автономного округа «Надымская центральная районная больница». E-mail: tolstov_@mail.ru.

◆ Information about the authors

Sergey A. Lytaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Human Physiology. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: slytaev@spiiras.nw.ru.

Ekaterina A. Tolstova — Resident doctor. Department of Radiology. Nadym Central Regional Hospital. E-mail: tolstov_@mail.ru.

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПОДРОСТКОВ

© В.Г. Арсентьев¹, Е.А. Волошина¹, Е.В. Вютрих², Ю.С. Сергеев¹, Н.П. Шабалов¹

¹ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 24.06.2016

Принята к печати: 10.08.2016

Обследованы 504 воспитанника кадетских училищ мужского пола 14–18 лет с целью выявления первичных головных и функциональных абдоминальных болей. Проведено четырехэтапное маскированное клинико-лабораторное и психологическое обследование случай–контроль, в результате которого сформированы две группы: основная — 90 мальчиков с указанными болевыми синдромами и 93 здоровых сверстника (группа сравнения). Всего подростков с головными болями было 76 (48 — с изолированными и 28 — в сочетании с абдоминальными болями). Число кадет, имеющих абдоминальные боли, оказалось равным 42, лишь у 14 они проявлялась моносимптомно. Комплексное обследование позволило выявить патогенетическую общность первичной головной и абдоминальной боли, определить факторы риска их развития. Анализ результатов комплексного обследования подростков по данным одномерной статистики выявил значимую ассоциацию особенностей развития соединительной ткани с наличием первичной головной боли, особенно в сочетании с функциональными абдоминальными болями. Получены значимые различия по ряду биологических, психологических и социальных характеристик. Этот факт свидетельствует о правомочности рассмотрения генеза функциональных расстройств с болевыми проявлениями у подростков с позиции биопсихосоциальной модели. Представленные результаты свидетельствуют о значимости состояния соединительной ткани как существенной составляющей предрасположенности к формированию хронической боли. Другими предикторами развития болей были опережающее половое развитие, эмоциональная неустойчивость, дополнительные занятия спортом.

Ключевые слова: абдоминальные боли; головные боли; подростки; дисплазия соединительной ткани; доказательная медицина; психологическое тестирование.

CONSTITUTIONAL FEATURES OF CONNECTIVE TISSUE AS A RISK FACTOR OF CHRONIC PAIN IN ADOLESCENTS

© V.G. Arsentev¹, E.A. Voloshina¹, E.V. Vyutrih², Y.S. Sergeev¹, N.P. Shabalov¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):63-69

Received: 24.06.2016

Accepted: 10.08.2016

A total of 504 male adolescents aged 14-18, cadet schools students were examined to identify primary head pain and functional abdominal pain. A 4-stage-blind clinical laboratory and case-control psychological examination, in which are formed two groups: basic — 90 boys with primary head pain and functional abdominal pain, and 93 healthy children (control group). Total number of teens with headaches was 76 (48 isolated headaches and 28 — headaches in conjunction with abdominal pain). The number of cadets with abdominal pain was 42, 14 was manifested monosemeiotic and 28 — in conjunction with headaches. Complex research revealed pathogenetic common primary headaches and functional abdominal pain, to identify risk factors for their development. The analysis of the results of complex examination adolescents univariate statistics significant association features of the connective tissue with the presence of primary headache, especially in combination with functional abdominal pain. Obtained significant differences in many biological, psychological and social characteristics. This fact indicates eligibility review genesis of functional disorders with painful symptoms in adolescents from the perspective of the biopsychosocial model. The present results indicate the importance of the state of the connective tissue as an essential component of the formation of predisposition to chronic pain. Other predictors of pain were advancing sexual development, emotional instability, additional sports classes.

Keywords: abdominal pain; headaches, adolescents; connective tissue dysplasia; evidence-based medicine; psychological testing.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная головная боль (ГБ) и абдоминальные боли (АБ) функционального происхождения, а также их сочетание являются наиболее частыми проявлениями хронической боли (ХБ) в подростковом возрасте. По данным многочисленных исследований, популяционная частота ГБ и/или АБ среди мальчиков школьного возраста в разных странах варьирует от 10 до 70% [4, 12, 14, 20, 21]. Несмотря на распространенность этих болевых синдромов, генез их до настоящего времени не определен. Происхождение ГБ и/или АБ невозможно объяснить исходя из простой, одномерной причинно-следственной модели, то есть воздействием какого-либо одного этиологического фактора. Очевидно, эти состояния, являясь гетерогенными, имеют мультифакторную природу и их происхождение описывается биопсихосоциальной моделью. Эта парадигма предусматривает динамичное, интегративное и интерактивное взаимодействие трех компонентов, необходимых для формирования функциональных расстройств, проявляющихся ХБ: биологического, психологического и социального [7, 16–18]. Становление биологической составляющей модели, определяющей индивидуальную болевую гиперсенситивность, происходит в процессе онтогенеза и является фенотипическим проявлением наследственной предрасположенности. Возможными факторами, участвующими в формировании болевой чувствительности (ноцицепции) на органном уровне при ХБ, могут быть особенности развития структур соединительной ткани (СТ), в том числе висцеральных, содержащих болевые рецепторы [19, 23]. Роль дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в возникновении полиорганных нарушений у детей и подростков в последнее время показана многими работами, в том числе отечественных авторов [3, 9, 10]. Однако в этих исследованиях анализируются случаи выраженных проявлений ДСТ, имеющих явно патологический характер, тогда как «нормальные» (донозологические) значения не учитываются. Возможное участие таких конституциональных особенностей развития СТ в возникновении ГБ и/или АБ у подростков было показано в наших предыдущих публикациях [1, 2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение роли конституциональных особенностей развития СТ в возникновении ХБ в виде первичной цефалгии и рецидивирующих АБ функционального происхождения у подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена в 2010–2013 годах среди подростков мужского пола 14–18 лет, воспитанников

кадетских корпусов Санкт-Петербурга на базе клиники детских болезней имени М.С. Маслова Военно-медицинской академии. Условия кадетских корпусов, характеризующиеся однотипным влиянием среды, с нашей точки зрения, создают уникальную возможность для изучения происхождения мультифакторной патологии исследованием случай-контроль. Работа, охватившая 504 мальчика, состояла из четырех этапов.

1-й этап. Анкетирование для первичного выявления жалоб на рецидивирующие (хронические) ГБ и АБ.

2-й этап. Индивидуальный сбор анамнеза у всех кадет с жалобами и у 28% подростков без болевых проявлений. На этом этапе были предварительно сформированы основная группа (больные) и контрольная (сравнения).

3-й этап. В условиях дневного стационара клиники проведено комплексное маскированное обследование предварительно сформированных групп. Обследование включало антропометрию, оценку полового развития и фенотипической выраженности ДСТ, анализ социального статуса. Балльная характеристика ДСТ осуществлялась на основании диагностических таблиц [13]. При этом в качестве критериев использовались признаки и фены, выявляемые при осмотре. Каждый из 50 признаков оценивался от 0 до 3 баллов. Индивидуальная сумма баллов от 30 и выше трактовалась как ДСТ, от 20 до 29 — как повышенная диспластическая стигматизация, а 19 баллов и менее — как референтные значения, то есть конституциональные особенности.

Кроме того, проводились электрокардиография (ЭКГ), электроэнцефалография, комплексное сонографическое исследование головного мозга и магистральных сосудов шеи, сердца, органов брюшной полости и почек. Личностные психологические особенности подростков определялись многофакторным тестом Р. Кеттелла, диагностика невротических состояний осуществлялась методом К.К. Яхина, Д.М. Менделевича. Психологическое тестирование проведено сотрудником кафедры медицинской психологии Санкт-Петербургского государственного университета Е.А. Кузнецовой (завкафедрой профессор И.И. Мамайчук).

На этом этапе работы окончательно сформирована группа сравнения. Она состояла из 93 кадет, отрицательно ответивших на вопросы анкеты, при индивидуальном сборе анамнеза (у 28%) подтвердивших отсутствие у них жалоб, не обращавшихся за медицинской помощью по поводу изучаемых жалоб, не имеющих каких-либо установленных хронических заболеваний. Их обследование проводилось

в рамках ежегодной диспансеризации без применения инвазивных методик.

4-й этап. Основная группа (больные) была окончательно сформирована после стационарного обследования кадет с жалобами в клинике и исключения у них органической патологии. Клиническая диагностика первичной ГБ и АБ функционального происхождения осуществлялась в соответствии со 2-й Международной классификацией головных болей (МКГБ-2) [8, 11] и Римскими III критериями функциональных расстройств органов пищеварения (Рим III) [14, 22]. В результате обследования 102 кадет с жалобами на ГБ и/или АБ из исследования было исключено 12 подростков, что составило 11,8% от общего количества больных. Причиной было наличие у них заболеваний, которые могли обусловить имеющуюся симптоматику — ГБ и/или АБ. Такой патологией были: структурные изменения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (кисты, дилатация боковых желудочков) — 4, артериальная гипертензия — 3, хроническая носоглоточная инфекция — 2, симпатоадреналовые кризы — 1, дифиллоботриоз — 1, синдром Жильбера — 1 человек.

Таким образом, основную группу составили 90 первично выявленных больных подростков. В нее были включены пациенты, положительно ответившие на анкету, подтвердившие в дальнейшем при сборе индивидуального анамнеза наличие у себя данных жалоб, клинически соответствующие критериям МКГБ-2 и/или Рим III, по данным комплексного клинического обследования не имеющие органических заболеваний. По характеру клинических проявлений все больные разделены на три подгруппы, имеющие: изолированную ГБ ($n = 48$); изолированную АБ ($n = 14$); сочетание ГБ и АБ ($n = 28$). Всего подростков с ГБ было 76. Структура была представлена следующим образом: ГБ напряже-

ния — 72 человека (94,7%) и мигрень — 4 человека (5,3%). Больные с ГБ напряжения имели течение: с нечастыми ($n = 8$); с частыми эпизодами ($n = 64$). Данное разделение соответствует второму уровню диагностики первичной ГБ по МКГБ-2.

Число кадет, имеющих АБ, оказалось равным 42: у 14 АБ проявлялась моносимптомно, у 28 — в сочетании с ГБ. Диагностировано три клинических варианта функциональных расстройств: функциональная диспепсия ($n = 12$), синдром раздраженного кишечника ($n = 6$), функциональная абдоминальная боль ($n = 24$). Выявленные различные клинические субтипы АБ при окончательном анализе раздельно нами не рассматривались. Такой подход к объединению соответствует методике, используемой в международных публикациях.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программ Statistica 6.0 и Statistica Plus. При обработке использовали одномерные и мультивариантные методы (логистическая регрессия).

По дизайну работа является маскированным исследованием случай–контроль, выполнена в соответствии с положениями Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов комплексного обследования подростков по данным одномерной статистики позволил выявить статистически значимые различия между группами здоровых и больных кадет по многим биологическим, психологическим и социальным характеристикам [6]. Этот факт свидетельствует о правомочности рассмотрения генеза функциональных расстройств с болевыми проявлениями у подростков с позиции биопсихосоциальной модели. Одно из значительных мест в этих различиях заняли показатели фенотипической выраженности ДСТ, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительные значения фенотипических признаков выраженности дисплазии соединительной ткани среди больных и в группе сравнения

Характер обследованных групп	Выраженность дисплазии соединительной ткани, баллы M (95 % ДИ)*
Группа сравнения ($n = 93$)	10,7 (9,9–11,5)
Основная группа ($n = 90$), из них:	13,4 (12,2–14,6)
• больные с изолированной ГБ ($n = 48$)	13,1 (11,7–14,5)
• больные с изолированной АБ ($n = 14$)	11,4 (10,2–12,6)
• больные с сочетанием ГБ и АБ ($n = 28$)	14,8 (12,4–17,2)
Достоверность различий по t -критерию между группами (p)	1–2 < 0,001; 1–3 < 0,01; 1–5 < 0,01; 4–5 < 0,02

* M (95 % ДИ): средняя (95 % доверительный интервал для средней величины). ГБ — головная боль; АБ — абдоминальная боль

Как видно из таблицы 1, минимальная выраженность ДСТ оказалась характерной для группы здоровых мальчиков в сравнении с группами больных ($p < 0,01-0,001$). Максимальные значения фенотипических признаков ДСТ продемонстрировали подростки, имеющие ГБ и АБ одновременно. Вместе с тем следует обратить внимание на то, что даже с учетом 95% доверительного интервала средние значения ДСТ в сравниваемых группах не выходят за пределы 19 баллов, то есть находятся в пределах референтных значений.

Для надежной количественной оценки «вклада» отдельных факторов риска (предикторов) в формирование мультифакторной патологии в последнее время широко используются многомерные математические методы, прежде всего логистический регрессионный анализ. Он позволяет определять «вес» отдельного фактора риска с учетом его сложных комбинаторных связей и взаимовлияний с другими предикторами в структуре изучаемых выборок по величине отношения шансов (ОШ, odds ratio) [5, 15]. Для проведения этого анализа использованы надежные признаки. Основанием для определения надежности переменных были ранее полученные статистически значимые или условно-значимые различия величин этих характеристик между группами здоровых и больных без учета нозологии [6]. К условно-значимым признакам в этом списке нами были отнесены характеристики, традиционно считающиеся важными для возникновения болевых ощущений у детей, по которым изученные группы статистически не различались (исходный вегетативный тонус, асимметрия кровотока на крупных сосудах шеи и головы по данным ультразвукового исследования). В первичную матрицу логистического анализа вошли 27 биологических, социальных и психологических факторов: уровень половой зрелости, степень развития жирового компонента по четырем складкам, фенотипические признаки ДСТ, эктопический ритм по данным ЭКГ, асимметрия кровотока на внутренней сонной артерии и устье позвоночной артерии по данным ультразвуковой доплерографии, исходный вегетативный тонус; семейный социальный статус (неполная

семья, сиротство), дополнительные занятия спортом; многочисленные личностные характеристики по Кеттеллу и показатели невротических состояний К.К. Яхина, Д.М. Менделевича. В случае количественных значений перечисленных признаков они были предварительно конвертированы в дихотомические величины. Анализ проведен по двум группам: больные подростки без учета нозологии ($n = 90$) и здоровые мальчики ($n = 93$).

В таблице 2 представлены только значимые значения ОШ, полученные по результатам логистического регрессионного анализа.

Данные таблицы 2 демонстрируют существенный вклад, наряду с другими представленными в таблице предикторами, фенотипических признаков ДСТ в развитие функциональных расстройств с болевыми ощущениями у подростков мужского пола. Значение ОШ для данного фактора риска, равное 2,65, означает, что шанс возникновения ГБ и/или АБ у кадета с балльным значением ДСТ ≥ 15 в 2,65 раза превышает шанс возникновения такой же патологии у подростка, значения ДСТ которого < 15 . Следует обратить внимание на то, что полученная в результате логистической регрессии модель, даже в таком минимизированном виде, включает биологические, психологический и социальный факторы риска.

Представленные результаты свидетельствуют об участии СТ как компонента в формировании предрасположенности к возникновению хронической боли в виде функциональных расстройств, протекающих с болевыми проявлениями у подростков, находящихся в однотипных условиях среды. Такое участие касается прежде всего первичной ГБ, особенно в сочетании с АБ функционального происхождения. Однако полученные факты на данном этапе исследования вызывают больше вопросов, чем ответов. Эти вопросы связаны прежде всего с возможными механизмами ассоциации конституциональных особенностей развития соединительной ткани с ГБ. Для ответа на эти вопросы требуются дополнительные исследования, направленные на изучение связи особенностей развития СТ с формированием индивидуальной гипералгезии. Последняя, по современ-

Таблица 2

Значения отношения шансов статистически значимых предикторов головной боли и / или абдоминальной боли

Наименование признака	Отношение шансов М (95 % ДИ)*	Уровень значимости (p)**
Опережающее половое развитие	2,24 (1,03–4,85)	$< 0,05$
Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани	2,65 (1,17–6,00)	$< 0,02$
Фактор С (эмоциональная неустойчивость)	2,80 (1,23–6,40)	$< 0,02$
Дополнительные занятия спортом	2,82 (1,29–6,15)	$< 0,01$

* М (95 % ДИ): средняя (95 % доверительный интервал для средней величины); ** использован критерий χ^2

ным представлениям, является основополагающей для возникновения болевых проявлений при функциональной патологии [16, 19, 23].

Отдельной трактовки требует высокая частота занятий спортом у подростков с ГБ и АБ. Как было показано, умеренные физические нагрузки могут обладать анальгезирующим эффектом при моторных нарушениях желудочно-кишечного тракта, мотивируя к занятиям в спортивных секциях. В нашей работе показано, что дети с ГБ и АБ функционального происхождения имеют ряд психологических особенностей: у них отмечаются тревожность, депрессивность, низкая стрессоустойчивость, склонность к занижению самооценки. Данные особенности могут быть мотивирующими для спортивного подросткового самоутверждения.

ВЫВОДЫ

Выявлена статистически значимая ассоциация особенностей развития СТ подростков с наличием у них первичной ГБ, особенно сочетанной с функциональными АБ. У мальчиков с первичной ГБ балльная оценка признаков ДСТ выше, чем у здоровых подростков. При этом средние величины ее не имеют значений, характерных для клинически выраженной ДСТ.

Происхождение первичной ГБ и АБ функционального происхождения у подростков мужского пола имеет многофакторный характер и соответствует биопсихосоциальной модели патологии.

Наиболее значимыми предикторами таких состояний по значению отношения шансов оказались: диспластическая стигматизация, опережающее половое созревание, эмоциональная неустойчивость по Кеттеллу и дополнительные занятия в спортивной секции. Воздействие этих факторов имеет отчетливый синергетический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферова Е.С., Арсентьев В.Г., Волошина Е.А., Сергеев Ю.С. Роль характера развития соединительной ткани в возникновении и диагностике рецидивирующих функциональных болевых синдромов у подростков // Вопросы практической педиатрии. — 2013. — Т. 8. — № 5. — С. 13–18. [Anciferova ES, Arsentev VG, Voloshina EA, Sergeev JS. The role of the nature of connective tissue in the occurrence and diagnosis of recurrent functional pain syndromes in adolescents. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2013;8(5):1318. (In Russ).]
2. Арсентьев В.Г., Волошина Е.А., Григорьев С.Г., и др. Выраженность проявлений дисплазии соединительной ткани при функциональных болях у подростков // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2014. — Т. 19. — № 3. — С. 24–28. [Arsentev VG, Voloshina EA, Grigor'ev SG, et al. Severity of manifestations of connective tissue dysplasia in functional pain in adolescents. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii*. 2014;19(3):24–28. (In Russ).]
3. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. — СПб.: СпецЛит, 2015. [Arsentev VG, Baranov VS, Shabalov NP. Hereditary connective tissue disease as a constitutional cause of multiple organ disorders in children. Saint Petersburg: SpecLit; 2015. (In Russ).]
4. Будчанова Н.Ю., Делягин В.М., Хондкарян Г.Ш. Распространенность и особенности клинических проявлений первичных головных болей у школьников // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 5. — С. 129–131. [Budchanova NJ, Deljagin VM, Hondkarjan GS. The prevalence and clinical manifestations of primary headaches in schoolchildren. *Pediatrics*. 2008;87(5):129–131. (In Russ).]
5. Вараксин А.Н., Панов В.Г., Казмер Ю.И. Статистические модели с коррелированными предикторами в экологии и медицине. — Екатеринбург: Изво Уральского университета, 2011. [Varaksin AN, Panov VG, Kazmer JI. Statistical models with correlated predictors in ecology and medicine. Ekaterinburg: Izdatel'stvo Ural'skogo universiteta; 2011. (In Russ).]
6. Волошина Е.А., Григорьев С.Г., Кузнецова Е.А., и др. Роль различных факторов риска в развитии и диагностике рецидивирующих болей у подростков — воспитанников кадетских корпусов // Военно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 333. — № 8. — С. 38–44. [Voloshina EA, Grigor'ev SG, Kuznecova EA, et al. The role of various risk factors in the development and diagnosis of recurrent pain in teenagers — pupils of the cadet corps. *Voenno-meditsinskij zhurnal*. 2012;333(8):38–44. (In Russ).]
7. Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: АММ ПРЕСС, 2012. [Danilov AB. Pain control. Biopsychosocial approach. Moscow: AMM PRESS; 2012. (In Russ).]
8. Международная классификация головных болей: перевод с англ. — 2-е изд. — М.: Международное общество головной боли, 2003. [International Classification of headaches. 2nd ed.: Perevod s angl. Moscow: Mezhdunarodnoe obshchestvo golovnoj boli; 2003. (In Russ).]
9. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения (проект Российских рекомендаций) // Педиатрия. — 2014. — Т. 93. — № 5 (приложение). [Congenital and multifactorial hereditary connective tissue disorders in children.

- Diagnostic algorithms. Tactics of treatment (Russian draft recommendations). *Pediatrics*. 2014;93(5) (Prilozhenie). (In Russ).]
10. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 1 (99, приложение 1). [Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment: Russian recommendations. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;(1) (99, prilozhenie 1). (In Russ).]
 11. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли (практическое руководство). — М.: ПАГРИ-Принт, 2007. [Osipova VV, Tabeeva GR. Primary headaches (Practical Guide). Moscow: PAGRI-Print; 2007. (In Russ).]
 12. Терещенко С.Ю., Прахин Е.И., Кашеева М.В., Горбачева Н.Н. Рецидивирующая боль в животе у детей школьного возраста: распространенность и структура жалоб в соответствии с критериями ROME III // Вопросы детской диетологии. — 2008. — Т. 6. — № 3. — С. 27–32. [Tereshhenko SJ, Prahin EI, Kashheeva MV, Gorbacheva NN. Recurrent abdominal pain in school children: prevalence and structure of complaints in accordance with the criteria ROME III. *Voprosy detskoj dietologii*. 2008;6(3):27–32. (In Russ).]
 13. Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г. Наследственные болезни соединительной ткани // Педиатрия: национальное руководство: В 2 т. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — С. 298–320. [Shabalov NP, Arsentev VG. Nasledstvennye bolezni soedinitel'noj tkani. In: *Pediatrics: nacional'noe rukovodstvo*. In 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: Vol. 1. 298–320. (In Russ).]
 14. Шабалов Н.П., ред. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. [Shabalov NP, red. *Detskaja gastrojenterologija: rukovodstvo dlja vrachej*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. (In Russ).]
 15. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — 3-е изд. — СПб.: ВМА, 2011. [Junkеров VI, Grigor'ev SG, Rezvancev MV. *Matematiko-statisticheskaja obrabotka dannyh medicinskih issledovanij*. 3th ed. Saint Petersburg: VMA; 2011. (In Russ).]
 16. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–90. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
 17. Engel G. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129–136. doi: 10.1126/science.847460.
 18. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*. 2007;133(4):581–624. doi: 10.1037/0033-2909.133.4.581.
 19. Grundy D, Al-Chaer E, Aziz Q, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1391–1411. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.060.
 20. Hoarau B, Vercherin P, Bois C. [School bathrooms: children's perceptions and prevalence of gastrointestinal and urinary disorders, a survey in 3 secondary schools near Saint-Etienne]. *Sante Publique*. 2014;26(4):421–31.
 21. Kröner-Herwig B, Heinrich M, Morris L. Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study. *Cephalalgia*. 2007;27(6):519–27. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01319.x.
 22. Rasquin A. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders. Child. Adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–36. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
 23. Seshia S, Abu-Arafeh I, Hershey AD. Tension-type headache in children: the Cinderella of headache disorders! *Can J Neurol Sci*. 2009;36(6):687–695. doi: 10.1017/S0317167100008295.

◆ Информация об авторах

Вадим Геннадиевич Арсентьев — д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: rainman63@mail.ru.

Екатерина Александровна Волошина — ординатор, клиника детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: vea33@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vadim G. Arsentev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Childhood Illness. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: rainman63@mail.ru.

Ekaterina A. Voloshina — Resident doctor. Pediatrician Clinic of Childhood Illness. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: vea33@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Елена Валентиновна Вютрих — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 273evv6456@mail.ru.

Сергеев Юрий Степанович — канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: uriysergeev@yandex.ru.

Шабалов Николай Павлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: npshabalov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Vyutrih — MD, PhD, Associate Professor. Department of Propaedeutics internal medicine with a course of therapeutic care for patients. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: 273evv6456@mail.ru.

Yuriy S. Sergeev — MD, PhD, Associate Professor. Department of Childhood Illness. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: uriysergeev@yandex.ru.

Nikolai P. Shabalov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Childhood Illness. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: npshabalov@yandex.ru.

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

© С.В. Реева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 15.06.2016

Принята к печати: 11.08.2016

Цель. Оценить распространенность и характер нарушений вегетативной регуляции у лиц молодого возраста и сопоставить частоту выявления вегетативных нарушений с выраженностью фенотипических проявлений наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ). **Материалы и методы.** Всего обследовано 350 лиц молодого возраста (средний возраст $20 \pm 1,4$ года). Проведено клиническое исследование (сбор жалоб), а также анкетирование с помощью Опросника для выявления признаков вегетативных изменений. У 61 юноши проведено холтеровское мониторирование ЭКГ и кардио-васкулярные тесты по D. Ewing. **Результаты.** Среднее количество жалоб в группе 317 практически здоровых студентов оказалось $6,5 \pm 1,7$, при этом практически все жалобы достоверно чаще встречались у девушек. По данным вегетативного анкетирования вегетативная дисфункция (ВД) также несколько чаще выявляется у девушек, чем у юношей (79 и 64 % соответственно). Для нивелирования гендерных отличий дальнейшее исследование проведено в группе 61 юноши. Анализ показателей variability ритма сердца (ВРС) и результатов вегетативных тестов в группах юношей с ВД по данным опросника и без ВД не выявил достоверных различий. При этом 30 % юношей без ВД показали патологический результат активной ортостатической пробы (АОП). Анализ антропометрических показателей и распространенности фенотипических признаков дизэмбриогенеза показал, что у юношей с наличием ВД по результатам опросника число «костных» ($4,1 \pm 1,1$ и $3,3 \pm 1,3$ соответственно при $p < 0,05$) и «кожно-мышечных» ($1,6 \pm 1,1$ и $0,78 \pm 0,65$ соответственно при $p < 0,05$) признаков оказалось достоверно выше, чем у юношей без ВД. У 90 % юношей с патологическим результатом АОП выявлено вовлечение костной системы, что оказалось достоверно выше, чем у юношей с нормальным результатом АОП (90 и 55 % соответственно при $p < 0,001$). **Заключение.** Исследование показало, что ВД встречается у большинства лиц молодого возраста. Однако наиболее часто как субъективные, так и объективные признаки вегетативных расстройств встречаются у лиц молодого возраста с признаками ННСТ.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция; вегетативные тесты; variability ритма сердца; наследственные нарушения соединительной ткани; дисплазия соединительной ткани.

ASSESSMENT OF VEGETATIVE REGULATION IN YOUNG PEOPLE

© S.V. Reeva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):70-75

Received: 15.06.2016

Accepted: 11.08.2016

Purpose. To estimate the prevalence and type of disturbance of the vegetative regulation in young adults and to compare the frequency of autonomic dysfunction with the severity of the phenotypic manifestations of inherited connective tissue disorders (ICTD). **Methods.** 350 young adults were examined in a clinical study (collection of complaints), and with help the special "questionnaire for detection of signs of autonomic dysfunction". At 61 young men was performed Holter ECG monitoring and cardiovascular tests D. Ewing. **Results.** The average number of complaints in the group of 317 healthy students was 6.5 ± 1.7 . Almost all of the complaints have found significantly more frequent in girls. Examination with help special questioning for detection of autonomic dysfunction (AD) revealed AD a bit more often in girls than in boys (79 % and 64 %, respectively). Due to gender differences, further study carried out in a group of 61 young men. Heart rate variability and autonomic test results in the groups of young men with and without AD according to the questionnaire did not reveal significant differences. At the same time in 30 % of young men without AD according to questionnaire have found an abnormal result in the active orthostatic test (AOT). Estimation of anthropometric indices and clinical features of inherited connective tissue disorders revealed that young men with AD based on the results of the questionnaire have more of skeletal and skin symptoms than that of young men without AD. The involvement of the skeletal system was present significantly frequently in young men with abnormal result AOP than that of young men with a normal result of AOP (90 % and 55 % respectively, $p < 0,001$). **Conclusion.** Our study showed that AD present in the majority of young people. However, most often both subjective and objective signs of autonomic disorders common in young people with signs ICTD.

Keywords: autonomic dysfunction; autonomic tests; heart rate variability; inherited connective tissue disorders; connective tissue dysplasia.

Распространенность вегетативных нарушений в популяции весьма высока и, по данным различных авторов, составляет от 25 до 80 % [2]. Столь значительный разброс данных обусловлен, по мнению А.М. Вейна, неоднозначностью диагностических подходов, использующих в одном случае анализ всех проявлений вегетативной дисфункции (ВД), а в других — анализ отдельных признаков нарушения вегетативной регуляции. Одним из основных методов диагностики вегетативных нарушений у детей и подростков является клинический метод, включающий анализ жалоб и физикальных данных, свидетельствующих о том или ином варианте вегетативных изменений (симпатикотония, парасимпатикотония).

Клинические признаки вегетативных нарушений весьма разнообразны и могут быть представлены проявлениями как со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипер- и гипотензия, кардиалгии), так и со стороны других органов и систем (нейрогенные обмороки, гипервентиляционный синдром, дискинезия верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, гипергидроз, вегетативные кризы, панические атаки и др.). Однако зачастую полисистемность вегетативных нарушений у подростков и лиц молодого возраста не позволяет однозначно судить о преобладании тех или иных вегетативных влияний.

По мнению одного из основоположников отечественной вегетологии А.М. Вейна, при исследовании ВНС важно определить ее функциональное состояние. При этом в основу диагностики должен быть положен клинико-экспериментальный подход, сущность которого составляет функционально-динамическое исследование тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности. Для изучения вегетативного тонуса могут быть использованы специальные опросники (анкеты для выявления вегетативных расстройств) и данные объективного исследования, регистрирующие объективные вегетативные показатели (например, вегетативный индекс Кердо, оценка вариабельности ритма сердца (ВРС), а также сочетание этих методов).

Изучение вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения проводится с помощью функциональных проб, позволяющих моделировать те или иные виды деятельности, или с помощью фармакологических тестов. Большинство широко используемых в практике методов оценки вегетативного статуса основаны на результатах анализа автономной регуляции сердечно-сосудистой системы по данным, характеризующим частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД)

в покое и при проведении функциональных проб. Это обусловлено, с одной стороны, простотой определения таких показателей, а с другой — высокой их чувствительностью к изменению состояния отделов ВНС, что связано с особенностями взаимодействия сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем [5, 6]. Вместе с тем в доступной нам литературе мы не встретили данных о сопоставлении результатов субъективного (опросники) и физического обследования с объективными признаками вегетативных нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста.

ВД у подростков и лиц молодого возраста принято связывать с гормональной перестройкой, свойственной этому возрасту. При этом отмечается симпатoadреналовая направленность вегетативных реакций, что отражает общую возрастную интенсификацию гуморального звена регуляции [2]. При этом симпатoadреналовые реакции более характерны для лиц с астенической конституцией и пониженным питанием [3]. Другой причиной развития ВД является наличие различных наследственных нарушений (дисплазии) соединительной ткани (ННСТ), в частности синдрома Марфана, синдрома Элерса — Данло, синдрома пролапса митрального клапана и других диспластических синдромов и фенотипов. Пациенты с этими ННСТ также часто характеризуются астенической конституцией и симпатикотонией [4, 7, 8].

Цель: оценить распространенность и характер нарушений вегетативной регуляции у лиц молодого возраста и сопоставить частоту выявления вегетативных нарушений с выраженностью фенотипических проявлений ННСТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 350 лиц молодого возраста (средний возраст $20 \pm 1,4$ года), из них 317 обследованных практически здоровых студентов СПбГПМУ (94 юноши и 223 девушки) и 33 пациента лаборатории соединительнотканых дисплазий СЗФМИЦ им.В. А. Алмазова с различными диспластическими синдромами и фенотипами. Всем обследованным проведено клиническое исследование (сбор жалоб), а также анкетирование с помощью Опросника для выявления признаков вегетативных изменений [2]. У 61 юноши проведено также инструментальное исследование, которое включало регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-04-АД», ИНКАРТ. Во время ХМ выполнялись кардиоваскулярные тесты по D. Ewing (проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы и активная ортостатическая

проба (АОП)). Вегетативная регуляция оценивалась по показателям ВРС, рассчитанным автоматически в процессе анализа результатов ХМ, а также по данным кардиоваскулярных тестов [5, 6]. Оценка показателей ВРС проводилась согласно Рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ жалоб вегетативного характера показал их значительную распространенность среди лиц молодого возраста. Так, среднее число жалоб в группе 317 практически здоровых студентов оказалось $6,5 \pm 1,7$. Однако распространенность отдельных жалоб была относительно невелика. Наиболее часто лица молодого возраста жаловались на головные боли (62%) и снижение работоспособности (49%). Такие жалобы, как синкопальные состояния, мигрени, одышка, ощущения перебоев, встречались у 20% обследованных. Обращала на себя внимание выраженная гендерная асимметрия выявляемых жалоб (рис. 1). Оказалось, что практически все жалобы достоверно чаще встречаются у девушек. Достоверно выше оказалось также и среднее количество жалоб ($7,2 \pm 4,4$ у девушек и $4,6 \pm 3,8$ у юношей при $p < 0,001$).

Анализ распространенности ВД по данным Опросника для выявления признаков вегетативных изменений показал, что ВД несколько чаще выявляется у девушек, чем у юношей (79 и 64% соответственно), однако данные различия не были достоверными. Также обращало на себя внимание

достоверно более высокое число баллов, набранных девушками при анкетировании для выявления ВД ($27,3 \pm 13,9$ и $15,9 \pm 10,2$ соответственно при $p < 0,001$).

Учитывая столь значительные гендерные различия полученных данных о ВД, дальнейшее обследование проводилось в группе юношей (61 наблюдение). В группу были включены как студенты, так и юноши, проходившие обследование в лаборатории соединительнотканых дисплазий. Всем испытуемым проведено антропометрическое и фенотипическое обследование для выявления внешних признаков дизэмбриогенеза, согласно методике, изложенной в Российских национальных рекомендациях по наследственным нарушениям соединительной ткани [4, 7]. Также юношам было проведено ЭхоКГ и полифункциональное суточное мониторирование с включением в протокол кардиоваскулярных тестов по Ивингу. Для оценки характера вегетативных нарушений были проанализированы результаты оценки ВРС и вегетативных тестов.

Анализ показателей ВРС и сравнение полученных данных с нормативами, предложенными в стандартах по анализу variability сердечного ритма [9], не выявил патологических результатов у обследованных юношей. Более того, среднее значение SDNN оказалось даже выше максимального значения нормы ($SDNN141 \pm 39$ мс). Полученные данные отражают высокую вариабельность интервалов RR, что характерно для практически здоровых лиц молодого возраста [1, 8].

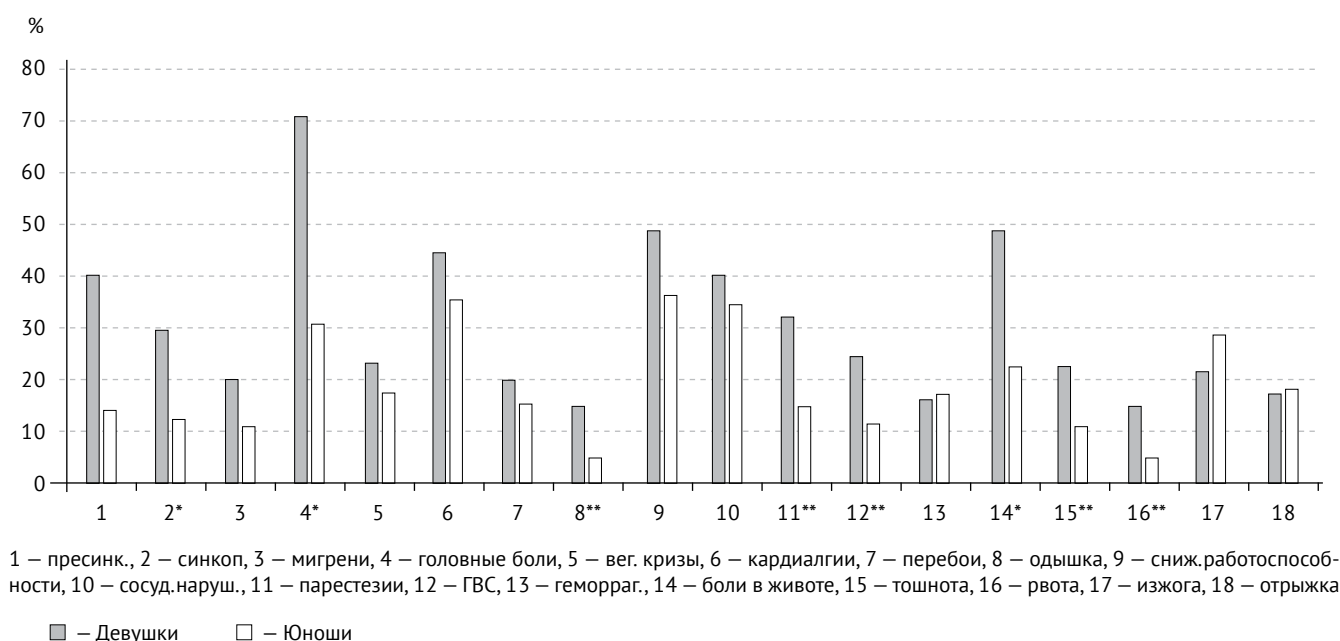


Рис. 1. Распространенность жалоб вегетативного характера у практически здоровых лиц молодого возраста: * различия достоверны при $p < 0,05$; ** различия достоверны при $p < 0,01$

Таблица 1

Показатели вариабельности ритма сердца у юношей с признаками вегетативной дисфункции по данным опросника

Показатель	Вегетативная дисфункция по данным опросника (15 и более баллов) (38 юношей)	Нет признаков вегетативной дисфункции по данным опросника (менее 15 баллов) (23 юноши)	Достоверность различий, <i>p</i>
ЧСС дн. сред.	85 ± 8	86 ± 11	> 0,05
SDNN сред.	191 ± 31	187 ± 38	> 0,05
pNN50 общ.	34,0 ± 30,7	40,8 ± 35,6	> 0,05
RMSSD общ.	57,8 ± 23,7	62,3 ± 37,6	> 0,05
HF сред.	998 ± 911	1038 ± 831	> 0,05
LF сред.	2119 ± 1131	2226 ± 1261	> 0,05
VLF сред.	3664 ± 1355	3966 ± 2375	> 0,05

Как видно из таблицы 1, показатели ВРС у юношей с наличием ВД по результатам Опросника для выявления признаков вегетативных изменений и юношей контрольной группы достоверно не отличались. Таким образом, показатели ВРС не позволяют подтвердить наличие ВД у лиц молодого возраста, у которых данные опросника указывали на ее наличие. Также не выявлено отличий в частоте патологических ответов на вегетативные тесты среди обследованных с признаками ВД и без нее. Так, распространенность патологического ответа на АОП в группах составила 30 и 34% соответственно.

На следующем этапе исследования был выполнен анализ вегетативных тестов, по результатам которого все испытуемые были разделены на две группы. Первая группа лиц характеризовалась наличием патологического коэффициента 30:15 при проведении АОП, вторая имела нормальные значения коэффициента 30:15 (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, у юношей с патологическим коэффициентом 30:15 оказались достоверно меньшими показатели ВРС, характеризующие выраженность синусовой аритмии (pNN50

и RMSSD). Также достоверно меньшими оказались все спектральные показатели ВРС. При этом наиболее выраженными эти отличия были в дневные часы.

Подобные изменения показателей ВРС принято объяснять повышенным симпатическим тонусом, а снижение коэффициента 30:15 АОП — избыточным симпатическим обеспечением ортостаза. Согласно данным литературы для подростков и лиц молодого возраста характерны именно симпатикотонические реакции как проявления общей возрастной интенсификации гуморального звена регуляции [2, 3]. При этом симпатоадреналовые реакции более характерны для лиц с астенической конституцией и пониженным питанием [3].

Мы проанализировали антропометрические показатели в группах юношей с патологическим и нормальным коэффициентом 30:15. Оказалось, что обследованные в этих группах не отличались по весу, индексу массы тела и частоте выявления астенической конституции. Вместе с тем обращало внимание достоверное различие по росту, размаху рук, длине стопы и кисти, величине нижнего сегмента тела. Кроме того, у юношей с патологиче-

Таблица 2

Показатели вариабельности ритма сердца у юношей с патологическим и нормальным коэффициентом 30:15 активной ортостатической пробы

Показатель	АОП+ (21 юноша)	АОП– (40 юношей)	Достоверность различий, <i>p</i>
ЧСС дн. сред.	89 ± 8	83 ± 9	< 0,05
SDNN сред.	190 ± 41	189 ± 29	> 0,05
pNN50 общ.	25,8 ± 27,7	42,2 ± 33,8	0,05
RMSSD общ.	48,0 ± 22,2	65,5 ± 31,5	< 0,05
RMSSD дн.	37,2 ± 19,9	56,2 ± 35,9	< 0,05
HF дн.	458 ± 413	701 ± 534	0,05
LF дн.	1418 ± 805	2038 ± 1048	< 0,05
VLF дн.	2281 ± 1066	3609 ± 3535	< 0,05

ским коэффициентом 30:15 АОП несколько чаще встречались отдельные костные признаки ННСТ, к которым относятся воронкообразная деформация грудной клетки и признаки арахнодактилии. Также существенно выше оказалось и число признаков вовлечения костной системы ($4,2 \pm 1,2$ и $3,6 \pm 1,2$ соответственно при $p = 0,07$).

У 90% юношей с патологическим коэффициентом 30:15 было выявлено вовлечение костной системы, что оказалось достоверно выше, чем у юношей с нормальным коэффициентом 30:15 АОП (90 и 55% соответственно при $p < 0,001$). При этом достоверных различий вовлечения кожно-мышечной и суставной систем в сформированных группах получено не было. В то же время анализ антропометрических показателей и распространенности фенотипических признаков дизэмбриогенеза в группах юношей, сформированных по результатам опросника, показал, что у юношей с наличием ВД число «костных» ($4,1 \pm 1,1$ и $3,3 \pm 1,3$ соответственно при $p < 0,05$) и «кожно-мышечных» ($1,6 \pm 1,1$ и $0,78 \pm 0,65$ соответственно при $p < 0,05$) признаков оказалось достоверно выше, чем у юношей без ВД. Кроме того, у юношей с ВД достоверно чаще выявлялось вовлечение кожно-мышечной системы (50 и 13% соответственно, при $p < 0,01$).

Результаты проведенного нами исследования позволяют прийти к заключению о том, что ВД весьма распространена среди лиц молодого возраста. Однако наиболее часто как субъективные, так и объективные признаки вегетативных расстройств встречаются у лиц молодого возраста с признаками ННСТ.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность ВД у лиц молодого возраста по данным Опросника для выявления признаков вегетативных изменений составляет 75%, что соответствует литературным данным.
2. У трети юношей без признаков ВД, по данным опросника, выявляется патологический ответ на АОП.
3. У лиц молодого возраста с патологическим результатом АОП (сниженным коэффициентом 30:15) выявлено снижение показателей ВРС, характеризующих выраженность синусовой аритмии в дневные часы, что свидетельствует о преобладании у них симпатических влияний на сердечный ритм.
4. Нарушения вегетативной регуляции как по данным опросника, так и по результатам вегетативных тестов существенно чаще выявляются у юношей с внешними признаками ННСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н., и др. Возрастные особенности изменений показателей variability сердечного ритма у практически здоровых лиц // Вестник аритмологии. — 2002. — № 26. — С. 57–60. [Boitsov SA, Belozerceva IV, Kuchmin AN, et al. Vozrastnye osobennosti izmenenii pokazatelei variabel'nosti serdechnogo ritma u prakticheski zdorovykh lic. *Vestnik aritmologii*. 2002;(26):57. (In Russ).]
2. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1991. [Vein AM. Zabolevaniya vegetativnoi nervnoi sistemy. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina; 1991. (In Russ).]
3. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков // Педиатрия. — 2012. — Т. 2. — № 91. — С. 92–101. [Zavadenko NN, Nesterovskii YE. Clinical manifestations and treatment of autonomic dysfunction syndrome in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;(91):92-101. (In Russ).]
4. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Березовская Г.А., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр) // Российский кардиологический журнал. — 2013. — Т. 1. — № 99. Приложение 1. — С. 1–32. [Zemcovskii EV, Malev EG, Berezovskaya GA, et al. Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (first revision). *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013;1(99), S1:1-32. (In Russ).]
5. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. — СПб.: ИНКАРТ, 2004. [Zemcovskii EV, Tihonenko VM, Reeva SV, Demidova MM. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya vegetativnoi nervnoi sistemy. Saint Petersburg: INKART; 2004. (In Russ).]
6. Земцовский Э.В., Реева С.В., Тихоненко В.М. Исследование и оценка вегетативной регуляции сердца в процессе суточного мониторирования ЭКГ и АД: Монография. — СПб., 2013. [Zemcovskii EV, Reeva SV, Tihonenko VM. Issledovanie i ocenka vegetativnoi regulyatsii serdca v processe sutochnogo monitorirovaniya EKG i AD: Monografiya. Saint Petersburg; 2013. (In Russ).]
7. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов, секция дисплазии соединительной ткани // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8. — № 6. Приложение 5. —

- С. 1–24. [Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noi tkani. Rossiiskie rekomendacii. Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov, sekciya displazii soedinitel'noi tkani. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009;8(6), prilozhenie 5:1-24. (In Russ).]
8. Реева С.В., Малев Э.Г., Панкова И.А., и др. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью // Российский кардиологический журнал. — 2013. — Т. 1. — № 99. — С. 23–27. [Reeva SV, Malev EG, Pankova IA, et al. Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013;1(99):23-27. (In Russ).]
9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.

◆ Информация об авторе

Светлана Вениаминовна Реева — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: reeva@mail.ru.

◆ Information about the author

Svetlana V. Reeva — MD, PhD, Associate Professor. Department of Propaedeutics internal medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: reeva@mail.ru.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА И МАРФАНОПОДОБНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

© А.С. Рудой, А.М. Урываев

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

Поступила в редакцию: 30.05.2016

Принята к печати: 27.07.2016

Проведено клинико-эндоскопическое обследование пациентов ($n = 89$; $33 \pm 9,3$ года; Ж:М/23:66) с хроническим гастритом, ассоциированным с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ) (синдромом Марфана (СМ) и марфано-подобным фенотипом (МПФ)) с целью изучения взаимосвязи ассоциированных ННСТ в виде моногенной патологии — СМ, а также родственной патологии в виде МПФ с клиническими проявлениями функциональной диспепсии, эндоскопической картиной и инфицированностью *H. pylori* при хроническом гастрите. Диагностика СМ основывалась на пересмотренных Гентских критериях. Для дифференциальной диагностики с другими «родственными» заболеваниями соединительной ткани применялись критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов, синдрома Элерса – Данло. Оценка жалоб и диагностика ФД (функциональная диспепсия) основывались на Римских критериях III (2006) и Флорентийских соглашениях. Оценка симптомов функциональной диспепсии показала отличную от контроля ($p < 0,05$) низкую частоту синдрома эпигастральной боли и постпрандиального дистресс-синдрома в группе с СМ, не связанную с *H. pylori* инфицированностью и одновременно не коррелирующую с имеющейся у данной группы пациентов высокой частотой предраковых состояний в слизистой оболочке желудка. Частыми эндоскопическими проявлениями при сопутствующих ННСТ служили нарушения эзофагогастроудоденальной моторики и развитие гастроэзофагеального рефлюкса с катаральным эзофагитом ($p < 0,05$) и отсутствие эрозивно-язвенных поражений эзофагогастроудоденальной слизистой оболочки ($p < 0,05$). Результаты исследования настоятельно указывают на абсолютную необходимость эндоскопического и морфологического скрининга вне зависимости от наличия гастроинтестинальных жалоб у пациентов с ассоциированными ННСТ.

Ключевые слова: синдром Марфана; марфаноподобный фенотип; наследственные нарушения соединительной ткани; хронический гастрит; функциональная диспепсия; гастроэзофагеальный рефлюкс; *H. Pylori*.

FUNCTIONAL DYSPEPSIA THROUGH CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME AND MARFAN-LIKE STATES

© A.S. Rudoy, A.M. Uryvaev

Belarusian State Medical University, Minsk

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):76-83

Received: 30.05.2016

Accepted: 27.07.2016

The article presents the results of clinical and endoscopic examination of patients ($n = 89$; $33 \pm 9,3$ years; F:M/23:66) with confirmed chronic gastritis associated with hereditary disorders of connective tissue (Marfan syndrome phenotype and Marfan-like states) in order to examine the relationship associated HDCT as monogenic diseases — Marfan syndrome, as well as related pathology in the form of Marfan-like states with the clinical manifestations of functional dyspepsia and endoscopic picture of *H. pylori* infection in chronic gastritis. Diagnosis of Marfan syndrome was based on the revised criteria of Ghent. For the differential diagnosis with other “related” diseases of the connective tissue used syndrome diagnostic criteria of hypermobility of joints, Ehlers – Danlos syndrome. Evaluation of complaints and diagnosis of functional dyspepsia was based on the criteria of Rome III (2006) and the Florence Agreement. Evaluation of the symptoms of functional dyspepsia showed different from control ($p < 0,05$) lower frequency of epigastric pain syndromes and postprandial distress syndrome in a group with Marfan syndrome not associated with *H. pylori* infection and, at the same time, does not correlate with available in this group of patients a high frequency of precancerous lesions in the gastric mucosa. Frequent endoscopic manifestations associated with the HDCT served esophagitis gastroduodenal motility disorders and the development of GERD with catarrhal esophagitis ($p < 0,05$) and the absence of erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal mucosa ($p < 0,05$). The findings strongly indicate the absolute necessity of endoscopic and morphological screening regardless of the presence of gastrointestinal complaints in patients with associated HDCT.

Keywords: Marfan syndrome; hereditary disorders of connective tissue; chronic gastritis; functional dyspepsia; GERD; Marfan-like states; *H. pylori*.

ВВЕДЕНИЕ

В различных регионах мира число людей с жалобами на функциональную диспепсию (ФД) составляет 7–41 %. В экономически развитых странах распространенность синдрома диспепсии (включающего более чем в 80 % случаев исключительно ФД) в популяции колеблется от 25–28 % в Дании, Швеции, США и Норвегии, до 34–41 % в Австралии и Великобритании; в РФ этот синдром обнаруживают у 30–40 % населения. Жалобы на диспепсические явления, в свою очередь, служат причиной лишь 4–5 % всех обращений к врачам общей практики. При этом анализ литературы показывает, что вопросы, посвященные как патофизиологическим, так и клиническим аспектам ФД, еще далеки от окончательного решения.

В первую очередь следует уточнить, что на практике до настоящего времени ошибочно диспепсические жалобы пациентов, наряду с визуально эндоскопическими характеристиками слизистой оболочки желудка (СОЖ), трактуются как хронический гастрит (ХГ). Поэтому, учитывая, что ХГ — понятие исключительно морфологическое и, по современным взглядам, не имеет клинических характеристик, крайне интересным представляется изучение жалоб диспепсического характера в различных клинических ситуациях. Продолжаются исследования, в которых оценивается роль различных этиологических и патогенетических факторов, в том числе наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) в развитии и прогрессировании функциональных расстройств желудка (ФРЖ)/ФД и ХГ. Некую интригу вносят и современные литературные указания на инфекцию *H. pylori* как возможную причину диспепсии с выделением особой формы *H. Pylori*-ассоциированной диспепсии [15], которая в настоящее время не регламентирована международным соглашением — Римским консенсусом III (2006) и «не обязательна с формальных позиций» для диагностики и лечения ФД. Тем не менее уже готовятся предложения по изменению терапевтических подходов к коррекции лечения и тактики ведения пациентов с ФД в виде эрадикационной терапии, направленной на устранение симптоматики ФД.

В ряде исследований показано влияние ННСТ на процесс формирования гастроинтестинальной патологии [2, 4]. Это проявляется в виде атипичной клинической картины, патоморфологических особенностей, иного прогноза. Более того, в зависимости от тяжести проявлений ННСТ (моногенная синдромная патология, полифакторные нарушения или состояния с неполными синдромными признаками (диспластические фенотипы)) влияние

ассоциированных состояний на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) имеет отличия [2]. В основе этого лежат существенные различия в патогенетических механизмах развития ННСТ со вторичным вовлечением ЖКТ [4]. Ранее нами было установлено, что фоновые ННСТ, такие как синдром Марфана (СМ) и марфаноподобные состояния/фенотипы (МПФ), являются неблагоприятным фоновым фактором течения ХГ в виде разнонаправленных прогрессивных атрофических и фибротических процессов в СОЖ. Доказана ключевая роль расторможенной активности трансформирующего фактора роста — β (TGF β) в фиброгенез-зависимой активации мезенхимальных субэпителиальных миофибробластов (α -SMA+) с развитием особого морфогенетического варианта (патоморфогенеза) раннего мультифокального хронического атрофического гастрита (ХАГ) в молодом возрасте [1, 6]. В свою очередь, мультифокальный ХАГ представляет собой классический раковый «фенотип гастрита», встречающийся в странах с высокой заболеваемостью раком желудка и являющийся морфологическим фенотипом и результатом (с небольшим исключением) длительной инфекции *H. pylori* у более половины инфицированных лиц [11].

Принимая во внимание концепцию причинности клинико-функциональных параллелей, касающихся оценки диспепсических жалоб и морфологических изменений в СОЖ, вопрос изучения ФД у пациентов с ХГ на фоне таких ассоциированных ННСТ, как СМ и МПФ, в литературе не освещен и представляется крайне актуальным.

Цель: изучить взаимосвязь ассоциированных ННСТ в виде моногенной патологии СМ, а также родственной патологии в виде МПФ с клиническими проявлениями функциональной диспепсии, эндоскопической картиной и инфицированностью *H. pylori* при ХГ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования: наблюдательное одномоментное (поперечное) исследование по типу «случай–контроль». Сформированы три группы: 1-я — пациенты с СМ ($n = 23$; $33 \pm 9,3$ года; Ж:М/7:16), 2-я группа — с МПФ ($n = 28$; $29 \pm 9,0$ года; Ж:М/6:22), 3-я группа (контроль) — пациенты ($n = 38$; $30,2 \pm 8,8$ года; Ж:М/10:28) с минимальной частотой клинических проявлений стигм дизэмбриогенеза, не превышающих таковую в популяции.

Критерии включения: молодой возраст, стационарные или амбулаторные пациенты с установленным ранее или подтвержденным при госпитализации диагнозом ХГ и СМ и/или МПФ.

Диагностика СМ основывалась на пересмотренных Гентских критериях [10]. Для дифференциальной диагностики с другими «родственными» заболеваниями соединительной ткани применялись критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов [12], синдрома Элерса–Данло [7].

Оценка жалоб и диагностика ФД основывалась на Римских критериях III (2006) [9] и Флорентийских соглашениях [11]. Оценку выраженности боли и чувства жжения в эпигастрии проводили по 10-балльной шкале. От 1 до 3 баллов жалобы на боль и чувство жжения в эпигастрии расценивались как слабые, 4–7 — как умеренные, 8–10 — как выраженные. Критериями синдрома эпигастральной боли были умеренная или выраженная боль/жжение в эпигастрии, что соответствовало 4 и более баллам по 10-балльной шкале. Для постпрандиального дистресс-синдрома, в свою очередь, учитывалось возникновение чувства переполнения в эпигастральной области или раннее насыщение, по меньшей мере несколько раз в неделю (2 и более), после еды при приеме обычного объема пищи.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнялась на аппарате Olympus GIF V70 с прицельной биопсией СОЖ (по 2 кусочка из антрального и фундального отделов, а также 1 из угла желудка).

Морфологическую оценку гистологических препаратов проводили в соответствии с Сиднейской

системой с помощью визуально-аналоговой шкалы (с полуколичественной оценкой степени выраженности инфицированности *H. pylori*, активности и выраженности воспаления СОЖ) [8]. Морфологическая оценка атрофии проводилась по системе OLGA (2008) с использованием визуально-аналоговой шкалы Сиднейской классификации [13].

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis ППП Statistica 11.0 for Windows. Применялся статистический критерий χ^2 для независимых выборок, а также точный критерий Фишера (ф). Для оценки взаимосвязи между показателями использовали метод непараметрического корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговых корреляций по Спирмену.

Работа проведена в рамках НИР № ГР 20132073 «Молекулярные механизмы прогрессирования хронического атрофического гастрита у лиц молодого возраста с марфаноподобным фенотипом» при финансовой поддержке Белорусского фонда фундаментальных исследований M13Y-001.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки симптомов, входящих в диагностические критерии ФД, представлены в виде частотной таблицы сопряженности (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика симптомов функциональной диспепсии при синдроме Марфана и марфаноподобных фенотипах

Симптомы и синдромы ФД	Показатель сравнения	Синдром Марфана	Марфаноподобные состояния	Контроль	Всего
	<i>n</i>	23	28	38	89
ФД	количество	5	18	18	41
	% (95 % ДИ)	21,7* (7,5–43,7 %)	64,3# (44,1–81,4 %)	47,3 (31,0–64,2 %)	46,1 (35,4–57,0 %)
Жалобы на боль в эпигастрии	количество	6	18	20	44
	% (95 % ДИ)	26,1* (10,2–48,4 %)	64,3# (44,1–81,4 %)	52,6 (35,8–69,0 %)	49,4 (38,7–60,2 %)
Жалобы на эпигастральное жжение	количество	6	15	16	37
	% (95 % ДИ)	26,1* (10,2–48,4 %)	53,6# (33,9–72,5 %)	42,1 (26,3–59,2 %)	41,5 (31,2–52,5 %)
Жалобы на чувство переполнения после еды	количество	5	9	8	22
	% (95 % ДИ)	21,7 (7,5–43,7 %)	32,1 (15,9–52,4 %)	21,1 (9,6–37,3 %)	24,7 (16,2–35,0 %)
Жалобы на чувство раннего насыщения	количество	3	7	6	16
	% (95 % ДИ)	13,0 (2,8–33,6 %)	25,0 (10,7–44,9 %)	15,8 (6,0–31,3 %)	17,9 (10,6–27,5 %)
Синдром боли в эпигастрии	количество	4	16	17	37
	% (95 % ДИ)	17,4* (5,0–38,8 %)	57,1# (37,2–75,5 %)	44,7 (28,6–61,7 %)	41,5 (31,2–52,5 %)
Постпрандиальный дистресс-синдром	количество	2	8	9	19
	% (95 % ДИ)	8,7 (1,1–28,0 %)	28,6 (13,2–48,7 %)	23,7 (11,4–40,2 %)	21,3 (13,4–31,3 %)
Смешанный тип ФД	количество	1	6	8	15
	% (95 % ДИ)	4,3 (0,1–21,9 %)	21,4# (8,3–41,0 %)	21,1 (9,6–37,3 %)	16,8 (9,8–26,3 %)

Значимые результаты отмечены жирным шрифтом. * $p < 0,05$, достоверность различий с показателями группы контроля; # $p < 0,05$ — достоверность различий между 1-й и 2-й группами. СМ — синдром Марфана, МПФ — марфаноподобный фенотип, ДИ — доверительный интервал, ФД — функциональная диспепсия

В общей когорте обследованных пациентов жалобы, соответствующие диагностическим критериям ФД, отмечались в 46,1% (41/89) случаев (95% ДИ 35,4–57,0%).

В 1-й группе ФД была диагностирована у 21,7% (5/23) пациентов (95% ДИ 7,5–43,7%), во 2-й группе — у 64,3% (18/28) пациентов (95% ДИ 44,1–81,4%). В группе контроля ФД была выявлена у 44,7% (18/38) пациентов (95% ДИ 31,0–64,2%).

Выявлены достоверные различия в более редкой встречаемости ФД у пациентов с СМ — 21,7%, во 2-й группе — 64,3% ($\chi^2 = 9,2$; $p < 0,01$; $\phi = 0,43$) и группе контроля — 47,3 ($\chi^2 = 4,0$; $p < 0,05$; $\phi = 0,26$).

Достоверных различий в частоте встречаемости ФД между пациентами с МПФ и контролем не получено ($\chi^2 = 1,86$; $p > 0,05$).

Таким образом, частота ФД у пациентов с СМ сопоставима с общепопуляционными показателями, в то время как у пациентов с МПФ в 2 раза выше популяционной частоты.

В структуре симптомов ФД по частоте встречаемости жалобы распределялись следующим образом: эпигастральная боль — 49,4%, эпигастральное жжение — 41,5%, чувство переполнения после еды 24,7%, раннее насыщение — 17,9% (см. табл. 1).

Сравнение указанных симптомов ФД выявило следующие существенные различия в рассматриваемых группах.

У пациентов с СМ эпигастральная боль встречалась значимо реже, нежели в группе с МПФ и по сравнению с контролем — в 26,1, 64,3 ($\chi^2 = 7,3$; $p < 0,05$; $\phi = 0,38$) и 52,6% ($\chi^2 = 4,1$; $p < 0,05$; $\phi = 0,26$) случаев соответственно.

Жалобы на эпигастральное жжение у пациентов с СМ встречались также реже (26,1%), нежели в группе с МПФ — в 53,6% ($\chi^2 = 3,9$; $p < 0,05$; $\phi = 0,28$) и в группе контроля — в 42,1% ($\chi^2 = 1,6$; $p > 0,1$; $\phi = 0,16$) случаев.

В группе пациентов с СМ чувство переполнения после еды отмечено у 21,7%, во 2-й группе — у 32,1% и в группе контроля — у 21,1% (8/38) пациентов без статистических различий ($\chi^2 = 0,68$; $p > 0,05$; $\phi = 0,11$ и $\chi^2 = 0,004$; $p > 0,05$; $\phi = 0,008$ соответственно).

Жалобы на чувство раннего насыщения диагностированы в 13, 25 и 15,8% в 1-й, 2-й и группе контроля соответственно без статистических различий ($\chi^2 = 0,51$; $p > 0,05$; 1 и $\chi^2 = 0,006$; $p > 0,05$).

Степень выраженности имеющихся жалоб не всегда соответствовала критериям того или иного вида ФД. В связи с этим при выделении соответствующих синдромов при ФД включались только жалобы и симптомы, которые соответствовали кри-

териям диагностики по длительности и выраженности их проявлений.

Выраженность эпигастральной боли пациенты с СМ в среднем оценивали на $4,6 \pm 1,2$ балла, чувство жжения в эпигастрии — $5,4 \pm 2,2$. В группе с МПФ средний балл боли в эпигастрии был $7,3 \pm 1,6$, чувство жжения в эпигастрии — $6,9 \pm 1,7$. В группе без признаков ННСТ средний балл боли в эпигастрии был на уровне $7,1 \pm 1,5$ балла, чувства жжения в эпигастрии — $6,4 \pm 1,6$, что было ниже в абсолютных цифрах, однако статистически незначимо. Критерий Стьюдента t при сравнении выраженности эпигастральной боли составил 0,47; 88 ст. св.; $p > 0,05$. Балльная оценка эпигастрального жжения $t = 0,47$; 88 ст. св.; $p > 0,05$.

В целом синдром боли в эпигастрии (СЭБ) был диагностирован в 41,5%. Обращает внимание редкая встречаемость СЭБ у пациентов с СМ — в 17,3%, значимо отличающаяся от частоты во 2-й группе — в 57,1% ($\chi^2 = 6,7$; $p < 0,05$; $\phi = 0,4$) и в группе контроля — в 44,7% ($\chi^2 = 3,6$; $p = 0,1$; $\phi = 0,28$) случаев.

Постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) в целом диагностирован у 21,3% пациентов. Частота выявления ППДС у пациентов с СМ обнаруживала только тенденцию к снижению в сравнении с оппозиционными группами и составила соответственно 8,7, 28,6 ($\chi^2 = 2,0$; $p > 0,05$; $\phi = 0,28$) и 23,7% ($\chi^2 = 1,3$; $p > 0,05$; $\phi = 0,28$).

Сочетание СЭБ и ППДС предполагало выделение смешанного типа ФД, который в целом был диагностирован у 16,8% пациентов — в 4,3, 21,4 и 21,1% в 1-й, 2-й и группе контроля соответственно без статистических различий ($\chi^2 = 1,99$; $p = 0,15$ и $\chi^2 = 0,07$; $p = 0,7$ соответственно).

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА И МАРФАНОПОДОБНЫХ ФЕНОТИПАХ

При эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены различные проявления моторной дисфункции (табл. 2).

У пациентов с МПФ и СМ выявлена высокая частота встречаемости недостаточности нижнего пищеводного сфинктера — 69,5–66,6%, что существенно выше, чем в группе контроля, — 30,5% ($p < 0,01$). В целом недостаточность нижнего пищеводного сфинктера встречалась несколько выше (43,7%), чем отмечается в литературных данных (36%), основанных на анализе частоты и структуры аномалий ЖКТ более чем у 6000 больных гастроэнтерологического профиля [3]. Следует отметить, что указанные различия могли быть обусловлены достаточно сложной оценкой замыкательной функции розетки кардии при выполнении эзофагоскопии,

Таблица 2

Характеристика эндоскопических изменений со стороны эзофагогастроудоденальной зоны при синдроме Марфана и марфаноподобных состояниях

Эндоскопические изменения ЭГДС	Группа контроля, n = 36 (%)	Группа с СМ, n = 23 (%)	Группа с МПФ, n = 27 (%)	Всего, n = 86 (%)
Катаральный рефлюкс-эзофагит	7 (19,4%)	10* (43,5%)	12* (44,4%)	75 (32,5%)
Эрозивный рефлюкс-эзофагит	3 (8,3%)	3 (13%)	3 (11,1%)	9 (10,4%)
Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера	11 (30,5%)	16* (69,5%)	18* (66,6%)	45 (52,3%)
Эрозивный рефлюкс-гастрит	5 (13,8%)	0 (0%)	2 (7,4%)	7 (8,1%)
Дуоденогастральный рефлюкс	9 (25%)	9 (39,1%)	7 (25,9%)	25 (29%)
Катаральный бульбит, дуоденит	30 (83,3%)	21 (91,3%)	21 (77,7%)	72 (83,7%)
Острые эрозии луковицы ДПК	5 (13,8%)	0 (0%)	3 (11,1%)	8 (9,3%)

Значимые результаты отмечены жирным шрифтом. * $p < 0,05$, достоверность различий с показателями группы контроля; # $p < 0,05$ — достоверность различий между 1-й и 2-й группами. СМ — синдром Марфана, МПФ — марфаноподобный фенотип, ДИ — доверительный интервал, ДПК — двенадцатиперстная кишка

которая может приоткрываться рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсуфляцию воздуха.

Отличительной эндоскопической характеристикой служило значимое нарастание катарального рефлюкс-эзофагита в 1-й и 2-й группах в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Обращает внимание полное отсутствие эндоскопических наблюдений/процессов эрозирования как со стороны слизистой пищевода, так и со стороны

гастроинтестинальной слизистой оболочки у пациентов 1-й группы.

ИНФЕКЦИЯ *H. PYLORI* И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Анализ частоты инфицированности *H. pylori* представлен в таблице 3. При микроскопии гистологических препаратов СОЖ в целом инфекция *H. pylori* выявлялась от 22 до 33% в антральном

Таблица 3

Сравнение распространенности инфекции *H. pylori* при синдроме Марфана и марфаноподобных фенотипах

Группа	Количество случаев	H. pylori (морфологический метод)			
		Кол-во	%	Отношение шансов (95 % ДИ)	χ^2
Антральный отдел желудка					
Контроль	36	12	33,3	1	
СМ	23	5	21,7	0,56 (0,17–1,9)	0,44; $p > 0,05$
МПФ	27	7	25,9	0,7 (0,23–2,1)	0,13; $p > 0,05$
Тело желудка					
Контроль	36	9	25	1	
СМ	23	3	13	0,45 (0,1–1,8)	0,3; $p > 0,05$
МПФ	27	6	22,2	2,8; (0,2–32,6)	0,002 $p > 0,05$
Суммарные интегральные показатели (весь желудок)					
Контроль	36	12	33,3	1	
СМ	23	5	21,7	0,56 (0,17–1,9)	0,44; $p > 0,05$
МПФ	27	7	25,9	0,7 (0,23–2,1)	0,13; $p > 0,05$
СМ — синдром Марфана, МПФ — марфаноподобный фенотип					

СМ — синдром Марфана, МПФ — марфаноподобный фенотип

отделе и до 13–25% в теле желудка, обнаруживая тенденцию к снижению ее выявления как в антральном отделе, так и в теле желудка у пациентов с СМ (21,7 и 13%) в сравнении с контролем (33,3 и 25% соответственно, $\chi^2 = 0,4$, $p < 0,1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота выявления ФД в целом (46%) по результатам исследования незначительно превышала эпидемиологический показатель распространенности ФД в мире [16], что, вероятно, обусловлено молодым контингентом обследованных лиц. Вместе с тем у пациентов с СМ установлены значимые и противоположные отличия в клинических характеристиках ФД. В частности, частота ФД у пациентов с СМ составила 21,7%, что сопоставимо с общепопуляционными показателями, в то время как у пациентов с МПФ — 64,3%, что в 2 раза выше популяционной частоты. В группе пациентов с СМ синдром эпигастральной боли и постпрандиальный дистресс-синдром встречались реже, нежели в группе сравнения и контроля ($p < 0,05$). Результаты оценки эпигастральной боли и чувства жжения на основании 10-балльной шкалы свидетельствовали, что пациенты с СМ оценивали степень выраженности данных симптомов ниже (4,3–5,2 балла), в то время как в группах сравнения и контроля они были сопоставимы (6,4–7,3). Кроме того, исходя из общепризнанных патогенетических механизмов проявления ФД, представленных в таблице 4, симптоматика ФД у пациентов с СМ не вписывается ни в один самостоятельный механизм, сопровождается развитием «неклассического» механизма с гипочувствительностью и проявляется минимальными клиническими проявлениями и жалобами, несмотря на латентно протекающие существенные патологические процессы в слизистой оболочке желудка. В частности, ранее нами был выявлен высокий процент развития таких предраковых состояний, как метапластический тип атрофии (от 8,6 до 26% с отношением шанса 1:10) и атрофии СОЖ в целом (до 39% с ее мультифокальным характером распространения до 8,6%), у лиц молодого возраста ($33 \pm 9,3$ года) с СМ и тенденцией к выявлению указанных состояний у лиц с МПФ.

В группе пациентов с МПФ частота встречаемости как диспепсических жалоб, так и отдельных синдромов диспепсии имела только тенденцию к нарастанию по отношению к контролю ($p < 0,1$; $p > 0,5$).

Отсутствие эндоскопических наблюдений эрозирования (язвообразования) как со стороны слизистой пищевода, так и со стороны гастроинтестинальной слизистой оболочки у пациентов с СМ можно объяснить повышением локальной экспрессии TGF β в слизистой оболочке желудка (основного патогенетического звена при СМ), что наравне с профибротическим стимулированием оказывает на начальных этапах выраженный репаративный эффект [14].

На фоне недостаточности нижнего пищеводного сфинктера вполне логичным является развитие катарального эзофагита, что диктует необходимость дополнительного изучения ГЭРБ у пациентов с ННСТ.

Стоит заметить, что ни в одной из групп сравнения не было выявлено положительной корреляционной связи между наличием ФД и активной инфекцией *H. pylori*, что, однако, не противоречит современным представлениям о патогенезе развития ФД [1].

В то же время в ранее опубликованных нами результатах [5] между степенью обсемененности *H. pylori* и степенью атрофии в группе контроля выявлена слабая корреляционная зависимость (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,32$, $p < 0,05$), в то время как в группе с СМ данная закономерность не установлена ($p > 0,1$). Это может указывать на возможные дополнительные патогенетические механизмы развития атрофического процесса в СОЖ, не связанные непосредственно с инфекцией *H. pylori*, со вторичным «искажением» и развитием только минимальных клинических проявлений ФД.

В свою очередь, минимальные диспепсические жалобы у пациентов с СМ приводят к их низкой обращаемости к врачам общей практики, тогда как в СОЖ у данной группы пациентов отмечаются «драматические» морфологические изменения.

Таблица 4

Патогенетические механизмы в качестве причины проявления симптомов функциональной диспепсии

Патогенетические механизмы					
Симптомы	гиперчувствительность	гиперкинез	гипокинез	кислота	гипочувствительность
Боль в эпигастрии	+	+	–	+	–
Чувство жжения в эпигастрии	+	–	–	+	–
Чувство раннего насыщения	+	+	+	–	–
Ощущение переполнения	+	+	+	–	–

Результаты исследования настоятельно диктуют проведение проспективных научных и клинических наблюдений пациентов с ассоциированными ННСТ и указывают на абсолютную необходимость эндоскопического и морфологического скрининга вне зависимости от наличия жалоб диспепсического характера.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СМ установлены отличные от контроля и группы сравнения клинические характеристики ФД, проявляющиеся в виде резко сниженного порога болевой чувствительности (частоты синдрома эпигастральной боли) в 2 раза ($p < 0,05$), тенденции к снижению дисмоторных нарушений (частоты встречаемости ППДС) в 2–3 раза ($p = 0,1$), а также в целом более редкой встречаемости функциональной диспепсии (21,7 vs 47,3%; $p < 0,05$).
2. Спектр диспепсических симптомов ФД у пациентов с СМ отличался стертой и минимальными клиническими проявлениями без корреляционной связи с инфицированностью *H. pylori* и с имеющейся у данной группы пациентов высокой частотой предраковых состояний в СОЖ.
3. Частыми эндоскопическими проявлениями при ассоциированных ННСТ явились нарушения эзофагогастродуоденальной моторики и катаральный эзофагит ($p < 0,05$) одновременно с абсолютным отсутствием эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной слизистой оболочки ($p < 0,05$).
4. Результаты исследования настоятельно указывают на абсолютную необходимость эндоскопического и морфологического скрининга вне зависимости от наличия гастроинтестинальных жалоб у пациентов с ассоциированными ННСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГГК. — 2012. — № 3. — С. 80–92. [Ivashkin VT, Sheptulin AA. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu funktsional'noy dispepsii. *RZhGGK*. 2012;(3):80-92. (In Russ).]
2. Коржов И.С. Особенности заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис.... канд. мед. наук — Тюмень: ИС Коржов, 2007. [Korzhov IS. Osobennosti zabolevaniy verkhnego otdela pishchevaritel'nogo trakta u detey s displaziey soedinitel'noy tkani. [dissertation]. Tyumen': IS Korzhov; 2007. (In Russ).]
3. Макарова Т.А. Фенотипические маркеры и особенности психовегетативного статуса у взрослых с первичными аномалиями желудочно-кишечного тракта: автореф. дис.... — Новосибирск: ТА Макарова, 2000. [Makarova TA. Fenotipicheskie markery i osobennosti psikhovegetativnogo statusa u vzroslykh s pervichnymi anomaliami zheludochno-kishechnogo trakta. [dissertation] Novosibirsk: TA Makarova; 2000. (In Russ).]
4. Рудой А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. [Rudoy AS. Zabolevaniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u lits molodogo vozrasta, assotsiirovannye s nasledstvennymi narusheniyami soedinitel'noy tkani (osobennosti klinicheskoy kartiny, etiologii, patomorfogeneza i prognoza klinicheskogo techeniya). [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ).]
5. Рудой А.С., Урываев А.М., Полянская В.В. Хронический гастрит при синдроме Марфана // Военная медицина. — 2015. — № 2. — С. 41–44. [Rudoy AS, Chronic gastritis with Marfan's syndrome. *Voennaya meditsina*. 2015;2:41-44. (In Russ).]
6. Рудой А.С., Урываев А.М. Роль ТФРβ-индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита при синдроме Марфана и марфаноподобных состояниях. Сб. науч. работ / под ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулаги. Новые исследования молодых ученых. — Минск: БГМУ, 2015. — С. 176–181. [Rudoy AS, Uryaev AM. Rol' TFRβ-induksii i gastrointesti-nal'nykh miofibroblastov v patomorfogeneze khronicheskogo gastrita pri sindrome Marfana i marfanopodobnykh sostoyaniyakh. Sb. nauch. Rabot. Ed by A.V. Sikorskogo, O.K. Kulagi. Novye issledovaniya molodykh uchenykh. Minsk; BGMU; 2015. P. 176-181. (In Russ).]
7. Beighton P, Paepe AD, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J of Medical Genetics. Am J Med Genet*. 1998;77(1):31-7. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and Grading of Gastritis. *The Am J of Surgical Pathology*. 1996;20(10):1161-81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001.
9. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-90. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.

10. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J of Medical Genetics*. 2010;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
11. Malfertheiner PF, et al. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*. Отчет согласительной конференции Маастрихт IV. Флоренция // Вест. практического врача. — 2012. — Спецвыпуск 1. — С.6–22. [Malfertheiner PF, et al., Diagnostika i lechenie infektsii *Helicobacter pylori*. Otchet soglasitel'noy konferentsii Maastrikht IV. Florentsiya. Vest. prakticheskogo vracha. 2012;1(Special issue):6-22. (In Russ).]
12. McCormack M, Briggs J, Hakim A, et al. Joint laxity and the benign joint hypermobility syndrome in student and professional ballet dancers. *The J of Rheumatology*. 2004;31(1):173-178.
13. Rugge M, Correa P, Mario FD, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Digestive and Liver Disease*. 2008;40(8):650-8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.
14. Shih SC. Expression patterns of transforming growth factor-beta and its receptors in gastric mucosa of patients with refractory gastric ulcer. *WJG*. 2005;11(1):136. doi: 10.3748/wjg.v11.i1.136.
15. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
16. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466-79. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.059.

◆ Информация об авторах

Андрей Семенович Рудой — д-р мед. наук, кафедра военно-полевой терапии. УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: andrewrudoj@gmail.com.

Алексей Михайлович Урываев — ассистент, кафедра военно-полевой терапии. УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: alexeyuryaev@gmail.com.

◆ Information about the authors

Andrey S. Rudoy — MD, PhD, Dr Med Sci. Department of Military Field Therapy. Educational Institution "Belarusian State Medical University". E-mail: andrewrudoj@gmail.com.

Uryaev Alexey Michailovich — Assistant Professor. Department of Military Field Therapy. Educational Institution "Belarusian State Medical University". E-mail: alexeyuryaev@gmail.com.

МЕТАФИЛАКТИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В СМАРТФОНЕ, ИЛИ mHEALTH ПО-РУССКИ

© Н.К. Гаджиев¹, С.С. Бровкин¹, В.Е. Григорьев¹, В.В. Дмитриев¹, В.А. Малхасян², Д.Д. Шкарупа³, А.В. Писарев³, Д.В. Мазуренко⁴, В.М. Обидняк⁵, С.В. Попов⁵, Н.С. Тагиров⁶, В.Д. Король¹, С.Б. Петров¹

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия;

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Европейский медицинский центр ЕМС, Урологическая клиника, Москва, Россия;

⁵ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию: 20.06.2016

Принята к печати: 10.08.2016

Цель: разработать приложение для пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) для улучшения приверженности к профилактическим рекомендациям и возможного снижения риска рецидива МКБ. **Материалы и методы.** Тремя рабочими группами врачей-урологов из трех различных клиник Санкт-Петербурга проведен тщательный анализ существующих приложений медицинского назначения для профилактики МКБ. Для отбора релевантной информации для приложения использовались данные ведущих урологических ассоциаций в отношении профилактики МКБ. Непосредственная разработка осуществлялась группой профессиональных программистов. Методом группового сплошного заочного анкетирования с использованием специального опросника по принципу шкалы Ликерта проведен опрос врачей-урологов на предмет полезности приложения. **Результаты.** Результатом совместной годовой работы группы урологов и программистов стало первое отечественное приложение для профилактики мочекаменной болезни под названием «Мочекаменная болезнь. Помощник пациента». Из 102 опрошенных респондентов ответы были распределены следующим образом: 96 % урологов посчитали данное приложение очень полезным, 3 % полезным и только 1 % слабополезным. **Заключение.** Приложение для смартфонов «Мочекаменная болезнь. Помощник пациента» является первым медицинским приложением на русском языке для пациентов с МКБ. За счет наличия инструментов поддержания комплаентности, а также обилия справочной информации приложение может быть использовано для снижения риска рецидива МКБ.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; профилактика; мобильная медицина; диета; мобильное приложение; смартфон.

METAPHYLAXIS OF STONE DISEASE IN SMARTPHONE OR RUSSIAN mHEALTH

© N.K. Gadjeiev¹, S.S. Brovkin¹, V.E. Grigorev¹, V.V. Dmitriev¹, V.A. Malhasyan², D.D. Skarupa³, A.V. Pisarev³, D.V. Mazurenko⁴, V.M. Obidnyak⁵, S.V. Popov⁵, N.S. Tagirov⁶, V.D. Korol¹, S.B. Petrov¹

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg;

² Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov, Russia;

³ St Petersburg Multiprofile Center of Ministry of Health of Russian Federation, Russia;

⁴ European Medical Center, Urological Clinic, Moscow, Russia;

⁵ St Petersburg Clinical Hospital named after St. Luka, Russia;

⁶ St Petersburg St. Elisabeth City Hospital, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2016;7(3):84-91

Received: 20.06.2016

Accepted: 10.08.2016

Goal: to develop mobile application for patients with kidney stone for compliance maintenance and possible reduction of recurrence rate. **Material and methods.** Existing mobile applications for urolithiasis were meticulously reviewed by three

groups of doctors each from different urological facilities from Saint Petersburg, Russia. Information used in our mobile application was from main urolithiasis guidelines of different urological associations. Direct application development was done by professional programmers. After application release urologist from all over the Russia were questioned about the usefulness of this product. **Results.** As a result of combined work application "Urolithiasis: patient assistant" was produced. Among 102 respondents 96 % evaluated this application as very useful, 3 % as useful and only 1 % considered it as a weak tool. **Conclusion.** Application "Urolithiasis: patient assistant" being first and single in Russian language consists of tools for compliance maintenance and plenty of other useful information regarding recurrence risk reduction and thus may be used in patients with kidney stones.

Keywords: stone disease; prophylaxis; mobile medicine; diet, mobile application; smartphone.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время технологические достижения вошли во все сферы нашей жизнедеятельности [1], и неудивительно, что и современная медицина претерпела ряд значимых и в то же время позитивных изменений. Mobile health (mHealth), или «Мобильное здоровье», являясь новым элементом Electronic health (eHealth), означает обеспечение медицинской помощью посредством средств коммуникации [2], а именно с использованием приложений на базе смартфонов и планшетов. Говоря о смартфоне, то есть о телефоне с операционной системой и возможностью загружать приложения, то, по приблизительным расчетам, на 2015 г. насчитывалось порядка 500 млн владельцев данных устройств по всему миру [3]. На сегодняшний день существуют два основных магазина приложений: Apple «App Store» и Google «Play Market». В 2010 г. приложений из разряда eHealth насчитывалось порядка 7000 [4], тогда как на 2016 г. в совокупности обе эти платформы предлагают более 160 000 приложений медицинского назначения, и эта цифра будет неуклонно расти — направление mHealth объявлено обеими компаниями приоритетным направлением [5, 6].

Сегодня приложения медицинского назначения используются в таких областях, как ортопедическая, пластическая хирургия, нейрохирургия, стоматология, инфекционные болезни и, конечно же, урология. Одной из наиболее актуальных проблем урологии является мочекаменная болезнь (МКБ) за счет высокой распространенности — до 20 % [7, 8], а также высокого риска рецидивов, которые могут достигать порядка 50 % в течение 5 лет и 90 % в течение 10 лет [9]. В 2015 г. анализ существующих приложений показал, что 44 были посвящены МКБ, из них 28 пришлось на Play Market и 14 на App Store, при этом, к сожалению, ни одного приложения по МКБ на русском языке не было. По данным исследований, до 60 % населения развитых стран владеют смартфонами [10], при этом русскоговорящее население Содружества Независимых Государств (СНГ), по последним

данным, составляет 282 млн человек. Если исходить из распространенности МКБ и из предположения, что хотя бы 20 % из 282 млн человек, проживающих в СНГ, владеют смартфонами, то около 5 млн человек могли бы пользоваться подобным приложением.

Мы задались целью создать приложение со следующими возможностями: персонализированный расчет риска рецидива МКБ; таймер питья воды и возможность регистрировать количество выпитого; получение справочной информации по следующим веществам — кальций, оксалат, пурин, белок, цитрат; обратная связь, связь со своим лечащим врачом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск подходящих под вышеуказанные требования медицинских приложений, доступных для скачивания, осуществлялся тремя рабочими группами врачей-урологов из трех различных клиник Санкт-Петербурга. Поиск проводился в англо- и русскоязычных версиях App Store (Apple, Inc.), Google Play (Android market, Google, Inc.) по ключевым словам и их комбинациям: «мочекаменная болезнь» (urolithiasis), «урология» (urology), «профилактика» (prophylaxis/metaphylaxis), «вода» (water), «потребление воды» (water intake), «оксалат» (oxalate), «кальций» (calcium), «цитрат» (citrate), «белок» (protein), «пурины» (purine), «диета» (diet). После поиска и анализа существующих медицинских приложений были определены наиболее подходящие дизайн и структура собственного приложения. В последующем проводился поиск и отбор релевантной информации для будущего мобильного приложения, с этой целью использовались следующие источники: Научная электронная библиотека (www.elibrary.ru), Pubmed (www.pubmed.org), Google Scholar (scholar.google.ru), U.S. Food and Drug Administration (www.fda.gov), The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (www.niddk.nih.gov), а также основные руководства: Российские клинические рекомендации по урологии [11], Европей-

ские руководства по мочекаменной болезни [12] и Американские рекомендации по нехирургическому лечению мочекаменной болезни [13]. Для реализации всех задуманных идей в приложении было составлено техническое задание группе программистов (<http://verumlabs.com>). После длительного процесса правки приложение «Мочекаменная болезнь. Помощник пациента» стало доступным для бесплатного пользования. Мы также провели опрос врачей-урологов с целью узнать, насколько полезным они находят данное приложение для их пациентов, методом группового сплошного заочного анкетирования с использованием специального опросника по принципу шкалы Ликерта [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результатом совместной годовой работы группы урологов и программистов стало первое отечественное приложение для профилактики мочекаменной болезни под названием «Мочекаменная болезнь. Помощник пациента» (с 7 мая 2016 г. доступно для бесплатного скачивания в русскоязычных версиях App Store (Apple, Inc.) и Google Play (Android market, Google, Inc.)).

Описание мобильного приложения

В структуре приложения имеются следующие разделы: 1) «Пройти тест» (персонализированный расчет риска рецидива и получение соответствующих рекомендаций по ROCKS-номограмме), 2) «Вода» (с возможностью напоминания о питье воды с автоматической регистрацией количества вы-

питого в журнал), 3) «Еда» (справочная информация по содержанию в основных продуктах питания таких веществ, как кальций, оксалаты, пурины, белок, цитрат, а также по содержанию калорий), 4) «Мой врач» (в будущем эта опция позволит в режиме онлайн связываться со своим лечащим врачом), а также 5) «Обратная связь» (если пациент не нашел необходимый продукт либо имеет вопрос — этот раздел для него). Разделы представлены на рисунке 1.

В начале работы с приложением пациенту будет предложено пройти тест (рис. 2 и 3), по результатам которого будет выполнен графический расчет индивидуального риска рецидива повторного формирования камней в процентном выражении — ROCKS-номограмма [15], подобраны индивидуальные рекомендации по диете [13], включая подсчет калорий по формуле WHO [16].

Оптимизация диеты в соответствии с типом МКБ и учет потребляемых пациентом продуктов возможны в разделе «Еда» (рис. 4, а). По каждому продукту в данном разделе доступна информация о содержании оксалатов, кальция, пуринов, цитратов, белков и калориях. Выбранные продукты добавляются в корзину, где можно получить суммарную информацию о потребляемой еде (рис. 4, б). В этом разделе также доступна статистика о том, какое количество калорий, кальция, белка, оксалатов, пуринов и цитрата употребил пациент за сутки, неделю, месяцы (рис. 4, в).

Раздел «Вода» позволяет сформировать свой питьевой режим путем регулирования объема жидкости, количества напоминаний «выпить», ведя учет

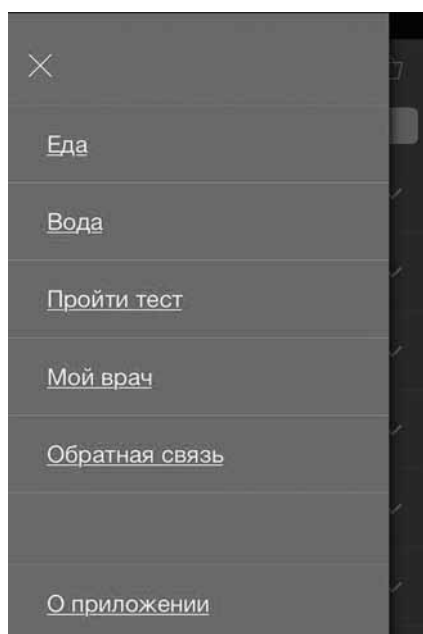


Рис. 1. Разделы приложения

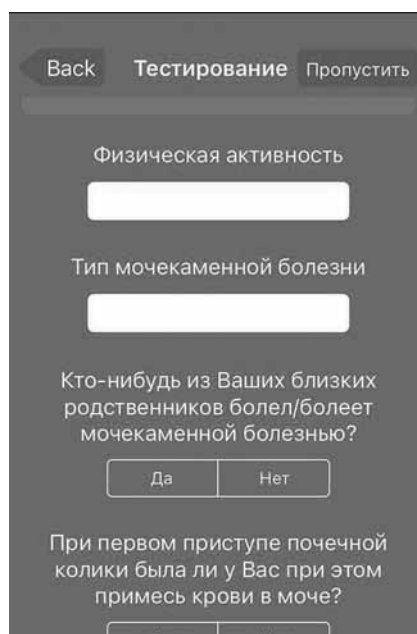


Рис. 2. Раздел тестирования

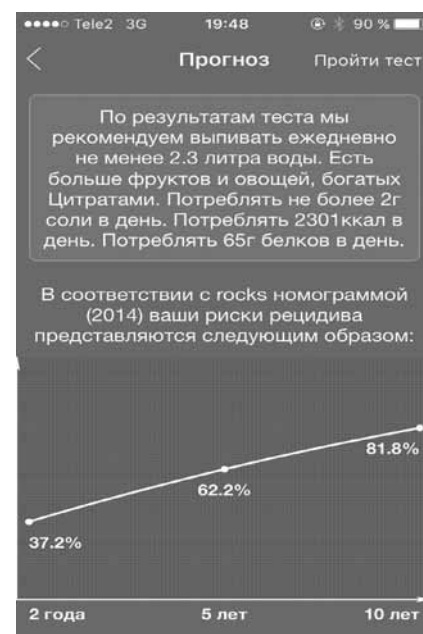


Рис. 3. Рекомендации и прогноз

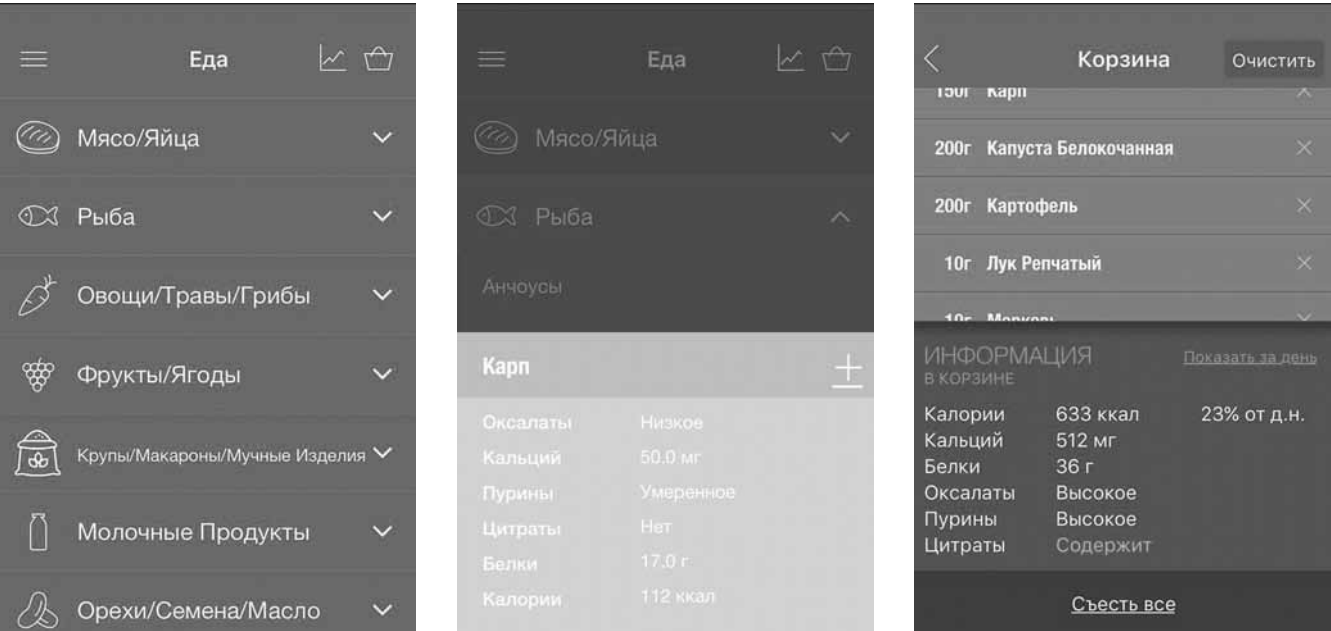


Рис. 4. Рекомендации и прогноз. а – раздел «Еда»; б – раздел «Корзина»; в – раздел «Статистика»

и статистику выпитой жидкости за сутки, недели, месяцы (рис. 5).

Пациент самостоятельно может внести информацию о своем лечащем враче (урологе, может быть, терапевте) в разделе «Мой врач». Все данные о врачах проверяются и заносятся с их согласия. При последующем обновлении версии приложения пациент сможет задать вопрос своему лечащему врачу непосредственно в режиме онлайн (рис. 6, а).

В разделе «Обратная связь» каждый сможет оставить свои пожелания, например о внесении нового продукта или замечания по работе с программой (рис. 6, б).

Уже готовое приложение мы предложили скачать и протестировать 102 респондентам врачам-урологам. Затем провели опрос о полезности данного приложения, в котором 96% урологов посчитали данное приложение очень полезным, 3% полезным

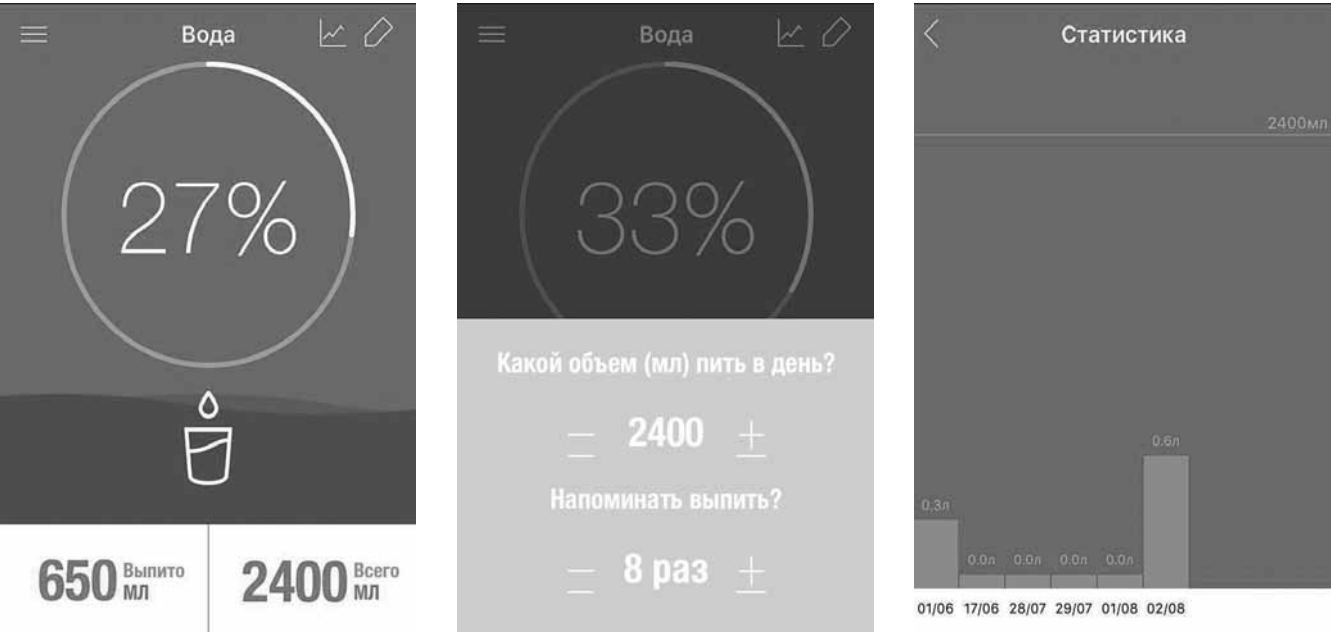


Рис. 5. Раздел «Вода»

Мой врач

отправьте нам контактные данные
вашего врача, чтобы мы связались с
ним.

ФИО врача

Медицинское учреждение

E-mail

Телефон

а

Написать нам

Если у Вас есть какие-либо
предложения или замечания по
работе приложения – напишите
нам, и мы обязательно ответим.

Имя

E-mail

или телефон

Сообщение

б

Рис. 6. а – раздел «Мой врач»; б – раздел «Обратная связь»

и только 1 % слабополезным (рис. 7). Урологов, посчитавших приложение не полезным, в числе респондентов не оказалось. Также респонденты особо отметили, что данное приложение необходимо абсолютному большинству из их прооперированных пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

МКБ, являясь наиболее частой урологической патологией, сопряжена со значительными экономическими потерями. Так, например, в США ежегодные затраты, связанные с МКБ, составляют примерно 2,1 млрд долларов (без учета потерь на зарплату и производительности труда) [17]. Учитывая высокий риск рецидива МКБ, для эффективной борьбы с этой болезнью недостаточно лишь удалить камень. Одним из ключевых моментов снижения риска повторного формирования камней является приверженность пациентов рекомендациям лече-

щего врача, или так называемая комплаентность [4]. Большинство пациентов попросту забывают о рекомендациях доктора, например, о том, что нужно равномерно потреблять 2,5–3 литра жидкости в течение суток [12]. Ведь только одно следование рекомендации адекватного потребления жидкости в состоянии снизить частоту камнеобразования до 60 % [18]. Так, по данным Lotan et al., приверженность 100 % пациентов одной рекомендации по питью могла бы сэкономить до 50 млн евро и предотвратить появление 11 572 новых камней [19]. По данным McCauley, наиболее важным фактором, влияющим на приверженность пациентов к питью воды, являются забывчивость — через какое-то время пациенты просто перестают вспоминать о необходимости выпить воду [20], что, собственно, мы и постарались учесть в нашем приложении в разделе «Вода». Манипуляции с водой не единственный способ снизить риск рецидива. По данным Borghi et al., диета с ограни-



Рис. 7. Распределение мнений о приложении врачей-урологов

чением животного белка, соли и нормальным потреблением кальция сама по себе может сократить риск рецидива МКБ до 50% [21].

Данные по содержанию оксалатов, кальция, цитрата, белка, пуринов, а также расчет калорий можно получить в нашем приложении в разделе «Еда». Добавление медикаментов к рекомендациям, связанным с диетой, в состоянии снизить риск возникновения рецидива еще на 20–25% [22]. К сожалению, при этом комплаентность среди пациентов снижается до 36% [23]. Проблема низкой комплаентности присуща не только пациентам с МКБ. Так, по сообщениям, от 25 до 40% пациентов с различными хроническими заболеваниями не следуют рекомендациям, что в США приводит к колоссальным затратам — до 249 млрд долларов в год [24]. Поддержание адекватного комплаенса напрямую зависит от уровня и характера коммуникации пациента с лечащим врачом, но ни для кого не секрет — такая возможность существует далеко не всегда. С этой целью создано еще два раздела в нашем приложении: «Обратная связь» и «Мой врач», откуда пациент может запросить новый продукт либо связаться в режиме онлайн со своим лечащим врачом.

Данные опроса врачей-урологов показывают, что мобильное приложение «Мочекаменная болезнь. Помощник пациента» может быть полезным для планирования и реализации мер противорецидивной терапии у пациентов с МКБ. Мы осознаем, что результаты анкетирования не являются мерой доказательности, и планируем провести в будущем сравнительное исследование эффективности приложения на отдаление рецидива МКБ, но, учитывая, что подобные проекты в других дисциплинах уже реализованы и вполне эффективны [25–28], хотелось, чтобы наши пациенты не теряли времени и начали помогать себе уже сегодня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложение для смартфонов «Мочекаменная болезнь. Помощник пациента» является первым медицинским приложением на русском языке для пациентов с МКБ. Вследствие того что это приложение сочетает в себе основные инструменты поддержания комплаентности, а также основывается на информации высокого доказательного характера, оно может быть рекомендовано к использованию пациентами с МКБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adam A, Spencer K, Sivsankar P, et al. Smartphone, Smart Surgeon, what about a “Smart Logbook”? *S Afr J Surg*. 2016;54.
2. Torgan C. The mHealth Summit: Local & Global Converge — Kinetics. 2009. <http://caroltorgan.com/mhealth-summit/>.
3. Stevens DJ, McKenzie K, Cui HW, et al. Smartphone apps for urolithiasis. *Urolithiasis*. 2015;43:13-9. doi: 10.1007/s00240-014-0738-0.
4. Kailas A, Chong C-C, Watanabe F. From mobile phones to personal wellness dashboards. *IEEE Pulse*. n. d.;1:57-63. doi:10.1109/MPUL.2010.937244.
5. HealthKit: Develop Health and Fitness Apps That Work Together. Cupertino, CA Apple. 2016. <https://developer.apple.com/healthkit/>.
6. Google Fit: the Google Fit SDK. 2016. <https://developers.google.com/fit/>.
7. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int*. 2012;109:1082-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x.
8. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur Urol Suppl*. 2010;9:802-6. doi: 10.1016/j.eursup.2010.11.006.
9. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol*. n. d.;31:29-33.
10. Aaron Smith. Smartphone Ownership 2013. *Pew Res Cent Reports*. 2013. <http://www.pewinternet.org/2013/06/05/smartphone-ownership-2013/>.
11. Grigoryev N, Semenyakin I, Malhasyan V, Gadzhiev N, Rudenko V. Urolithiasis. *Urology*. 2016;2:37-70.
12. Turk C, Petrik A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. *Eur Assoc Urol*. 2015;69:475-82. doi: 10.1159/000049803.
13. Curhan G, Denu-ciocca CJ, Matlaga BR, et al. American Urological Association (AUA) Guideline Medical management of kidney stones: American Urological Association Medical Management of Kidney Stones. *AUA Clin Guidel*. 2014:1-26.
14. Jamieson S. Likert scales: how to (ab)use them. *Med Educ*. 2004;38:1217-8. doi: 10.1111/j.1365-2929.2004.02012.x.
15. Rule AD, Lieske JC, Li X, et al. The ROKS Nomogram for Predicting a Second Symptomatic Stone Episode. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2878-86. doi: 10.1681/ASN.2013091011.
16. George A Bray, F Xavier Pi-Sunyer, Timothy O Lipman. Obesity in adults: Dietary therapy. Uptodate 2016. <http://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-dietary-therapy/contributors?utdPopup=true>.
17. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol*. 2005;173:848-57.
18. Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary Volume, Water and Recurrences in Idiopathic Calcium Nephrolithiasis: A 5-year Randomized Prospective Study. *J Urol*. 1996;155:839-43. doi: 10.1016/S0022-5347(01)66321-3.

19. Lotan Y, Buendia Jiménez I, Lenoir-Wijnkoop I, et al. Increased Water Intake as a Prevention Strategy for Recurrent Urolithiasis: Major Impact of Compliance on Cost-Effectiveness. *J Urol.* 2013;189:935-9. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.254.
20. McCauley LR, Dyer AJ, Stern K, et al. Factors Influencing Fluid Intake Behavior Among Kidney Stone Formers. *J Urol.* 2012;187:1282-6. doi: 10.1016/j.juro.2011.11.111.
21. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002;346:77-84. doi: 10.1056/NEJMoa010369.
22. Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 1997;158:2069-73. doi: 10.1016/S0022-5347(01)68155-2.
23. van Drongelen J, Kiemeny LAL, Debruyne FM, de la Rosette JMC. Impact of urometabolic evaluation on prevention of urolithiasis: a retrospective study. *Urology.* 1998; 52:384-91. doi: 10.1016/S0090-4295(98)00201-5.
24. Beni JB. Technology and the healthcare system: implications for patient adherence. *Int J Electron Healthc.* 2011;6:117-37. doi: 10.1504/IJEH.2011.044345.
25. Rath RK, Kalantri A, Kalantri SP, Rath V. Symptom-based smartphone app for detecting acute coronary syndrome: a diagnostic accuracy study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:632. doi: 10.1016/S0735-1097(16)30633-7.
26. Thompson-Felty C, Johnston CS. Adherence to Diet Applications Using a Smartphone Was Associated With Weight Loss in Healthy Overweight Adults Irrespective of the Application. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;1932296816656209. doi: 10.1177/1932296816656209.
27. Zeng EY, Heffner JL, Copeland WK, et al. Get with the program: Adherence to a smartphone app for smoking cessation. 2016;63. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.07.007.
28. Prakasam G, Rees C, Lyden M, Parkin CG. Use of a Novel Smartphone-Based Diabetes Management System Improved Feelings of Confidence and Safety and Reduced Hypoglycemia Fear Among Parents/Caregivers of Children/Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2016. doi: 10.1177/1932296816650901.

◆ Информация об авторах

Нариман Казиханович Гаджиев — канд. мед. наук, врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Сергей Сергеевич Бровкин — врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: brovkin@hotmail.ru.

Владислав Евгеньевич Григорьев — врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: vladislav.grigorev@outlook.com.

Владимир Валерьевич Дмитриев — врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: vmeda2012@gmail.com.

◆ Information about the authors

Nariman K. Gadzhiev — urologist, MD, PhD. Department of Urology. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Sergei S. Brovkin — urologist, MD. Department of Urology. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters. E-mail: brovkin@hotmail.ru.

Vladislav E. Grigoryev — urologist, MD, PhD. Department of Urology. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters. E-mail: vladislav.grigorev@outlook.com.

Vladimir V. Dmitriev — urologist, MD. Department of Urology. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters. E-mail: vmeda2012@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Виген Андреевич Малхасян — канд. мед. наук, ассистент, кафедра урологии. ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com.

Дмитрий Дмитриевич Шкарупа — д-р мед. наук, ассистент, кафедра урологии. Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова. E-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru.

Алексей Вячеславович Писарев — врач-уролог, кафедра урологии. ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России. E-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com.

Денис Александрович Мазуренко — канд. мед. наук, заместитель руководителя. Европейский медицинский центр ЕМС, Урологическая клиника. E-mail: d.a.mazurenko@gmail.com.

Владимир Михайлович Обидняк — врач-уролог, отделение урологии. СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». E-mail: v.obidnyak@gmail.com.

Сергей Валерьевич Попов — д-р мед. наук, главный врач. СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». E-mail: doc.popov@gmail.com.

Наир Сабирович Тагиров — канд. мед. наук, врач-уролог. СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы». E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

Валерий Дмитриевич Король — канд. мед. наук, врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: korol@mchs-uro.ru.

Сергей Борисович Петров — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением урологии клиники МЧС № 2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. E-mail: petrov-uro@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Vigen A. Malkhasyan — urologist, MD, PhD. Department of Urology. Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com.

Dmitriy D. Shkarupa — urologist, MD, PhD, Dr.Med.Sci., Assist. Prof. Department of Urology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru.

Aleksei V. Pisarev — urologist, MD. Department of Urology. St Petersburg Multiprofile Center of Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com.

Denis A. Mazurenko — urologist, MD, PhD. St Petersburg Multiprofile Center of Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: d.a.mazurenko@gmail.com.

Vladimir M. Obidnyak — urologist, MD. Department of Urology. St Petersburg Clinical Hospital named after St Luka. E-mail: v.obidnyak@gmail.com.

Sergei V. Popov — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head Doctor. St Petersburg Clinical Hospital named after St Luka. E-mail: doc.popov@gmail.com.

Nair S. Tagirov — urologist, MD, PhD. St. Petersburg St Elisabeth City Hospital. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

Valeriy D. Korol — urologist, MD, PhD. Department of Urology. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters. E-mail: korol@mchs-uro.ru.

Sergey B. Petrov — urologist, MD, Dr.Med.Sci, Professor. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters. E-mail: petrov-uro@yandex.ru.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ АДЕНОМИОЗА

© А.Ф. Арутюнян¹, С.Н. Гайдуков¹, В.Н. Кустаров²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФБГУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 22.06.2016

Принята к печати: 09.09.2016

Целью нашего исследования являлось проведение оценки эффективности применения препаратов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат в комплексе натуротерапевтическими методами (ТЭС-терапии и гирудотерапии) в зависимости от морфологической степени аденомиоза. Обследовано 205 женщин с диффузным аденомиозом. На основании данных обследований из 205 обследованных женщин у 67 верифицировали аденомиоз I степени (1-я группа), у 79 – аденомиоз II степени (2-я группа), а у 59 – аденомиоз III степени (3-я группа).

Результаты доплерографии показали, что у больных с аденомиозом I степени наблюдался низкорезистентный маточный кровоток. Улучшение клинической симптоматики заболевания, повышение численных значений ИР в маточных артериях при аденомиозе I степени свидетельствует о патогенетическом воздействии предложенной терапии. В то же время у пациенток с аденомиозом II–III степени наблюдался высокорезистентный кровоток, указывающий на ухудшение кровотока в сосудистом бассейне матки, что подтверждается некоторыми показателями гемостаза. Таким образом, проведенные исследования позволили получить достоверные доказательства патогенетически опосредованных связей между особенностями кровообращения матки, процессами неоангиогенеза, пролиферации в миометрии и степени распространения заболевания, что позволит выбрать адекватные методы консервативного лечения. Использование препаратов индинола и эпигаллата, влияющих на основные патогенетические механизмы развития аденомиоза, открывает новое направление в терапии данного заболевания, а натуротерапевтические методы – новые возможности в комплексной терапии аденомиоза.

Ключевые слова: аденомиоз; индинол; эпигалат; ТЭС-терапия; гирудотерапия.

CONTEMPORARY ASPECTS OF PATHOGENETICALLY SUBSTANTIATED THERAPY OF ADENOMYOSIS

© A.F. Arutyunyan¹, S.N. Gaydukov¹, V.N. Kustarov²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2016;7(3):92-97

Received: 22.06.2016

Accepted: 09.09.2016

The purpose of our study was to assess the effectiveness of the use of drugs containing indole-3-carbinol and epigallocatechin-3 gallate in combination with effective natural methods (TES-therapy and hirudotherapy) depending on the degree of morphological adenomyosis. The study involved 205 women with diffuse adenomyosis. Based on survey data from 205 women surveyed in 67 verified adenomyosis first degree (Group 1), 79 – second degree adenomyosis (group 2), and 59 – third degree adenomyosis (group 3). Doppler results showed that in patients with adenomyosis first degree nizkorezistentny uterine blood flow was observed. Improvement of clinical symptoms of the disease, increasing the numerical values of R & D in the uterine arteries at the first degree adenomyosis indicates pathogenic effects of the proposed treatment. At the same time in patients with adenomyosis II-III degree was observed with highly bloodstream, indicating the deterioration of blood flow in the uterine vascular basin, as evidenced by some of hemostasis. Thus, studies have provided credible evidence pathogenesis mediated relations between the characteristics of the circulation of the uterus, the processes of neoangiogenesis, proliferation in the myometrium and the extent of spread of the disease, which will choose the appropriate methods of conservative treatment. Using drugs and Indinol epigallat affecting the basic pathogenetic mechanisms of adenomyosis, opens a new direction in the treatment of this disease, and effective natural methods – new opportunities in the treatment of adenomyosis.

Keywords: adenomyosis; Indinol; epigallat; TES therapy; hirudotherapy.

В структуре генитального эндометриоза аденомиоз является наиболее часто встречающейся формой, которая отмечается в 12–50 % наблюдений [1, 7]. Лечение аденомиоза представляет собой одну из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии. В связи с этим поиск новых методов или алгоритмов консервативного лечения аденомиоза представляется весьма актуальным. В настоящее время доказана роль других, ранее неизвестных факторов в развитии аденомиоза, а именно: нарушения процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза, стромообразования [4, 10]. В литературе описаны вещества, обладающие антипролиферативным, антиангиогенным и проапоптотическим действием, в частности индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат. Индол-3-карбинол обладает мощной противоопухолевой активностью, патогенетически воздействуя на основные звенья развития гиперпластических процессов в организме. Эпигаллокатехин-3-галлат — один из представителей катехинов — обладает сильнейшей антиоксидантной активностью, сопоставимой с селеном, а также противовоспалительным, антипролиферативным и антиангиогенным действием. Влияние этих препаратов изучено на различных патологических моделях в исследованиях ученых разных стран [9, 10]. Однако пока недостаточно научных исследований, оценивающих эффективность данных препаратов при аденомиозе. Известно, что при эндометриозе концентрация β -эндорфина в периферических мононуклеарах в лютеиновую фазу достоверно снижена. Наиболее важный клинический симптом эндометриоза — болевой синдром — также свидетельствует о снижении концентрации β -эндорфина в мозге и плазме крови. ТЭС-терапия за счет повышения концентрации β -эндорфина эффективно купирует синдром тазовых болей. Кроме этого транскраниальная электростимуляция головного мозга приводит к нормализации психосоматического статуса, оказывая временное стресс-лимитирующее действие, устраняя симптомы депрессии, нервного напряжения, повышая нервно-психическую устойчивость [5]. В связи с этим **целью нашего исследования** явилась оценка эффективности применения препаратов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат в комплексе с натуротерапевтическими методами (ТЭС-терапии и гирудотерапии) в зависимости от морфологической степени аденомиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 205 женщин с диффузным аденомиозом. Пациенткам было проведено клинко-лабораторное, эхографическое, доплерометрическое,

гистероскопическое обследование с пункционной биопсией миометрия. На основании данных обследований из 205 обследованных женщин у 67 верифицировали аденомиоз I степени (1-я группа), у 79 — аденомиоз II степени (2-я группа), а у 59 — аденомиоз III степени (3-я группа). У 67 пациенток первой группы, у которых основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных, альгодисменорея и диспареуния, назначили ТЭС-терапию (транскраниальная электростимуляция), 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев и в конце лечения еще 1 курс ТЭС-терапии. Курс ТЭС-терапии состоял из 10 ежедневных процедур по 30 минут и начинался во 2-й фазе менструального цикла перед обычным усилением болевого синдрома (на 20–23-й день цикла) и захватывал 3–5 дней начала следующего цикла. Использовался аппарат ТРАНСАИР-01, генерирующий биполярные импульсы с частотой 77,5 Гц. Сила тока подбиралась индивидуально и составляла от 1,4 до 2,4 Ма. Во второй группе у 79 больных аденомиозом II степени основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных и болевой синдром. Пациенткам с аденомиозом II степени (2-я группа) назначили гирудотерапию, 1 курс, ТЭС-терапию, 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев и в конце лечения еще 1 курс ТЭС-терапии и 1 курс гирудотерапии. Лечение медицинскими пиявками (гирудотерапия) проводилось в условиях дневного стационара. Постановка пиявок осуществлялась в гинекологическом кресле эндовагинально, в верхней трети влагалища, преимущественно в проекции боковых сводов. На один сеанс ставилось от 2 до 4 пиявок. Длительность процедуры составила в среднем 30–40 минут. Проводили от 5 до 7 сеансов. У 32 (54,2 %) пациенток с аденомиозом III степени (3-я группа) основным симптомом был выраженный болевой синдром. Лечение данных пациенток было таким же, как и у больных аденомиозом II степени (2-я группа). А у 27 (45,8 %) пациенток третьей группы основным симптомом была гиперполименорея. Данная группа больных получала агонисты гонадотропин-релизинг-гормона (бусерелин-депо по 3,75 мг/мес. внутримышечно в течение 3 месяцев). Затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев. В лечении больных с аденомиозом использовали индинол (индол-3-карбинол, капсулы по 300 мг) и эпигаллат (эпигаллокатехин-3-галлат, капсулы по 500 мг).

Эффективность терапии оценивали по клиническим проявлениям и методом УЗИ, доплерометрии с ЦДК (цветное доплеровское картирование). Оценивали следующие клинические симптомы: болевой синдром, альгодисменорею, диспареунию, гиперполименорею. Степень болевого синдрома определяли с помощью предложенной С. Mac Lavery, P. Shaw (1995) системы оценки выраженности болей и дисменореи в баллах: 1–3 балла — слабая боль, 4–6 — умеренная, 7–9 — сильная. Применяли тест САН (оценка самочувствия, активности, настроения). Тяжесть депрессии оценивали по вопроснику депрессий Бека. УЗИ с доплерометрической оценкой кровотока осуществляли с помощью ультразвукового аппарата Sonoline G40 (фирма Siemens). Проводилось цветное доплеровское картирование с последующей оценкой кривых скоростей кровотока в маточных артериях. Определение параметров, характеризующих кровотоки, оценивали до начала лечения на 20–23-й день менструального цикла и затем через 3, 6, 12 и 24 месяца после лечения. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 49 (73,1 %) пациенток первой группы, где основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных, на фоне проводимой терапии отмечено полное исчезновение основного симптома через три месяца, и последующие 2 года наблюдения темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных их не беспокоили. А у 18 (26,9 %) больных первой группы, где основными симптомами были альгодисменорея и диспареуния, на фоне проводимого лечения наблюдалось полное исчезновение симптомов, и на протяжении 2 лет жалобы отсутствовали. По тесту САН все пациентки

отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 24 балла, после лечения — 9 баллов. У больных с аденомиозом I степени (1-я группа) до лечения индекс резистентности (ИР) в маточных артериях в среднем составил $0,77 \pm 0,03$. При ЦДК определялась выраженная васкуляризация в гетеротопических участках. Через 3 месяца после терапии появилась тенденция к увеличению численных значений ИР в маточных артериях. Но достоверное повышение ИР в маточных артериях по сравнению с показателем до лечения наблюдалось через 6 месяцев — $0,87 \pm 0,01$ ($p < 0,01$), и в течение последующих 2 лет наблюдения он оставался стабильным. При ЦДК определялись единичные сосуды в контактном миометрии. У всех больных с аденомиозом II степени (2-я группа), у которых основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных и болевой синдром, на фоне проводимой терапии наблюдалось полное исчезновение мажущих темно-коричневых выделений через три месяца, и последующие 24 месяца наблюдения этот симптом не беспокоил. У 71 (89,9 %) женщины с аденомиозом II степени (2-я группа) наблюдалось полное исчезновение болевого синдрома (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали в 4–6 баллов, умеренная), и на протяжении двух лет боли их не беспокоили. Остальные 8 (10,1 %) женщин отметили уменьшение интенсивности болей (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали в 7–9 баллов, сильная). По тесту САН 75 (94,9 %) пациенток отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 28 баллов, после лечения — 12 баллов. ИР в маточных артериях до лечения в среднем составлял $0,95 \pm 0,02$; после лечения через 3 месяца — $0,88 \pm 0,02$, через 6 месяцев — $0,84 \pm 0,02$ и в течение 24 месяцев наблюдения ИР оставался стабильным. У 24 (88,9 %) женщин из 27 с аденомиозом III степени (3-я группа), у которых основным симптомом была гиперполименорея, на фоне проводимой терапии через три месяца наблюдалось уменьшение интенсивности и продолжительности месячных. Они стали менее обильными и менее продолжительными (3–4 дня) на протяжении 24 месяцев наблюдения. Средний гемоглобин (Hb) у этих пациенток до лечения в среднем составил $105,3 \pm 3,5$, через 3 месяца — $115,5 \pm 5,3$, через 12 месяцев — $125,3 \pm 2,8$, через 24 месяца — $127,1 \pm 1,7$. Остальные 3 пациентки, которые не отметили эффекта от проводимой терапии, подверглись оперативному лечению. У 28 (87,5 %) женщин

из 32 с аденомиозом III степени (3-я группа), у которых основным был болевой синдром, наблюдалось его полное исчезновение (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали в 7–9 баллов, сильная), и на протяжении двух лет боли их не беспокоили. Уменьшение интенсивности болей отметили только 4 (12,5 %) пациентки из данной группы (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали в 7–9 баллов, сильная). По тесту САН 52 (88,1 %) пациентки отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 30 баллов, после лечения — 14 баллов. ИР в маточных артериях до лечения в среднем составлял $0,97 \pm 0,03$; после лечения через 3 месяца ИР был $0,90 \pm 0,02$, через 6 месяцев — $0,85 \pm 0,02$, и в течение 24 месяцев он оставался стабильным.

Таким образом, результаты доплерографии показали, что у больных с аденомиозом I степени наблюдался низкорезистентный маточный кровоток, что свидетельствует о повышенной васкуляризации матки в начальных этапах развития заболевания. Снижение сосудистой резистентности в маточных артериях у больных с аденомиозом непосредственно связано с инициацией процессов ангиогенеза в матке. Повышение терминального объема сосудистого русла приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления кровотоку, что, в свою очередь, вызывает снижение индексов сосудистой резистентности. Улучшение клинической симптоматики заболевания, повышение численных значений ИР в маточных артериях при аденомиозе I степени свидетельствуют о патогенетическом воздействии терапии. В то же время у пациенток с аденомиозом II–III степени наблюдался высокорезистентный кровоток, что говорит об ухудшении кровотока в сосудистом бассейне матки и согласуется с данными автора [3]. В связи с этим нами было проведено исследование некоторых показателей гемостаза у 205 пациенток с аденомиозом (см. табл. 1).

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о тенденции к гиперкоагуляции и накоплению продуктов деградации фибрина (ПДФ) у пациенток, страдающих аденомиозом II–III степени. Тем самым подтверждается метаболический компонент тазовых болей при аденомиозе II–III степени, обусловленный гемостазиологическими нарушениями. Положительные результаты от проводимой консервативной терапии свидетельствуют о влиянии данного лечения на патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования аденомиоза. Гирудотерапия, обладая тромболитическим и антитромботическим эффектами [6], приводит к улучшению микроциркуляции и уменьшению локальной ишемии в миометрии, что приводит к купированию болевого синдрома при аденомиозе II–III степени. Гирудотерапия также повышает локальный иммунитет, стимулирует выработку В-лимфоцитов, Т-хелперов [6], что имеет значение при развитии клинически активных форм аденомиоза. Транскраниальная электростимуляция головного мозга приводит к нормализации психосоматического статуса, оказывая временное стресс-лимитирующее действие, устраняя симптомы депрессии, нервного напряжения, повышая нервно-психическую устойчивость, то есть влияет на механизмы, играющие роль в развитии аденомиоза. Кроме этого ТЭС-терапия направлена на регуляцию взаимоотношений в системе гипоталамус — гипофиз — яичники, способствуя высвобождению β -эндорфинов, которое вызывает тоническое (базальное) торможение секреции гонадотропин-релизинг-гормонов, приводящее к снижению уровня гонадотропинов и активности пролиферативных эстрогенных влияний на мио- и эндометрий [5]. Кроме того, β -эндорфины способны активировать НК-клетки и Т-хелперы, тем самым способствуя стимуляции иммунного ответа на опухолевый рост [5]. И наконец, индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат обладают антиэстроген-

Таблица 1

Состояние гемостаза у пациенток в зависимости от степени аденомиоза

Показатели гемостаза	Больные с аденомиозом	
	аденомиоз I степени ($n = 67$)	аденомиоз II–III степеней ($n = 138$)
Индекс тромбоцитарной активности капиллярной крови, %	$22,3 \pm 0,38$	$26,9 \pm 0,05^*$
Активированное парциальное тромбиновое время, с	$28,6 \pm 1,8$	$33,8 \pm 0,4^*$
Фибриноген А, г/л	$2,76 \pm 0,24$	$5,27 \pm 0,05^{***}$
Фибриноген В положительный	0 (0 %)	38 (19,4 %)
ПДФ в плазме крови	0 (0 %)	69 (35,2 %)*
Время свертывания крови, мин	$5,20 \pm 0,61$	$6,12 \pm 0,08^*$
Протромбиновый индекс (по Квику, %)	$99,8 \pm 3,6$	$110,2 \pm 1,1^*$
Протромбиновое время, с	$10,3 \pm 1,7$	$15,0 \pm 0,4^*$
Примечание. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ (при сравнении групп больных аденомиозом и здоровых женщин с помощью t -критерия Стьюдента)		

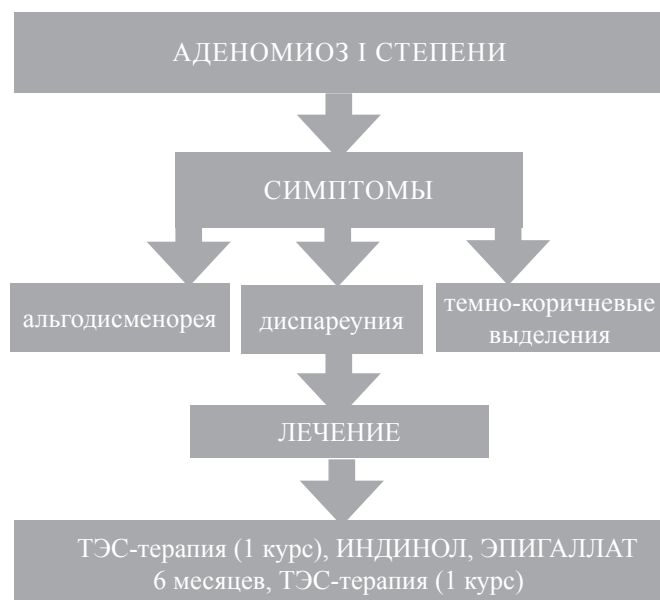


Рис. 1. Алгоритм предложенной терапии в зависимости от морфологической степени и симптомов заболевания



Рис. 2. Алгоритм предложенной терапии в зависимости от морфологической степени и симптомов заболевания

ным [4], антиангиогенным и антипролиферативным воздействием, блокируют сигнальные пути, стимулируемые ростовыми факторами (эпидермальным фактором роста, фактором роста фибробластов, инсулиноподобным фактором роста I типа), индуцируют процесс апоптоза в опухолевой ткани [8].

Таким образом, с целью уменьшения клинических проявлений аденомиоза в начальных этапах развития заболевания и с целью профилактики прогрессирования оправдано проведение следующего

лечения (см. рис. 1): ТЭС-терапия (транскраниальная электростимуляция), 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев и в конце лечения еще 1 курс ТЭС-терапии [2].

При аденомиозе II степени с болевым синдромом целесообразно дополнить данное лечение гирудотерапией с целью улучшения микроциркуляции и уменьшения локальной ишемии в миометрии, что приводит к купированию болевого синдрома при аденомиозе II–III степеней [2] (см. рис. 2).

При аденомиозе III степени с основным симптомом гиперполименореи целесообразно назначение агонистов гонадотропин-релизинг-гормона (бусерелин-депо по 3,75 мг/мес. внутримышечно в течение 3 месяцев). Затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев [2] (см. рис. 3).

Таким образом, проведенные исследования позволили получить достоверные доказательства патогенетически опосредованных связей между особенностями кровообращения матки, процессами неоангиогенеза, пролиферации в миометрии и степени распространения заболевания, что позволит выбрать адекватные методы консервативного лечения. Использование препаратов индинол и эпигаллат, влияющих на основные патогенетические механизмы развития аденомиоза, открывает новое направление в терапии данного заболевания, а натуротерапевтические методы — новые возможности в комплексной терапии аденомиоза.

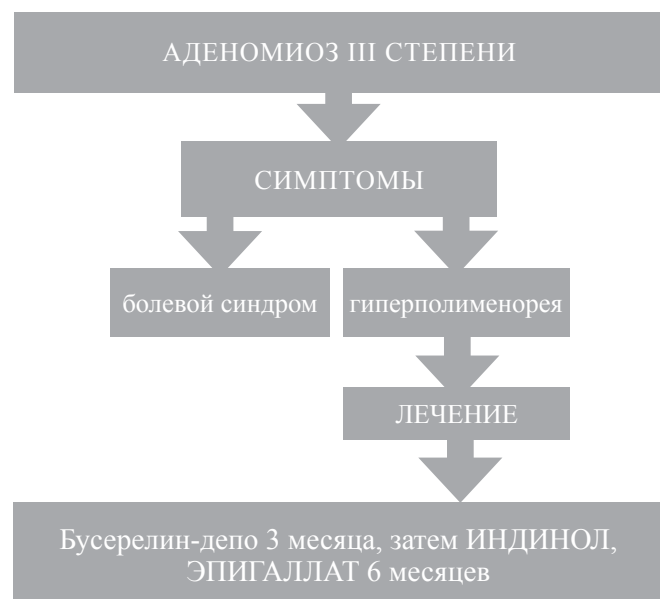


Рис. 3. Алгоритм предложенной терапии в зависимости от морфологической степени и симптомов заболевания

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С., и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. — 2011. — № 6. — С. 78–81. [Adamjan LV, Sonova MM, Tihonova ES, et al. Medicinskie i social'nye aspekty genital'nogo jendometrioz. *Problemy reprodukcii*. 2011;(6):78-81. (In Russ.)]
2. Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Костюшов Е.В., и др. Новые подходы к консервативному лечению аденомиоза. Материалы VII регионального научного форума «Мать и Дитя». — Геленджик, 2014. — С. 179–180. [Arutjunjan AF, Gajdukov SN, et al. New approaches to conservative treatment of an adenomioz. Materialy VII regional'nogo nauchnogo foruma "Mat' i Ditja" (conference proceedings). Gelendzhik; 2014:179-180. (In Russ.)]
3. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. — Видар-М, 2010. [Bulanov MN. Ul'trazvukovaja ginekologija. Vidar-M; 2010. (In Russ.)]
4. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М., 2005. [Kiselev VI, Ljashhenko AA. Molekuljarnye mehanizmy reguljacji giperplasticheskix processov. Moscow; 2005. (In Russ.)]
5. Кустаров В.Н., Лебедев В.П., Трусов С.В. Применение транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии: учебное пособие. — СПб.: МАПО, 2003. [Kustarov VN, Lebedev VP, Trusov SV. Primenenie transkraniальной jelektrostimuljacji v akusherstve i ginekologii: uchebnoe posobie. Saint Petersburg: MAPO; 2003. (In Russ.)]
6. Савинов В.А. Гирудотерапия. — М., 2001. [Savinov VA. Girudoinformacionnaja terapija. Moscow; 2001. (In Russ.)]
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки: учебник. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Strizhakov AN, Davydov AI, Pashkov VM, Lebedev VA. Dobrokachestvennye zabolevaniya matki. 2nd ed. Moscow: GJeOTAR-Media; 2014. (In Russ.)]
8. Brandi G, Paiardini M, Cervasi B, et al. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 2003;63(14):4028-4036.
9. Fassina G, Vena R, Morini M, et al. Mechanisms of Inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by Epigallocatechin-3-Gallate. *Clinical Cancer Research*. 2004;10:4865-4873. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0672.
10. Mastuda M, Sasabe N, Adachi Y, et al. Increased invasion activity of endometrial stromal cells and elevated expression of matrix metalloproteinase messenger RNA in the uterine tissues of mice with experimentally induced adenomyosis. *Am J of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(6):1374-1380. doi: 10.1067/mob.2001.117967.

◆ Информация об авторах

Арутюн Феликсович Арутюнян — канд. мед. наук, доцент. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: h.harutyunyan76@mail.ru.

Сергей Николаевич Гайдуков — д-р мед. наук, профессор, заведующий ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

Виталий Николаевич Кустаров — д-р мед. наук, профессор. ФГБУ «СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: prof.kustarov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Arutyun F. Arutyunyan — MD, PhD, Associate Professor St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg, Russia. E-mail: h.harutyunyan76@mail.ru.

Sergey N. Gaydukov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg, Russia. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

Vitaly N. Kustarov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia. E-mail: prof.kustarov@gmail.com.

МИКРОХИМЕРИЗМ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ИХ МАТЕРЕЙ

© Н.А. Трескина¹, А.П. Полякова¹, О.Я. Волкова¹, В.Е. Васильев¹, Ю.В. Петренко², Д.О. Иванов²

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 04.08.2016

Принята к печати: 16.09.2016

В статье представлена возможность выявления феномена микрохимеризма по генам системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) локусов A, B, C, DRB1, DQB1 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора сиквенс-специфических праймеров (ПЦР-SSP). Группу обследуемых составили матери и их новорожденные с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) (20 пар) и гемолитической болезнью новорожденного (ГБН) (21 пара), после операции «наружный поворот плода» (11 пар), от женщин со злокачественным образованием (1 пара), аутоиммунной тромбоцитопенией (1 пара), туберозным склерозом (1 пара), выраженной брадиаритмией (1 пара). Контрольную группу составили 13 пар. Из 138 изучаемых образцов крови микрохимеризм был выявлен у 33,9 % пациентов и 19,2 % в контрольной группе. При этом материнский микрохимеризм был характерен только для пациентов с перинатальной патологией и не встречался в контрольной группе исследуемых. Фетальный микрохимеризм был распространен во всех изученных группах, но среди пациентов с перинатальной патологией он встречался в три раза чаще, чем в контрольной группе (23,9 и 7,7 % соответственно). Достоверно чаще, чем в контроле, микрохимеризм генов системы HLA обнаруживался у пациентов из группы с ГБН ($p = 0,04$). У пациентов с другой перинатальной патологией отличия во встречаемости химерных генов от контрольной группы не были статистически значимыми.

Ключевые слова: микрохимеризм; типирование по системе HLA методом ПЦР-SSP.

MICROCHIMERISM IN CHILDREN WITH PERINATAL PATHOLOGY

© N.A. Treskina¹, A.P. Polyakova¹, O.Ya. Volkova¹, V.E. Vasilyev¹, Y.V. Petrenko², D.O. Ivanov²

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):98-103

Received: 04.08.2016

Accepted: 16.09.2016

The article presents the opportunity to identify the phenomenon of microchimerism in the genes of HLA loci A, B, C, DRB1, DQB1 by PCR-SSP. The sample group consists of the mothers and newborns with intrauterine growth retardation (IUGR) (20 pairs), hemolytic disease of the newborn (HDN) (21 pairs), after external rotation of the fetus (11 pairs), from women with malignancy (1 pair), autoimmune thrombocytopenia (1 pair), tuberous sclerosis (1 pair), bradyarrhythmias (1 pair). The control group consists of 13 pairs. Of the 138 studied blood samples microchimerism was detected in 33.9 % of patients and in 19.2 % of control group. Maternal microchimerism was found only in patients with perinatal pathology and was not met in the control group. Fetal microchimerism was distributed in all studied groups, but among patients with perinatal pathology, it was met three times more frequent than in the control group (23.9 % and 7.7 %, respectively). Significantly more frequent microchimerism was found in the group of patients with HDN than in the control ($p = 0.04$). In the other groups the occurrence of the chimeric gene from the control group was not statistically significant.

Keywords: microchimerism; typing of HLA system by PCR-SSP.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время механизмы предрасположенности новорожденного к развитию различных заболеваний до конца не выяснены. Одним из аспектов

изучения таких механизмов является исследование феномена микрохимеризма. Микрохимеризм — это присутствие в организме человека не более 1 % чужеродных клеток от всех клеток индивидуума. Ми-

крохимеризм может наблюдаться во время беременности, после переливания крови, трансплантации стволовых клеток и солидных органов. Наличие материнских клеток в организме потомства называется «материнским крохимеризмом» (ММХ). ММХ физиологически приобретается во время беременности и в период лактации, а также может сохраняться более длительное время. Обнаружение ММХ при различных заболеваниях ребенка и взрослого человека вызвало интерес к кратко- и долгосрочным функциональным последствиям данного феномена для потомства [1].

Под «фетальным крохимеризмом» (ФМХ) понимают перенос клеток плода в кровоток матери, включая стволовые клетки. Данный процесс возможен уже вскоре после имплантации и нарастает по мере увеличения срока беременности. После родов количество фетальных клеток уменьшается, но их можно обнаружить и спустя десятилетия [2, 3].

В зарубежной литературе представлен ряд исследований по выявлению клеток лейкоцитарного пула матери у новорожденных и детей старшего возраста с различной патологией путем типирования крови по генам системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [4–6]. Роль данных клеток в механизмах развития заболеваний до конца не установлена, но выявление генов определенных локусов системы HLA может свидетельствовать о предрасположенности детей к ряду заболеваний. В отечественной литературе данных по выявлению феномена крохимеризма с помощью HLA-типирования у матерей и новорожденных не обнаружено.

Целью нашего исследования стало изучение возможности выявления крохимеризма по генам системы HLA локусов A, B, C, DRB1, DQB1 методом ПЦР-SSP у матерей и новорожденных с патологией перинатального периода, родившихся в Перинатальном центре ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее время проведено обследование 56 пар матерей и их новорожденных детей с различными патологиями перинатального периода. Из них с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) — 20 пар, гемолитической болезнью новорожденных (ГБН) — 21 пара, после операции «наружный поворот плода» (НПП) — 11 пар. Четыре пары составили группу редких заболеваний: мать со злокачественным образованием — 1 пара, с аутоиммунной тромбоцитопенией — 1 пара, с туберозным склерозом — 1 пара, выраженной брадиаритмией — 1 пара. Контрольную группу составили 13 пар мате-

рей и их новорожденных детей без перинатальных патологий. Всего обследовано 69 пар мать — новорожденный. У всех включенных в данное исследование пациентов было получено информированное согласие.

Центильные таблицы Г.М. Деметьевой и Е.В. Короткой (1985) использованы для оценки соответствия основных антропометрических показателей (масса тела и рост) гестационному возрасту детей. Критериями включения в группу со ЗВУР (1-я группа) являлись: масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля при данном сроке гестации и отсутствие хромосомной патологии. Доношенные новорожденные от женщин, имевших иммунные антитела во время беременности, развившие клиническую картину гемолитической болезни, составили исследуемую группу детей с ГБН (2-я группа). В группу детей после операции НПП были включены доношенные новорожденные, перенесшие операцию НПП при тазовом предлежании плода (3-я группа). В контрольную группу включены доношенные дети (срок гестации на момент рождения более 37 нед.) с соответствием массы и длины тела при рождении сроку гестации (4-я группа). Пятую группу составили дети от женщин с редкой патологией: злокачественное образование, аутоиммунная тромбоцитопения, туберозный склероз, выраженная брадиаритмия у женщины с имплантацией кардиостимулятора.

Для изучения распределения основных антропометрических показателей в группах обследуемых были вычислены значения медианы, 5-го и 95-го перцентилей для каждого из показателей. Рассчитанные средние оценки по шкале Апгар в исследуемых группах позволили косвенно оценить состояние детей при рождении.

В ходе исследования получено 138 образцов крови в стерильные пробирки с ЭДТА. У женщин исследована венозная кровь, у новорожденных в 34 случаях использована пуповинная кровь, а в 35 — венозная. Минимальный объем образца составлял 2 мл. Образцы крови до исследования хранились в морозильной камере при температуре -40°C . Материалом исследования служила геномная ДНК, выделенная из периферической крови матерей и новорожденных детей колоночным методом с использованием коммерческих реагентов. Полученные образцы ДНК с концентрацией 1–100 нг/мкл использовали в нативном виде или замораживали для длительного хранения при -40°C . Анализ крохимеризма генов системы HLA локусов A, B, C, DRB1, DQB1 выполнялся методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (ПЦР-SSP) с использованием коммерческих тест-

систем в условиях, рекомендованных производителем. Оценка значимости различий в частоте химерных генов осуществлялась на основании точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Методом опроса и анализа медицинской документации были исследованы соматический и акушерско-гинекологический статусы матерей к моменту рождения ребенка во всех исследуемых группах. Возраст женщин колебался от 19 до 41 года (табл. 1).

По полученным данным минимум одно хроническое соматическое заболевание у матерей к моменту рождения ребенка было выявлено у 16 (80 %) жен-

щин из 1-й группы исследуемых, у 13 (61,3 %) — из 2-й, у 2 (18,1 %) — из 3-й, у 3 (23,1 %) — из 4-й и у 4 (100 %) — из 5-й (табл. 2).

Анализ структуры хронической соматической патологии женщин по системам органов показал, что у матерей преобладали заболевания мочевыделительной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем и желудочно-кишечного тракта.

Доля первобеременных первородящих женщин составила 32 % в 1-й группе, 30 % во 2-й группе, 100 % в 3-й группе, 45 % в 4-й группе, 25 % в 5-й группе. Частота отягощенного гинекологического анамнеза в среднем по группам составила 63 % (табл. 3).

Таблица 1

Возраст (лет) матерей детей обследуемых групп

Параметры	Группа ЗВУР, n = 20	Группа ГБН, n = 21	Группа НПП, n = 11	Группа контроля, n = 13	Группа редких заболеваний, n = 4
Медиана	26	27	27	25	27
Возраст женщин (min–max)	19–41	21–39	25–37	20–41	27–34

ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ГБН — гемолитическая болезнь новорожденных; НПП — наружный поворот плода

Таблица 2

Частота сочетанной соматической патологии у матерей детей исследуемых групп

Параметры	Группа ЗВУР, n = 20	Группа ГБН, n = 21	Группа НПП, n = 11	Группа контроля, n = 13	Группа редких заболеваний, n = 4
Наличие хронической соматической патологии, суммарно	16 (80,0 %)	13 (61,3 %)	2 (18,1 %)	3 (23,1 %)	4 (100 %)
Одно хроническое заболевание	6 (30,0 %)	3 (14,1 %)	2 (18,1 %)	3 (23,1 %)	0
Два хронических заболевания	6 (30,0 %)	8 (38,2 %)	0	0	1 (25,0 %)
Три хронических заболевания	2 (10 %)	1 (4,7 %)	0	0	3 (75,0 %)
Четыре хронических заболевания	2 (10 %)	1 (4,7 %)	0	0	0

ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ГБН — гемолитическая болезнь новорожденных; НПП — наружный поворот плода

Таблица 3

Акушерско-гинекологический анамнез женщин исследуемых групп

Параметры	Группа ЗВУР, n = 20	Группа ГБН, n = 21	Группа НПП, n = 11	Группа контроля, n = 13	Группа редких заболеваний, n = 4
Отягощенный гинекологический анамнез	18 (90 %)	16 (76 %)	2 (18 %)	4 (31 %)	4 (100 %)
Медицинский аборт	6 (30 %)	5 (24 %)	0	0	2 (50 %)
Внематочная беременность	2 (10 %)	1 (5 %)	0	0	0
Самопроизвольный аборт	1 (5 %)	1 (5 %)	0	0	0
Замершая беременность	2 (10 %)	1 (5 %)	1 (9 %)	0	1 (25 %)
Хроническая урогенитальная инфекция	5 (25 %)	6 (29 %)	2 (18 %)	3 (23 %)	4 (100 %)
Первородящие старше 35 лет	2 (10 %)	3 (14 %)	2 (18 %)	4 (31 %)	1 (25 %)

ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ГБН — гемолитическая болезнь новорожденных; НПП — наружный поворот плода

Таблица 4

Особенности течения беременности у женщин исследуемых групп

Параметр	Группа ЗВУР, n = 20	Группа ГБН, n = 21	Группа НПП, n = 11	Группа контроля, n = 13	Группа редких за- болеваний, n = 4
Угроза прерывания беременности	16 (80,0 %)	5 (23,8 %)	2 (18,2 %)	1 (7,7 %)	3 (75,0 %)
Токсикоз	5 (25,0 %)	6 (28,6 %)	5 (45,5 %)	2 (15,4 %)	1 (25,5 %)
Гестоз	12 (60,0 %)	8 (38,1 %)	2 (18,2 %)	1 (7,7 %)	3 (75,0 %)
ОРВИ	5 (25,0 %)	3 (14,3 %)	4 (36,4 %)	2 (15,4 %)	1 (25,5 %)
Курение во время беременности	7 (35,0 %)	2 (9,5 %)	1 (9,1 %)	0	0

ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ГБН — гемолитическая болезнь новорожденных; НПП — наружный поворот плода

Осложненное течение беременности отмечено у большей части женщин 1, 2 и 5-й групп исследуемых (табл. 4). Более чем у 30 % женщин беременность протекала на фоне гестоза. В группе ГБН у всех женщин выявлялись иммунные антитела (АТ) в крови с нарастанием их титра в динамике беременности, у 9 женщин определялся титр АТ по системе АВ0 и у 12 женщин — по системе Rh. В 3-й группе исследуемых определялось тазовое предлежание плода, когда на сроке беременности 35–36 нед. при стабильных показателях доплерометрии была проведена операция НПП на головку.

Родоразрешены путем операции кесарева сечения 8 женщин 1-й группы, 7 — 2-й, 3 — 4-й и 2 — 5-й. В 3-й группе во всех случаях произошли самостоятельные роды. У 6 женщин 1-й группы и 4 пациенток 2-й группы диагностирован хориоамнионит.

Дети 1-й группы исследуемых. Всего в 1-й группе родилось 20 детей — 11 (55 %) мальчиков и 9 (45 %) девочек. Средняя оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте 8 баллов, на 5-й — 9. Доношенных новорожденных 18, недоношенных со сроком гестации 33 и 35 нед. — 2 ребенка. При оценке основных антропометрических показателей при рождении асимметричная форма ЗВУР (гипотрофия) диагностирована у 17 доношенных и 1 недоношенного ребенка, симметричная форма (гипостатура) — у 1 доношенного и 1 недоношенного. У детей с асимметричной формой ЗВУР масса тела при рождении в среднем соответствовала 2-му центильному коридору (ЦК) (1–2 ЦК) и составила 2820,0 г (2140,0–2900,0) у доношенных и 1950,0 г у недоношенного, а рост соответствовал в среднем 3-му ЦК (3–4 ЦК) и составил 50,0 см (47,0–51,0) у доношенных новорожденных и 46,5 см у недоношенного ребенка (указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей).

Масса тела и рост при рождении у детей с симметричной формой ЗВУР соответствовали 1-му ЦК (1–2 ЦК): 2400,0 г и 47,0 см у доношенного

и 1520,0 г и 37 см у недоношенного соответственно (указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей).

Осложненное течение раннего неонатального периода отмечено у 15 доношенных и 2 недоношенных детей 1-й группы. Гипогликемия (уровень глюкозы в плазме крови менее 2,6 ммоль/л) имела место у 4 доношенных и 2 недоношенных детей. Инфекция, специфичная для перинатального периода, отмечена у 3 доношенных новорожденных и 2 недоношенных. Патологическая гипербилирубинемия наблюдалась у 10 доношенных и 2 недоношенных новорожденных. Неврологические расстройства в виде синдрома угнетения ЦНС отмечены у 2 доношенных и 2 недоношенных детей.

В отделение патологии новорожденных для дальнейшего выхаживания переведено 10 доношенных и 2 недоношенных новорожденных.

Дети 2-й группы исследуемых. Всего во 2-й группе родился 21 ребенок — 7 (33,3 %) мальчиков и 14 (66,7 %) девочек. Средняя оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте 7 баллов, на 5-й — 8 баллов. Все дети данной группы были доношенными. Масса тела и рост при рождении в среднем соответствовали 4-му ЦК (4–5 ЦК) и составили 3275,0 г (2727,5–4005,5) и 51,0 см (48,0–53,85) (указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей). У всех детей в раннем неонатальном периоде развилась ГБН в желтушной, анемической либо сочетанной форме по АВ0/Rh-системе. Внутриутробное переливание крови было проведено в 12 случаях (в том числе двукратное внутриутробное переливание в 3 случаях), однократная гемотрансфузия после рождения потребовалась 4 детям (в двух случаях проведено заменное переливание крови), неоднократные гемотрансфузии — 2 детям. Неврологические расстройства в виде синдрома угнетения ЦНС отмечены у 8 детей. В отделение патологии новорожденных для дальнейшего выхаживания переведено 19 детей с тяжелой формой ГБН.

Дети 3-й группы исследуемых. Всего в 3-й группе родилось 11 детей — 8 (72,7 %) мальчиков и 3 (27,3 %) девочки. Оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте 7 баллов, на 5-й — 8. Все дети данной группы были доношенными. Масса тела и рост при рождении в среднем соответствовали 4-му ЦК (4–5 ЦК) и составили 3350,0 г (2727,5–4005,5) и 52,0 см (48,0–53,85) (указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей). Осложненное течение раннего неонатального периода отмечено у 1 ребенка в виде гипогликемии. Все дети были выписаны из роддома домой на 5–7-е сутки после родов.

Дети 4-й группы исследуемых. Всего в 4-й группе родилось 13 детей — 7 (53,8 %) мальчиков и 6 (46,2 %) девочек. Оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте 8 баллов, на 5-й — 9. Все дети данной группы были доношенными. Масса тела и рост при рождении в среднем соответствовали 4-му ЦК (4–5 ЦК) и составили 3450,0 г (2727,5–4005,5) и 52,0 см (48,0–53,85) (указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей). Осложненного течения раннего неонатального периода не отмечено, все дети были выписаны из роддома домой на 5–7-е сутки после родов.

Дети 5-й группы исследуемых. Всего в 5-й группе родилось 4 детей — 3 (60 %) мальчика и 1 (40 %) девочка. Оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте 7 баллов, на 5-й — 9. Двое детей были доношенными, двое недоношенными. Масса тела и рост при рождении в среднем соответствовали 4-му ЦК (4–5 ЦК) и составили 3150,0 г (2727,5–4005,5) и 52,0 см (48,0–53,8) (указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей) для доношенных и 1350,0 г (1012,5–1647,5) и 37 см (35,25–39,5) у недоношенных. У всех детей отмечено осложненное течение раннего неонатального периода. Они были переведены в отделение патологии новорожденных.

У ребенка от мамы с аутоиммунной тромбоцитопенией также диагностирована тромбоцитопения; от женщины с туберозным склерозом — выявлены признаки течения туберозного склероза. В случае выраженной брадиаритмии у мамы — у ребенка также отмечалась брадикардия с ЧСС до 60 уд/мин, ребенок погиб при попытке имплантации кардиостимулятора. Ребенок от мамы со злокачественным образованием выписан из отделения патологии новорожденных на 20-е сутки жизни.

В результате проведенного исследования микрохимеризм генов системы HLA был выявлен у 33,9 % детей 1, 2, 3 и 5-й групп, а в контрольной, 4-й группе обнаружен в 19,2 % случаев ($p = 0,16$). Результаты распределения химерных генов в исследуемых группах представлены в таблице 5.

Чаше микрохимеризм генов системы HLA обнаруживался у пациентов из группы 2 (ГБН) (42,5 % по сравнению с 19,2 % в контрольной группе, $p = 0,04$). У пациентов с другой перинатальной патологией отличия в частоте химерных генов от контрольной группы не были статистически значимыми.

Среди всех выявленных случаев микрохимеризма генов системы HLA материнский микрохимеризм наблюдался у 7,9 % пациентов и не встречался в контрольной группе, а фетальный микрохимеризм — у 23,7 % женщин 1, 2, 3 и 5-й групп и у 7,7 % женщин контрольной группы. В остальных случаях природа происхождения химерных HLA-генов не была установлена. Учитывая тот факт, что чаще явление микрохимеризма наблюдалось у новорожденных с развившейся ГБН, где у 76,2 % обследованных были выполнены гемотрансфузии, можно было предположить, что источником чужеродного генетического материала в таких случаях могли стать донорские клетки. Однако изучение выявления микрохимеризма генов системы HLA у таких

Таблица 5

Выявление микрохимеризма по генам системы HLA в исследуемых группах

Исследуемая группа	Кол-во чел в группе	Микрохимеризм											
		общ.	%	MMX	%	ФМХ	%	локусы системы HLA					
								A	B	C	DRB1	DQB1	комб. локусов
ЗВУР	40	12	30,0	1	5,0	2	10,0	0	1	9	0	0	2
ГБН	42	19	45,2*	1	4,8	4	19,0	0	1	13	2	1	2
НПП	22	5	22,7	0	0,0	2	18,2	1	0	3	1	0	0
РЗ	8	2	25,0	1	50,0	1	50,0	0	0	2	0	0	0
Пациенты с ПП	112	38	33,9	3	7,9	9	23,7	1	2	25	3	1	4
Контроль	26	5	19,2	0	0,0	1	7,7	1	1	2	0	1	0

* $p = 0,04$; РЗ — редкие заболевания; ПП — перинатальная патология; ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ГБН — гемолитическая болезнь новорожденных; НПП — наружный поворот плода; MMX — материнский микрохимеризм; ФМХ — фетальный микрохимеризм

пациентов показало, что только у 6 из них (37,5 %) обнаруживались химерные гены, отличные от материнских. Еще у одного новорожденного с ГБН, перенесшего гемотрансфузию, был выявлен ММХ.

Во всех исследуемых группах чаще выявлялся микрохимеризм генов в локусе HLA-C, а у пациентов с ГБН еще и в локусе HLA-DRB1. Кроме того, в ряде случаев у пациентов из групп ЗВУР и ГБН отмечалось сочетание нескольких химерных генов из разных локусов. В контрольной группе комбинации химерных HLA-генов не встречались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных изучения микрохимеризма можно заключить, что это явление распространено во всех группах пациентов. При этом ММХ был характерен только для пациентов с перинатальной патологией и не встречался в контрольной группе исследованных. Фетальный микрохимеризм был распространен во всех изученных группах, но среди пациентов с перинатальной патологией он встречался в три раза чаще, чем в контрольной группе (23,9 и 7,7 % соответственно). Достоверно чаще, чем в контроле, микрохимеризм генов системы HLA обнаруживался у пациентов из группы 2 (ГБН) ($p = 0,04$). У пациентов с другой перинатальной патологией отличия во встречаемости химерных генов от контрольной группы не были статистически значимыми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bracamonte-Baran W, Burlingham W. Non-inherited maternal antigens, pregnancy, and allotolerance. *Biomed J.* 2015;38(1):39-51. doi: 10.4103/2319-4170.143498.
2. Rijnink EC, Penning ME, Wolterbeek R, et al. Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study. *Mol Hum Reprod.* 2015;21(11):857-64. doi: 10.1093/molehr/gav047.
3. Stelzer IA, Thiele K, Solano ME. Maternal microchimerism: lessons learned from murine models. *J Reprod Immunol.* 2015;108:12-25. doi: 10.1016/j.jri.2014.12.007.
4. Stelzer IA, Thiele K, Solano ME. Maternal microchimerism: lessons learned from murine models. *J Reprod Immunol.* 2015;108:12-25. doi: 10.1016/j.jri.2014.12.007.
5. Lee TH, Montalvo L, Chrebtow V, et al. Quantitation of genomic DNA in plasma and serum samples: higher concentrations of genomic DNA found in serum than in plasma. *Transfusion.* 2001;41(2):276-282. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41020276.x.
6. Lambert NC, Erickson TD, Yan Z, et al. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: Studies of healthy women and women with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):906-914. doi: 10.1002/art.20200.

◆ Информация об авторах

Наталья Альбертовна Трескина — научный сотрудник. НИЛ физиологии и патологии новорожденных. Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: natali163015@rambler.ru.

Анастасия Павловна Полякова — кан. мед. наук, научный сотрудник. НИЛ физиологии и патологии новорожденных. Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: apple_9285@mail.ru.

Ольга Ярославовна Волкова — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник. НИЛ физиологии и патологии новорожденных. Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: volkova.oy@yandex.ru.

Владимир Егорович Васильев — канд. мед. наук, заведующий. НИЛ физиологии и патологии новорожденных. Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: doctor-vasiliev@yandex.ru.

Юрий Валентинович Петренко — канд. мед. наук, и. о. проректора по лечебной работе. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alez1964@yandex.ru.

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, и. о. ректора. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doivanov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Natalia A. Treskina — MD, Researcher. Research laboratory of Physiology and Pathology of the newborns. The Institute of Perinatology and Pediatrics. Federal Almazov North-West Medical Research Centre. E-mail: natali163015@rambler.ru.

Anastasia P. Polyakova — MD, PhD, Researcher. Research laboratory of Physiology and Pathology of the newborns. The Institute of Perinatology and Pediatrics. Federal Almazov North-West Medical Research Centre. E-mail: apple_9285@mail.ru.

Olga Ya. Volkova — MD, PhD, Leading Researcher. Research laboratory of Physiology and Pathology of the newborns. The Institute of Perinatology and Pediatrics. Federal Almazov North-West Medical Research Centre. E-mail: volkova.oy@yandex.ru.

Vladimir E. Vasiliev — MD, PhD, Head of Research Laboratory of Physiology and Pathology of pregnancy and childbirth. The Institute of Perinatology and Pediatrics. Federal Almazov North-West Medical Research Centre. E-mail: doctor-vasiliev@yandex.ru.

Yuriy V. Petrenko — MD, PhD, Acting Rector of clinical work. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: alez1964@yandex.ru.

Dmitriy O. Ivanov — MD, PhD, Dr. Med. Sc, Prof, Acting Rector. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: doivanov@yandex.ru.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПОСТНАТАЛЬНОГО РОСТА В ПЕРВОМ ПОЛУГОДИИ ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

© К.Ф. Исламова¹, Д.О. Иванов², Ю.В. Петренко², Е.А. Курзина¹

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 10.08.2016

Принята к печати: 16.09.2016

Известно, что дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), имеют высокий риск развития отдаленных гормонально-метаболических нарушений. Целью данного исследования является изучение механизмов постнатального роста в первом полугодии жизни у детей, родившихся с ЗВУР. Проспективно обследовано 40 детей, родившихся с ЗВУР (I группа): 24 ребенка с асимметричным типом ЗВУР (подгруппа 1а) и 16 детей с симметричным типом ЗВУР (подгруппа 1б). 17 детей составили контрольную группу (II группа). Определение уровней соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в крови и оценка инсулиновой чувствительности тканей (показатель HOMA-IR) проводились в возрасте 3 и 6 месяцев. У большинства детей подгруппы 1а и подгруппы 1б в первые 3 месяца жизни отмечен «ростовой скачок» (РС) по массе и/или росту в 2 и более центильных коридорах. В возрасте 3 месяцев в основной группе не выявлено различий по значениям IGF-1, СТГ и HOMA-IR в крови между детьми с РС и без такового. Наиболее высокие значения IGF-1, СТГ и показателя HOMA-IR отмечены у детей с ЗВУР по типу гипостатуры (подгруппа 1б), совершивших РС. Эти показатели были достоверно выше в сравнении с детьми с ЗВУР по типу гипотрофии, показавшими РС (подгруппа 1а), по уровню IGF-1 (в 2 раза) и СТГ (в 4 раза). И, что интересно, по всем показателям (IGF-1 и СТГ, HOMA) достоверно выше в сравнении с группой контроля. В период от 3 до 6 месяцев у 77 % детей с РС отмечено замедление темпов роста, что сопровождалось снижением уровней IGF-1 и HOMA-IR в сравнении с показателями в 3 месяца. У детей, так и не совершивших ростовой скачок и сохранивших низкий темп роста, уровень гормонов в возрасте 6 месяцев не снижался. Выявленные особенности могут служить основой для развития метаболических нарушений в дальнейшей жизни.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; инсулиноподобные факторы роста; соматотропный гормон; инсулиновая чувствительность; постнатальный рост.

HORMONAL REGULATION OF POSTNATAL GROWTH FROM BIRTH TO AGE SIX MONTHS IN SMALL-FOR-GESTATIONAL – AGE CHILDREN

© K.F. Islamova¹, D.O. Ivanov², Yu.V. Petrenko², E.A. Kuzina¹

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):104-110

Received: 10.08.2016

Accepted: 16.09.2016

This article is devoted to the investigation hormonal mechanisms of postnatal growth from birth to age six months in small for gestational age children (SGA) with asymmetrical and symmetrical IUGR. The IGF-1 and GH levels, insulin sensitivity (by homeostasis model assessment (HOMA-IR)) were measured blood at 3 and 6 months of age. The prospective study includes 40 SGA infants (group 1) – 24 – with asymmetrical (1a) and 16 with symmetrical IUGR babies (1b) and 17 appropriate for gestational age (AGA) infants (group 2). Most SGA infants showed rapid, or “catch-up” postnatal growth. Symmetrical IUGR infants with “catch-up” growth had higher IGF-1 and growth GH levels at 3 month of age than asymmetrical IUGR with “catch-up” growth ($p < 0,05$). From 3 to 6 months of age 77 % of infants with “catch-up” growth showed retardation of growth velocity. At 6 month of age SGA infants with “catch-up” growth had lower IGF-1, GH blood levels and HOMA-IR than at 3 months of age ($p < 0,05$). Infants without “catch-up” growth had similar hormone levels at 3 and 6 months of age. We suppose, that these changes of “GH – IGF-1” axis and insulin sensitivity at age 3 and 6 months in SGA infants are the mechanisms, which promote the postnatal growth. It can be assumed that the same mechanisms may underlie metabolic disorders in later life.

Keywords: intrauterine growth retardation; insulin-like growth factors; growth hormone; insulin sensitivity; postnatal growth.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что основными факторами, влияющими на рост плода и ребенка в раннем постнатальном периоде, являются достаточное обеспечение питательными веществами и адекватная секреция гормонов, непосредственно регулирующих рост (прежде всего инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), инсулин и в меньшей степени соматотропный гормон (СТГ)) [1, 2]. Процессы внутриутробного и младенческого роста тесно связаны с процессами метаболизма глюкозы. IGF-1, инсулин и СТГ — это гормоны, одновременно влияющие и на рост, и на метаболизм глюкозы, находясь в сложном взаимодействии друг с другом.

Инсулин играет ключевую роль в активизации роста прежде всего посредством усиления секреции IGF-1 [3, 4]. IGF-1 стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, обладая выраженным антиапоптотическим эффектом. В периферических тканях IGF-1 является основным посредником действия соматотропного гормона (СТГ). В многочисленных исследованиях показано, что у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), уровень IGF-1 в пуповинной крови снижен [5–8].

Секреция IGF-1 как внутриутробно, так и в младенческом возрасте в значительной степени зависит от достаточности поступления питательных веществ и секреции инсулина развивающимся островковым аппаратом поджелудочной железы [4, 9]. Несмотря на то что СТГ является главным регулятором роста, его влияние на рост плода, а также на рост в раннем постнатальном периоде ограничено. Это связано прежде всего с малым количеством рецепторов к СТГ в эти периоды. Количество рецепторов к СТГ начинает увеличиваться с 6 месяцев жизни, и его влияние на процессы роста возрастает [10, 11].

По данным литературы, большинство детей, родившихся с ЗВУР, в течение первых двух лет жизни ликвидируют отставание в росте и возвращаются на свою генетически детерминированную кривую роста. Повышенная скорость увеличения длины и/или массы тела (так называемый «ростовой скачок», catch-up growth) отмечается у 80–85 % детей, рожденных с ЗВУР, особенно в первые 6 месяцев жизни, и обычно завершается к 2 годам [12, 13].

Впервые термин «ростовой скачок» (catch-up growth) ввели J.P.G. Williams, J.M. Tanner et al. (1974), описывая в экспериментальных исследова-

ниях феномен ускоренного роста у крыс после периода задержки роста [14].

В настоящее время активно изучается роль изменений в оси СТГ — IGF-1 и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с ЗВУР, в формировании отдаленных гормонально-метаболических нарушений.

В эпидемиологических исследованиях показано, что ускоренные прибавки массы тела на первом году жизни у детей, родившихся с ЗВУР, увеличивают риск развития ожирения, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и СД 2-го типа в дальнейшей жизни [15]. Так, у детей, показавших «скачок роста» в первые 2 года жизни, отмечались ожирение и инсулинорезистентность в 5 и 8 лет [16–18]. N. Soto, R.A. Bazaes et al. (2003) в своем исследовании отметили повышенный базальный уровень инсулина у детей с ЗВУР после скачка роста уже в возрасте 1 года [19].

С другой стороны, показано, что дети с ЗВУР, не имевшие «скачка роста» за период 0–7 лет, отличались максимальным нарушением глюкозотолерантности и самыми худшими показателями секреции инсулина в сравнение с теми, кто имел скачок роста [20]. Кроме того, в большинстве случаев у низкорослых детей, рожденных с ЗВУР, отмечаются сниженные средние уровни IGF-1, при этом у них не выявлен «классический» дефицит гормона роста. Низкий уровень IGF-1 у детей с ЗВУР, имевших отставание роста в 1 год, положительно коррелирует со сниженной инсулиновой секрецией и замедленным темпом роста в дальнейшем [21].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, вопрос о том, какие механизмы могут лежать в основе развития тех или иных гормонально-метаболических нарушений у детей, родившихся с ЗВУР, остается открытым для изучения.

Цель данного исследования: изучить взаимосвязь между темпами постнатального роста у детей с разными вариантами ЗВУР и изменениями в оси IGF-1 — СТГ и инсулиновой чувствительности тканей в динамике в первом полугодии жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 57 детей, родившихся в Перинатальном центре ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» г. Санкт-Петербурга в 2013 г.

Основная группа (I группа) включает 40 детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития.

Подгруппа 1a — 24 ребенка с асимметричным типом ЗВУР (19 доношенных и 5 недоношенных

детей гестационного возраста 31–35 недель). Подгруппа 1б — 16 детей с симметричным типом ЗВУР (8 доношенных и 8 недоношенных гестационного возраста 31–36 недель).

В контрольную группу (II группа) включено 17 детей с соответствием массы и длины тела при рождении сроку гестации (14 доношенных и 3 недоношенных со сроком гестации 31–35 недель).

Оценка соответствия основных антропометрические показателей при рождении (масса тела и рост) гестационному возрасту проводилась по центильным таблицам Г.М. Дементьевой, Е.В. Коротковой (1985). Критериями включения в основную группу являлись: а) масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля при данном сроке гестации; б) отсутствие фенотипических данных о наследственной патологии. Физическое развитие в динамике первых 6 месяцев жизни оценивалось по центильным таблицам, разработанным для Северо-Западного региона России [22]. Оценка антропометрических показателей у недоношенных детей проводилась с учетом скорректированного возраста.

В возрасте 3 и 6 месяцев жизни в плазме крови определялись уровни IGF-1, СТГ и инсулина с помощью ИФА, а также уровень глюкозы с помощью глюкозо-лактатного анализатора Biosen C-line. Забор крови осуществлялся через 3 часа после кормления. Оценка инсулиновой чувствительности тканей проводилась с помощью гомеостатической модели Homeostasis model assessment (HOMA), разработанной D. Matthews и J. Hosker (1985) [23]. Данная модель используется для оценки базальной инсулинорезистентности (–IR) и состояния функции β -клеток поджелудочной железы, исходя из значений базальной гликемии (GLU_0) и инсулинемии (INS_0).

$HOMA-IR = INS_0(мкЕд/мл) \times GLU_0(ммоль/л)/22,5$.

Значение показателя HOMA-IR в норме не должно превышать 2,7–3. Наличие инсулинорезистентности косвенно характеризует повышение базального уровня иммунореактивного инсулина в крови.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием компьютерной программы Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При рождении у детей с асимметричной формой ЗВУР масса тела при рождении в среднем соответствовала 2-му центильному коридору (ЦК) (1–2 ЦК) и составила 2580,0 г (2131,0–2910,0) у доношенных и 1610,0 г (1440,0–2152,0) у недоношенных, а рост соответствовал в среднем 3-му ЦК (3–4 ЦК) и составил 49,0 см (47,0–50,1) и 44,0 см (43,2–46,6) у доношенных и недоношенных детей соответственно

(указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей). Масса тела и рост при рождении у детей с симметричной формой ЗВУР в среднем соответствовали 1-му ЦК (1–2 ЦК) и составили 2350,0 г (1954,0–2533,0) и 47,0 см (43,35–48,65) у доношенных и 1290,0 г (991,5–1660,0) и 38,5 см (32,75–40,65) у недоношенных соответственно (указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей). Масса тела и рост при рождении у детей контрольной группы в среднем соответствовали 4-му ЦК (4–5 ЦК) и составили 3075,0 г (2667,25–4052,0) и 50,5 см (47,0–54,0) у доношенных и 2320,0 г (1969,0–2437,0) и 46,0 см (45,1–46,9) у недоношенных детей (указаны значения медианы и интервал 5–95-го перцентилей).

При оценке массо-ростовых прибавок в динамике первых 3 месяцев жизни у детей с асимметричным типом ЗВУР в сравнении с антропометрическими показателями при рождении «ростовой скачок» по массе тела в 2 и более ЦК отмечен у 17 (70,8 %) детей, из них у 13 доношенных и 4 недоношенных детей. «Скачок» по длине тела не отмечен.

У детей с симметричным вариантом ЗВУР в сравнении с антропометрическими данными при рождении «ростовой скачок» по массе и/или росту в 2 и более ЦК отмечен у 10 детей (5 доношенных и 5 недоношенных), что составило 62,5 %.

В контрольной группе (II группа) к возрасту 3 месяцев масса тела и рост в среднем соответствовали 4-му ЦК (4–6 ЦК для массы и 3–5 ЦК для длины тела). В сравнении с антропометрическими данными при рождении «ростовой скачок» в 2 и более ЦК не отмечен ни по росту, ни по массе.

В возрасте 3 месяцев у детей основной и контрольной групп определялись уровни IGF-1 и СТГ и базальные («тощаковые») уровни глюкозы и инсулина в плазме крови с оценкой инсулиновой чувствительности тканей с помощью гомеостатической модели, Homeostasis model assessment (показатель HOMA-IR).

Для детей от 0 до 2 лет предлагается широкий диапазон значений уровня IGF-1 в крови — 28–156 нг/мл (указаны значения в пределах 5–95-го перцентилей) [24]. Нормативные значения уровня СТГ в крови составляют 0,12–7,79 нг/мл. Следует отметить, что у всех обследованных детей отмечается широкий размах колебаний уровня IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 месяцев как в основной, так и в контрольной группе.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, в возрасте 3 месяцев у детей основной группы не выявлено достоверных различий по уровням IGF-1, СТГ и показателю HOMA-IR в крови между детьми, совершившими «ростовой скачок», и без

Таблица 1

Уровни IGF-1 и СТГ в крови и значения показателя НОМА-IR у детей с асимметричным и симметричным вариантами задержки внутриутробного развития в возрасте 3 месяцев в зависимости от наличия/отсутствия ростового скачка (Ме (5–95 %))

Подгруппа	ЗВУР, гипотрофия (подгруппа 1а)		ЗВУР, гипостатура (подгруппа 1б)		Группа контроля
	Есть (n = 17)	Нет (n = 7)	Есть (n = 10)	Нет (n = 6)	
«Ростовой скачок»					(n = 17)
IGF-1, нг/мл	64,00** (46,56–146,84)	77,00 (58,87–111,45)	128,00* (79,01–144,8)	90,30 (52,48–129,95)	75,00 (36,32–149,92)
СТГ, нг/мл	1,97 (0,96–8,58)	2,00 (1,10–6,50)	9,00* (2,88–12,70)	2,81 (1,63–18,63)	3,15 (1,50–5,93)
НОМА-IR	1,12 (0,34–4,55)	0,89 (0,42–3,48)	1,09* (0,87–6,33)	2,12* (0,19–5,09)	0,83 (0,23–1,57)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** $p < 0,05$ по сравнению с группой гипостатуры с «ростовым скачком»; ЗВУР — задержка внутриутробного развития; СТГ — соматотропный гормон; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста-1

такового как в целом, так и при сравнении разных вариантов ЗВУР. При этом у детей с симметричным вариантом ЗВУР, совершивших «ростовой скачок», уровни IGF-1 в крови в возрасте 3 месяцев в 2 раза, а СТГ в 4 раза выше в сравнении с детьми с асимметричным вариантом ЗВУР (разница достоверна). По показателю НОМА-IR различий не получено.

Кроме того, выявлены достоверно более высокие значения IGF-1, СТГ и показателя НОМА-IR в крови в возрасте 3 месяцев у детей с «ростовым скачком» в сравнении с группой контроля. Различия отмечены только для детей с симметричным вариантом.

По значениям IGF-1, СТГ и показателю НОМА-IR в возрасте 3 месяцев дети без «ростового скачка» и контрольной группы достоверно не отличались. В то же время дети без «ростового скачка» с симметричным вариантом ЗВУР имели достоверно более высокие значения показателя НОМА-IR в сравнении с группой контроля.

При оценке массо-ростовых показателей в динамике от 3 до 6 месяцев жизни в подгруппе 1а отмечено, что у 8 доношенных детей (47 %), совершивших «ростовой скачок» к 3 месяцам, в данный период наблюдается снижение темпов роста по массе на 1–2 ЦК. У недоношенных детей снижение темпов роста ни по массе, ни по длине не отмечено. «Ростовой скачок» в 2 и более ЦК ни по массе, ни по росту в период с 3 до 6 месяцев не отмечен ни у одного ребенка. У детей без «ростового скачка» к 3 месяцам, в период с 3 до 6 месяцев сохранялись низкие прибавки массы тела; «ростовой скачок» ни по массе, ни по росту в этот период не отмечен ни у одного ребенка как среди доношенных, так и недоношенных детей. В подгруппе 1б у детей, совершивших «ростовой скачок» к 3 месяцам, снижение темпов роста в период от 3 до 6 месяцев наблюдалось у 3 детей (30 %) и составило 1 ЦК. Среди детей без «ростового скачка» прибавка в 2 и более

ЦК в период с 3 до 6 месяцев отмечена у 3 детей, и только по росту. Для 1 недоношенного ребенка с «ростовым скачком» по массе в первые 3 месяца, в период от 3 до 6 месяцев зафиксирован «скачок» и по росту.

Таким образом, «ростовой скачок» у детей с асимметричным вариантом ЗВУР в первом полугодии жизни обеспечен за счет темпов роста в первые 3 месяца независимо от срока гестации. У детей с симметричным вариантом ЗВУР «ростовой скачок» в 62,5 % обеспечен ускоренными темпами роста в период от 0 до 3 месяцев и в 18,75 % — в период от 3 до 6 месяцев как среди доношенных, так и недоношенных детей.

В контрольной группе к возрасту 6 месяцев в сравнении с параметрами в 3 месяца в среднем сохраняются равномерные темпы роста.

В возрасте 6 месяцев у детей основной и контрольной групп определялись уровни IGF-1 и СТГ и базальные («тощаковые») уровни глюкозы и инсулина в плазме крови с оценкой инсулиновой чувствительности тканей (НОМА-IR).

Как видно из представленных в таблице 2 данных, в возрасте 6 месяцев в основной группе не выявлено достоверных различий по уровням IGF-1, СТГ и показателю НОМА-IR в крови между детьми, совершившими «ростовой скачок», и без такового как в целом, так и при сравнении разных вариантов ЗВУР. Кроме того, в возрасте 6 месяцев уровни гормонов в крови у детей без «ростового скачка» не отличались от контрольной группы.

При сравнении показателей крови в возрасте 3 и 6 месяцев у детей, совершивших «ростовой скачок» к 3-месячному возрасту, наблюдались достоверно более низкие показатели IGF-1 и НОМА-IR в крови в возрасте 6 месяцев ($p < 0,05$). При этом в подгруппе 1а достоверные различия отмечены по уровню IGF-1, а в подгруппе 1б — по уровню СТГ.

Таблица 2

Уровни IGF-1 и СТГ в крови и значения показателя НОМА-IR в возрасте 6 месяцев у детей с асимметричным и симметричным вариантами задержки внутриутробного развития в зависимости от наличия/отсутствия «ростового скачка» до 3 месяцев (Ме (5–95 %))

Подгруппы	ЗВУР, гипотрофия (подгруппа 1а)		ЗВУР, гипостатура (подгруппа 1б)		Группа контроля
«Ростовой скачок»	Есть (n = 17)	Нет (n = 7)	Есть (n = 10)	Нет (n = 6)	n = 17
IGF-1, нг/мл	55,75 (16,37–98,73)	103,50 (66,50–142,50)	60,70 (31,84–139,62)	83,00 (80,30–85,70)	70,25 (37,83–121,53)
СТГ, нг/мл	2,55 (1,35–7,55)	4,76 (2,15–11,07)	3,00 (1,85–6,80)	14,50 (7,75–21,25)	2,60 (0,90–4,90)
НОМА-IR	0,67 (0,12–2,09)	1,30 (0,45–3,05)	0,57 (0,21–1,38)	0,23 (0,11–0,34)	0,74 (0,17–2,12)

$p < 0,05$; ЗВУР — задержка внутриутробного развития; СТГ — соматотропный гормон; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста-1

Достоверность различий оценивалась с использованием парного t -критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Снижение уровня гормонов в крови в 6 месяцев сочеталось с замедлением темпов роста в период с 3 до 6 месяцев жизни после «ростового скачка».

У детей без «ростового скачка» не выявлено достоверного снижения уровней IGF-1, СТГ и показателя НОМА-IR в крови в 6 месяцев в сравнении со значениями в 3-месячном возрасте независимо от варианта ЗВУР.

В контрольной группе также не выявлено различий между уровнями гормонов в крови в 3 и 6 месяцев жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, в нашем исследовании показано, что постнатальный рост детей, родившихся с ЗВУР, в первом полугодии жизни имеет свои особенности. У большинства детей с ЗВУР отмечаются ускоренные темпы прибавки массы и/или роста, так называемый «ростовой скачок», в первые 3 месяца жизни и замедление темпов роста после завершения «ростового скачка».

При этом у детей с симметричным вариантом ЗВУР отмечаются более интенсивные темпы прибавки массы и длины тела в сравнении с асимметричным вариантом ЗВУР. «Ростовой скачок» у детей с асимметричным вариантом ЗВУР в первом полугодии жизни обеспечивается за счет ускоренных темпов роста в первые 3 месяца жизни. Дети с симметричным вариантом ЗВУР демонстрируют ускоренный темп роста и после 3-месячного возраста. При этом у них отмечались наиболее высокие значения IGF-1, СТГ и иммунореактивного инсулина в крови (показатель НОМА-IR) в возрасте 3 месяцев. Вероятно, более высокие уровни исследуемых гормонов в крови необходимы для обеспечения более интенсивных темпов роста в этот период.

Тенденция к замедлению скорости роста после завершения «ростового скачка» сочетается со снижением содержания гормонов в крови к 6 месяцам жизни.

Интересным представляется тот факт, что дети с низким темпом роста имели такие же значения гормонов в крови в возрасте 3 месяцев, как и дети с ускоренным ростом. Предположительно это может быть связано с низкой чувствительностью рецепторов к IGF-1, СТГ к инсулину, а также с возможными нарушениями в оси СТГ — IGF-1. Кроме того, у детей, не показавших «ростовой скачок», не отмечается снижения уровня гормонов в крови к возрасту 6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения в оси СТГ–IGF-1, инсулиновой секреции и чувствительности тканей у детей, родившихся с ЗВУР, направлены на стимуляцию постнатального роста и предположительно могут служить основой для развития нарушений углеводного обмена в дальнейшей жизни. Необходимо изучение гормонального статуса детей в более старшем возрасте с целью оценки отдаленных последствий выявленных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Ercole AJ, Applewhite GT, Underwood LE. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus. *Dev Biol.* 1980;75:315–328. doi: 10.1016/0012-1606(80)90166-9.
2. Harding JE, Liu L, Evans PC, Gluckman PD. Insulin-like growth factor 1 alters feto-placental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep. *Endocrinology.* 1994;134:1509–1514. doi: 10.1210/endo.134.3.8119193.
3. Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol.* 1989;12:173–82.
4. Johnson TR, Blossey BK, Denko CW, Ilan J. Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone. *Mol Endocrinol.* 1989;3:580–587. doi: 10.1210/mend-3-3-580.

5. Randhawa RS. The insulin-like factor system and fetal growth restriction. *Ped Endocrinol Rev.* 2008;6(2): 235-240.
6. Yang SW, Yu JS. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr Internat.* 2000;42:31-36. doi: 10.1046/j.1442-200x.2000.01167.x.
7. Wan G, Yu S, Liu J. Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1998 Dec;33(12):720-1.
8. Исламова К.Ф., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Филиппова С.Н. Изменения в оси «инсулиноподобный фактор роста –1 – соматотропный гормон» и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – № 6. – С. 32–38. [Islamova KF, Ivanov DO, Petrenko YuV, Filippova SN. Changes in “insulin-like growth factor -1 – growth hormone” axis and insulin sensitivity in children born small for gestational age. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* 2014;7(6):32-38. (In Russ)].
9. Fliesen T, Maiter D, Gerard G, et al. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent. *Pediatr Res.* 1989;26:415-419. doi: 10.1203/00006450-198911000-00010.
10. Holl RW, Snehotta R, Siegler B, et al. Binding protein for human growth hormone: effects of age and weight. *Horm Res.* 1991;35:190-197. doi: 10.1159/000181901.
11. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A, et al. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Pediatr.* 1992;121:920-923. doi: 10.1016/S0022-3476(05)80342-7.
12. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Hormone Research.* 1998;49, Suppl. 2:7-13. doi: 10.1159/000053080.
13. Karlberg J PE, Albertsson-Wikland K, Kwan EYW, et al. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Hormone Research.* 1997;48, supplement 1:17-24. doi: 10.1159/000191279.
14. Williams JPG, Tanner JM, Hughes PCR. Catch-up growth in male rats after growth retardation during the suckling period. *Pediatric Research.* 1974;8:149-156. doi: 10.1203/00006450-197403000-00001.
15. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005;85:571-63. doi: 10.1152/physrev.00053.2003.
16. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000;320:967-971. doi: 10.1136/bmj.320.7240.967.
17. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. ALSPAC study team 2004 Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia.* 2004;47:1064-1070. doi: 10.1007/s00125-004-1405-8.
18. Ibanez L, Ong KK, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2153-2158. doi: 10.1210/jc.2005-2778.
19. Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3645-3650. doi: 10.1210/jc.2002-030031.
20. Nigel J. Crowther, et al. Influence of Catch-up Growth on Glucose Tolerance and β -Cell Function in 7-Year-Old Children: Results from the Birth to Twenty Study. *Pediatrics.* 2008;121: e1715-e1722.
21. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. ALSPAC study team 2004 Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia.* 2004;47:1064-1070. doi: 10.1007/s00125-004-1405-8.
22. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович А.С., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. – СПб., 2007. – 197 с. [Yuryev VV, Simahodskiy AS, Voronovich AS, Homich MM. Child growth and development. Saint Petersburg; 2007. 197 p. (In Russ)].
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi: 10.1007/BF00280883.
24. Blum WH, Breier BH. Radioimmunoassays for IGFs and IGF-BPs. *Growth Regulation.* 1994;4, Suppl. 1:11-19.

◆ Информация об авторах

Кристина Фаиковна Исламова – научный сотрудник. НИЛ физиологии и патологии новорожденных. Институт перинатологии и педиатрии. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: kislamova81@mail.ru.

◆ Information about the authors

Kristina F. Islamova – Researcher. Research laboratory of Physiology and Pathology of the newborns. The Institute of Perinatology and Pediatrics. Federal Almazov North-West Medical Reserch Centre. E-mail: kislamova81@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, и. о. ректора. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Юрий Валентинович Петренко — канд. мед. наук, и. о. проректора по лечебной работе. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alez1964@yandex.ru.

Елизавета Александровна Курзина — канд. мед. наук, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: elizavetakurzina@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Dmitriy O. Ivanov — MD, PhD, Dr. Med. Sc, Prof, Acting Rector. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Yuriy V. Petrenko — MD, PhD, Acting Rector of clinical work. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: alez1964@yandex.ru.

Elizaveta A. Kurzina — MD, PhD, neonatologist of department of neonates diseases. Federal Almazov North-West Medical Reserch Centre. E-mail: elizavetakurzina@yandex.ru.



ДИСФУНКЦИЯ СФИНКТЕРА ОДДИ ПО ПАНКРЕАТИЧЕСКОМУ ТИПУ У ДЕТЕЙ

© В.Ф. Приворотский^{1,3}, Н.Е. Луппова^{2,3}

¹ СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург;

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 21.06.2016

Принята к печати: 02.08.2016

Анатомо-функциональные особенности поджелудочной железы и ее тесная взаимосвязь с расположенными рядом органами, в первую очередь 12-перстной кишкой и билиарным трактом, обуславливают частое вовлечение железы в патологический процесс. Сложности в разграничении функциональной и органической патологии поджелудочной железы связаны не только с трудностями диагностики функциональных заболеваний, но и с проблемой классификации и сложностями дефиниций. Оптимальным, с учетом реалий сегодняшнего дня, является вариант, предложенный авторами МКБ-10 и нашедший дальнейшее развитие в материалах Римского консенсуса III, — дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу. В рамках этого диагноза имеется возможность логичного объяснения сути вовлечения поджелудочной железы в патологический процесс. В статье представлена клиническая картина дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу, рассмотрены диагностические критерии, включающие клинические, лабораторные и инструментальные признаки. Отмечено, что рекомендуемый «набор» инструментального обследования в современной педиатрической практике не только невыполним, но и зачастую просто не нужен. Обсуждается необходимость и целесообразность применения рекомендуемых методик (в том числе потенциально опасных в плане развития панкреатита процедур) при функциональных нарушениях поджелудочной железы. Подробно представлены вопросы питания детей с заболеваниями поджелудочной железы, а также программа медикаментозной коррекции дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу.

Ключевые слова: поджелудочная железа; дети; Римские критерии III; дисфункция сфинктера Одди; диагностические критерии; лечение.

PANCREATIC TYPE DYSFUNCTION OF ODDI SPHINCTER IN CHILDREN

© V.F. Privorotskii^{1,3}, N.E. Luppova^{2,3}

¹ Saint Petersburg State Health care Institution Consultative diagnostic center for children, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia;

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):111-116

Received: 21.06.2016

Accepted: 02.08.2016

Anatomical and functional characteristics of the pancreas and its close relationship to adjacent organs, primarily duodenum and biliary tract, cause its frequent involvement in pathological process. Difficulties in differentiation of functional and organic pathology of the pancreas are associated not only with the difficulties of diagnostic of functional diseases, but also with the problems of classification and definitions. As to realities of today optimal version is one proposed by the authors of ICD 10 and found further development in the materials of the Rome III consensus — namely the Oddi sphincter dysfunction in pancreatic type. Under this diagnosis there is the possibility for logical explanation of involvement of pancreas in

pathological process. The article also describes the diagnostic criteria for the Oddi sphincter dysfunction in pancreatic type, which includes clinical, laboratory and instrumental signs. It is noted that the recommended set of instrumental examination in modern pediatric practice is not only unimplementable, but just is not necessary. The usefulness of the recommended methods (including procedures that are potentially dangerous in terms of developing pancreatitis) for functional disorders is discussing. In the article the issues of nutrition of children with diseases of the pancreas, as well as the program of medical correction of dysfunction of the sphincter of Oddi in pancreatic type, are described.

Keywords: pancreas; children; Rome III criteria; dysfunction of the sphincter of Oddi; diagnostic criteria; treatment.

Заболевания поджелудочной железы (ПЖ) составляют около 5% в структуре патологии пищеварительной системы во взрослой популяции. Эпидемиологические данные применительно к детскому возрасту более расплывчаты: частота заболеваний ПЖ, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне от 5 до 9%. Дальнейшее проведение параллелей между взрослой и детской панкреатологией неоправданно, поскольку в структуре первой преобладают органические заболевания (панкреатиты различной этиологии), а в структуре второй — так называемые функциональные (вторичные) нарушения [9, 11].

Этот факт объясняется анатомо-физиологическими особенностями ПЖ и ее тесной взаимосвязью с расположенными рядом органами. Ключом к пониманию механизмов, приводящих к вовлечению в патологический процесс ПЖ, является парадигма о триединой холедохо-дуодено-панкреатической зоне, согласно которой любые изменения в 12-перстной кишке или в билиарном тракте в той или иной мере сказываются на экскреторной функции ПЖ [5]. Несомненно, важнейшая роль в формировании каскада патологических реакций в этой системе принадлежит сфинктеру Одди (СО), главному «герою» этой статьи.

У некоторых больных ПЖ вовлекается в процесс первично, например, при диетологических нарушениях, приеме алкогольных напитков (для детского возраста актуальны слабоалкогольные газированные энергетические напитки), травмах, приеме лекарственных препаратов. В этом случае ПЖ может выступать в качестве главного органа-мишени системы органов пищеварения. В то же время в детском возрасте значительно чаще возникают ситуации, когда ПЖ можно рассматривать как «соучастника» или «свидетеля» патологического процесса, происходящего в других органах этой системы [1–4].

При язвенной болезни, хронических гастродуоденитах, желчнокаменной болезни и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) степень поражения ПЖ у большинства детей не позволяет говорить о наличии острого или хронического воспалительного процесса в органе. Вместе

с тем у этих пациентов вовлеченность ПЖ нередко сопровождается определенными клиническими признаками, транзиторными изменениями лабораторных показателей, а также изменениями на эхограмме [5].

В основе патогенеза функциональных нарушений ЖКТ, как правило, лежат изменения нейроэндокринной и нервной регуляции пищеварительного тракта, связанные с генетическим полиморфизмом и внешними провоцирующими факторами. Возникновение функциональных заболеваний не исключает и наличие незначительных структурных изменений [8]. Трудности в разграничении функциональной и органической патологии связаны не только с проблемами диагностики функциональных нарушений, но и с разными подходами к классификации и сложностями дефиниций. Один из корифеев отечественной медицины В.Х. Василенко говорил: «Точная терминология характеризует уровень науки и, безусловно, необходима для взаимопонимания... а отсутствие точной терминологии недостойно точной науки». Нередко именно вопросы терминологии являются своеобразным краеугольным камнем различных дисциплин [6].

Вовлеченность ПЖ в патологический процесс находит отражение в самых разнообразных диагнозах, наиболее частые из которых следующие: вторичная панкреатопатия, функциональная панкреатопатия, диспанкреатизм, реактивный панкреатит, латентный панкреатит, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, вторичная панкреатическая недостаточность, относительная недостаточность ПЖ и др. [1, 3, 9].

Каждый из представленных вариантов на разных этапах эволюции педиатрических взглядов отражал некое промежуточное состояние между нормой и органическим поражением ПЖ. Нюансы заключались лишь в том, что словосочетание «реактивный панкреатит» было предложено специалистом УЗ-диагностики и внезапно стало клиническим диагнозом, а другие диагнозы никогда не встречались в зарубежных классификациях и отсутствуют как в МКБ-10, так и в Римских критериях III (2006).

По нашему мнению, оптимальным, с учетом реалий сегодняшнего дня, является вариант, предложенный авторами МКБ-10 и нашедший дальнейшее

развитие в материалах Римского консенсуса III — дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу. В рамках этого диагноза имеется возможность логичного объяснения сути вовлечения ПЖ в патологический процесс.

Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) представляет собой функциональное расстройство, характеризующееся несогласованным, несвоевременным, недостаточным или чрезмерным сокращением (недостаточность или спазм) этого самостоятельного мышечного образования, расположенного в двенадцатиперстной кишке, в зоне большого дуоденального (Фатерова) сосочка [1, 15].

СО — сложное фиброзно-мышечное образование, состоящее из сфинктера большого дуоденального соска, который обеспечивает разобщение протоков с 12-перстной кишкой, сфинктера общего желчного протока и сфинктера панкреатического протока. Он отделен от мускулатуры 12-перстной кишки соединительной тканью. Как известно, СО регулирует поступление желчи и панкреатического сока в 12-перстную кишку и предотвращает рефлюкс дуоденального содержимого в панкреатический и желчный протоки. Он имеет сложную нервно-гуморальную регуляцию, а также обладает собственным регулирующим автоматизмом. Для нормального функционирования как билиарного тракта, так и ПЖ чрезвычайно важна синхронная, последовательная деятельность всего сфинктерного аппарата [1, 9, 11].

Расшифровка функциональной амбивалентности СО позволила ввести новые терминологические варианты, ставшие, по сути, диагнозами (МКБ-10 K83.4): 1) дисфункция СО по билиарному типу; 2) дисфункция СО по панкреатическому типу; 3) дисфункция СО по смешанному типу.

Если преобладает спазм мышечных волокон или их недостаточное сокращение в зоне сфинктера панкреатического протока, то развивается функциональное расстройство СО по панкреатическому типу, которое может привести к поражению ПЖ.

К факторам риска формирования ДСО относятся: нарушение диеты (прием жирной, холодной пищи, газированных напитков, переедание), стрессы, физические перегрузки, нарушение вегетативной регуляции, обострение сопутствующих заболеваний ЖКТ, печени, паразитарные инвазии, аномалии желчного пузыря, отягощенная наследственность по заболеваниям органов пищеварения, хронические очаги инфекции.

Таким образом, функциональные нарушения ПЖ не являются самостоятельными заболеваниями, а рассматриваются как преходящий симптомокомплекс, проявляющийся на фоне болезней органов, функционально связанных с ПЖ, или при другой

патологии. Процесс развивается по типу висцеро-висцерального рефлекса.

Ряд авторов считает, что морфологическим субстратом функциональных нарушений ПЖ является интерстициальный отек, обусловленный нарушением оттока лимфы и развитием ферментативной недостаточности железы, имеющий обычно обратимый характер.

Клиническая картина ДСО панкреатического типа у детей полиморфна и зависит от тонуса сфинктера в конкретный момент времени. Римский консенсус III (2006) дает следующие клинические критерии этого состояния: «повторные эпизоды болей в животе, возникающих, как правило, с интервалом в месяцы (реже — в дни) и обычно ассоциирующихся с достоверным повышением уровня амилазы и липазы». Соглашаясь в целом с этим определением, нельзя не отметить, что в реальной педиатрической практике мы не часто видим повышение уровней амилазы и тем более липазы в крови при функциональных нарушениях ПЖ.

Клинические проявления ДСО обусловлены не только спазмом самого сфинктера, но и возникающей транзиторной экзокринной недостаточностью ПЖ вследствие нарушения адекватного выделения панкреатического сока в 12-перстную кишку.

Клиническая картина ДСО панкреатического типа, как это часто бывает при патологии ЖКТ, состоит из трех «блоков»: болевой абдоминальный синдром, диспепсические признаки и жалобы «общего характера», фактически признаки астеновегетативного синдрома.

Боли в животе у детей могут иметь различную интенсивность и продолжительность (от нескольких минут до 1,5–2 часов), локализуются чаще в левом подреберье и/или эпигастрии с возможной иррадиацией в спину и уменьшаются при наклоне вперед, нередко имеют повторяющийся характер. Провоцирующими моментами часто являются нарушения диеты и режима питания, стрессы, физические перегрузки. У некоторых пациентов к болевому синдрому присоединяются как «верхние», так и «нижние» диспепсические расстройства: тошнота, рвота, чувство тяжести в животе, нарушение аппетита, метеоризм, изменение характера стула (запоры либо неустойчивый стул, изменение его цвета до серого). У многих детей, особенно в случае частых повторений болевых приступов, можно определить симптомы вегетативной дисфункции.

При объективном обследовании следует, наряду с рутинными приемами осмотра живота, проверять симптомы поражения ПЖ: болезненность в точке Мейо–Робсона, Кача, Дежардена, зоне Шоффа–Риве. Следует иметь в виду, что при функцио-

Таблица 1

Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу у детей

Клинические критерии	Лабораторно-инструментальные критерии
Кратковременные боли в животе спастического характера без четкой локализации и иррадиации	Умеренное и нестойкое повышение уровня амилазы крови и/или мочи
Провокация болевого синдрома пищевыми погрешностями, стрессом	Транзиторная стеаторея I типа
Диспепсические расстройства: отрыжка, метеоризм, неустойчивый стул	Транзиторные биохимические признаки подпеченочного холестаза
Положительная динамика на фоне приема спазмолитиков	УЗ-признаки: изменение эхогенности ПЖ, гиперэхогенные включения; увеличение размеров органа

нальных нарушениях ПЖ эти симптомы могут быть отрицательны. У части больных можно отметить «ножницы» между частотой и интенсивностью субъективных ощущений и отсутствием каких-либо симптомов при объективном осмотре (мягкий безболезненный живот, отсутствие дефанса) [12].

Важным диагностическим и дифференциально-диагностическим критерием является оценка нутритивного статуса пациента. Если при редких эпизодах ДСО он обычно не страдает, то при частых эпизодах, а также при хронизации процесса в ПЖ трофологический статус пациентов нарушается [1, 3].

Второй основополагающий компонент диагностики функциональных нарушений — лабораторные критерии. Помимо транзиторного повышения амилазы и/или липазы в крови возможно повышение уровня АЛТ, АСТ или конъюгированного билирубина (зависит от степени поражения ПЖ).

Третий «кит» диагностики — инструментальные критерии. В Римских критериях III указаны следующие: УЗИ (в том числе после инфузии секретина в дозе 1 ед/кг/мин), МРТ, эндоскопическое УЗИ, манометрия сфинктера Одди в ходе эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), инъекция токсина ботулизма, дренаж панкреатического протока с помощью стента [1, 8, 15].

Следует с сожалением признать, что реалии современной российской клинической практики таковы, что перечисленные выше методики нередко остаются недостижимой мечтой для большинства педиатров и детских гастроэнтерологов. Исключение составляет только УЗИ (без инъекции секретина) и в ряде случаев МРТ. Однако они не позволяют объективизировать состояние и тонус СО «онлайн». Последние же три методики и вовсе являются прерогативой современных хирургических клиник. Нужно также отметить, что необходимость и целесообразность проведения такого объема обследования при функциональных нарушениях ПЖ нередко вызывает сомнения и напоминает «стрельбу из пушек по воробьям». Можно поддержать мнение некоторых

авторов, которые утверждают, что будущее, применительно к обсуждаемой теме, за менее опасными диагностическими манипуляциями [13, 14].

Резюмируя основные положения этого раздела, следует сказать, что диагностика ДСО панкреатического типа у детей опирается на сочетание клинической картины, лабораторных и инструментальных методов (клинический и биохимический анализ крови, копрограмма, анализ мочи на диастазу, УЗИ, эхохолестиография и др.) [3, 13]. В таблице 1 приводятся сводные практические критерии диагностики ДСО панкреатического типа у детей [1, 10].

По мере прогрессирования процесса и нарастания интрадуоденального давления возможен рефлюкс содержимого 12-перстной кишки в Вирсунгов проток ПЖ с инициацией каскада активации панкреатических ферментов внутри железы. В большинстве случаев мощные ингибирующие системы ПЖ нейтрализуют эту «агрессию», и развития выраженной обструкции протоков, отека и воспаления не происходит. При ослаблении защитных механизмов процесс идет дальше с развитием морфологических изменений, присущих хроническому панкреатиту. Такой прогрессивный характер патологического процесса в ПЖ при ДСО возможен, но не обязателен.

У большей части детей на фоне всех корректирующих и лечебных мероприятий, о которых будет сказано ниже, процесс приобретает обратное развитие с нормализацией функционирования ПЖ.

ЛЕЧЕНИЕ

Основными задачами лечения дисфункции сфинктера Одди являются: нормализация тонуса сфинктера, стабилизация моторики в 12-перстной кишке (для восстановления адекватного градиента давления в панкреатическом протоке и билиарной системе), коррекция вегетативных расстройств, лечение сопутствующих заболеваний органов пищеварения, санация очагов инфекции [1, 7].

Как уже говорилось, ДСО чаще носит вторичный характер, поэтому необходимо учитывать степень

выраженности признаков основного заболевания (гастродуоденит, язвенная болезнь, ЖКБ, паразитарная инвазия и др.). В этом случае на первом этапе приоритет отдается лечению основного заболевания.

При построении программы диетической коррекции обычно выбирается химически и физически щадящая диета — стол № 5 по Певзнеру. Она назначается сроком на один год. Ограничивается употребление продуктов, вызывающих раздражение слизистой оболочки ЖКТ, а также усиливающих секрецию ПЖ: газированные напитки, жирные сорта рыбы, птицы, мяса, изделия из сдобного теста, пряности, кислые продукты, грибы, бульоны, лук, чеснок, редиска, щавель, копчености, маринады, цельное свежее молоко, консервы, шоколад. Допускается употребление овощных, фруктовых соков, пюре, отваров овса и отрубей. Исключается холодная пища, мороженое. Пища должна быть приготовлена на пару или запечена. Питание желательно дробное, не менее 5 раз в сутки, перерыв в приеме пищи не должен превышать 3–4 часов. Пища должна быть теплой, но не горячей. Не рекомендуется есть на ночь [10].

Медикаментозная терапия представлена следующими группами препаратов: спазмолитики (предпочтительно миотропные), ферментные препараты, антисекреторные препараты, антациды, пре- и пробиотики. К сожалению, среди миотропных спазмолитиков, разрешенных в педиатрии, выбор ограничивается препаратами неселективного действия (дротаверин, папаверин), имеющими так называемые системные эффекты: снижение сократительной активности ЖКТ, а также артериального давления.

Селективные блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид и отилония бромид) работают в большей степени на «уровне» кишечника. Препарат с селективным относительно сфинктера Одди спазмолитическим действием (мебеверин гидрохлорид) был бы в этих случаях идеальным вариантом, однако в настоящее время он разрешен к применению у лиц старше 18 лет.

Из альтернативных препаратов можно предложить средство с селективным холинэргическим действием гиосцин-бутилбромид (для детей старше 6 лет), препараты белладонны. Курс лечения спазмолитиками — 2–3 недели.

При выраженных проявлениях внешнесекреторной недостаточности ПЖ (клинические признаки, стеаторея I типа и др.) рекомендуется назначение ферментных препаратов средним курсом до 2–3 недель. Оптимальная продолжительность курса заместительной терапии препаратами, содержащими ферменты ПЖ, подбирается индивидуально [1].

При формировании нарушений кишечного микробиоценоза, которые нередко сопровождают

описанные выше процессы и существенно влияют на течение заболевания, а также темпы регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов, проводится восстановление нормального состава кишечной микрофлоры (пребиотики, пробиотики курсами до 3 недель).

Во взрослой практике при неэффективности проводимой терапии используют более кардинальный способ лечения — эндоскопическую сфинктеротомию [13, 14].

Понятно, что приведенные выше терапевтические подходы являются в определенной степени схематическими, поскольку ДСО часто развивается на фоне органической патологии верхних отделов ЖКТ. В этих случаях лечение на ранних этапах будет направлено на коррекцию нарушений, выявленных при основном заболевании: эрадикация *Helicobacter pylori*, прокинетическая терапия, литолиз желчных конкрементов, коррекция микробиоценоза кишечника и т. д. Искусство педиатра и детского гастроэнтеролога состоит в составлении рациональной программы лечения, без полипрагмазии.

При возникновении ДСО возможно использование физиотерапевтических процедур с седативным и спазмолитическим действием (озокеритовые или парафиновые тепловые аппликации, водные процедуры и др.), минеральных вод, фитотерапии.

Таким образом, в структуре патологии ПЖ у детей ведущее место занимают функциональные нарушения. Несмотря на очевидные успехи в изучении этих изменений, приходится констатировать, что на сегодняшний день среди российских педиатров не достигнуто в полной мере консенсус относительно дефиниций, стандартов диагностики, лечебных подходов и т. д. Все это предполагает дальнейшее развитие этой темы как в научном, так и в практическом плане.

Интерес к проблемам панкреатологии не только не падает, но и увеличивается с каждым годом. Он вполне объясним, поскольку ПЖ не устает загадывать врачам новые и новые загадки, ведь, как сказал немецкий панкреатолог F. Dietze, «поджелудочная железа — это орган, который свидетельствует нам об очень многом, но на непонятном языке» [4, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. — М.: Медпрактика-М, 2015. [Bel'mer SV, Razumovskiy AY, Kornienko EA, Privorotskiy VF. Bolezni podzhehudochnoy zhelezy u detey. Moscow: Medpraktika-M; 2015. (In Russ).]
2. Бокова Т.А. Метаболический синдром и морфофункциональное состояние поджелудочной железы у детей: клинко-патогенетические взаимосвязи // Педиатр. —

2013. — Т. 4. — № 3. — С. 36–40. [Bokova TA. Metabolic syndrome and morphofunctional state of pancreas in children: clinical and pathogenetic relationship. *Pediatr* (St Petersburg). 2013;4(3):36–40. (In Russ).]
3. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Болезни поджелудочной железы у детей. Первичная и вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность // *Лечащий врач*. — 2010. — № 1. — С. 6–10. [Gasilina TV, Bel'mer SV. Bolezni podzheludochnoy zhelezy u detey. Pervichnaya i vtorichnaya ekzokrinная pankreaticheskaya nedostatochnost'. *Lechashchiy vrach*. 2010;(1):6–10. (In Russ).]
 4. Губергриц Н.Б. Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2008. — № 7. — С. 93–101. [Gubergrits NB. Vozmozhnosti laboratornoy diagnostiki zabolevaniy podzheludochnoy zhelezy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2008;7:93–101. (In Russ).]
 5. Гурова М.М., Циркунова В.В. Сопутствующие заболевания органов пищеварения у детей подросткового возраста с хроническим гастродуоденитом // *Вестник новгородского государственного университета*. — 2014. — № 78. — С. 37–43. [Gurova MM, Tsirkunova VV. Concomitant diseases of the digestive system in teenagers with chronic gastroduodenitis. *Vestnik novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;(78):37–43. (In Russ).]
 6. Запруднов А.М. Современные клинко-диагностические аспекты детской гастроэнтерологии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2010. — № 3. — С. 4–13. [Zaprudnov AM. Sovremennye kliniko-diagnosticheskie aspekty detskoy gastroenterologii. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010;(3):4–13. (In Russ).]
 7. Немцов Л.М. Фармакотерапия функциональных расстройств билиарного тракта // *Вестник фармации*. — 2014. — Т. 66. — № 4 — С. 86–100. [Nemtsov LM. The biliary tract functional disorders pharmacotherapy. 2014; 66(4):86–100. (In Russ).]
 8. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Николенко С.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства // *Клиническая медицина*. — 2014. — № 7. — С. 29–31. [Osadchuk MA, Osadchuk AM, Nikolenko SN. Gastrointestinal tract functional disorders in context of morphofunctional unity. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;(7):29–31. (In Russ).]
 9. Полещук Л.А. Панкреатиты у детей: современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2010. — № 4. — С. 58–64. [Poleshchuk LA. Pankreatity u detey: sovremennye aspekty etiologii, patogeneza i diagnostiki. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010;(4):58–64. (In Russ).]
 10. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Румянцева И.В. Заболевания билиарного тракта у детей (этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение): Учебное пособие. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2011. [Privorotskiy VF, Luppova NE, Rumyantseva IV. Zabolevaniya biliarnogo trakta u detey (etiologiya, patogeneza, klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie). *Uchebnoe posobie*. Saint Petersburg: Izd. dom SPbMAPO; 2011. (In Russ).]
 11. Римарчук Г.В., Тюрин Т.К., Васечкина Л.А. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2010. — № 8. — С. 92–97. [Rimarchuk GV, Tyurina TK, Vasechkina LA. Diagnostika i lechenie khronicheskogo pankreatita u detey. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;(8):92–97. (In Russ).]
 12. Рылова Н.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей // *Практическая медицина*. — 2010. — Т. 42. — № 3. — С. 120–124. [Rylova NV. Diagnostika zabolevaniy podzheludochnoy zhelezy u detey. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;42(3):120–124. (In Russ).]
 13. Allescher HD. Sphincter of Oddi dyskinesia. *Der Internist*. 2015;56(6):638–47. doi: 10.1007/s00108-014-3605-8.
 14. Kutsumi H, Nobutani K, Kakuyama S, et al. Sphincter of Oddi disorder: what is the clinical issue? *Clin J Gastroenterol*. 2011;4(6):364–70. doi: 10.1007/s12328-011-0260-7.
 15. Wyllie R, Hyams J, Kay M. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* (4th Edition). New York: Elsevier Saunders; 2011.

◆ Информация об авторах

Валерий Феликсович Приворотский — д-р мед. наук, профессор, кафедра гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: privorotsky@mail.ru.

Наталья Евгеньевна Луппова — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nlupp@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valery F. Privorotsky — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: privorotsky@mail.ru.

Natalya E. Luppova — MD, PhD, Associate Professor. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: nlupp@mail.ru.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПРЕДЛЕЖАНИИ ПЛАЦЕНТЫ

© О.В. Рязанова¹, Ю.С. Александрович¹, Е.М. Шифман², К.В. Пшенисн¹, В.А. Резник¹, А.В. Куликов³, А.Н. Дробинская⁴

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва;

³ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Екатеринбург;

⁴ ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск

Поступила в редакцию: 11.08.2016

Принята к печати: 15.09.2016

Маточное кровотечение, обусловленное предлежанием плаценты, является одной из основных причин массивной кровопотери и летальных исходов в акушерской практике. **Цель исследования.** Провести анализ эффективности и безопасности применения различных терапевтических стратегий купирования маточных кровотечений у рожениц и родильниц на основании результатов научных исследований. **Материалы и методы.** В анализ включены доступные исследования, посвященные диагностике и лечению маточных кровотечений на фоне предлежания плаценты за период с 2000 по 2015 г. Поиск проводили в медицинских базах PubMed и Cochrane Library при наличии свободного доступа к публикации. **Результаты исследования.** В анализ была включена 61 публикация. Представлены основные принципы диагностики и интенсивной терапии маточных кровотечений при предлежании плаценты с позиций акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога. Особое внимание уделено анализу исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности инфузионно-трансфузионной терапии у рассматриваемой категории пациентов. Продемонстрированы основные показания и противопоказания к назначению факторов свертывания крови и антифибринолитических средств. **Заключение.** Комбинированное использование всех доступных современных методов купирования маточного кровотечения позволяет существенно уменьшить объем кровопотери и способствует улучшению исходов заболевания. Наиболее перспективным направлением терапии является целенаправленное назначение концентратов факторов свертывания крови под контролем показателей тромбоэластографии, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: маточное кровотечение; предлежание плаценты; массивная кровопотеря; фибриноген; обзор.

MODERN ASPECTS OF UTERINE BLEEDING TREATMENT WITH PLACENTA PREVIA

© O.V. Ryazanova¹, Yu.S. Aleksandrovich¹, E.M. Shifman², K.V. Pshenisnov¹, V.A. Reznik¹, A.V. Kulikov³, A.N. Drobinskaya⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

² Moscow Regional Research Clinical Institute of M.F. Vladimirovsky, Russia;

³ Ural State Medical University, Russia;

⁴ Novosibirsk State University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):117-127

Received: 11.08.2016

Accepted: 15.09.2016

Uterine bleeding caused by placenta previa is one of the main causes of massive blood loss and death in obstetric practice. **Objectives.** To analyze the efficacy and safety of various therapeutic strategies to stop uterine bleeding in women in labor and puerperants on the basis of research results. **Materials and Methods.** Available researches on the diagnosis and treatment of uterine bleeding with placenta previa between 2000 and 2015 were included in the study. The search was carried out in medical databases PubMed and Cochrane Library with free access to the publication. **Results.** 61 publications were included in the analysis. The basic principles of diagnosis and intensive therapy of uterine bleeding with placenta previa are presented

from the position of obstetrician and anaesthesiologist-resuscitator. Particular attention is paid to the analysis of studies evaluating the efficacy and safety of infusion-transfusion therapy in this category of patients. Main indications and contraindications to blood clotting factors and antifibrinolytic agents are shown. **Conclusion.** The combined use of all available modern methods of stopping uterine bleeding can significantly reduce blood loss and help to improve disease outcomes. The most promising therapy is a targeted assignment of clotting factors concentrates under the control of thromboelastography which indicates the need for further research.

Keywords: uterine bleeding; placenta previa; massive blood loss; fibrinogen; review.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кровотечение является одним из наиболее частых и серьезных осложнений беременности, родов и послеродового периода. Оно может стать причиной массивной кровопотери, что связано с высоким риском летального исхода [18, 66]. Угрожающие жизни кровотечения одинаково часто встречаются как в антенатальном, так и постнатальном периоде [61].

В частности, акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности, уступая в некоторых странах экстрагенитальной патологии и преэклампсии. По данным ВОЗ, кровотечения составляют 34% среди причин материнской смертности [14]. Каждые семь минут на планете одна потенциальная мать умирает от смертельного кровотечения [59]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации 2013 г., кровотечение во время родов является причиной материнской смертности в 20,1% случаев [7].

N. Ashraf et al. (2014) показали, что именно кровотечение (более 50%) и артериальная гипертензия во время беременности (18%) являются наиболее частыми причинами поступления беременных, рожениц и родильниц в ОРИТ общего профиля, причем 85% пациенток потребовали проведения искусственной вентиляции легких и 78% — вазопрессорной поддержки. Показатели материнской смертности среди пациенток ОРИТ общего профиля составили 13%, при этом непосредственной причиной смерти явилось развитие ДВС-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности [15]. Послеродовые кровотечения встречаются примерно в 6% всех родов, при этом кровотечения тяжелой степени составляют около 2% и продолжают оставаться основной причиной материнской смертности [33, 62]. Летальные исходы при послеродовом кровотечении регистрируются с частотой 1 на 1000 родов в наименее развитых странах и 1 на 100 000 родов в развитых странах [62].

L. Green et al. (2015) установили, что массивная кровопотеря, требующая гемотрансфузии восьми и более доз препаратов эритроцитов, ассоциируются с высокими показателями осложнений и гистерэктомии [30].

Основными причинами кровотечений в акушерстве являются отслойка нормально расположенной плаценты, полное или частичное предлежание плаценты, разрыв матки, наследственные заболевания крови, коагулопатии, сепсис, эмболия околоплодными водами и кровотечения на фоне снижения тонуса матки [47].

ПРЕДЛЕЖАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ КАК НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ В АКУШЕРСТВЕ

Распространенность предлежания плаценты составляет примерно 1 случай на 200 беременностей. В последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению частоты этого патологического состояния. Предрасполагающими факторами развития предлежания плаценты являются предшествующие оперативные родоразрешения путем кесарева сечения и урологические вмешательства [1, 6, 72].

В России частота предлежаний плаценты составляет 0,5–0,8% от общего числа родов. Полное предлежание встречается в 4–5 раз реже частичного [1]. Повышение частоты предлежания плаценты в последнее десятилетие объясняют увеличением числа аборт и внутриматочных вмешательств, операций кесарева сечения [72].

Заболеваемость плаценты увеличилась примерно с 0,8 на 1000 родов в 1980-е гг. до 3 на 1000 родов в последнее десятилетие [27, 72]. Частота предлежания плаценты в период с 1960 по 2002 г. увеличилась с 1 на 3000 до 1 на 533 беременности [65].

Основным клиническим проявлением предлежания плаценты является кровотечение из половых путей, впервые появляющееся при беременности и усиливающееся в родах. Наиболее часто кровотечение возникает во время родов. Кровотечение во время беременности при предлежании плаценты встречается в 34% случаев, во время родов — в 66% [1, 16]. Чем больше степень предлежания плаценты, тем раньше появляется кровотечение.

Интенсивность и длительность кровотечения зависят от нескольких факторов, и прежде всего от размеров отслойки. Растяжение нижнего сегмента во время беременности происходит медленно и постепенно, поэтому отслойка плаценты, как

правило, происходит на небольшом участке и кровотечение при беременности, особенно появившееся впервые, бывает незначительным. Если процесс отслойки временно остановился, то кровотечение также прекращается. Повторяющиеся неоднократно кровотечения при больших сроках беременности свидетельствуют о продолжающейся отслойке плаценты, поэтому у женщин с предлежанием плаценты нередко вслед за кровотечением развиваются схватки и наступают преждевременные роды. Частота преждевременных родов при предлежании плаценты составляет 50–60% [1, 16].

Интенсивность кровотечения может быть различной, она зависит от количества и диаметра поврежденных сосудов матки. Приток крови к плаценте составляет в среднем 700 мл/мин в перспективе, и, следовательно, кровотечение может быть массивным и очень быстро стать жизнеугрожающим [2, 40, 62].

Кровотечение при предлежании плаценты может начаться внезапно и быть спровоцировано дефекацией, подъемом тяжестей, сильным кашлем, влагалищным исследованием. Оно может быть обильным или незначительным, при этом далеко не всегда степень кровотечения позволяет говорить о виде предлежания плаценты. При предлежании плаценты кровотечение всегда наружное. При полном предлежании отмечаются повторяющиеся кровотечения на протяжении всей беременности, что является патогномичным симптомом.

В результате кровотечений развивается анемия у матери, хотя при сильном кровотечении с нарушением целостности ворсин хориона в системный кровоток матери может поступать кровь плода.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ПРЕДЛЕЖАНИИ ПЛАЦЕНТЫ

В настоящее время отсутствуют мультицентровые исследования, на основе которых можно было бы разработать четкие рекомендации по тактике ведения беременности и родов при предлежании плаценты.

Факторами риска экстренного оперативного родоразрешения являются любое кровотечение из половых путей, многократные вагинальные кровотечения, появление маточных сокращений и преждевременный разрыв околоплодных оболочек. Таким образом, выбор времени оперативного родоразрешения зависит от состояния беременной женщины и наличия (или отсутствия) многократных эпизодов вагинальных кровотечений. Большинство авторов полагает, что оптимальным временем для оперативного родоразрешения является срок

гестации 34–36 недель при стабильном состоянии пациентки. При многократных вагинальных кровотечениях или в случае угрозы преждевременных родов операция может быть выполнена при сроке 32–34 недели. Родоразрешение ранее 32 недель гестации выполняется только по экстренным показаниям.

При диагностике *placenta accreta* показано оперативное родоразрешение с планированием при необходимости гистерэктомии.

При наличии ангиографической установки производят эмболизацию маточных артерий сразу после извлечения плода с целью профилактики массивного кровотечения [46, 58]. Данная методика особенно целесообразна при своевременной ультразвуковой диагностике врастания плаценты в стенку матки во время беременности. В этом случае непосредственно перед чревосечением производят катетеризацию маточных артерий и после извлечения плода их эмболизацию. Эмболизация маточных артерий дает возможность при истинном приращении (врастании) плаценты произвести органосохраняющую операцию: иссечь часть нижнего сегмента и наложить швы на дефект, сохранив матку. Если эмболизацию сосудов осуществить невозможно, то при врастании плаценты для снижения кровопотери следует произвести экстирпацию матки, не отделяя плаценту [40].

При органосохраняющих операциях возможно несколько способов лечения: удаление плаценты и сшивание всех маточных дефектов, местная резекция и кюретаж полости матки без удаления плаценты.

Последняя методика используется у пациенток без признаков значительного кровотечения, которые желают сохранить матку. Данный вариант лечения является удачным, когда кровотечение не требует более агрессивных хирургических вмешательств. Обязательно назначение антибактериальных препаратов. Некоторые авторы предлагают использовать метотрексат, но нет данных, которые показывают, что эта терапия эффективнее, чем выжидательная. В редких случаях плацента *accreta* прорастает мочевого пузыря матери. В этом случае план ведения такой же, как при брюшной беременности, чтобы избежать отделения плаценты.

Одним из вариантов консервативного лечения является и баллонная тампонада матки с местным введением транексамовой кислоты в полость матки.

По данным ряда авторов, частота купирования кровотечения на фоне баллонной тампонады матки колеблется от 60 до 80%. При отсутствии эффекта эксперты рекомендуют использовать более агрессивные методики остановки кровотечения, вплоть до гистерэктомии [31, 45, 53].

В работе M. Kinugasa et al. (2015) было продемонстрировано, что использование баллонной тампонады матки в сочетании с местным введением транексамовой кислоты эффективно и безопасно, даже когда другие варианты лечения безуспешны [42]. Данная комбинированная методика была использована у двух женщин на фоне некупирующегося послеродового кровотечения после родоразрешения через естественные родовые пути.

Несмотря на многолетний опыт проведения анестезии у беременных, до сих пор отсутствуют четкие рекомендации, какую анестезию — общую или регионарную — лучше использовать и в каких конкретных ситуациях. Особенно остро эта проблема стоит при проведении urgentных хирургических вмешательств, сопровождающихся массивной кровопотерей. Несмотря на то что большинство анестезиологов во время экстренных операций широко используют общую анестезию, сторонники применения регионарной анестезии утверждают, что она более безопасна, легче переносится пациентками, отмечается более гладкое течение послеоперационного периода и раннее восстановление двигательной активности роженицы [37]. Поэтому вопрос в каждом конкретном случае должен решаться индивидуально.

По данным A. Ioscovich et al. (2015), в клиниках Израиля при предлежании плаценты наиболее широко используются регионарные методики анестезии. Спинальная анестезия при данной патологии без подозрения на вращение используется более чем в 65,4% случаев. При предлежании плаценты с низким подозрением на вращение в стенку матки общая анестезия применяется в 69,2% случаев, а при высоком подозрении на вращение — в 96,2% случаев. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что в $\frac{2}{3}$ случаев при предлежании плаценты используют спинальную анестезию [37].

Особенно остро при предлежании плаценты стоит проблема восполнения острой массивной кровопотери с целью предотвращения развития ДВС-синдрома.

Согласно рекомендациям по сердечно-легочной реанимации 2015 г. с целью остановки угрожающего жизни кровотечения в акушерской практике используются следующие методики:

- восполнение объема циркулирующей крови с использованием протокола массивной гемотрансфузии и методики аппаратной реинфузии крови [28];
- назначение окситоцина и аналогов простагландинов для коррекции маточного тонуса [20];
- массаж матки [35];
- коррекция коагулопатии путем назначения препаратов транексамовой кислоты и факторов свертывания крови [18, 64];
- баллонная тампонада матки [24, 29];
- компрессионные маточные швы [25];
- ангиография и эндоваскулярная эмболизация сосудов матки [36];
- гистерэктомия [43, 59];
- компрессия аорты при катастрофическом кровотечении [73].

Борьба с острой кровопотерей является далеко не решенной проблемой в связи с тем, что основные принципы инфузионно-трансфузионной тактики до настоящего времени четко не определены и не унифицированы. Ошибки в ее проведении нередко способствуют возникновению серьезных осложнений, иногда приводящих к гибели больных.

A. Ioscovich et al. (2015) установили, что, несмотря на наличие протокола массивной гемотрансфузии, в большинстве стационаров (84,6%) доступность тромбоэластографии и аппаратной реинфузии крови была намного ниже, составила 19,2 и 53,8% соответственно [37]. Неудивительно, что первые гемотрансфузии крови человеку осуществили именно врачи-акушеры. В частности, в 1819 г. она была выполнена шотландским акушером Джорджем Бланделлом, а 20 апреля 1832 г. аналогичная операция произведена и в России учеником С.Ф. Хотовицкого акушером Г.С. Вольфом [10, 12].

Выбор препарата, с которого следует начинать инфузионную терапию, до сих пор остается спорным. Одни исследователи полагают, что правильно заготовленная кровь является субстратом, сохраняющим в активном сбалансированном виде все факторы, участвующие в остановке кровотечения, поэтому препаратом выбора является именно она. Подобными свойствами не обладает даже нативная плазма, в которой уже через 3–4 часа активность свертывающих факторов резко снижается или сводится к нулю [6, 11, 38]. Более того, восполняя объем циркулирующей крови кровезаменителями другого типа, можно еще больше снизить концентрацию факторов гемостаза, тем самым усугубив кровотечение.

Другие авторы утверждают, что лечение кровотечения должно начинаться с введения кристаллоидных и коллоидных растворов, при этом трансфузия компонентов крови и прокоагулянтных препаратов должна осуществляться одновременно. Это связано с тем, что при тяжелой акушерской кровопотери может быстро развиваться приобретенная коагулопатия, которая при массивной инфузионной терапии усугубляется дилуционной коагулопатией, ацидозом и гипотермией [9, 19, 22, 50].

Согласно рекомендациям ВОЗ по профилактике и лечению послеродовых кровотечений (2012) в качестве стартового раствора для коррекции гиповолемии необходимо использовать изотонические сбалансированные кристаллоидные растворы [43]. Таким образом, вопрос об оптимальном плазмозаменителе по-прежнему остается открытым и требует проведения дальнейших исследований.

Несомненно, и ни у кого не вызывает возражений только одно: свежезамороженная плазма — это универсальное лечебное средство, содержащее в оптимальном соотношении все факторы гемогемостаза, причем замораживание приводит к их активизации.

Особого обсуждения заслуживает вопрос, с какой скоростью должна проводиться инфузионно-трансфузионная терапия при острой кровопотере. Ответ на этот вопрос вряд ли возможен без оценки скорости кровотечения и функциональных резервов правых отделов сердца, на которых и лежит вся нагрузка по «прокачиванию» вводимых объемов жидкости.

В акушерской практике нередки ситуации, когда скорость кровопотери превышает 2 л/мин, поэтому восполнение объема циркулирующей крови должно проводиться именно с такой скоростью, особенно если учесть, что венозный возврат составляет 4–5 л/мин. В то же время нельзя не отметить, что максимальные скорости внутривенной инфузии, упоминаемые в литературе, составляют лишь 200–500 мл/мин. Широкое распространение получили специальные устройства для введения больших объемов жидкости со скоростью до одного литра в минуту на основе высокопроизводительных роликовых насосов.

Одной из наиболее распространенных методик восполнения при массивной кровопотери во время акушерских кровотечений является аппаратная реинфузия аутоэритроконцентрата. При проведении аутореинфузии во время оперативного родоразрешения аппаратом собирают кровь из раны с последующей реинфузией отмытых аутоэритроцитов. Преимущества реинфузии очевидны [5, 28]. Широкое внедрение данной терапевтической стратегии в клиническую практику высокоэффективно и безопасно, позволяет существенно снизить частоту аллогемотрансфузий и способствует улучшению результатов оперативных вмешательств в целом.

Перспективы для купирования массивного акушерского кровотечения и уменьшения потребности в донорской крови наметились в последние годы и в области фармакологической коррекции гемостаза. В частности, наиболее перспективными методами терапии акушерских кровотечений в на-

стоящее время являются применение ингибиторов фибринолиза и введение экзогенных препаратов фибриногена [49]. В числе разных методов изучается эмпирическое использование рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) при лечении кровотечений, рефрактерных к общепринятой консервативной терапии [68].

Первое описание успешного лечения некупирующегося акушерского кровотечения с применением rFVIIa было опубликовано F. Moscardo et al. в 2001 г. [55]. Авторы сообщили о прекрасном гемостатическом эффекте rFVIIa при угрожающем жизни кровотечении после кесарева сечения у женщины с ДВС-синдромом. В дальнейшем G. Breborowicz et al., описывая опыт лечения массивного кровотечения с помощью rFVIIa, сообщили, что применение препарата позволило избежать проведения гистерэктомии в 2 из 6 случаев [21].

В России первый успешный опыт применения rFVIIa у пациентки с тяжелым послеродовым кровотечением и синдромом массивных гемотрансфузий был получен в 2002 г. в клинике, возглавляемой профессором З.С. Баркаганом [3].

В настоящее время как rFVIIa, так и препараты протромбинового комплекса широко используются в клинической практике. В то же время следует подчеркнуть, что, несмотря на колоссальное значение указанных препаратов в терапии массивного акушерского кровотечения, способствующих значительному уменьшению объема кровопотери, они не должны использоваться для компенсации недостаточной инфузионной терапии при имеющемся дефиците объема циркулирующей крови [13, 14, 18].

Антифибринолитические препараты также являются полезным дополнением в комплексной терапии массивного кровотечения. С этой целью в акушерской практике широко используется транексамовая кислота [42, 56, 63]. Использование данного препарата позволяет уменьшить объем кровопотери и необходимость дальнейшей гемотрансфузии при отсутствии побочных эффектов. Начинают инфузию транексамовой кислоты с внутривенного введения 4 г в течение часа с последующим дополнительным введением 6 г в течение 6 часов [13, 56]. Согласно рекомендациям ВОЗ (2012) назначение транексамовой кислоты при послеродовых маточных кровотечениях показано при отсутствии эффекта от окситоцина и других утеротоников, особенно в случаях, когда кровотечение связано с травмой родовых путей [43].

В систематическом обзоре, посвященном оценке эффективности и безопасности использования транексамовой кислоты, было продемонстрировано,

что использование указанного препарата как с профилактической, так и с лечебной целью позволяет существенно снизить частоту акушерских кровотечений и объем кровопотери независимо от методики родоразрешения [56]. Особенно следует отметить то, что назначение препарата в высоких дозах не сопровождается увеличением частоты тромбозов. Вместе с тем необходимость профилактического назначения транексамовой кислоты, на наш взгляд, очень спорна и требует дальнейших исследований.

Массивное акушерское кровотечение очень часто сопровождается снижением концентрации фибриногена — одного из основных факторов свертывания крови, что является предиктором тяжести кровопотери [32, 39, 57]. До недавнего времени единственным вариантом решения этой проблемы была трансфузия криопреципитата, однако в последние десятилетия с этой целью стали широко использовать концентрат фибриногена, назначение которого оправдано при тяжелом акушерском кровотечении [23, 51].

Концентрат фибриногена рекомендуется использовать при снижении плазменного уровня фибриногена ниже 2,0 г/л [54]. Концентрат фибриногена содержит большее количество фибриногена и значительно повышает его уровень в плазме крови [57, 70].

Положительные эффекты введения фибриногена были показаны в работе S.F. Bell et al. в 2010 г. [17]. Введение концентрата фибриногена предполагает быстрое и эффективное лечение гипофибриногемии при отсутствии серьезных неблагоприятных реакций [17, 67]. Клинические испытания концентрата фибриногена показали улучшение гемостаза и уменьшение необходимости введения других компонентов крови. C. Fenger-Eriksen et al. (2008) продемонстрировали уменьшение объема инфузионной терапии у пациентов с тяжелым кровотечением, получавших концентрат фибриногена [26].

Одним из достоинств концентрата фибриногена, в отличие от криопреципитата, является его стабильность при комнатной температуре, отсутствие необходимости в размораживании и возможность быстрого введения пациенту.

Высокая эффективность и безопасность применения концентрата фибриногена была продемонстрирована и в исследовании S. Makino et al. (2015), в которое вошла 101 беременная женщина в период с апреля 2008 по март 2013 г. Девяносто девять (98%) женщин выжили и только две умерли после назначения концентрата фибриногена. Объем кровопотери на момент назначения препарата у выживших женщин составил 3559 ± 2103 мл,

а при ретроспективном анализе — 4562 ± 3198 мл. Всем женщинам концентрат фибриногена назначали в дозе 3 г. На момент назначения концентрация фибриногена в плазме крови составила 70,5 мг/дл с последующим увеличением до 187 мг/дл. Только у женщин с эмболией околоплодными водами и атоническими маточными кровотечениями концентрация фибриногена в плазме крови была менее 150 мг/дл после введения первой дозы концентрата фибриногена. Средний прирост концентрации фибриногена составил 32,9 мг/дл на 1 г препарата. Побочных эффектов при введении концентрата фибриногена не наблюдалось [51].

Аналогичные результаты были получены S. Malaiiah et al. (2015), исследование продемонстрировало значительное снижение частоты применения препаратов крови и уменьшение осложнений после применения концентрата фибриногена [51].

Необходимо подчеркнуть, что залогом успешной интенсивной терапии массивной кровопотери является также профилактика и своевременное лечение гипотермии, ацидоза и коагулопатии, которые могут стать причиной прогрессирования патологического процесса и увеличения объема кровопотери. Это особенно важно при массивной кровопотере, когда нарушения свертывания крови в большинстве случаев носят вторичный характер и обусловлены дефицитом объема циркулирующей крови на фоне повреждения сосудистой стенки. В частности, при лечении ДВС-синдрома при массивных акушерских кровотечениях целесообразно использовать четкую последовательность действий, предложенную J.F. Hardy, P. De Moerloose и M. Samama (2004).

1. Согревание и предотвращение гипотермии.
2. Трансфузия препаратов эритроцитов.
3. Трансфузия свежезамороженной плазмы.
4. Применение факторов свертывания крови.
5. Трансфузия тромбоцитосодержащих сред.
6. Назначение гемостатиков.

Согласно данному алгоритму ключевой задачей борьбы с коагулопатией при острой массивной кровопотере является профилактика и коррекция гипотермии [34]. Это оправдано, так как в условиях гипотермии происходит ингибирование ферментативных процессов, лежащих в основе коагуляции крови. Кроме того, гипотермия усиливает фибринолиз и приводит к нарушению функции тромбоцитов. Именно наличие гипотермии у пациентов в критическом состоянии лежит и в основе продолжающегося коагулопатического кровотечения при нормальных показателях лабораторных исследований гемостаза.

Следующий этап терапии — это коррекция анемии, которая практически в 100% случаев имеется

при коагулопатии. Несмотря на то что эритроцит является самой простой клеткой организма человека, он, помимо своей основной функции — газотранспортной, выполняет ряд других жизненно важных функций. В частности, он участвует в свертывании крови, являясь основным структурным элементом красного тромба. Кроме этого, он модулирует ответ активированных тромбоцитов, активирует циклооксигеназу тромбоцитов, увеличивает синтез тромбоксана A_2 и способствует миграции тромбоцитов к сосудистой стенке. Увеличение количества эритроцитов может в семь раз увеличить концентрацию тромбоцитов в пристеночном слое, создав оптимальные условия для тромбообразования и прекращения кровотечения [69].

Аналогичные результаты были получены и в работах нашего соотечественника проф. В.А. Мазурка (1999). Он доказал, что сочетание гемотрансфузии донорских эритроцитов в сочетании с реинфузией собственных эритроцитов пациента позволяет существенно снизить частоту развития ДВС-синдрома и кровотечений на фоне коагулопатии у онкологических пациентов [8].

С целью оценки эффективности инфузионно-трансфузионной терапии и диагностики имеющихся нарушений гемостаза в последние годы достаточно широко стали применять тромбоэластографию и тромбоэластометрию, которые позволяют получить быстрые и достоверные результаты непосредственно у постели больного.

Отношение концентрации фибриногена к концентрации С-реактивного белка также позволяет диагностировать развитие ДВС-синдрома у пациентов с HELLP-синдромом и является предиктором исхода у новорожденных [71].

Особого внимания заслуживает работа О. Karlsson et al. (2014), в которой исследовали сорок пять женщин с массивным акушерским кровотечением и сорок девять — с кровопотерей менее 600 мл. Всем пациентам проводили тромбоэластографию и изучали коагулограмму. В коагулограмме оценивали количество тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, концентрацию фибриногена, антитромбина и D-димера. Установлено, что показатели тромбоэластографии, отражающие стабильность сгустка и фибринолиз, были значительно снижены у женщин с массивным кровотечением по сравнению с женщинами с физиологическим кровотечением. Время начала образования сгустка было также снижено. По данным коагулограммы также выявлены изменения, свидетельствующие о гипокоагуляции со значительными изменениями количества тромбоцитов, концентрации фибрино-

гена и антитромбина. Наиболее выраженные корреляционные взаимосвязи были установлены между концентрацией фибриногена, максимальной амплитудой и предполагаемой кровопотерей. Аналогичные корреляции были выявлены между максимальной амплитудой, концентрацией фибриногена и антитромбина.

Авторы делают вывод, что изменения показателей коагулограммы и тромбоэластографии, свидетельствующие о выраженной гипокоагуляции, были отмечены только при установленной кровопотере около 2000 мл. В то же время исследователи отмечают, что, хотя тромбоэластография и обеспечивает более быструю оценку показателей свертывающей системы крови, традиционная коагулограмма позволяет выявить большие различия в показателях гемостаза и установить ведущее звено патогенеза продолжающегося кровотечения. Выявленные изменения в показателях коагулограммы имели более выраженные корреляционные взаимосвязи с предполагаемой кровопотерей по сравнению с показателями тромбоэластограммы. Следовательно, тромбоэластография и тромбоэластометрия высокоэффективны в условиях продолжающегося массивного кровотечения для скрининговой оценки показателей гемостаза, в то время как коагулограмма обладает большей чувствительностью и специфичностью [41].

На основании всего вышеизложенного можно утверждать, что комбинированное использование всех доступных современных методов купирования маточного кровотечения позволяет существенно уменьшить объем кровопотери и способствует улучшению исходов заболевания. Наиболее перспективным направлением терапии является целенаправленное назначение концентратов факторов свертывания крови под контролем показателей тромбоэластографии, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1200 с. [Akusherstvo: National leadership Obstetrics: national guideline. Ed by E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 1200 s. (In Russ).]
2. Александрович Ю.С., Муриева Э.А., Пшениснор К.В., Рязанова О.В. Особенности гормонального статуса

- матери и новорожденного ребенка при использовании длительной эпидуральной анальгезии в родах // Педиатр. — 2011. — Т. 2. — № 4. — С. 51–56. [Aleksandrovich YS, Murieva EA, Pshenisnov KV, Ryazanova OV. Osobennosti gormonal'nogo statusa materi i novorozhdennoogo rebenka pri ispol'zovanii dlitel'noy epidural'noy anal'gezii v rodakh. *Pediatr.* 2011;2(4):51-56. (In Russ).]
3. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.И., Мамаева И.В. Первый опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии терминальной фазы акушерского ДВС-синдрома // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2006. — № 1. — С. 72–73. [Barkagan ZS, Mamaev AN, Morozova LI, Mamaeva IV. Pervyyu opyt uspeshnogo primeneniya rekombinantnogo aktivirovannogo faktora VII v terapii terminal'noy fazy akusherskogo DVS-sindroma. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2006;1:72-3. (In Russ).]
 4. Борщева А.А., Перцева Г.М., Маркина В.В. Инфукол как один из компонентов инфузионно-трансфузионной терапии при акушерских кровотечениях: Материалы научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». — Петрозаводск, 2004. — С. 28–30. [Borshcheva AA, Pertseva GM, Markina VV. Infukol kak odin iz komponentov infuzionno-transfuzionnoy terapii pri akusherskikh krvotekheniyakh. Kriticheskie sostoyaniya v akusherstve i neonatologii (conference proceedings). Petrozavodsk; 2004. P. 28-30. (In Russ).]
 5. Вартанов В.Я., Хуторская Н.Н., Бадиков С.М., и др. Интенсивная терапия острой кровопотери в акушерстве: Как правильно? Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции «Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара». — Тольятти, 2009. — С. 15–26. [Vartanov VY, Khutorskaya NN, Badykov SM, et al. Intensivnaya terapiya ostroy krvopoteri v akusherstve: Kak pravil'no? Neotlozhnye sostoyaniya v praktike mnogoprofil'nogo statsionara (conference proceedings). Tol'yatti; 2009. P. 15-26. (In Russ).]
 6. Гайдуков С.Н., Резник В.А., Антоненко В.С. Характеристика соматизированных расстройств пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия в позднем репродуктивном возрасте // Педиатр. — 2011. — Т. 2. — № 4. — С. 82–84. [Gaydukov SN, Reznik VA, Antonenko VS. Characteristics of somatizations disorders by patients with hyperplastic processes of dometrium at late reprodactive age. *Pediatr.* 2011;2(4):82-84. (In Russ).]
 7. Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Мавропуло Т.К. Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста. — СПб.: Информ-Навигатор, 2013. — 920 с. [Ivanov DO, Surkov DN, Mavropulo TK. Water, electrolyte and endocrine disorders in infants. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2013. 920 p. (In Russ).]
 8. Мазурок В.А., Маджуга А.В., Свиридова С.П., и др. Особенности нарушений в системе гемостаза у онкологических больных с массивными операционными кровопотерями // Вестник интенсивной терапии. — 1999. — № 2. — С. 48–51. [Mazurok VA, Madzhuga AV, Sviridova SP, et al. Osobennosti narusheniy v sisteme gemostaza u onkologicheskikh bol'nykh s massivnymi operatsionnymi krvopoteryami. *Vestnik intensivnoy terapii.* 1999;2:48-51. (In Russ).]
 9. Марченко С.П., Хубулава Г.Г., Наумов А.Б., и др. Патфизиологические принципы и подходы к оценке гемодинамики // Педиатр. — 2014. — Т. 5. — № 4. — С. 110–117. [Marchenko SP, Khubulava GG, Naumov AB, et al. Pathophysiological principles and approaches to haemodynamics assessment. *Pediatr.* 2014;5(4):110-117. (In Russ).]
 10. Руководство по перинатологии / под ред. Д.О. Иванова. — СПб.: Информ-Навигатор, 2015. — 1216 с. [Rukovodstvo po perinatologii. Ed by D.O. Ivanova. Saint Petersburg: Informnavigator; 2015. 1216 p. (In Russ).]
 11. Федорова Т.А., Серов В.Н., Рогачевский О.В., Грибова М.В. Методы аутогемодонорства в акушерстве и гинекологии. Материалы научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». — Петрозаводск, 2004. — С. 185–188. [Fedorova TA, Serov VN, Rogachevskiy OV, Gribova MV. Metody autogemodonorstva v akusherstve i ginekologii. Kriticheskie sostoyaniya v akusherstve i neonatologii (conference proceedings). Petrozavodsk; 2004. P. 185-188. (In Russ).]
 12. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Джеймс Бланделл и «эдинбургский след» в развитии гемотрансфузии (собственное исследование) // Общая реаниматология. — 2006. — Т. 2. — № 3. — С. 61–66. [Shifman EM, Filippovich GV. Dzheyms Blandell i «elinburgskiy sled» v razvitii gemotransfuzii (sobstvennoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya.* 2006;2(3):61-66. (In Russ).]
 13. Ahonen J. The role of recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:309-14. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283532007.
 14. Alison M, El Ayadi, Nuriya R, et al. Advances in the treatment of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2013;8(6):525-537.
 15. Ashraf N, Mishra SK, Kundra P, et al. Obstetric patients requiring intensive care: a one year retrospective study in a tertiary care institute in India. *Anesthesiol Res Pract.* 2014;2014:789450. doi: 10.1155/2014/789450.

16. Baker PN, Kenny L. Obstetrics by ten teachers. 19th ed. CRC Press; 2011. 336 p.
17. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19(2):218-23. doi: 10.1016/j.ijoa.2009.08.004.
18. Bomken C, Mathai S, Biss T, et al. Recombinant Activated factor VII (rFVIIa) in the management of major obstetric haemorrhage: A case series and a proposed guideline for use. *Obstet Gynecol Int.* 2009;364843. doi: 10.1155/2009/364843.
19. Bonnet MP, Basso O. Prohemostatic interventions in obstetric hemorrhage. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:259-64. doi: 10.1055/s-0032-1302441.
20. Bouwmeester FW, Bolte AC, van Geijn HP. Pharmacological and surgical therapy for primary postpartum hemorrhage. *Curr Pharm Des.* 2005;11:759-73. doi: 10.2174/1381612053381882.
21. Breborowicz GH, Sobieszczyk S, Szymankiewicz M. Efficacy of recombinant activated factor VII (rFVIIa, NovoSeven) in prenatal medicine. *Arch Perinat Med.* 2002;8:21-7.
22. Burtelow M, Riley E, Druzin M, et al. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion.* 2007;47(9):1564-1572. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01404.x.
23. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5:266-73. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
24. Doumouchtsis SK, Papageorgiou AT, Vernier C, Arulkumar S. Management of postpartum hemorrhage by uterine balloon tamponade: prospective evaluation of effectiveness. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:849-55. doi: 10.1080/00016340802179822.
25. El-Hamamy E, B-Lynch C. A worldwide review of the uses of the uterine compression suture techniques as alternative to hysterectomy in the management of severe post-partum haemorrhage. *J Obstet Gynecol.* 2005;25:143-9. doi: 10.1080/01443610500040752.
26. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth.* 2008;101:769-73. doi: 10.1093/bja/aen270.
27. Flood KM, Said S, Geary M, et al. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am J of Obstetrics and Gynecology.* 2009;200(6):632.e1-632.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.001.
28. Geoghegan J, Daniels JP, Moore PA, et al. Cell salvage at caesarean section: the need for an evidence-based approach. *BJOG.* 2009;116(6):743-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02129.x.
29. Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG.* 2009;116:748-57. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02113.x.
30. Green L, Knight M, Seeney FM, et al. The epidemiology and outcomes of women with postpartum haemorrhage requiring massive transfusion with eight or more units of red cells: a national cross-sectional study. *BJOG.* 2015 Dec 23. doi: 10.1111/1471-0528.13831.
31. Grönvall M, Tikkanen M, Tallberg E, et al. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(4):433-8. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01531.x.
32. Guasch E, Gilsanz F. Treatment of postpartum hemorrhage with blood products in a tertiary hospital: outcomes and predictive factors associated with severe hemorrhage. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; pii: 1076029615573303. doi: 10.1177/1076029615573303.
33. Guillermo Carroli CC, Edgardo Abalos A, Metin Gulmezoglu. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2008;22(6):999-1012. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.08.004.
34. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth.* 2004;51(4):293-310. doi: 10.1007/BF03018233.
35. Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD006431. doi: 10.1002/14651858.cd006431.pub2.
36. Hong TM, Tseng HS, Lee RC, et al. Uterine artery embolization: an effective treatment for intractable obstetric haemorrhage. *Clin Radiol.* 2004;59:96-101. doi: 10.1016/j.crad.2003.08.007.
37. Ioscovich A, Shatalin D, Butwick AJ, et al. Israeli survey of anesthesia practice related to placenta previa and accreta. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;24.
38. Ivens FC, Christiaens F. Human albumin and colloid fluid replacement: their use in general surgery. *Acta Anesth Belg.* 1995;46:3-18.
39. James AH, McIntock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol.* 2012. (Suppl. 1): S16-S22. doi: 10.1002/ajh.23156.
40. Jennings A, Brunning J, Brennan C. Management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia tutorial of the week.* 2012;257.

41. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth.* 2014;23(1):10-7. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.07.003.
42. Kinugasa M, Tamai H, Miyake M, Shimizu T. Uterine balloon tamponade in combination with topical administration of tranexamic acid for management of postpartum hemorrhage. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;195036. doi: 10.1155/2015/195036.
43. Kinugasa M, Tamai H, Miyake M, Shimizu T. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. 2012. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;195036.
44. Knight M. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage. *BJOG.* 2007;114:1380-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01507.x.
45. Laas E, Bui C, Popowski T, et al. Trends in the rate of invasive procedures after the addition of the intra-uterine tamponade test to a protocol for management of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):281.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.028.
46. Lagrew D, Hull A. Uterine artery occlusion and embolization. CMCC Obstetric Hemorrhage toolkit Obstetric Hemorrhage care guidelines and compendium of best practices reviewed by CADPH-MCAH 12/22/2009.
47. Lewis G. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers lives; reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-05. The seventh report of the United Kingdom confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: CEMACH/RCOG Press; 2007.
48. Liang-Kun M, Na N, Jian-Qiu Y, et al. Clinical analysis of placenta previa complicated with previous caesarean section. *Chin Med Sci J.* 2012;27(3):129-33. doi: 10.1016/S1001-9294(14)60044-4.
49. Lockhart E. Postpartum hemorrhage: a continuing challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:132-7.
50. Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury.* 2007;38(3):298-304. doi: 10.1016/j.injury.2006.10.003.
51. Makino S, Takeda S, Kobayashi T, et al. National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynecol Res.* 2015;41(8):1155-60. doi: 10.1111/jog.12708.
52. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015;70(2):166-75. doi: 10.1111/anae.12859.
53. Martin E, Legendre G, Bouet PE, et al. Maternal outcomes after uterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(4):399-404. doi: 10.1111/aogs.12591.
54. Mercier FJ, Bonnet MP. Use of clotting factors and other prohemostatic drugs for obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(3):310-6. doi: 10.1097/ACO.0b013e32833835a2.
55. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol.* 2001;114(1):174-6. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02878.x.
56. Ng WC, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015. doi: 10.5603/AIT.a2015.0011.
57. Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;119(1):3-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.07.001.
58. Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, Hankins G.D. Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):526-532. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.009.
59. Potts M, Prata N, Sahin-Hodoglugil NN. Maternal mortality: one death every 7 min. *Lancet.* 2010;375:1762-3. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60750-7.
60. Rossi AC, Lee RH, Chmait R.H. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010;115:637-44. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181cfc007.
61. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2: e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
62. Schött Ulf. Principal component analysis to improve treatment of postpartum haemorrhages. *J of Case Reports and Clinical Research Studies.* 2014;1(1).
63. Schröder L, Pötzsch B, Rühl H, Gembruch U. Tranexamic acid for hyperfibrinolytic hemorrhage during conservative management of placenta percreta. *Obstet Gynecol.* 2015. doi: 10.1097/AOG.0000000000000915.
64. Sekhavat L, Tabatabaie A, Dalili M, et al. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:72-5. doi: 10.1080/14767050802353580.
65. Silver RM, Barbour KD. Placenta accrete spectrum: accreta, increta, and percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Jun;42(2):381-402. doi: 10.1016/j.ogc.2015.01.014.

66. Su LL, Chong YS. Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2012;26(1):77-90. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.008.
67. Thorarinsdottir HR, Sigurbjornsson FT, Hreinsson K, et al. Effects of fibrinogen concentrate administration during severe hemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(9):1077-1082. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02289.x.
68. Uharcek P, Mlynec M, Kellner M, Lajtman E. The use of recombinant factor VIIa on the therapy of massive bleeding after cesarean section. *Ceska Gynekol.* 2007;72(3):200-2.
69. Uijtewaal WS, Nijhof EJ, Bronkhorst PJ, et al. Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *Am J Physiol.* 1993;264(4 Pt 2): H1239-44.
70. Wikkelsøe AJ, Afshari A, Stensballe J, et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2012;13:110. doi: 10.1186/1745-6215-13-110.
71. Windsperger K, Lehner R. The fibrinogen/CRP ratio as a new parameter for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with HELLP syndrome and as a predictive factor for neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):118.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.025.
72. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J of Obstetrics and Gynecology.* 2005;192(5):1458-61. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.074.
73. Yu S, Pennisi JA, Moukhtar M, Friedman EA. Placental abruption in association with advanced abdominal pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 1995;40:731-5.

◆ Информация об авторах

Оксана Владимировна Рязанова — канд. мед. наук, доцент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oksanaryazanova@mail.ru.

Юрий Станиславович Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Ефим Муневич Шифман — д-р мед. наук, профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», заслуженный врач Республики Карелия, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Москва). ФУВ ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: eshifman@mail.ru.

Константин Викторович Пшениснов — канд. мед. наук, доцент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Psh_K@mail.ru.

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Александр Вениаминович Куликов — д-р мед. наук, профессор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kulikov1905@yandex.ru.

Алла Николаевна Дробинская — канд. мед. наук, доцент, заслуженный врач, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». E-mail: drobinskaya@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Oksana V. Ryazanova — MD, Ph.D., Associate Professor. Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: oksanaryazanova@mail.ru.

Yuri S. Alexandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Efim M. Shifman — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. The Moscow Regional Research Clinical Institute of M.F. Vladimirovsky. E-mail: eshifman@mail.ru.

Konstantin V. Pshenishnov — Ph.D., assistant professor. Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Psh_K@mail.ru.

Vitaliy A. Reznik — Ph.D., Assistant Professor. Department of Obstetrics and Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Aleksander V. Kulikov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology Faculty of Postgraduate Education. Ural State Medical University. E-mail: kulikov1905@yandex.ru.

Alla N. Drobinskaya — MD, Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynecology. Novosibirsk State University. E-mail: drobinskaya@rambler.ru.

КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПНЕВМОНИЮ

© Н.А. Олейник, Ф.П. Романюк

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Поступила в редакцию: 08.08.2016

Принята к печати: 15.09.2016

Заболеваемость пневмониями остается на высоком уровне на протяжении многих лет. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП). Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по изучению катамнеза детей, перенесших осложненные пневмонии, свидетельствует о возможности развития хронического неспецифического заболевания легких, бронхиальной астмы, повторных пневмоний. Тяжелое и осложненное течение пневмоний в большей степени способствует летальному исходу или развитию хронических неспецифических заболеваний легких. В настоящее время пневмонии являются одной из ведущих причин детской смертности во всем мире, по данным разных авторов, летальность составляет от 3 до 19 %. В течение 3–6 месяцев после перенесенных пневмоний у детей отмечена повышенная заболеваемость респираторными инфекциями. Клинико-рентгенологическое восстановление после осложненных форм ВП наступало на 6–9-м месяце наблюдения. После неосложненных форм ВП у 10–30 % детей отмечены рентгенологические изменения в течение 3–6 недель. В одном исследовании сообщается, что полное выздоровление от затяжных пневмоний 96 % детей наступило на 6–8-м месяце диспансерного периода. Для купирования воспалительных процессов в легких и соответственно сокращения длительности заболевания пневмониями в ряде работ обосновывается необходимость использования индукторов интерферонов и вакцинопрофилактики. В период диспансерного наблюдения, после острых, повторных, затяжных и рецидивирующих форм ВП, важнейшей задачей является необходимость изучения причин для совершенствования лечения и диспансеризации этих больных.

Ключевые слова: внебольничная пневмония у детей; факторы риска; коморбидные состояния; диспансерный период; отдаленный катамнез.

FOLLOW-UP STUDY A CHILDREN WHO ARE DISORDERED PNEUMONIA

© N.A. Oleinik, F.P. Romanyuk

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):128-135

Received: 08.08.2016

Accepted: 15.09.2016

Pneumonia is one of significant problems among infections of low airways in children. Morbidity of common-acquired pneumonia (CAP) continues to go in last year's. Data available in the literature show, that pneumonia with empyema possibly associated with high risk of chronic obstructive pulmonary diseases, asthma and recurrent case of pneumonia in last life. Fatal pneumonia or developing chronic obstruction lung diseases occur mainly in children after severe and complicated forms of pneumonia, this information is presented in native and foreign literature. Currently pneumonia with the heavy and complicated current is a major cause of infant mortality or promotes development of a chronic obstruction lung diseases. Mortality from pneumonia is 3-19% according to different authors. The risk of respiratory diseases in the 3-6 months after pneumonia increased in children who underwent pneumonia. After complicated CAP the complete resolution of the inflammatory happens on 6-9 month. After not complicated CAP forms at 10-30% of children radiological changes within 2-6 weeks were noted. In one research it is reported that the full recovery from slow resolving pneumonia at 96% of children has come on 6-8 month of the dispensary period. Some authors in the scientific works use immunomodulators and vaccinations to reduce the residual variation in the lungs and improve recovery time dramatically of pneumonia. In follow up study the important task is a identifying and elimination of risk factors for improvement of treatment and dispensary period for slow resolving pneumonia, recurrent case of pneumonia, sever pneumonia.

Keywords: pneumonia; children; follow-up observation; dispensary period; risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

По данным отечественных авторов, наибольшую опасность у детей представляют инфекции нижних дыхательных путей, так как основная часть детей, умирающих от ОРЗ, — это дети первых лет жизни, болеющие пневмониями. В Российской Федерации у детей и подростков до 17 лет наблюдается постоянный рост внебольничной пневмонии (ВП) [3, 4]. В период 2011–2014 гг. заболеваемость ВП увеличилась с 534,3 до 678,7 на 100 тысяч населения, что требует внимания специалистов и усовершенствования тактики ведения, в том числе диспансеризации. По данным зарубежных авторов, в возрасте до двух лет ВП заболевают 74–92 на 1000 детей, в возрасте 3–6 лет — 35–52 на 1000 детей. В европейских странах пневмониями в возрасте до 5 лет заболевают 3–4 ребенка из 100 [49]. В то же время сведений об отдаленных последствиях перенесенной ВП у детей недостаточно, соответственно, очевидна необходимость коррекции тактики их ведения и диспансеризации. В результате изучения катамнеза было установлено, что состояние после перенесенной ВП определялось многими факторами, а именно условиями жизни, в которых ребенок находится, течением и тяжестью перенесенной болезни, отдельными коморбидными заболеваниями и состояниями, на фоне которых протекала пневмония [4, 23, 33]. За последние годы в ряде немногочисленных работ отражена оценка здоровья детей, перенесших пневмонию. Длительность периода наблюдения в ограниченных и малочисленных работах составила от нескольких месяцев до 10 лет. Состояние здоровья детей, перенесших ВП, авторы оценивали по заболеваемости респираторными инфекциями, а также последующему развитию хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), бронхиальной астмы.

Как отмечают ведущие педиатры РФ [3, 4, 27], несвоевременное и неправильное лечение пневмонии заканчивается пневмосклерозом, что наблюдается в основном у детей с муковисцидозом, пороками развития, цилиарной дисфункцией или при сохраняющемся ателектазе на протяжении 6–8 месяцев [27]. Сведений об отдаленных последствиях перенесенной ВП недостаточно.

Целью данного обзора является обобщение имеющихся в литературе данных о катамнезе детей, перенесших пневмонию.

ФАКТОРЫ РИСКА

Отечественные и зарубежные авторы факторы риска развития пневмонии и коморбидные состояния классифицируют по возрасту детей и степени влияния на тяжесть течения пневмонии, но анализа отдаленных результатов не проводят. К факторам

риска пневмонии отечественные авторы относят первичные формы иммунодефицитов, муковисцидоз, привычную микроаспирацию пищи, врожденные пороки сердца белого типа [3, 27], воспитание детей в учреждениях закрытого типа [24]. В возрасте 3–5 лет развитию ВП способствуют курение родителей, острые респираторные заболевания, железодефицитная анемия, атопический дерматит и острый отит [11, 22]. Некоторые авторы считают, что у детей до трех лет жизни развитие ВП сопряжено с перинатальными факторами риска, такими как анемия и воспалительные урогенитальные заболевания у матери в период беременности, раннее искусственное вскармливание [24]. В развитии стафилококковой пневмонии большую роль играют ранний возраст ребенка, нарушение питания и перенесенные до ВП корь, грипп и другие вирусные инфекции [17, 23, 37]. По мнению зарубежных авторов, к развитию пневмонии приводят следующие состояния: недоношенность детей, незрелость иммунной системы, активное или пассивное курение, хронические болезни легких, которые требуют длительного применения ингаляционных кортикостероидов, воздействие хлора, ингаляционных пестицидов, дыма, загрязнение воздуха внутри помещений [23, 36]. Тем не менее зарубежные исследователи доказали, что образование родителей, искусственное вскармливание, статус вакцинации 700 детей 2–59 месяцев жизни не имели связи с неблагоприятным исходом тяжелых пневмоний на протяжении 13 месяцев наблюдения [41]. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют, что развитие ВП в 44,1 % случаев происходило на фоне аллергических заболеваний [17, 25], инфицирования *M. tuberculosis* [17, 37] и частых респираторных инфекций [7, 10, 17, 26]. Отечественными и зарубежными авторами выделены факторы, способствующие тяжелому и рецидивирующему течению пневмоний у детей раннего возраста. Среди них тяжелые нейромышечные болезни, интоксикация на момент болезни, наследственная предрасположенность к бронхиальной астме, масса тела менее 5 кг [12, 49], перинатальное поражение ЦНС [9], дети до 6 месяцев с маркерами гена В (HP) [1], врожденный и приобретенный иммунодефицит человека, аспления, серповидноклеточная анемия, дети с кохлеарными имплантатами, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром [46]. Осложненному течению пневмонии у детей 1–17 лет способствуют следующие состояния и заболевания: двухсторонний гнойный гайморит, отит, аллергический ринит, герпетический стоматит, вторичный иммунодефицит, аденоиды I–II ст., сепсис, остеомиелит, анемия, ал-

лергодерматит [14], деструктивные изменения слизистой ротоглотки [19], подростковый возраст [13], бронхолегочная дисплазия, диабет, серповидно-клеточная анемия [49]. Согласно данным зарубежных авторов, в одной работе описаны результаты 10-летнего исследования 238 детей, перенесших повторные пневмонии. Выводы авторов однозначны: основными причинами рецидива пневмонии были синдром аспирации, иммунные расстройства, врожденные пороки сердца и дыхательной системы и др. Таким образом, при наличии повторных пневмоний в анамнезе необходим поиск предрасполагающих факторов [47]. К настоящему времени нет единого мнения по вопросу влияния факторов риска на формирование разных форм ВП. В то же время оценка влияния этих факторов на отдаленные результаты у детей после перенесенной пневмонии и формирование у них остаточных явлений не проводилось. Отсутствуют сведения о том, как перечисленные факторы риска влияют на состояние здоровья детей в анамнезе.

ПНЕВМОНИИ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

В катamnестическом исследовании, проведенном на протяжении четырех лет за детьми раннего возраста (с 6 месяцев до трех лет), было показано, что после пневмонии с бронхообструктивным синдромом (БОС) в 21 % случаев диагностирована бронхиальная астма [2]. В современных работах ВП у детей раннего возраста от 16,6 [41] до 45,2 % [16] протекала с БОС, а у детей школьного возраста — в 25 % случаев [32]. Выявленный во время пневмонии БОС с большой вероятностью указывает на атипичную форму заболевания [9, 15], а не на развитие бронхиальной астмы. Некоторые зарубежные авторы отметили, что у детей, чьи родители страдали атопией, не увеличился риск развития астмы после пневмонии, но выявлено транзитное снижение объема форсированного выдоха (ОФВ) [34]. Другими авторами отмечено, что пневмония увеличила риск развития ХНЗЛ и бронхиальной астмы в будущем [44]. Противоречивые данные не позволяют сделать однозначного вывода в отношении влияния пневмонии на формирование бронхиальной астмы у детей, перенесших пневмонию, вероятно, немаловажную роль играют коморбидные состояния и наличие осложненного течения самой пневмонии.

ТЯЖЕЛОЕ И ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ПНЕВМОНИЙ

Наличие осложнений свидетельствует о тяжелом течении пневмонии. В настоящее время пневмонии являются главной причиной детской смертно-

сти во всем мире, на ее долю, по мнению разных авторов, приходится 3–19 % [3, 48, 49]. Половина детей до 14 лет с пневмококковыми ВП переносят ее в тяжелой форме [15]. Критерии тяжести ВП [35] с успехом применяются на практике, зарубежные авторы для оценки тяжести ВП также используют биомаркеры [42], что позволяет дифференцировать поток пациентов, нуждающихся в госпитализации и требующих реанимационных мероприятий. Это приближает нас к стандартизованному подходу в ведении ВП, а соответственно, снижает риск развития летальных случаев. По данным отечественных и зарубежных авторов, у детей 1–17 лет самыми частыми осложнениями ВП являются плевриты. При осложненных ВП плевриты встречаются в 24,5 % случаях [9], при пневмококковых ВП — в 18 % случаях [30], при неосложненных ВП — в 2–12 % случаях [39, 43]. В одной из отечественных работ отмечено, что у 29 % детей после плеврита при динамическом наблюдении отмечались обострения или рецидивы пневмонии, почти у половины из них диагностировано ХНЗЛ [31]. Исход плевритов и эмпиемы плевры, по данным зарубежных авторов, благоприятный, только 15 % детей нуждались в хирургическом лечении [38]. Среди нечастых форм осложненных пневмоний выделяют эмпиему, по данным отечественных авторов, $\frac{2}{3}$ из них заканчиваются летальными случаями [18]. Инфильтративно-деструктивные формы пневмоний в отдельных исследованиях составили 68,1 % случаев при тяжелом течении пневмонии [14]. Авторы одного из зарубежных исследований, которые наблюдали за 80 детьми, перенесшими некротические изменения в легких после пневмонии, сообщили, что в 10 % случаев потребовалась повторная госпитализация через 2 недели из-за сохраняющейся лихорадки. Тем не менее не отмечено ни одного летального исхода заболевания, через 6 месяцев после выписки у этих детей исчезли все клинико-рентгенологические симптомы [44]. Восстановительный период после лечения легочно-плевральных форм деструктивной пневмонии у детей в возрасте от 3 месяцев до 15 лет с использованием коллагеназы составил 6,8 месяца, а без нее — 9 месяцев [28], но широкого распространения этот метод не получил из-за возможности пневмоторакса и пирогенных реакций [4]. На протяжении периода наблюдения за 176 детьми после деструктивной ВП в 67,7 % случаев у детей диагностирован фибриноторакс через 6 месяцев, у 3 (9,7 %) — через 12 месяцев. В отдаленном анамнезе, через 2 года, под наблюдением находилось 22 ребенка, у 3 (13,6 %) отмечались повторные бронхиты до 4–5 раз в год с редким влажным кашлем и остаточными изменениями на рентгенограм-

ме [28]. Деструкция легочной ткани в ряде случаев была обусловлена вирулентными пневмококками, гемофильными палочками, некоторыми штаммами золотистого стафилококка, которые продуцируют токсин — лейкоцидин Пантон – Валентина [5, 45]. Таким образом, тяжелое и осложненное течение пневмоний в большей степени, чем неосложненное течение, либо способствует летальному исходу, либо приводит к развитию хронических неспецифических заболеваний легких.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Очевидна необходимость снижать заболеваемость ОРЗ, инфицирование и предотвращать колонизацию *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* у невакцинированных детей. Для этого на этапе диспансеризации необходимо осуществлять вакцинопрофилактику. Зарубежные авторы установили, что через 5 лет после начала вакцинации в США от пневмококковой инфекции на 65 % снизилась госпитализация детей раннего возраста по поводу пневмококковой пневмонии и на 39 % от пневмоний другой этиологии [49]. Через 3 года после начала применения 7- и 13-валентных конъюгированных вакцин во Франции на 32 % снизилась заболеваемость ВП у детей до 2 лет и на 63 % ВП с плевритами [35].

ДИСПАНСЕРНЫЙ ПЕРИОД

Период диспансерного наблюдения после перенесенной ВП представляет большой научно-практический интерес, так как является частью катамнеза. К задачам восстановительного периода относят ликвидацию остаточных явлений в легких после пневмонии [25], которая наступает на 20–50-й день [30], а также профилактику повторных заболеваний ВП и формирование хронического процесса.

В нормативных документах РФ^{1, 2, 3} прописаны основные рекомендации по ведению детей в период диспансерного наблюдения.

Снятие с диспансерного учета по настоящее время происходит через 1 год при наличии всех критериев эффективности [3, 25]. Из имеющихся данных по изучению катамнеза на сегодняшний день нет научно-исследовательских работ о необходимости

дифференциации по срокам диспансерного наблюдения. Согласно особенностям и формам течения ВП у детей разных возрастных групп очевидна необходимость пересмотра сроков диспансерного наблюдения. Впервые в клинических рекомендациях по ведению ВП у детей от 2015 г. предложено сократить период диспансерного наблюдения после среднетяжелой ВП до 6 месяцев [3]. Также отмечена необходимость выделять детей для поиска и устранения у них коморбидных состояний и заболеваний [27].

Согласно руководствам ВОЗ, следует приглашать детей через 2 недели после тяжелой пневмонии для проведения вакцинации, выявления и ликвидации факторов риска [20]. В работе отечественных авторов показано, что у детей в возрасте 9 месяцев — 16 лет в раннем реабилитационном периоде после ВП наблюдались остаточные изменения, как клинические в виде кашля, хрипов в легких, так и лабораторные и рентгенологические [25]. В одной из иностранных работ у детей 3–9 месяцев жизни после тяжелой и очень тяжелой ВП самыми частыми клиническими проявлениями на протяжении 3 месяцев наблюдения были кашель, лихорадка, тахипноэ, реже наблюдались диарея, затрудненное дыхание, в 4,4 % случаев потребовалась госпитализация и 1,6 % детей имели летальный исход [40].

По данным зарубежной литературы, от 10 до 30 % детей, перенесших ВП, имели остаточные рентгенологические изменения на 3–6-й неделе наблюдения [49]. У детей до 3 лет жизни после осложненной деструктивной пневмонии в зоне поражения отмечено снижение функционального кровотока [4], но даже после развития ателектаза при адекватной терапии на 5–6-й неделе наступает обратное развитие [27]. Как отмечено в отечественной и зарубежной литературе, клинко-рентгенологическое разрешение неосложненных ВП наступило через 2–8 недель [3, 4, 49], рецидивирующих — через 2 месяца [49], осложненных — через 1,5–6 месяцев [15], а вызванных аденовирусом — через 12 месяцев [49].

Отечественными авторами проведены единичные исследования, направленные на уменьшение остаточных изменений в легких и сокращение заболеваемости после перенесенной пневмонии. Для этих целей были использованы Т-активин [9], глюкозаминилмурамилдипептид [26], благодаря этому удалось снизить заболеваемость респираторными инфекциями в первые 6 месяцев диспансерного периода. Применение виферона, L-карнитина [6] и солей янтарной и фумаровой кислот [8] в комплексе лечебно-оздоровительных мероприятий у детей с ВП позволило сократить восстановление имму-

¹ Приказ МЗ СССР № 725 от 15.06.1983 «О дальнейшем совершенствовании организации медицинской помощи детям с острой пневмонией».

² Профилактика внебольничных пневмоний. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3116-13. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Главный государственный санитарный врач Российской Федерации, 2013.

³ Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013.

нометаболического статуса и также снизить заболеваемость респираторными инфекциями в первые 6 месяцев после ВП [26].

Единичные данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что большая часть детей после перенесенной пневмонии не имела остаточных явлений [4, 40, 44, 49]. Однако в имеющихся работах не приведена дифференциация пневмоний на внебольничную и госпитальную, что не позволяет получить полного представления о спектре ведущих факторов развития ХНЗЛ. В то же время при наблюдении на протяжении двух лет за 172 детьми, перенесшими сегментарную пневмонию, отечественными авторами было отмечено, что только у 2 (1,2 %) из контрольной группы развился хронический неспецифический бронхолегочный процесс. У детей с сегментарной ВП в 8,1 % случаев наблюдалось затяжное течение [21], а у детей с пневмококковой долевой ВП — в 30–50 % [30]. Изучение течения затяжных пневмоний у детей показало, что 96 % из них имеют клинико-рентгенологическое выздоровление в срок до 6–8 месяцев [29], однако в последние годы подобных исследований в отечественной литературе нам не встретилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучением катамнеза больных, перенесших пневмонии, в том числе ВП, занимаются в основном отечественные авторы, исследования затрагивают преимущественно детей раннего возраста.

В литературе представлен анализ факторов риска развития пневмоний, как правило, у детей младшего возраста без определения их значимости в повторном возникновении заболевания, возможности затяжного течения, а также частоты последующих ОРЗ.

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, у более чем 90 % детей исход пневмонии благоприятный даже после тяжелого и затяжного течения. Преимущественно оценивалась заболеваемость ОРЗ в период диспансерного наблюдения, в единичных работах зарубежных авторов дети наблюдались в отдаленном катамнезе, без анализа состояния здоровья детей.

Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о росте заболеваемости пневмониями, значимой их роли в риске летального исхода заболевания, особенно у детей раннего возраста с наличием коморбидных состояний и заболеваний. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о необходимости широкого внедрения вакцинопрофилактики с целью снижения заболеваемости и летальности от пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Н.А. Особенности течения пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы: Дис. ... канд. мед. наук. — Душанбе, 2011. [Abdullaeva NA. Osobennosti techenija pnevmonii u detej rannego vozrasta s perinatal'ny'm porazheniem central'noj nervnoj sistemoj. [dissertation]. Dushambe; 2011. (In Russ.)]
2. Алферов В.П. Пневмонии с астматическим синдромом у детей раннего возраста (Вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1976. [Alferov VP. Pnevmonii s astmaticheskim sindromom u detej rannego vozrasta (Voprosy jetiologii, patogeneza, kliniki i lechenija). [dissertation]. Leningrad; 1976 (In Russ.)]
3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет, 2015. [Vnebol'nichnaja pnevmonija u detej. Klinicheskie rekomendacii. Moscow: Original-maket; 2015. (In Russ.)]
4. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.В. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. — 2-е изд., исправ. и доп. — М.: Педиатр, 2015. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MV. Lihoradjashhij rebenok. Protokoly diagnostiki i lechenija. 2nd ed., ispravl. i dopoln. Moscow: Pediatr; 2015. (In Russ.)]
5. Белобородов В.Б. Некротизирующая пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 2. — С. 4–10. [Beloborodov VB. Necrotizing pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2014; 2:4-10. (In Russ.)]
6. Бойченко Т.Е. Особенности течения острых бронхолегочных заболеваний у детей первых трех лет жизни из социопатических семей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2007. [Bojchenko TE. Osobennosti techenija ostryh bronhologochnyh zabolevanij u detej pervyh treh let zhizni iz sociopaticheskix semej. [dissertation]. Habarovsk; 2007 (In Russ.)]
7. Бортникова Ю.Ю., Горелов А.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения индуктора интерферона в комплексной терапии острой внебольничной пневмонии у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2015. — Т. 10. — № 1. — С. 15–21. [Bortnikova JuJu, Gorelov AV. Clinical and immunological rationale for the use of interferon inducer in the treatment of acute community-acquired pneumonia in children. *Voprosy prakticheskoj pediatrii*. 2015;10(1):15-21. (In Russ.)]
8. Вахитов Х.М. Метаболические нарушения при не-обструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей и возможность их коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. [Vahitov HM. Metabolicheskie narushenija pri neobstruktivnyh

- bronhitah i vnebol'nichnyh pnevmonijah u detej i vozmozhnost' ih korrekcii. [dissertation]. Moscow; 2010. (In Russ.)]
9. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., и др. Внебольничная пневмония у детей // Педиатрия. — 2012 (Спец. вып.). — С. 28–33. [Geppe NA, Rozinova NN, Volkov IK, et al. Community-acquired pneumonia in children. *Pediatrija*. 2012; (Spec. vyp.): 8-33. (In Russ.)]
 10. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таждиев Н.У. Особенности течения пневмококковых пневмоний у детей // Детские инфекции. — 2013. — № 2. — С. 20–24. [Daminov TA, Tujchiev LN, Tazhdiev NU. Flow phenomena of pneumococcal pneumonia in children. *Detskie infekcii*. 2013;2:20-24. (In Russ.)]
 11. Зайцева О.В., Ольхова Е.Б., Хаспекоев Д.В., и др. Современные подходы к диагностике и лечебной тактике при лобарной пневмонии и ее осложнениях у детей и подростков // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2012. — Т. 91. — № 4. — С. 49–54. http://www.pediatriajournal.ru/files/upload/mags/324/2012_4_3461.pdf (дата обращения 03.04.2016). [Zajceva OV, Ol'hova EB, Haspekoev DV, et al. A modern approach to diagnosis and treatment of lobar pneumonia and its complications in children and young people. *Pediatrija im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(4):49-54. Available at: http://www.pediatriajournal.ru/files/upload/mags/324/2012_4_3461.pdf (accessed 03.04.2016). (In Russ.)]
 12. Ибрагимова Ж.Р. Внебольничные пневмонии у детей дошкольного возраста, вызванные атипичными возбудителями. Оптимизация диагностики и терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2014. [Ibragimova ZhR. Vnebol'nichnye pnevmonii u detej doshkol'nogo vozrasta, vyzvannye atipichnymi vzbuditel'jami. Optimizacija diagnostiki i terapii. dissertation]. Kazan'; 2014. (In Russ.)]
 13. Кветная А.С., Железова О.С., Калиногорская О.С. Микробиологический мониторинг пневмококковой пневмонии, осложняющей течение ОРИ у детей Санкт-Петербурга (1990-2013) // Практическая пульмонология. — 2014. — № 1. — С. 45–48. <http://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskij-monitoring-pnevmonokokkovyh-pnevmoniy-oslozhnyayuschih-techenie-orvi-u-detey-sankt-peterburga-1990-2013-gody> (дата обращения 03.04.2016). [Kvetnaja AS, Zhelezova OS, Kalinogorskaja OS. Microbiological monitoring of pneumococcal pneumonia complicated with acute respiratory viral infections in children of St Petersburg (1990-2013). *Prakticheskaja pul'monologija*. 2014;1:45-48. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskij-monitoring-pnevmonokokkovyh-pnevmoniy-oslozhnyayuschih-techenie-orvi-u-detey-sankt-peterburga-1990-2013-gody> (accessed 03.04.2016). (In Russ.)]
 14. Коваленченко О.Н. Клинико-иммунологическое значение определения показателей цитокиновой регуляции у детей с осложненным течением пневмонии: Дис. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2012. [Kovalenchenko ON. Kliniko-immunologicheskoe znachenie opredelenija pokazatelej citokinovoj reguljacii u detej s oslozhnennym techeniem pnevmonii. [dissertation]. Astrahan'; 2012. (In Russ.)]
 15. Ковтун Т.А., Тутельян А.В., Шабалина С.В. Особенности течения пневмонии у детей и принципы терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 52–56. [Kovtun TA, Tutel'jan AV, Shabalina SV. Flow phenomena of pneumonia in children and principles of therapy. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2012;(3):52-56. (In Russ.)]
 16. Козлова Е.А. Генетическая предрасположенность к развитию бронхолегочной патологии у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2011. — № 40. — С. 25–28. [Kozlova EA. Geneticheskaja predraspolozhennost' k razvitiyu bronholegochnoj patologii u detej. *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. 2011;(40):25-28. (In Russ.)]
 17. Коршунова Е.В. Клинико-бактериологические особенности острой пневмонии у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2008. [Korshunova EV. Kliniko-bakteriologicheskie osobennosti ostroj pnevmonii u detej. [dissertation]. Saint Petersburg; 2008. (In Russ.)]
 18. Намазова-Баранова Л.С. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. — М.: Педиатр, 2016. [Namazova-Baranova LS. Vakcinoprofilaktika pnevmonokokkovoj infekcii u detej. Moscow: Pediatr; 2016. (In Russ.)]
 19. Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Малахова А.Е., и др. Пневмококковая пневмония у детей: уроки повседневной практики // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 65–72. [Namazova-Baranova LS, Kulichenko TV, Malahova AE, et al. Pneumococcal pneumonia in children: Lessons from everyday practice. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2012;11(4):65-72. (In Russ.)]
 20. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста. — 2-е изд. — М.: ВОЗ, 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81170/7/9789244548370_rus.pdf?ua (дата обращения 03.04.2016). [Okazanie stacionarnoj pomoshhi detjam. Rukovodstvo po vedeniju naibolee rasprostranennyh boleznej detskogo vozrasta. 2nd ed. Karmannyj spravochnik: VOZ; 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81170/7/9789244548370_rus.pdf?ua=1 (accessed 03.04.2016). (In Russ.)]
 21. Рамазанова Л.А. Оптимизация диагностики и лечения сегментарных пневмоний у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Астана, 2010. [Ramazanova LA. Optimizacija

- diagnostiki i lechenija segmentarnyh pnevmonij u detej. [dissertation]. Astana; 2010. (In Russ.)]
22. Рефат Алобид. Современные особенности внебольничных пневмоний детского возраста: этиологическая характеристика, клиника и состояние функции внешнего дыхания: Дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2008. [Refat Alobid. Sovremennye osobennosti vnebol'nichnyh pnevmonij detskogo vozrasta: jetiologicheskaja harakteristika, klinika i sostojanie funkcii vneshnego dyhanija. [dissertation]. Perm'; 2008. (In Russ.)]
 23. Саиба Эль-Рахди А. Дж. Кэрролла, Клейна Н. Лихорадка у детей: руководство; пер. с англ. / Под ред. В.К. Таточенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Saiba Jel'-Rahdi A. Dzh. Kjerrolla, Klejna N. Lihoradka u detej: rukovodstvo, per. s angl. pod redakciej V.K. Tatochenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
 24. Сидоренко С.В., Королева И.С., Харит С.М., и др. Пневмококковая пневмония в России — эпидемиологическая ситуация // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т. 7. — № 4. — С. 12–18. <http://cyberleninka.ru/article/n/pnevmonokokkovaja-infektsiya-v-rossii-epidemiologicheskaja-situatsiya> (дата обращения 03.04.2016). [Sidorenko SV, Koroleva IS, Harit SM, et al. Pnevmonokokkovaja pnevmonija v Rossii — jepidemiologicheskaja situacija. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2010;7(4):12-18. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/pnevmonokokkovaja-infektsiya-v-rossii-epidemiologicheskaja-situatsiya>. (accessed 03.04.2016). (In Russ.)]
 25. Сорока Н.Д., Коршунова Е.В., Гомозова С.П., и др. Опыт применения фенспирида в раннем реабилитационном периоде после перенесенной пневмонии у детей // Пульмонология. — 2010. — № 1. — С. 93–98. [Soroka ND, Korshunova EV, Gomozova SP, et al. Opyt primeneniya fenspirida v rannem reabilitacionnom periode posle perenesennoj pnevmonii u detej. *Pul'monologija*. 2010;1:93-98. (In Russ.)]
 26. Сюткина Я.А. Клинико-лабораторные особенности и подходы к реабилитации внебольничной пневмонии у детей 3–15 лет: Дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2013. [Sjutkina JaA. Kliniko-laboratornye osobennosti i podhody k reabilitacii vnebol'nichnoj pnevmonii u detej 3-15 let. [dissertation]. Perm'; 2013. (In Russ.)]
 27. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. — 2-е изд., испр. — М.: Педиатр, 2015. [Tatochenko VK. Bolezni organov dyhanija u detej: prakticheskoe rukovodstvo. 2nd ed., ispr. Moscow: Pediatr; 2015. (In Russ.)]
 28. Терехина М.И. Совершенствование подходов в диагностике и лечении фибриноторакса у детей с острой гнойной деструктивной пневмонией: Дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2010. [Terehina MI. Sovershenstvovanie podhodom v diagnostike i lechenii fibrinotoraksa u detej s ostroj gnojnoj destruktivnoj pnevmoniej. [dissertation]. Ufa; 2010. (In Russ.)]
 29. Усов И.Н., Войтович Т.Н., Самаль Т.Н. Пневмонии с затяжным течением у детей. — Минск: Белорусь, 1989. [Usov IN, Vojtovich TN, Samal' TN. Pnevmonii s zatjazhnyjnym techeniem u detej. Minsk: Belorus'; 1989. (In Russ.)]
 30. Харит С.М. Пневмококковая инфекция и ее профилактика. Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций федерального медико-биологического агентства». — СПб., 2009. — С. 17–20. [Harit SM. Pnevmonokokkovaja infekcija i ee profilaktika. Saint Petersburg; 2009:17-20. (In Russ.)]
 31. Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Мамлеев И.А., Сатаев В.У. Экономическая эффективность лечения эмпиемы плевры с применением торакоскопии у детей // Хирургия. — 2009. — № 11. — С. 42–47. [Hasanov RR, Gumerov AA, Mamleev IA, Sataev VU. Jekonomicheskaja jeffektivnost' lechenija jempiemy plevry s primeneniem torakoskopii u detej. *Hirurgija*. 2009;(11):42-47. (In Russ.)]
 32. Холодок Г.Н. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничных пневмоний у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. — Хабаровск, 2012. [Holodok GN. Mikrobiologicheskie i patogeneticheskie aspekty vnebol'nichnyh pnevmonij u detej. [dissertation]. Habarovsk; 2012. (In Russ.)]
 33. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Chuchalin AG. Pul'monologija: nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR Media; 2013. (In Russ.)]
 34. Prayle A, Atkinson M, Smyth A. Pneumonia in the developed world. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2011;12:60-69. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054210000801> (accessed 03.04.2016).
 35. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Conjugate vaccine on Community-Acquired Pneumonia in children. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(7):918-924. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2015/591580/> (accessed 03.04.2016).
 36. Ahn A, Edwards KM, Grijalva CG, et al. Secondhand Smoke Exposure and Illness Severity among Children Hospitalized with Pneumonia. *J Pediatr*. 2015; 167(4):869-874. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.049.
 37. Broek I, Harris H, Henkens M, et al. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment manual. Médecins Sans Frontières-Guidelines. 2013:66-73. Available at: http://www.refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf (accessed 03.04.2016).
 38. Eber E, Medulla F. Pediatric respiratory medicine. European respiratory society; 2013.
 39. Knoskin GA. Contemporary diagnosis and management of antimicrobial — resistant bacteria. 2nd ed. Pennsylvania: Copyright; 2008.

40. Ashraf H, Alam NH, Chisti MJ, et al. Observational Follow-up Study on a Cohort of Children with Severe Pneumonia after Discharge from a Day-care Clinic in Dhaka, Bangladesh. *Journal of Health, Population Nutrition*. June 2014;32(2):183-189. Available at: https://www.researchgate.net/publication/51709687_A_Follow-up_Experience_of_6_months_after_Treatment_of_Children_with_Severe_Acute_Malnutrition_in_Dhaka_Bangladesh (accessed 03.04.2016).
41. Jroni I, Mahraoui C, Benmessaoud R, et al. Risk factors for a poor outcome among children admitted with clinically severe pneumonia to a university hospital in Rabat, Morocco. *International J of Infectious Diseases*. 2014;28:164-170. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971214016129> (accessed 03.04.2016).
42. Pereira JM, Paiva JA, Rello J. Severe sepsis in community-acquired pneumonia – Early recognition and treatment. *European J of Internal Medicine*. 2012;23:412-419. doi: 10.1016/j.ejim.2012.04.016.
43. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of Pneumonia in a Pediatric Emergency Department. *Pediatrics*. 2011;246-253. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2011/07/06/peds.2010-3367.full.pdf> (accessed 03.04.2016).
44. Thomas MF, Spencer DA. Management and complications of pneumonia. *Pediatrics and Child Health*. 2011;21(5):207-212. doi: 10.1016/j.paed.2010.10.013.
45. Shilo N, Quach C. Pulmonary Infections and Community Associated Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus: A Dangerous Mix? *Paediatric Respiratory Reviews*. 2011;12:182-189. doi: 10.1016/j.prrv.2010.10.007.
46. Osama Naga. Pediatric Board Study Guide A Last Minute Review. Springer International Publishing Switzerland; 2015.
47. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Feb; 154(2):190-194. Available at: <http://www.archpediatrics.com> (accessed 03.04.2016)
48. Raia P, Parrish M, Tayc IJ, Na L, et al. *Streptococcus pneumoniae* secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells. PNAS Published online June 15; 2015: E3421–E3430.
49. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases, fourth edition: Elsevier; 2012. Available at: <http://store.elsevier.com/Principles-and-Practice-of-Pediatric-Infectious-Diseases/Sarah-Long/isbn-9781437727029/> (accessed 03.04.2016).

◆ Информация об авторах

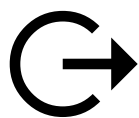
Нина Анатольевна Олейник — аспирант, кафедра педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург. E-mail: olnina79@yandex.ru.

Федор Петрович Романюк — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург. E-mail: pitspb2004@mail.ru.

◆ Information about the authors

Nina A. Oleinik — Postgraduate Student, Department of Pediatrics and Neonatology I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St Petersburg, Russian Federation. E-mail: olnina79@yandex.ru.

Fedor P. Romanyuk — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics and Neonatology, St Petersburg, Russian Federation. E-mail: pitspb2004@mail.ru.



ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ФИЗИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ МЕТОДОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОДВИГАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Е.Ю. Петрова¹, М.А. Пахомова²

¹ Интегративный институт гештальт-тренинга и развивающих коммуникаций, Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 20.07.2016

Принята к печати: 15.09.2016

Физическая травма, работа с ее последствиями находятся в сфере профессиональных интересов врачей-травматологов, реабилитологов. Но проблема последствий физической травмы может успешно решаться психологом с применением метода экспрессивной работы с «незавершенными действиями». Этот метод основан на принципе дифференциации микродвигательных реакций. Предлагаемая и описываемая методика восстановления микродвигательных реакций (ВМР) ориентирована в первую очередь на клинических психологов и реабилитологов. Уникальность и новизна метода ВМР заключается в возможности множественного и разнонаправленного (противоречащего один другому) развития временно остановленных в эпизоде физической травмы действий. В рамках метода ВМР снижение напряжения за счет обезболивания или других форм изоляции напряжения не поддерживается. В ходе терапии дается место каждому из импульсов, не завершенных в результате травмы. Тем самым создается основа для восстановления человеком доверия к себе самому и к своей спонтанности. ВМР может применяться только при работе с последствиями экстренных случаев травматизации. Метод ВМР может быть освоен и применен врачами-травматологами, реабилитологами и, что важно, родственниками, оказавшимися рядом с травмированными близкими. Метод ВМР полезен и родителям детей, перенесших травму и (или) оперативное вмешательство, что дает возможность психологически грамотно помочь ребенку в процессе его лечения и реабилитации. Ведь травма ребенка — это экстремальное событие в жизни родителей, которое может стать травмирующим эпизодом для них самих. Учитывая перспективы развития организации службы реабилитации пациентов травматолого-ортопедического профиля, включение психолога, владеющего методикой ВМР, в состав мультидисциплинарных реабилитационных бригад (МРБ) травматолого-ортопедических центров является очевидной необходимостью, способной придать еще больший потенциал реабилитации пациентов данного профиля.

Ключевые слова: травма; физическая травма; психология; методика работы с травмой; реабилитация после травмы; незавершенные действия; метод восстановления микродвигательных реакций; психолог в травматолого-ортопедии; родители детей с травмой; психологическая реабилитация травмы; психологическая помощь родителям детей с травмой.

PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH PHYSICAL TRAUMA CONSEQUENCES BY MEANS OF MICRO-MOTION REACTIONS RESTORATION METHOD

E.Y. Petrova¹, M.A. Pakhomova²

¹ Integrative Institute of Gestalt Training and Developmental Communications, St Petersburg;

² St Petersburg State Pediatric Medical University

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):136-146

Received: 20.07.2016

Accepted: 15.09.2016

Abstract. Physical trauma and treatment of its consequences lies in the domain of medical specialists: traumatologists, rehabilitologists. However rehabilitation of patients with physical trauma consequences may be also successfully treated

by psychologists using "unfinished tasks" expressive approach. This method utilizes micro-motion reactions differentiation principle. Micro-motion reactions restoration method (MRR) is suggested and described. It is primarily oriented at clinical psychologists and rehabilitologists. The unique nature and originality of MRR method lies in ability to trigger development of various multidirectional and contradictory impulses and reactions that had been temporarily stalled in the episode of past physical trauma. This method does not aim at relaxation of tension by means of anesthesia or other forms of isolation of strain. The treatment permits each unfinished motion impulse born during trauma to fully bloom and develop completely. As a result self-reliance and trust in spontaneity of movement is restored. MRR method is best suited for acute trauma consequences. Besides psychologists MRR method may be used by traumatologists, rehabilitologists, and also relatives of patients and parents of children patients. MRR method in the hands of relatives and parents is especially useful for rehabilitation after trauma and surgery not only for the patients but also for the relatives and parents themselves for it helps them to cope with stress of their usual helplessness during long restoration period. Bearing in mind the prospects of development of special rehabilitation units in traumatological and orthopedic departments it is obviously highly advisable to enroll psychologists mastering MRR method in these teams for it may greatly improve the potential of proper successful rehabilitation of patients with trauma consequences.

Keywords: trauma; physical trauma; psychology; method of dealing with trauma; rehabilitation after trauma; restoration of micro-motion reactions method; psychologist in traumatologo-orthopedia; parents of children-patients with trauma; psychological rehabilitation after trauma; psychological support to parents of children with trauma.

Физическая травма, по официальной статистике в России на 2014 год, настигает каждого 10-го человека (9095,1 тыс. человек на 100 000 тыс. населения)¹. Предполагается, что борьба с последствиями физической травмы должна быть задачей врачей-травматологов, ортопедов, в лучшем случае — врачей-реабилитологов, но уж никак не психологов. И действительно, если психологи и рассматривают физическую травму, то чаще всего лишь в контексте ситуаций насилия или конфликта.

Тем не менее проблема последствий физической травмы предоставляет широкое поле для внимания и работы именно психолога, в частности для применения метода экспрессивной работы с «незавершенными действиями» [4]. Этот метод основан на принципе дифференциации микродвигательных реакций [9], который может создать интересный и эффективный опыт быстрой реабилитации людей, жалующихся на отдаленные последствия перенесенной физической травмы. Именно психологи и психотерапевты могут сделать много полезного для людей, у которых в прошлом имеется опыт физической травмы. В этом смысле эпизоды, которые традиционно считаются предметом внимания врачей-травматологов, можно и нужно рассматривать с точки зрения событий психической жизни.

Актуальность психотерапевтической работы с людьми, которые перенесли в недавнем или в далеком прошлом физическую травму [1, 3, 7, 11], связана с тремя аспектами.

1. Практическая помощь на уровне физического функционирования тела. Такая работа может быть выполнена:

- в период непосредственно после травмы;

- во время реабилитационных процедур;
- в отдаленном времени после завершения первой реабилитации.

В этом случае методика направлена на коррекцию неудачно организованных паттернов физического функционирования, зафиксировавшихся после травмы. Такая работа имеет целью снизить физическую боль и дискомфорт, восстановить свободу координации тела на макро- и микроуровнях.

2. Работа с эмоциональными и поведенческими нарушениями при неврозах (обнаружение физической травмы в анамнезе). Такая коррекция нарушений и ограничений в эмоциональной жизни и в области проблем адаптации может включать проработку следов старых физических травм по аналогии с шокowymi психическими травмами. Проблема заключается в том, что физическая травма оставляет след не только в области телесного дискомфорта, но и в более широкой сфере эмоциональной свободы и спонтанности, как и в организации активности. Эмоциональное влияние и отражение в развитии разнообразия нарушения форм контакта в качестве отдаленного последствия перенесенных физических травм есть результат образования фиксированных алгоритмов и стереотипов поведения, которые определяют следующие выборы форм активности человеком. В большей степени это относится к физическим травмам, которые перенесены в раннем детстве, поскольку детская психика ясно не разграничивает физическое и душевное так, как это умеют делать взрослые. Но и в опыте взрослых людей «заблокированность» части импульсов, которые остались в опыте физической травмы, влияет на эмоциональную сферу человека.

3. Работа с соматизацией травматического опыта. «Заблокированность» телесного или эмоционального опыта как результат непереработанной

¹ Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. / Росстат. М., 2015. 174 с.

травмы часто становится предпосылкой для формирования хронического напряжения и даже развития соматических нарушений. Поэтому проработка следов травмы может быть рассмотрена как профилактика будущих соматических заболеваний.

Методика «восстановления микродвигательных реакций» (ВМР) ориентирована в первую очередь на клинических психологов и реабилитологов, которые работают с последствиями физической травмы. Перечень травм, в работе с которыми может быть применена ВМР: последствия ДТП, спортивные травмы, бытовые травмы, травмы, полученные при стихийных бедствиях, несчастные случаи и другие подобные ситуации. Переломы, вывихи, ушибы, растяжения и прочие нарушения целостности тела — вот темы, которые будут в центре внимания специалиста.

Отдельной строкой следует выделить последствия травмирующих оперативных вмешательств. Независимо от того, имеет ли место жалоба пациента и «непосредственный запрос» на работу психолога, или нет, можно предполагать, что любое из таких событий, связанных с нарушением целостности тела, может стать предпосылкой для формирования эмоциональной и телесной блокировки, в широком смысле — блокировки и отщепления части чувственного опыта. Стандартные медицинские процедуры и хирургические операции (особенно когда они проводятся на детях, которые испуганы предстоящим испытанием) могут быть чрезвычайно травматичными. Нередко последствия подобных переживаний остаются скрытыми на протяжении многих месяцев и даже лет. Они могут проявиться позднее в форме психосоматических жалоб (мигрень, боли в животе), или необъяснимой тревоги, или депрессии. В работе П. Левина [7] приведен пример, в котором отец описывает «небольшую» операцию на колене своего сына: «Доктор говорит мне, что все идет как надо. Колено в порядке. Но не в порядке ребенок, который просыпается от кошмара, вызванного наркотиками, мечется на своей больничной койке, славный малыш, за свою небольшую жизнь никогда никого не обидевший, смотрит сквозь пелену анестезии взглядом дикого животного, бьет медсестру и кричит: „Я жив?“, вынуждая меня схватить его за руки... Он смотрит мне прямо в глаза и не узнает меня». Очевидно, что само хирургическое вмешательство может усугублять первичную травматизацию у впоследствии «сложного пациента».

Работа по методике ВМР начинается с того, что уже в первом коротком интервью психолог может выявить, имеется ли блокировка, или травма уже была эффективно «переработана» в процессе спон-

танной реабилитации. Критерием того, что травма «не переработана», будут проявления на телесном, эмоциональном и поведенческом уровнях. На телесном уровне характерны блокировки тела и напряжение конкретных для данного случая групп мышц. Такие блокировки всегда заметны как «неадекватные» текущей ситуации человека и обнаруживаются часто им самим как нечто «чужеродное», «присутствующее постоянно». Иногда такие устойчивые формы «мобилизации мышц» воспринимаются как «дополнительная анатомия». На самом деле обнаруживается, что анатомической основы, как и эмоционально-поведенческого обоснования, для такой мобилизации мышц (тела) в актуальной ситуации нет. В эмоциональной сфере обнаруживается устойчивое повторение фиксированных эмоциональных паттернов или, наоборот, повторяющихся «эмоциональных замираний» в сходных ситуациях. В поведенческой сфере также присутствуют повторяющиеся паттерны. Например, человек настойчиво твердит одними и теми же словами некоторую историю, не меняя текста, сообщая, что «совсем ничего не чувствует» при этом. Характерная особенность такой истории — ее детали при пересказе не меняются и как будто бы вся история не может быть присоединена к остальному жизненному опыту.

Напротив, признаком того, что ситуация «переработана», будет то, что отдельные компоненты и отдельные микроэпизоды ситуации физической травмы свободно комбинируются и рекомбинируются человеком в его практическом опыте текущей жизни, свободно переживаются и реорганизуются, давая основания для организации нового опыта и создания новых вариантов движения физического и движения чувств.

Метод ВМР может быть применен в работе психолога в связи с психофизиологическими следами перенесенной физической травмы в нескольких временных периодах.

Во-первых, непосредственно после события, когда начинается первый этап телесного восстановления. На первый план выходит адаптация и восстановление эмоциональной целостности, в том числе работа с непосредственной эмоциональной реакцией на факт физической травмы.

Во-вторых, после завершения первого этапа реабилитации. В этом случае на первый план выходит задача ускорения восстановительных процессов.

В-третьих, работа возможна в ситуации, когда прошел длительный период времени после события. В этом случае на первом месте будет задача психолога «отработать» сохранившиеся следы эмоционального стресса, которые мешают (затрудняют) реабилитации. Когда работа психолога

с пациентом производится через длительный период после завершения физического восстановления тела, частой жалобой, с которой может встретиться специалист, может быть то, что «телесное восстановление завершено, врачи говорят, что все в норме, а что-то мешает, или нет свободы движений, или мучают боли».

Часть физического и психического напряжения после физической травмы — это результат «незавершенных действий», которые были остановлены в момент экстренной ситуации в эпизоде травмы, так как само по себе нарушение целостности тела и болевой синдром в целом составляют ситуацию травмы. В момент такого события остается много остановленных и не финишировавших «незавершенных действий», которые, как клубок, сохраняются в психике и создают области «телесной и психической блокировки».

В основе метода восстановления микродвигательных реакций лежит принцип незавершенных действий. Впервые принцип эффекта «незавершенных ситуаций» (эффект Зейгарник) был описан в 1927 г. [14]. Многочисленные эксперименты в области «незавершенных ситуаций» были проведены в рамках исследования проблем мотивации школой гештальт-психологов. Эти исследования относятся к кругу интересов последователей Курта Левина и его теории поля [5, 6, 10], выполненных в 20-е гг. прошлого века. Согласно базовой теории, описанной как эффект Зейгарник, «незавершенное действие стремится к завершению». Можно предполагать, что начатое в прошлом и нефинишировавшее действие будет реактивироваться при всех похожих ситуациях. Задача психолога может состоять в том, чтобы распознать, идентифицировать и «развернуть» в микродвигательных проектах как можно большее количество временно остановленных и зафиксированных действий.

Феномен блокировки после травмы — результат фиксации «незавершенного действия». Такая гипотеза принята в гештальт-подходе, в психодраме, в поведенческой терапии и в других направлениях практической психологии. Феномены, наблюдаемые на практике, можно назвать «*психической контрактурой*». Такая блокировка означает, что человек уже может совершать движения, анатомических препятствий для совершения действия нет, но ограничение движений сохраняется, так как психика настойчиво поддерживает ранее сложившуюся схему движения. Этот эффект имеет последствиями как чисто телесные симптомы (изменение схемы движения, изменение состояния тканей и внутренних органов), так и эмоционально-личностные. Последние базируются на том, что человек «сам себя объясняет» через

«удобство или неудобство движения», поэтому искаженные или заблокированные обратные связи от тела запутывают эмоциональную организацию жизни человека.

Необходимо отметить еще один эффект, который делает «блокировку» неблагоприятной. С точки зрения «внутренней картины опыта» психика, поддерживая блокировку части активности, не только актуально ограничивает диапазон выборов в области физических и эмоциональных движений. Блокировка защищает организм от действий, которые, как помнит тело, «приведут к травме». Тем самым специфический психический «гештальт ситуации травмы» не только является напоминанием о неприятном или опасном событии, но и еще «запрещает» использование тех возможностей активности, которые были доступны человеку до эпизода травмы. Это ограничивает как оперативный объем и вариативность движения, так и способность к комбинированию и порождению новых вариантов движения, что существенно снижает способность к адаптации и ухудшает качество жизни.

Одно из последствий таких «блокировок движения» — это широко известный факт повторной травматизации (повторные переломы, падения (например, есть данные, что 80 % травм лодыжки происходят повторно)). Очевидно, что факт ограничения репертуара движений и «запоминания пути к травме» в сочетании с блокированием поиска новых комбинаций движения приводит человека к неловкости в ответственных ситуациях, часто способствуя повторному физическому травмированию.

Помимо «психической контрактуры», нарушения свободы движения мышц после долгого обездвиживания, после травмы может иметь место и креатура — феномен болей после воспаления. Оба эти феномена могут быть проявлениями устойчивых колец в психофизиологических контурах возбуждения, которые по законам «незавершенного действия» раз за разом реактивируют контур возбуждения и заставляют мышцы воспроизводить напряжение, которое не имеет возможности завершиться и разрядиться. Такое объяснение имеет несколько излишне упрощенный «психологизированный характер», но для практической работы консультанта по методике ВМР оно дает опору для построения гипотезы и оперативного выбора тактики действий. Телесно ориентированные терапевты и мануальные терапевты традиционно называют такие феномены «мышечными блоками», подчеркивая психический базис такого ограничения.

Проработка по методу ВМР оказывается полезной и для эффектов, связанных с временной адаптацией к физической травме, нарушающих

привычную схему движения тела и создающих напряжение в теле, которое обнаруживается после эпизода физической травмы и поддерживается не только в результате сохранившихся «незавершенных действий». После травмы закрепляется временно созданная схема движения, обусловленная патологическими последствиями травмы и адаптацией к новым условиям движения. Например, травмированные при растяжении связки в голеностопе вызывают боль. Человек, избегая боли, нагружает другие мышцы. Например, при травме падения человек повредил правую ногу. Он начинает беречь конечность, в которой чувствует боль, и таким образом меняет схему движения для левой ноги. Через некоторое время именно в суставах и мышцах нетравмированной ноги начинают развиваться дискомфорт и напряжение. Это напряжение становится привычным. Новая схема движения закрепляется. Теперь дискомфорт испытывает и левая нога, которая была ранее в полном физическом порядке. Схема движения тела становится привычно дискомфортной и жестко фиксируется. Именно такое перераспределение усилий и создание новой схемы организации движения становится основанием для повторных травм, которые объясняются физиологами снижением проприорецепции в травмированной области.

Изменение из-за травмы механики движения в сочетании с изменением координации движения из-за болевого синдрома на конкретном участке тела приводит к общему изменению схемы движения тела, и это изменение само по себе становится стрессом для человека и, как следствие, влияет на психику. Так травма влияет на эмоциональное состояние человека. В следующей жизненной ситуации, в которой будет требоваться физическая ловкость, мышцы окажутся напряженными, движения тела будут недостаточно ловкими и такая неловкость станет поводом для повторной травмы.

Проработка деталей движения высвобождает актуальные возможности тела и восстанавливает полную спонтанность готовности к движению. В этом случае методика ВМР максимально ориентирована на актуальную «здесь и сейчас» ситуацию, в которой человек обнаруживает себя непосредственно в кабинете консультанта.

Навыки специалиста, который может применять метод ВМР, достаточно специфичны. Это навыки наблюдения за естественным формированием образа движения у человека (динамический гештальт движения), умение выделять уникальную форму одного целостного движения тела человека на общем фоне, способность сочинять и предлагать клиенту короткий эксперимент, который по-

зволяет выполнить амплификацию (фокусирование и усиление) движения и придать ему форму заверченного гештальта. В человеческом плане терапевту необходимы навыки создания в сессии для пациента атмосферы доверительности и готовности к телесной и психической импровизации, свободы перехода от одного динамического гештальта к другому, импровизации в области формы поддержки, умение разговаривать человека и пробудить его творческий потенциал. Пробудить интерес к экспериментированию в области движения не такая уж простая задача, многие люди привыкли контролировать свое движение и опасаются новизны опыта. Кроме того, консультанту необходимо свободно перемещаться в двух плоскостях работы, различая телесные проявления невротического регистра (физические движения, которые отражают скрытые в фоне коммуникации психические явления, побуждения или эмоции, выраженные через телесный план содержательные послания) и план чисто физиологический, отражающий работу с непосредственным мышечным компонентом в области «нефинишировавших» действий.

В целом консультанту необходимо умение свободно поддерживать тематическую беседу на нескольких уровнях сюжета жизненного опыта (биологическом, психическом, личностном, социальном, культурном). На каждом из этих уровней необходимо сделать доступными вниманию клиента остановленные (временно остановленные) импульсы к движению, которое организовано во внешнем пространстве.

Несомненно, пока методом ВМР владеет не слишком большое количество специально подготовленных психологов. Однако на практике мы много раз отмечали, что естественность и своеобразная логичность предлагаемых консультантом действий легко «схватывается» даже клиентом, и минимум через 15 минут клиент сам пробует подхватить основные принципы работы и развивать предложенную его вниманию технику в самостоятельной работе.

Наибольшую сложность на первых порах представляет необходимость различать «невротические» двигательные импульсы и физические импульсы, которые являются началом «не финишировавших» ранее действий. Но несколько четко сфокусированных микроэкспериментов в работе дают надежное основание для распознавания этого различия. Основной момент, который отмечают клиенты, — это то, что «нефинишировавшие действия» относятся к контексту «тогда», а «невротические» импульсы — к настоящему моменту и представляют собой сообщения, которые могут

быть декодированы в системе отношений клиент — консультант.

Клиенты порой невольно запутывают консультанта, так как перенесенный неприятный опыт в прошлом побуждает их «извлекать полезные выводы из негативного опыта». При этом в фокусе внимания будут не те самые необходимые нам для работы «нефинишировавшие», остановленные движения, а, наоборот, остатки этих движений будут сохраняться в фоне, создавая тревожность, и эта тревожность станет материалом, из которого клиент «сочиняет новое движение». Это тенденция не к разворачиванию движения, а к усилению изоляции и отщеплению неприятных переживаний. Важно не путать «незавершенные действия», которые идентифицируются клиентом в ходе работы, и похожие на них, но фундаментально отличающиеся от незавершенных действий варианты «эффективного обучения» после травмы. Обучение «более эффективным приемам движения», позволяющим адаптироваться к новой схеме движения, которые стремится освоить клиент, как ни странно, создает предпосылку для того, чтобы зафиксировать (оставить заблокированными) те самые «незавершенные и репрессированные импульсы».

Можно найти аналогии свободы движения психики и свободы движения тела. При физической травме типы нарушения спонтанности и опыт блокировки тела максимально похожи на нарушения при эмоциональных травмах нарциссического типа. Нарциссические механизмы адаптации к стрессу, переживание изоляции, диссоциация развиваются при опыте физической травмы по аналогии с механизмами замирания и стыда при эмоциональной травме. Поэтому велика роль шоковой физической травмы и в отношении формирования предпосылок нарциссических механизмов. «Замирание» тела при шоковой физической травме создает базис, и если после нее во время переживания психического стресса человек замирает, то тело как будто узнает ситуацию и «догадывается», что в перспективе ближайшего развития событий благоприятного для организма выхода нет.

Для сравнения метода ВМР с другими методами можно привести в качестве примера метод гипноза и релаксации при работе непосредственно с болевым синдромом. Целью такой работы было бы снижение боли и дискомфорта. Долгое время считалось, что действенный и эффективный путь для реабилитации по поводу физического дискомфорта или боли после физической травмы — это использование прямого или косвенного внушения или гипноза. В том числе с помощью гипноза может быть произведено обезболивание. В результате гипноза

можно добиться снижения болевого синдрома и облегчения выполнения движений. Однако именно метод ВМР дает более интегрированные положительные результаты. В этом методе целью является не снижение болевого синдрома, а восстановление внутренней свободы порождения движения, уместного в ситуации.

Хорошо известны тактики работы с телесными симптомами, которые применяются в стиле «поиск символического значения симптома». Работа в аналитическом стиле предполагает поиск «символического значения симптома». Эти тактики действий хорошо описаны в литературе и хорошо понятны на практике. Если клиенту под руководством консультанта удастся обнаружить символическое значение содержания симптома в своих коммуникациях в группе и с ближайшим окружением, то он сможет вернуть сам себе психологическую часть этого символического значения, после чего тело освободится от направленных в телесную сферу эмоциональных блоков и разрушительное действие симптома прекратит свою работу.

Другие варианты работы с символами симптома отсылают нас к глубокому погружению в детские травмы и анализу ранних детско-родительских отношений. Символика симптома может напомнить старые детские фиксации в отношениях. Предполагается, что обнаружение детских чувств восстановит свободу эмоциональной жизни человека.

Методика ВМР хорошо сочетается с методом поиска символического значения симптома в отношениях, дополняя его восстановлением непосредственной свободы движения. Кроме того, при поиске символического значения симптома из-за эффектов фиксированных блокировок может воспроизвестись патологическая схема организации двигательного опыта и произойти сохранение в глубине очага напряжения. Применение ВМР исключает этот эффект.

Методология ВМР разработана в рамках идеологии гештальт-подхода, сочетая новейшие представления о психофизиологии с традиционными идеями гештальт-подхода, предложенными еще в середине XX в. Тактики гештальт-методологии предлагают делать в работе акцент на спонтанность, целостность, доверие человека к себе самому, поддержку интенциональности и концепции «творческого приспособления». Терапевт начинает работу с активизации телесных процессов. Гештальт-терапевт уделяет много внимания телесным процессам. В случаях телесной физической травмы фигуры самого заблокированного импульса и фигуры отношения и душевной активности совпадают. Это создает дополнительную возможность обратиться к телесному уровню опыта.

Консультант использует телесность в ходе сессии, предлагая клиенту поддержать движения, которые спонтанно были порождены человеком в ситуациях стресса; в ходе «обычных по тематике» сессий консультант поддерживает телесность во время экспериментов, в которых используется форма активных диалогов с воображаемыми фигурами, обмены ролями, динамические скульптуры. Часто движение организуется в пространстве, в диалогах, в которых человек проводит работу, буквально перемещаясь из одной точки в пространстве в другую, меняясь ролями. Чаще всего этот вид экспериментов организован как пересаживание со стула на стул или с подушки на подушку. Гештальт-терапевт может предложить пациенту кинуть предмет (ту же подушку), или потянуть на себя предмет, или найти другую форму манипулирования предметом. Смысл этих предложений о работе с телом в том, чтобы клиент мог найти наиболее эффективные и «естественные» для себя движения в данный момент времени и тем самым вернуть себе доверие к спонтанности тела. В ситуации проработки физической травмы на первый план выходит задача идентифицировать и развить форму именно непосредственного движения тела, а не только тела как носителя психической (символической) активности. Это ориентация в пространстве, борьба, ловкость, балансировка [13]. Эти движения имеют самую естественную для тела форму и функциональность, развиваясь в реальном времени и в реальном пространстве, в пространстве физического мира. Система отношений тела в ситуации травмы на физическом плане — это отношения человека в движении и окружающем его физическом мире.

В методологии гештальт-терапии большое внимание уделяется поддержке. Человек останавливает движение или оставляет активность репрессированной, остановленной, если со стороны окружения нет достаточной поддержки. Что могло бы быть поддержкой со стороны окружения для того, чтобы человек мог поддержать и развить, дать форму гештальту движения? В эксперименте консультант предлагает клиенту создать фантазийную атмосферу, и в рамках предложенных временно дополнительных возможностей движение получает свою форму, динамический гештальт движения получает свое развитие и завершается. Фантазийность добавляет возможностей по сравнению с теми условиями, которые предлагал окружающий мир в вызвавшей блокировку ситуации травмы. Какие фантазийные условия можно предложить для эксперимента? Например, есть дополнительное время для маневра. Или есть упругий батут, на который приземлится

человек при падении. Или человек в фантазии повышает скорость движения и ловкость. Такие «добавки» позволяют развернуться проекту движения и дать место для его завершения. Эффект «незавершенного действия» таким образом сходит на нет, мышцы человека и его тело отныне готовы и свободны для поиска новых уникальных форм активности.

Идеомоторная тренировка — это почти забытая тактика, которая применялась спортсменами для отработки координации движений. Часто у атлетов возникает необходимость тренировать (понять) координацию тела в упражнении, которое выполнено в воздухе, то есть без опоры и на большой скорости. Например, это прыжок лыжника с трамплина, или прыжок в высоту, или прыжок в воду, или движение гимнаста. Тело человека находится в мобилизованном состоянии, но в удобной полулежачей позе. Человек представляет себе движение в деталях. В это время мышцы его сокращаются и на микроуровне движение координируется. Есть много случаев, когда такая форма микродвижений функциональна и, возможно, единственно необходима. Например, это ситуации, когда в теле есть боль. Человек старается сократить движение до минимума, однако это нецелесообразно. Страх перед движением сам по себе вызывает сокращение мышц и блокировку обменных процессов в травмированном месте, что удлиняет срок выздоровления. Также такая форма микродвижений может быть единственно возможной ввиду состояния пациента и условий лечения (при иммобилизации конечностей, вынужденном положении и др.).

Использование организованных в динамический гештальт микродвижений решает сразу две задачи. Они невелики по амплитуде (идеомоторная тренировка) и потому неопасны в плане дополнительного травмирования. И они достаточны для того, чтобы уменьшить неподвижность (закрепощенность) мышц и избавиться от спазматических блокировок. Поэтому мы используем идеомоторный принцип работы при коротких сроках после травмирования, когда тело страдает, когда ткани еще повреждены и восстановление только началось. Работа с воображением решает эту задачу.

Другая задача, которая может стоять при работе с незавершенным действием, это амплитуда, сила и скорость движения в ситуации, когда была получена физическая травма. Маловероятно, что человек в кабинете консультанта будет способен создать (воспроизвести) движение реалистично. И может быть просто опасным выполнять такое движение в реальности. Поэтому желательно использовать динамическую фантазию. По сути дела, часть работы

с последствиями физической травмы поддерживает естественный процесс, который могла бы делать самостоятельно психика во время сновидений.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОДВИГАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Клиенту предлагается в реальном времени рассказать психологу ситуацию, в которой имела место физическая травма. Клиент рассказывает о событии в спокойной обстановке, он может лежать или сидеть на кресле. Консультант фиксирует в рассказе все микроэпизоды, в которых замечает короткие «срывы контакта». Это могут быть короткие остановки дыхания, микродвижения корпуса или интегративные признаки, соединяющие вербальные и невербальные характеристики.

Клиент воспроизводит ситуацию детально и последовательно, консультант фокусирует внимание клиента на деталях предполагаемых «остановок» и предлагает уделить дифференцированное внимание каждому отдельному микроэпизоду. Такая тактика направлена против возможной ретравматизации или избыточного телесного или эмоционального напряжения. Рассказ излагается и выслушивается последовательно, по этапам. Эпизод разделяется на три больших интервала: до события, во время события и непосредственно после события. Дополнительно включается четвертый интервал, который охватывает дальнейшие последствия события. В него входят сюжеты, в которых человек включается после травмы в обыденную жизнь. Зачастую обнаруживается серия последовательных событий травматического типа. В этом случае каждый из таких эпизодов, образующих цепочку, рассматривается по той же трехчастной схеме. Для каждого эпизода рассматривается интенциональность: мотивация и побуждение человека (эмоциональный уровень), поведенческий уровень (двигательный проект, действие в физическом пространстве).

Консультант поддерживает внимание клиента к его к телу, осознанность и фокусирование на микродвигательных телесных проявлениях. Телесные импульсы могут относиться к разным микроэпизодам, связанным с первым, вторым, третьим или даже четвертым интервалом события, без соблюдения последовательности. Важной частью методологии ВМР является то, что консультант должен быть готов к тому, что импульсы могут проявляться в опыте человека не по порядку, а в случайном расположении. Именно спутанность (как спутанность ниток в мотке пряжи) часто лежит в основе феномена блокировки импульсов, препятствуя механизмам спонтанной психофизиологической реабилитации.

На каждый телесный импульс консультанту необходимо находить вместе с клиентом подходящий микросюжет из одного из уровней (личностного, социального, физического), этот сюжет дает возможность идентифицировать, усилить, дать подходящую форму и завершить импульс в форме действия, имеющего организованную пространственно-временную форму. Часто такая работа проводится в фантазийном ключе. Сюжет для развертывания действия выполняет важную функцию, так как он «оправдывает» движение в личностном пространстве человека.

Уникальность и новизна метода ВМР состоят в том, что он дает возможность множественного и разнонаправленного (противоречащего один другому) развития временно остановленных в эпизоде физической травмы действий. Важно, что боль и неожиданность потери привычной возможности движения вызывают остановку всех ранее активных двигательных процессов. Как минимум это движения, связанные с ориентацией, с попыткой восстановить равновесие, с попытками справиться со сложной ситуацией, с адаптацией к падению, боли, с переживанием растерянности и дезориентации, ярости и обиды. В рамках одной сессии консультант проводит от 20 до 40 микроэкспериментов, относящихся к эпизоду травмы, используя «клиповый» метод. Это веер динамических гештальтов физического движения. И в ходе экспериментов начальные формы микродвижений восстанавливаются и получают развитие. Как результат возвращается гибкость и адаптированность телесного процесса.

Специфика описываемого подхода к работе с незавершенными действиями, заморозившимися в ходе физического травмирования, заключается в том, что восстанавливаются в правах все начинавшиеся на разных этапах развития ситуации травмы и ставшие неуместными (и потому временно оборванные) импульсы действия. Каждый из них признается имеющим свою законную форму и свою цель, равно как и те, которые были полезны для выживания, и те, которые были бесполезны или даже опасны. Терапевтический эффект возникает за счет сочетания восстановления естественного телесного процесса порождения спонтанной активности в ситуации, за счет облегчения общего телесного напряжения в связи с тем, что блокировка отменена и подвижность чувств и их живость восстановлены. В рамках метода ВМР консультант не поддерживает снижение напряжения за счет обезболивания или других форм изоляции напряжения, что принципиально важно для последующего полноценного перепроживания и завершения травматического опыта и освобождения от его негативных последствий. Часть напряжения, согласно базовой гипоте-

зе метода ВМР, составляют позитивные, важные и естественные для человека побуждения, которые остановлены (оборваны) развитием события травмы. Исцеление предполагает их восстановление и освобождение из «замороженного» поля травмы.

В психическом (личностном) смысле завершение такого импульса в каждом из регистров восстанавливает доверие к себе самому как к источнику активности. Доверие это становится базой для «творческого приспособления», базой для свободы в следующих ситуациях. Это работа с прошлым ради будущего.

Консультант предлагает клиенту детально вспомнить ситуацию, заметить, какие есть воспоминания на каждом из 4 уровней (биологическом, психическом, личностном и социальном). Каждый небольшой телесный импульс рассматривается как начало маленького спонтанного двигательного проекта. Используется «принцип веера»: предполагается, что в эпизоде физического травмирования сплелись разнообразные и противоречивые множественные импульсы движения. Назначение части этих движений — попытка сохранить равновесие, другая часть — попытка избежать опасности, следующая часть — это реакции замешательства и паники, самозащитной (самооберегающей) агрессии, реакция на физическую боль и т. д. Направления в пространстве этих движений, их форма будут различаться. Каждое из них имеет свою уникальную форму, так как они спонтанно и интуитивно порождались психикой. Не все импульсы были эффективны и рациональны. Важно, что их было много и все они были прерваны механической частью травмы и болевым синдромом.

В ходе терапии дается место каждому из импульсов, как эффективным, так и бесполезным. Тем самым создается основа для восстановления человеком доверия к себе самому и к своей спонтанности. В результате такой работы клиент меняет стиль поведения, двигательную схему поведения, меняет систему опоры. Меняет походку. И в результате движения человека становятся более скоординированными.

Тип ситуации, в котором может использоваться принцип работы с «незавершенным действием», относится только к последствиям экстренных случаев. Сложно и даже порой невозможно эффективно работать с использованием принципа «микрмышечных реакций» с хроническими заболеваниями, к которым человек адаптирован и которые развиваются эволюционно. В таких случаях метод вряд ли может найти применение и может оказаться вредным. Метод перспективен для травм, полученных благодаря действию внешнего «агента» (ДТП) или в результате неудачного движения

(падение во время тренировки по бегу), травмы, полученной в результате нарушения координации в стрессовых ситуациях, то есть в случаях, в которых человек находится в активных отношениях с окружением.

Пример использования методики ВМР. *Подросток, 16 лет, с товарищами тайно от родителей играл на крышах частных гаражей. Прыгая с крыши на крышу, он увлекся и не рассчитал свои силы. Перед прыжком ему кто-то звонил на мобильный телефон, и он отвлекся на звонок. Он потерял равновесие и начал падать, делая неловкие попытки зацепиться за конструкции стенок гаража. Товарищи смотрели на него и давали советы, что усугубляло его растерянность и неловкость. Он получил компрессионный перелом позвоночника и на 6 месяцев оказался прикован к постели. Работа по методу ВМР велась 3 месяца в период реабилитации, когда подросток должен был лежать в постели. Он жаловался на напряжение в теле и на то, что боли мешают ему лежать спокойно. В процессе терапии ему предложено было вспомнить эпизод падения. В сессии был выделен пласт отношений с товарищами, и в этом слое незавершенные действия имели форму разговоров и персональных обращений. В слое координации физических движений были выделены отдельно движения, которые относились к моменту начала потери равновесия, к моменту скольжения, к моменту падения. Подросток заметил, что он «чувствует, как мог бы более ловко развернуть свое тело», буквально почувствовал это движение, которое было начато в его теле. После этой игры (а работа консультанта и работа для подростка были оформлены как игра и реабилитация через игру) мышцы корпуса стали более свободными, и это помогло легче выдерживать постельный режим. На настоящий момент, 4 года спустя после травмы, реабилитация полностью завершена, юноше 20 лет, нарушений двигательной схемы или жалоб на боли в спине не имеется.*

* * *

Выше упоминалось, что психолог, владеющий разнообразными подходами на разных этапах работы с клиентом, перенесшим травму, может обучиться и методу ВМР. Более того, базовые принципы оказания психологической помощи клиенту с физической травмой с использованием ВМР могут быть освоены и с пользой применены врачами-травматологами, реабилитологами и, что важно, родственниками, оказавшимися рядом с травмированными близкими. Эти навыки могут быть особенно необходимы родителям детей, перенесших

травму и (или) оперативное вмешательство. Ведь часто именно родители оказываются очевидцами травматического эпизода и имеют возможность еще до подхода медицинских специалистов психологически грамотно помочь ребенку пережить самый острый момент его травматизации, что может сыграть не столь очевидную, как медвспоможение, но значимую роль в будущем психическом и соматическом здоровье ребенка. Для этого необходимо повышать психологическую образованность (подготовленность) родителей в обсуждаемом вопросе. Ведь травма ребенка, даже самая незначительная, вроде пореза пальца или ушиба, не говоря о серьезных переломах и других повреждениях, — это экстремальное событие в жизни родителей, которое может стать не менее (а подчас и более) травмирующим эпизодом для них самих [2, 8, 12]. Владение основами этой методики даст возможность родителям совладать с их собственным страданием по поводу бессилия в ситуации травмы ребенка и эффективнее использовать свои ресурсы для оказания помощи пострадавшему.

Принимая во внимание также перспективы развития организации службы реабилитации¹ пациентов травматолого-ортопедического профиля, включение психолога, владеющего методикой ВМР, наряду с другими методами психологической работы при травмах, в состав мультидисциплинарных реабилитационных бригад (МРБ) травматолого-ортопедических центров является очевидной необходимостью [3], способной придать еще больший потенциал реабилитации пациентов данного профиля.

ЛИТЕРАТУРА

- Баиндурашвили А.Г., Шапиро К.И., Дрожжина Л.А., Вишняков А.Н. Показатели и динамика травм костно-мышечной системы у детей Санкт-Петербурга в современных условиях // Педиатр. — 2016. — Т. 7. — № 2. — С. 113–120. [Baindurashvili AG, Shapiro KI, Drozhzhina LA, Vishnyakov AN. Indicators and dynamics of injuries of the musculoskeletal system in children of St Petersburg in the current conditions. *Pediatr.* Saint Petersburg; 2016;7(2):113-120. (In Russ.)]
- Глогер-Флендер Р. Работа с родителями. Образование родителей — превентивная помощь для детей. Реабилитация детей с ограниченными возможностями здоровья в условиях учреждений социального обслуживания // Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции (с международным участием). — Ставрополь, 2016. — С. 45–50. [Gloger-Flender R. Rabota s roditelyami. Obrazovanie roditeley — preventivnaya pomoshch' dlya detey.reabilitatsiya detey s ogranichennymi vozmozhnostyamizdorov'ya v usloviyakh uchrezhdeniy sotsial'nogo obsluzhivaniya. Sbornik materialov vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (s mezhdunarodnym uchastiem). Stavropol'; 2016:45-50. (In Russ.)]
- Губин А.В., Орешков А.Б., Насыров М.З., и др. Основные методологические подходы к организации службы реабилитации в ортопедо-травматологическом центре // Гений ортопедии. — 2016. — № 1. — С. 18–27. [Gubin AV, Oreshkov AB, Nasyrov MZ, et al. Basic methodological approaches to organization of rehabilitation services in an orthopedic-traumatological center. *Geniy Ortopedii.* 2016;1: 18-27. (In Russ.)]
- Зейгарник Б.В. Психология личности. Норма и патология. — М.: МПСИ, 2007. [Zeygarnik BV. Psikhologiya lichnosti Norma i patologiya. Moscow: MPSI; 2007. (In Russ.)]
- Зейгарник Б.В. Теория личности К. Левина. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981. [Zeygarnik BV. Teoriya lichnosti K. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta; 1981. (In Russ.)]
- Левин К. Теория поля в социальных науках / Пер. Е. Сурпина. — СПб.: Речь, 2000. [Levin K. Teoriya polya v sotsial'nykh naukakh. Ed by E. Surpina. Saint Petersburg: Rech'; 2000. (In Russ.)]
- Левин П. Исцеление от травмы: уроки природы // Московский психотерапевтический журнал. — 2003. — № 1. — С. 53–68. [Levin P. Istselenie ot travmy: uroki prirody. Moskovskiy psikhoterapevticheskiy zhurnal. 2003;(1):53-68. (In Russ.)]
- Пахомова М.А. Психологическое состояние родителей, дети которых находятся на лечении на отделении реанимации // Вестник СПбГУ. — 2010, март. — Серия XII. — Вып. 1. — С. 169–175. [Pakhomova MA. Psikhologicheskoe sostoyanie roditeley, deti kotorykh nakhodyatsya na lechenii na otdelenii reanimatsii. *Vestnik SPbGU.* 2010, March: seriya XII, vyp. 1:169-175. (In Russ.)]
- Петрова Е.Ю. Травма. Материалы к авторскому семинару по работе с последствиями шоковой травмы и экстренных ситуаций. Москва — Санкт-Петербург, 2015. Доступен по: <http://elenapetrova.ru/article/elena-petrova-c-2015-travma> (17.09.2016). [Petrova EY. Travma. Materialy k avtorskomu seminaru po rabote s posledstviyami shokovoy travmy i ekstrennykh situatsiy. Moscow — Saint Petersburg. 2015. Dostupen po: <http://elenapetrova.ru/article/elena-petrova-c-2015-travma> (17.09.2016) (In Russ.)]

¹ Приказ «Об утверждении Порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации или абилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, и их форм (с изменениями на 27 января 2016 года)» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31 июля 2015 года № 528н.

10. Hall CS, Lindsey G. Theories of Personality. N.Y.: John Wiley and Sons, 1970.
11. Levine P. Understanding Childhood Trauma. First Aid for Accidents and Falls. Healing Past Trauma. Mothering. 1994. P. 49-54.
12. Moot SA, Teevan RC, Greenfeld N. Fear of failure and the Zeigarnik effect. *Psychol Rep.* 1988 Oct;63(2): 459-64.
13. Steffen JS, Obeid I, Aurouer N, et al. 3D postural balance with regard to gravity line: an evaluation in the transversal plane on 93 patients and 23 asymptomatic volunteers. *Eur Spine J.* 2010 May;19(5):760-7. doi: 10.1007/s00586-009-1249-5. Epub 2009 Dec 25.
14. Zeigarnik B. Das behalten erledigter und unerendigter handungen. *Psychologische Forschung.* 1927;9:1-85.

◆ Информация об авторах

Елена Юрьевна Петрова – медицинский психолог, директор Интегративного института гештальт-тренинга и развивающих коммуникаций, Санкт-Петербург. E-mail: petrova.gestaltspb@gmail.com.

Мария Александровна Пахомова – ст. науч. сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena Y. Petrova – medical psychologist, Director Institute of Gestalt Training and Developmental Communications, St Petersburg. E-mail: petrova.gestaltspb@gmail.com.

Maria A. Pakhomova – MD, Senior Researcher. Research Center. St Petersburg. State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.



СЛУЧАЙ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ СМЕШАННОЙ СТРЕПТОКОККОВОЙ И ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© А.С. Левина¹, И.В. Бабаченко¹, С.Н. Чупрова², Н.В. Кочевая², Е.В. Шарипова²,
О.М. Ибрагимова²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 25.05.2016

Принята к печати: 28.07.2016

Поражение сердца при острой и хронической инфекционной патологии — актуальная проблема педиатрии. Диагностика миокардита у детей представляет для врачей общей практики известные сложности в связи с отсутствием патогномоничных, специфичных только для этого заболевания жалоб, клинических и лабораторных признаков. Симптомы инфекционного заболевания и миокардита (повышение температуры тела, выраженная слабость, утомляемость, одышка, сердцебиение, головная боль, систолический шум на верхушке сердца) нередко совпадают. Многие случаи миокардита при вирусных и бактериальных заболеваниях остаются недиагностированными, приводя в итоге к хронической кардиальной патологии. С целью повышения настороженности врачей в отношении кардиальной патологии при инфекционных болезнях приведен клинический пример поражения сердца при смешанной стрептококковой и Эпштейна – Барр вирусной инфекции у 11-летней девочки. Особенностью данного случая является то, что основным симптомом, указывающим на воспалительное поражение миокарда, явилась отрицательная динамика ЭКГ — появление АВ-блокады 1-й степени на фоне синусовой тахикардии, тогда как уровень кардиальных ферментов (КФК-МВ, ЛДГ) оставался нормальным. Связь с перенесенной инфекцией, наличие одного большого (появление патологических изменений на ЭКГ в виде АВ-блокады 1-й степени) и двух малых (лабораторное подтверждение инфекции — Эпштейна – Барр вирусной и стрептококковой, тахикардия) диагностических критериев миокардита, отсутствие клапанного поражения сердца и других больших диагностических критериев острой ревматической лихорадки позволило поставить диагноз острого инфекционного (бактериально-вирусного) миокардита, очагового (с преимущественным поражением проводящей системы сердца). Таким образом, только комплексная оценка жалоб, клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяет установить диагноз кардита при инфекционном заболевании.

Ключевые слова: миокардит; стрептококковая инфекция; Эпштейна – Барр вирусная инфекция.

CASE OF HEART DISEASE IN MIXED STREPTOCOCCAL AND EPSTEIN – BARR VIRUS INFECTION

© A.S. Levina¹, I.V. Babachenko¹, S.N. Chuprova², N.V. Kochevaya², E.V. Sharipova²,
O.M. Ibragimova²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Research Institute of Children's Infections, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):147-152

Received: 25.05.2016

Accepted: 28.07.2016

Cardiac involvement in acute and chronic infectious diseases — an actual pediatric problem. Diagnosis of myocarditis in children for general practitioners is difficult due to the lack of pathognomonic, specific only to this disease complaints, clinical and laboratory features. Symptoms of infection and myocarditis (fever, severe weakness, fatigue, shortness of breath, palpitations, headache, systolic murmur at the apex of the heart) are often the same. Many cases of myocarditis in viral and bacterial diseases remain undiagnosed, resulting in the outcome of a chronic cardiac disease. In order to increase alertness

of doctors in relation to cardiac pathology at infectious diseases we have described a clinical example of heart disease when mixed streptococcal and Epstein – Barr virus infection in a 11-year-old girl. The peculiarity of this case is that the main symptom, indicating inflammation of the myocardium, was the ECG negative dynamics – the emergence of AV block of 1 degree in sinus tachycardia, whereas the level of cardiac enzymes (CK-MB, LDH) remained normal. Communication with the previous infection, the presence of one large (the appearance of pathological changes on ECG as AV block 1st degree) and two small (laboratory confirmation of infection – Epstein – Barr virus and streptococcus, tachycardia) diagnostic criteria of myocarditis, lack of valve heart disease and other major diagnostic criteria of acute rheumatic fever has allowed diagnosis of acute infection (viral and bacterial) myocarditis, focal (with a primary lesion of the conduction system of the heart). Thus, the only comprehensive assessment of complaints, clinical, laboratory and instrumental data allows to establish the diagnosis of carditis in infectious disease.

Keywords: myocarditis; streptococcal infection; Epstein – Barr virus infection.

Хорошо известна связь многочисленной кардиологической патологии с инфекционными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии. При инфекционных заболеваниях могут поражаться все оболочки сердца, однако чаще страдает миокард. Миокардит при инфекционных заболеваниях у взрослых развивается в 5–20% [3, 7]. Частота миокардитов у детей неизвестна в связи с отсутствием единых диагностических критериев, чрезвычайного разнообразия клинической симптоматики заболевания (от малосимптомных, «стертых» форм до тяжелых), а также почти полным отсутствием координируемых многоцентровых исследований [1].

В настоящее время под термином «миокардит» понимают воспалительные заболевания сердечной мышцы, вызываемые прямым действием инфекционного агента или опосредованным его действием через механизм предварительной аллергизации или аутоиммунизации [8].

Вирусы являются наиболее частым этиологическим фактором миокардитов, вызывая до 80% случаев заболевания в индустриальных странах мира [9]. Чаще всего воспаление миокарда выявляется как осложнение острых респираторных вирусных инфекций, поэтому заболеваемость увеличивается во время эпидемических вспышек. По данным ВОЗ, установлено, что при заражении вирусами Коксаки группы А воспалительное поражение сердечной мышцы развивается в 2,9% случаев, при гриппе А — в 1,4%, при гриппе В — в 1,2%, при парагриппе — в 1,7%, при аденовирусных инфекциях — 1,0%, при воздействии вирусов герпеса — в 0,4% случаев [5]. Однако в некоторых исследованиях показана высокая частота миокардитов при Эпштейна — Барр вирусном инфекционном мононуклеозе (в 8% случаев) [6].

После бактериальных инфекций воспаление мышцы сердца развивается в 4–5% случаев. Среди микробных возбудителей наибольшее значение в этиологии миокардитов принадлежит стрептококкам группы А, возбудителям дифтерии, брюшного тифа, стафилококкам, менингококкам, пневмококкам [5].

В кардиологических стационарах пациенты с диагнозом «миокардит» составляют не более 1% от общего числа больных, но считается, что это не отражает истинной распространенности заболевания [7]. Неучтенными остаются и многие случаи миокардита при вирусных и бактериальных заболеваниях [4].

Трудности выявления кардиальных поражений обусловлены вариабельностью клинической картины миокардитов, которая зависит от степени распространенности и локализации изменений в миокарде. При диффузном поражении сердечной мышцы развиваются признаки сердечной недостаточности; ограниченный воспалительный процесс, локализованный в области проводящей системы сердца, может привести как к незначительным (АВ-блокада I степени), так и к серьезным последствиям (АВ-блокады, желудочковые аритмии высоких градаций) [2]. Сердцебиения (тахикардия) весьма характерны для миокардита и связаны с активацией симпатно-адреналовой системы, развивающейся на фоне уменьшения ударного выброса [2]. Кардиальная симптоматика может практически отсутствовать при легких и субклинических формах. В терапевтической практике для диагностики миокардита используются критерии NYHA (1973), рекомендованные Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов.

Диагноз миокардита наиболее обоснован, если после перенесенной инфекции в течение 10 дней (по некоторым данным — 2–3 недель) выявляются большие (застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, полная АВ-блокада, патологические изменения электрокардиограммы (ЭКГ), повышение активности миокардиальных энзимов) и малые (лабораторное подтверждение перенесенного вирусного заболевания, тахикардия, ослабление I тона, ритм галопа, результаты субэндомиокардиальной биопсии) диагностические критерии. Данные анамнеза и сочетание двух больших или одного большого и двух малых критериев достаточны для установления диагноза [2]. «Золотым стандар-

том» диагностики миокардита является метод эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). Однако риски развития осложнений при выполнении этой процедуры достигают 6%, частота возникновения перфорации миокарда составляет 0,5%. Различия в интерпретации биоптатов оказывают существенное негативное влияние на полученные результаты. Показания к проведению ЭМБ в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов ограничены быстро прогрессирующей кардиомиопатией, рефрактерной к стандартному лечению, и кардиомиопатией с прогрессирующим поражением проводящей системы [7].

В случаях малосимптомного или бессимптомного вариантов острого миокардита нередко единственным симптомом, указывающим на возможное наличие воспалительного поражения миокарда, является отрицательная динамика ЭКГ (смещение сегмента S-T, изменения зубца Т или появление нарушений АВ-проводимости) [2].

Мы представляем описание клинического случая вирусно-бактериальной инфекции, осложненной развитием острого миокардита, у девочки 11 лет.

Ребенок поступил 4 апреля на 6-й день болезни с жалобами на недомогание, повышение температуры до 38 °С, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов, заложенность носа, храпящее дыхание ночью.

Анамнез болезни. С октября отмечались повторные эпизоды ринофарингита, ангина, заложенность носа, периодически сильный кашель, изредка повышение температуры. За этот период девочка получила 4 курса антибиотиков (три 5-дневных курса препаратов пенициллинового ряда, один 10-дневный курс цефалоспоринов 2-го поколения) с кратковременным эффектом. С 30 марта отмечали увеличение лимфоузлов справа, заложенность носа. С 3 апреля регистрировали повышение температуры до 38 °С, резкую болезненность шейных лимфоузлов справа.

Амбулаторно было проведено серологическое исследование крови на антитела к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) методом иммуноферментного анализа (ИФА), по результатам которого выявлены антитела класса IgG к капсидному антигену вируса (VCA) при отсутствии IgM к VCA.

4 апреля родители самостоятельно обратились в детскую городскую больницу, где ребенок был осмотрен хирургом и ЛОР-врачом. Диагностирован острый ринофарингит, заподозрен инфекционный мононуклеоз. В гемограмме выявлен лейкоцитоз $12,8 \times 10^9/\text{л}$ за счет нейтрофилии (87%) с незначительным сдвигом формулы влево до 5% палочкоядерных форм, СОЭ повышена до 20 мм/ч, токсическая зернистость нейтрофилов ++. Для дальнейшего

обследования и лечения ребенок переведен в клинику ФГБУ НИИДИ ФМБА России.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой нормально протекавшей беременности, срочных родов, масса тела при рождении 3570 г, искусственное вскармливание на первом году жизни, привита по возрасту, аллергологический анамнез без особенностей. Материально-бытовые условия благоприятные. Частые респираторные заболевания отмечают с 3 лет. Наблюдалась ЛОР-врачом по поводу рецидивирующего синусита.

При поступлении состояние средней тяжести, контактна, активна, неплохой аппетит, кожные покровы обычной окраски, без сыпи, склеры обычной окраски; в зеве разлитая, умеренно выраженная гиперемия, слизистые ротовой полости чистые; миндалины гипертрофированы I степени без налетов. Справа передне- и заднешейные лимфоузлы до 3 см в диаметре в виде пакетов, плотноэластичные, болезненные при пальпации и поворотах головы, слева — до 1,5–2 см, плотноэластичные, безболезненные. Отека в зеве и подкожной клетчатки шеи нет. При аускультации легких дыхание везикулярное 22 в минуту, хрипы не выслушиваются. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, звучные, 68 ударов в минуту. Язык обложен белым налетом. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный; печень не увеличена; селезенка не увеличена. Стул оформлен, 1 раз в день. Диурез сохранен.

При обследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена ДНК вируса Эпштейна — Барр в крови в диагностическом количестве и повышенный до 880 Ед уровень антистрептолизина-О (АСЛ-О), на основании чего диагностирована смешанная вирусно-бактериальная инфекция: инфекционный мононуклеоз ВЭБ этиологии средней степени тяжести на фоне хронической стрептококковой инфекции.

Уровень аланинаминотрансферазы (АлТ) и С-реактивного белка (СРБ) в норме. Общий анализ мочи, копрограмма без признаков патологии. В посеве отделяемого из рото- и носоглотки патогенных и условно-патогенных микроорганизмов не обнаружено. ПЦР крови на ДНК цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа отрицательная. При иммуноцитохимическом исследовании мазков со слизистой задней стенки глотки антигенов хламидий (*C. trachomatis*) и микоплазм (*M. pneumoniae*) не обнаружено.

На ЭКГ от 9 апреля (11-й день болезни) отмечена синусовая тахикардия и единичные экстрасистолы.

С поступления начата терапия цефтриаксом 50 мг/кг в сутки, местная терапия фарингита,

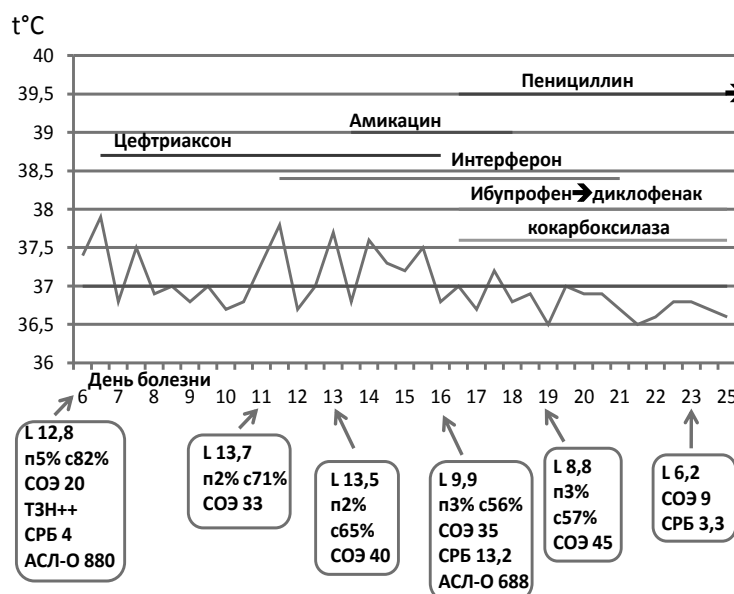


Рис. 1. Температурный лист пациента

с 9 апреля — противовирусная терапия препаратом рекомбинантного интерферона-α по 500 тыс. МЕ 2 раза в день.

В ходе лечения к 6 апреля (8-й день болезни) состояние улучшилось — нормализовалось самочувствие, аппетит, температура. К 9 апреля шейные лимфатические узлы уменьшились до 2 см, слабо-чувствительные при пальпации.

С 9 апреля (11-й день болезни) периодически отмечались подъемы температуры до субфебрильных цифр. В клиническом анализе крови лейкоцитоз до $13,7 \times 10^9/\text{л}$ за счет нейтрофилии, отмечено увеличение СОЭ до 33 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии. Динамика лабораторных показателей представлена на рисунке 1.

11 апреля (13-й день болезни) утром пациентка пожаловалась на головную боль, резкую сла-

бость. При осмотре кожные покровы обычной окраски, зев гиперемирован умеренно, налетов нет, периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны, до 1,3 см. Частота дыхания 22 в минуту, везикулярное дыхание в легких. При аускультации сердца отмечена тахикардия: ЧСС лежа 104 удара в минуту, стоя — 128 ударов в минуту; тоны сердца ритмичные, звучные, систолический шум с максимумом на верхушке; артериальное давление 105/69 мм рт. ст. Менингеальные симптомы: не выявлены. Живот при пальпации: мягкий, безболезненный во всех отделах; печень при пальпации не увеличена. Селезенка не увеличена. Стул накануне оформлен. Диурез в норме.

На ЭКГ (рис. 2) — синусовая тахикардия (ЧСС 116 в минуту), АВ-блокада I степени (PQ 0,23 мс).

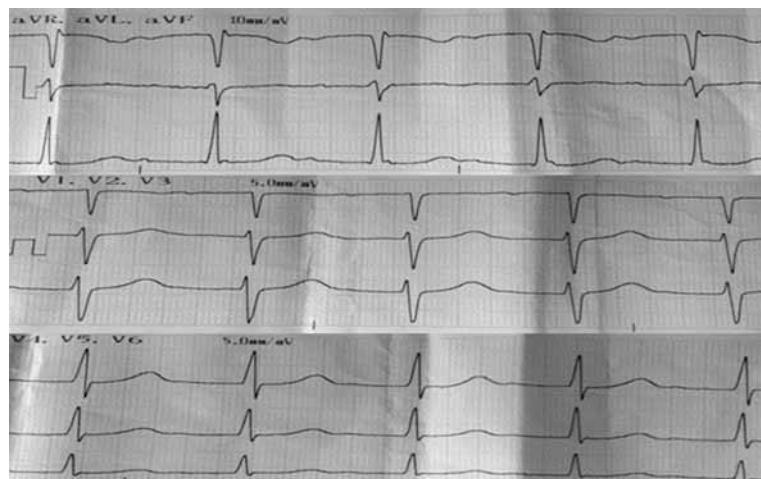


Рис. 2. Фрагмент (усиленные от конечностей, грудные отведения) электрокардиограммы (скорость записи 50 мс) пациента от 11.04 (13-й день болезни)

При проведении эхокардиографии выявлены пролапс митрального клапана 2-й степени (4,2 мм), трикуспидальная регургитация 1-й степени; сократительная способность миокарда в норме.

В гемограмме от 11 апреля — лейкоцитоз $13,5 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 40 мм/ч.

Ребенок проконсультирован кардиологом: заподозрен ревмокардит, бактериальный эндокардит. Рекомендовано увеличить дозу цефтриаксона до 75 мг/кг в сутки, добавить в терапии амикацин и пенициллин. С 11 апреля продолжена антибактериальная терапия внутривенно цефтриаксоном в рекомендованной дозе и начата терапия амикацином в дозе 15 мг/кг/сут 3 раза в день. Противовоспалительная терапия проводилась ибупрофеном, метаболическая терапия — кокарбоксилазой, продолжена противовирусная терапия препаратом интерферона в дозе 500 тыс. Ед в день. С 14 апреля начата терапия пенициллином 150 тыс. Ед/кг/сут в/в капельно 4 раза в день. Длительность приема препаратов представлена на рисунке 1.

В ходе терапии отмечалась положительная динамика — к 14 апреля (16-й день болезни) девочка перестала жаловаться на слабость, однако отмечались подъемы температуры до $37,4^\circ\text{C}$, тахикардия при аускультации сердца.

В биохимическом анализе от 14 апреля не было выявлено повышения уровня ферментов креатинфосфокиназы (КФК), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Уровень СРБ повысился до 13 мг/л (норма до 5). Уровень К, Na в норме. Уровень АСЛ-О снижался в динамике (см. рис. 1). На ЭКГ сохранялись синусовая тахикардия (ЧСС — 118 ударов в минуту), АВ-блокада I степени.

Самочувствие нормализовалось с 16 апреля (18-й день болезни), температура на нормальных цифрах, жалоб не предъявляла, ЧСС лежа — 80 ударов в минуту, стоя — 106. Артериальное давление на протяжении госпитализации в пределах нормы.

21 апреля (23-й день болезни) ребенок повторно проконсультирован кардиологом, подтвержден диагноз ревмокардита. Рекомендовано продолжение пенициллинотерапии до 14 дней внутривенно, смена ибупрофена на диклофенак, добавление в терапии эгилока и капотена. В анализе крови от 21 апреля — нормализация СОЭ, числа лейкоцитов, уровня С-реактивного белка. Положительная динамика по ЭКГ в виде нормализации ЧСС, АВ-проводения.

ПЦР от 21 апреля — ДНК ВЭБ в крови не обнаружена.

23 апреля девочка переведена в кардиологическое отделение детской городской больницы, где

была продолжена антибактериальная терапия пенициллином. Выписана с выздоровлением 30 апреля (на 32-й день болезни). При выписке нормализация гемограммы, СРБ, АСЛ-О, ЭКГ. При динамическом наблюдении в течение года у пациентки регистрировалась стойкая нормализация состояния, лабораторных показателей. Через год при проведении ЭКГ патологические изменения не выявлены.

Особенностью данного случая является то, что основным симптомом, указывающим на воспалительное поражение миокарда, явилась отрицательная динамика ЭКГ — появление АВ-блокады I степени на фоне синусовой тахикардии, тогда как уровень кардиальных ферментов (КФК-МВ, ЛДГ) оставался нормальным. Связь с перенесенной инфекцией, наличие одного большого (появление патологических изменений на ЭКГ в виде АВ-блокады I степени) и двух малых (лабораторное подтверждение вирусной инфекции Эпштейна–Барр, тахикардия) диагностических критериев миокардита, отсутствие клапанного поражения сердца (основополагающим компонентом ревмокардита считают вальвулит) и других больших диагностических критериев острой ревматической лихорадки (ОРЛ) позволяет исключить ОРЛ и поставить диагноз острого инфекционного (вирусно-бактериального) миокардита, очагового (с преимущественным поражением проводящей системы сердца).

Данный клинический пример подчеркивает важность клинической настороженности в отношении поражения сердца при инфекционных заболеваниях. Появление недомогания, слабости, признаков недостаточности кровообращения, а также патологических ЭКГ-изменений в острый период заболевания или в период реконвалесценции требует проведения комплекса лабораторных и инструментальных исследований для исключения развития патологии сердца, в том числе и миокардита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивкина С.С., Зарянкина А.И. Неревматические кардиты у детей: учеб.-метод. пособие для студентов медицинских вузов, врачей-интернов, врачей-педиатров, детских кардиологов. — Гомель: ГомГМУ, 2012. [Ivkina SS, Zaryankina AI. Nerevmaticheskie kardity u detey: uchebnoe posobie. Gomel: GomGMU; 2012. (In Russ).]
2. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения). — Самара: СамГМУ, 2010. [Polyakov VP, Nikolaevskiy EN, Pichko AG. Nekoronarogennyye i infektsionnyye zabolevaniya serdtsa (sovremnyye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya). Samara: SamGMU; 2010. (In Russ).]

3. Самсон А.А., Кишкурно Е.П. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных заболеваниях // Медицина неотложных состояний. — 2008. — Т. 1. — № 14. — С. 19–24. [Samson AA, Kishkurno EP. Porazhenie serdechno-sosudistoy sistemy pri infektsionnyh zabolevaniyah. *Meditsina neotlozhnyh sostoyaniy*. 2008;1(14):19-24. (In Russ).]
4. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Тронина О.А. Миокардиты // Сердечная недостаточность. — 2009. — Т. 10. — № 1. — С. 46–52. [Storozhakov GI, Gendlin GE, Tronina OA. Miokardity. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2009;10(1):46-52. (In Russ).]
5. Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А., ред. Руководство по кардиологии: учебное пособие: в 3 т. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Storozhakov GI, Gorbachenkov AA. Rukovodstvo po kardiologii: Uchebnoe posobie. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).]
6. Толстикова Т.В., Брегалъ Л.В. Осложнения инфекционного мононуклеоза и Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Тюмен. мед. журн. — 2005. — № 3. — С. 15–17. [Tolstikova TV, Bregal' LV. Oslozhneniya infektsionnogo mononukleozа I Epshteyna-Barr virusnoy infektsii. *Tumenskiy meditsinskiy zhurnal*. 2005;(3):15-17. (In Russ).]
7. Шляхто Е.В., ред. Рекомендации РНМОТ и ОССН по диагностике и лечению миокардитов. — М., 2012. [Shlyaheto EV, ed. Rekomendatsii RNMOT I OSSN po diagnostike I lecheniyu miokarditov. Moscow; 2012. (In Russ).]
8. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Константинова Е.В., Клименко А.А. Диагностика и лечение неревматических миокардитов (40-летний опыт изучения) // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2009. — № 7. — С. 102–106. [Shostak NA, Aksenova AV, Konstantinova EV, Klimenko AA. Diagnostika I lechenie nerevmaticheskikh miokarditov (40-letniy opyt izucheniya). *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009;7:102-106. (In Russ).]
9. Dennert R, Crijs HL, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008;29:2073-2082. doi: 10.1093/eurheartj/ehn296.

◆ Информация об авторах

Анастасия Сергеевна Левина — канд. мед. наук, ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: rossii@mail.ru.

Ирина Владимировна Бабаченко — д-р мед. наук, профессор, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: babachenko-doc@mail.ru.

Светлана Николаевна Чупрова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел реабилитации и восстановительной терапии. ФГБУ НИИДИ ФМБА России. E-mail: svetlana_ch_70@mail.ru.

Наталья Витальевна Кочевая — клиника. ФГБУ НИИДИ ФМБА России. E-mail: natachitarr@mail.ru.

Елена Витальевна Шарипова — канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел респираторных (капельных) инфекций. ФГБУ НИИДИ ФМБА России. E-mail: lenowna2000@yandex.ru.

Олеся Мунировна Ибрагимова — канд. мед. наук, мл. научный сотрудник, отдел респираторных (капельных) инфекций. ФГБУ НИИДИ ФМБА России. E-mail: ole_sya_ibr@bk.ru.

◆ Information about the authors

Anastasiya S. Levina — MD, PhD, Assistant Professor. Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: rossii@mail.ru.

Irina V. Babachenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: babachenko-doc@mail.ru.

Svetlana N. Chuprova — MD, PhD, Senior researcher. Department of Rehabilitation and Regenerative Therapy. Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency of Russia. E-mail: svetlana_ch_70@mail.ru.

Natalia V. Kochevaya — Hospital. Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency of Russia. E-mail: natachitarr@mail.ru.

Elena V. Sharipova — MD, PhD, Researcher. Department of Respiratory (drop) Infections. Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency of Russia. E-mail: lenowna2000@yandex.ru.

Olecyia M. Ibragimova — MD, PhD, Junior researcher. Department of Respiratory (drop) Infections. Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency of Russia. E-mail: ole_sya_ibr@bk.ru.

АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

© Н.Б. Платонова

ФБГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 18.05.2016

Принята к печати: 04.08.2016

Распространенность аллергических заболеваний увеличивается год от года, как и возраст первых симптомов аллергии. Атопический дерматит (АД) — самое раннее клиническое проявление атопии. Согласно определению атопический дерматит — аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. Важную роль в формировании атопического дерматита играют пищевые и ингаляционные аллергены. Белок коровьего молока является одним из первых продуктов, к которому развивается сенсибилизация. Особенно это значимо для детей первого года жизни. Именно в этот период неонатологам роддома и участковым педиатрам крайне важно оценить риск развития у ребенка пищевой аллергии и при необходимости искусственного вскармливания или докорма рекомендовать смесь с учетом результатов проведенной оценки. От правильного назначения во многом зависит, реализуется ли риск развития пищевой аллергии или нет, а также эффективность лечения при наличии уже имеющихся клинических проявлений атопического дерматита, ведь рациональная диета является ведущим принципом терапии атопических заболеваний у детей раннего возраста. К сожалению, участковые педиатры не всегда правильно оценивают ситуацию. В статье приведен клинический случай, на примере которого проанализированы типичные ошибки, допускаемые при искусственном вскармливании детей грудного возраста с пищевой аллергией к белкам коровьего молока.

Ключевые слова: дети первого года жизни; атопический дерматит; гастроинтестинальные симптомы аллергии; пищевая аллергия; лактазная недостаточность при пищевой аллергии; гипоаллергенные смеси; аминокислотные смеси.

ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN

© N.B. Platonova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):153-156

Received: 18.05.2016

Accepted: 04.08.2016

The prevalence of allergic diseases is increasing year by year. Atopic dermatitis (AD) — the earliest clinical manifestation of atopy. By definition, atopic dermatitis is the allergic skin disease that occurs usually in early childhood in individuals with hereditary predisposition to atopic diseases having a chronic relapsing course, age characteristics of the location and morphology of the foci of inflammation, characterized by pruritus and caused hypersensitivity as to allergens, and to nonspecific irritants. Food and inhalant allergens play an important role in the formation of atopic dermatitis. The protein of cow's milk is one of the first products to which developing sensitization. This is especially important for children in their first year of life. During this period neonatologists of the maternity hospital and precinct pediatricians are very important to assess the risk of a child's food allergy and, if necessary, artificial feeding or supplementary feeding to recommend an artificial mixture, taking into account evaluation results. The proper purpose depends largely on whether the risk is realized or not, as well as the effectiveness of treatment in the presence of existing clinical manifestations, because a rational diet is the guiding principle of therapy of atopic dermatitis in infants. Unfortunately, precinct pediatricians do not always assess the situation correctly. The article gives a clinical case, an example of which analyzed the most typical errors made when bottle-fed infants with food allergy to cow's milk protein.

Keywords: children first year of life; atopic dermatitis; gastrointestinal symptoms of allergy; food allergy; lactase deficiency in food allergy; allergy-free mixture; the amino acid mixture.

Неуклонный рост распространенности аллергических заболеваний, наблюдающийся в последние десятилетия, побудил экспертов в области здравоохранения говорить об аллергии как об эпидемии XXI в.

Пищевая аллергия — это наиболее частая и манифестирующая в раннем детском возрасте клиническая форма аллергии. В основе аллергической реакции на пищевой продукт лежат иммунные механизмы:

- IgE-зависимая аллергия;
- IgE-независимая, Т-клеточно-опосредованная пищевая аллергия;
- смешанный тип с участием как IgE-, так и не IgE-опосредованных механизмов [2, 8].

Пищевая аллергия развивается у детей в раннем возрасте, у большинства на первом году жизни. Белки коровьего молока — главные аллергены для детей первого года жизни. Сенсибилизация к белкам коровьего молока выявляется более чем у 90% детей первого года жизни, больных атопическим дерматитом. Достаточно часто также встречается сенсибилизация к злакам, белкам яиц, сое [1, 4, 8].

При аллергии, обусловленной пищевой сенсибилизацией, встречаются следующие синдромы:

- поражение кожи: атопический дерматит, крапивница, отеки Квинке;
- поражение органов пищеварения и формирование вторичной ферментативной недостаточности;
- общие реакции с острым течением;
- изменения в крови.

Редко употребляемые продукты вызывают острые клинические проявления, при этом легко выявляется «виновный» (причинно-значимый) продукт. При регулярном употреблении продуктов, вызывающих клинические проявления, связь с приемом «виновного» продукта утрачивается [4]. Поскольку прогноз заболеваний, обусловленных пищевой аллергией, во многом зависит от своевременной диагностики и назначения адекватной диеты, чрезвычайно важно, чтобы врач опирался в своей практике на рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины [1].

В мае 2014 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) опубликованы Рекомендации по пищевой аллергии и анафилаксии¹. Целью данного документа стало научное обоснование существующих подходов к профилактике и лечению пищевой аллергии.

Основные положения Рекомендаций EAACI-2014

- Диагностика пищевой аллергии основывается на анамнестических данных, лабораторных показателях сенсибилизации (определение спе-

цифических IgE), кожных пробах и диагностической элиминационной диете.

- «Золотым стандартом» объективной диагностики пищевой аллергии являются двойные слепые плацебо-контролируемые провокационные пробы.
- Для диагностики IgE-опосредованных реакций могут применяться эндоскопические методы с биопсией слизистой оболочки из различных отделов желудочно-кишечного тракта.
- В случае гастроинтестинальной пищевой аллергии особое диагностическое и лечебное значение имеет элиминационная диета.
- Основным методом лечения пищевой аллергии — диетотерапия.

У детей первого года жизни терапией первого выбора являются глубокогидролизированные смеси с доказанной гипоаллергенностью. Применение аминокислотных смесей показано детям с тяжелыми симптомами пищевой аллергии. Соевые смеси не рекомендуются для детей младше 6 месяцев, а при наличии гастроинтестинальных симптомов — в любом возрасте [9].

К сожалению, к аллергологу регулярно обращаются родители с детьми первого года жизни с отягощенным по атопии анамнезом, с клиническими проявлениями аллергии, находящимися на искусственном вскармливании, которым неправильно подбирали смесь — меняли фирм — производителей молочных смесей, при уже имеющихся клинических симптомах назначали смеси на основе козьего молока, соевые смеси или частично гидролизированные смеси.

Приводим клинический случай, который является достаточно типичным и демонстрирует часто повторяемые ошибки. В марте 2015 г. к аллергологу обратились родители с 3-месячной девочкой с жалобами на распространенные высыпания на лице и верхних и нижних конечностях. Настоящее обострение продолжается в течение трех последних недель. Девочка из семьи с отягощенной по атопии наследственностью со стороны обоих родителей. У матери девочки бронхиальная астма, весь период беременности она получала симбиокорт. Беременность протекала с токсикозом первой половины, окончилась срочными родами. Девочка родилась массой 4050 г, ростом 53 см, начиная с роддома получала докорм молочной смесью. Грудное вскармливание продолжалось всего 2 недели, далее девочка была полностью переведена на искусственное вскармливание молочной смесью.

С рождения у ребенка запоры (стул только после газоотводной трубки). Первые высыпания на коже появились с четвертой недели жизни. Родители по совету педиатра начали «подбирать» молочную смесь, меняя фирм-производителей. Высыпания

¹ Электронный ресурс: <http://www.eaaci.org/component/content/article/724-latest-educational-resources/3156-food-allergy-anaphylaxis-guidelines.html> (дата обращения 08.02.2016).

и запоры сохранялись, поэтому ребенка перевели на кисломолочную смесь. Ожидаемого эффекта не получили как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и со стороны кожи.

Далее давалась безлактозная смесь, затем гипоаллергенная. Не получив удовлетворительного результата, родители вернули молочный «Нутрилон», рассудив так: «Эту смесь дочка получала в роддоме, и тогда кожа была чистой». Высыпания усиливались, присоединился зуд, запоры сменились частым жидким стулом, ребенок стал беспокойным. Отмечалась тенденция к снижению весовых прибавок — за 3,5 месяца набрала 2200 г, периодически появлялись срыгивания.

Кроме того, с первого месяца жизни ребенок «постоянно чихает». Лечение антигистаминными препаратами внутрь и биопрепаратами не помогало. Наружную терапию не применяли, «так как проблема в кишечнике, поэтому мази бесполезны». На третьем месяце проявлений заболевания родители обратились к аллергологу. Напомню, что в течение последнего месяца ребенка кормили молочной смесью «Нутрилон». Гипоаллергенный быт не налажен: в квартире живет собака, курит отец.

При осмотре отмечают распространенная выраженная сухость кожи, эритематозно-сквамозные очаги на щеках, ножках, плечах, мокнутие на щеках, единичные расчесы, выраженное шелушение на волосистой части головы. Индекс SCORAD¹ — 51 балл, что соответствует тяжелому течению [3, 9]. Носовое дыхание свободное. Слизистые чистые. Тоны сердца ритмичные, звучные. Дыхание пуэрильное, равномерно проводится во все отделы. Живот мягкий, подвздут, печень и селезенка не увеличены. Стул до 4 раз за сутки, жидкий, мочится свободно.

Амбулаторно сданы анализы. В крови отмечается нейтропения: гемоглобин — 110 г/л, лейкоциты — $9,97 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 75%, моноциты — 12,1%, эозинофилы — 5,1%, базофилы — 0,2%, нейтрофилы — 7,6% (абс. количество — 750), СОЭ — 4 мм/ч. В копрограмме: слизь 3+, лейкоциты 5–9 в п/зр, йодофильная флора — 1+, кристаллы Шарко — Лейдена, анализ на углеводы кала — 0,28% (норма 0–0,25%). При аллергологическом обследовании методом ИФА выявлена высокая степень сенсибилизации к белкам коровьего молока, в том числе к казеину, а также положительные пробы с аллергенами домашней пыли, сомнительные результаты с аллергенами собаки, общий IgE 12 МЕ/мл (норма 0–7,2).

¹ Шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) предложена в 1994 г. Европейской рабочей группой по атопическому дерматиту для оценки степени тяжести АД с помощью полуколичественных шкал. Значение индекса SCORAD до 20 баллов соответствует легкому течению заболевания, от 20 до 40 баллов — среднетяжелому, выше 40 баллов — тяжелому течению АД.

Таким образом, у ребенка имелись выраженные клинические проявления аллергического воспаления как со стороны кожи (оценка по шкале SCORAD 51 балл), желудочно-кишечного тракта (срыгивания, запоры, сменившиеся жидким стулом), так и со стороны респираторного тракта — частые чихания.

Основываясь на том, что диетотерапия — основа лечения пищевой аллергии, для кормления ребенка была рекомендована смесь «Нутрилон аминокислоты» [2, 6, 7, 9]. С учетом тяжести и длительности заболевания был назначен длительный курс блокаторов H-1 гистаминовых рецепторов, наружная терапия топическими стероидами II класса активности коротким курсом с последующим переходом на нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения, например, пимекролимус (элидел 1% крем), разрешенный к применению с 3-месячного возраста [1]. Также было рекомендовано постоянное использование увлажняющих и детских косметических средств, содержащих эмульгенты, показанных к применению на всех стадиях лечения атопического дерматита. Родителям были подробно разъяснены правила ухода за кожей пациентки и необходимость создания гипоаллергенного режима.

При контрольном визите через 3 недели в состоянии девочки наблюдается хорошая положительная динамика: кожа суховата, без высыпаний, зуда нет, прошли чихания, нормализовались сон и стул. Индекс SCORAD снизился до 8 баллов. В весе прибавила 690 г за 3 недели. Нормализовалась копрограмма: отсутствуют слизь и кристаллы Шарко–Лейдена. Рекомендовано продолжить вскармливание смесью «Нутрилон аминокислоты», применение антигистаминного препарата и увлажнение кожи средствами лечебной косметики, при необходимости добавляя пимекролимус. Даны разъяснения по порядку и правилам введения безмолочных прикормов.

В приведенном клиническом случае описаны наиболее часто повторяемые тактические ошибки в ведении подобных пациентов. При правильной и своевременной оценке семейного аллергического анамнеза ребенка следовало отнести к группе высокого риска по развитию аллергии и с целью профилактики манифестации данного риска добиваться максимально длительного сохранения грудного вскармливания. При необходимости докорма в роддоме, на этапе, когда еще отсутствуют клинические проявления аллергии, необходимо использовать частично гидролизованную смесь, например «Нутрилон гипоаллергенный». Это способствует выработке толерантности к белкам коровьего молока. В описанном случае девочке в роддоме давали докорм молочной смесью.

В дальнейшем, на этапе появления первых клинических проявлений аллергии, смесь повторно «подбирали» неправильно. Ребенок продолжал длительное время получать белки коровьего молока, сенсибилизация к ним усиливалась. Назначение на этом этапе смеси на основе частичного гидролиза было ошибочным, поскольку частично гидролизированные смеси эффективны только для профилактики развития аллергии к белкам коровьего молока и бесполезны, когда уже имеется клиническая картина аллергии. В данном случае целесообразно выбрать смесь на основе глубокого гидролиза белка, с учетом проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта это могла быть смесь «Нутрилон Пепти Гастро» [5]. Однако ребенку вновь стали давать молочную смесь, что способствовало утяжелению клинической картины, нарастанию кожных проявлений, формированию вторичной ферментативной недостаточности на фоне аллергического воспаления слизистой кишечника, хронизации процесса. Все это привело к тому, что в дальнейшем потребовалось назначение смеси «Нутрилон аминокислоты», высокая эффективность которой в отношении кожных и гастроинтестинальных аллергических симптомов, а также при множественной пищевой аллергии доказана в многочисленных международных и отечественных исследованиях Союза детских аллергологов.

Комплексная терапия пищевой аллергии, в основе которой лежит элиминация белков коровьего молока, является общепринятым подходом к диетотерапии детей раннего возраста с данным заболеванием [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / Главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.И. Ильина. — М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. — С. 126. [Allergologija. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Ed by akad. RAN R.M. Haitov, prof. N.I. Il'ina. Moscow: Farmarus Print Media; 2014. (In Russ).]
2. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макарова. — М.: Педиатр, 2014. [Diagnostika i lechenie allergii k belkam korov'ego moloka u detej grudnogo i rannego vozrasta: prakticheskie rekomendacii. Ed by A.A. Baranova, L.S. Namazovoj-Baranovoj, T.E. Borovik, S.G. Makarova. Moscow: Pediatr; 2014. (In Russ).]
3. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD — объективный и стандартизированный метод оценки поражения кожи при atopическом дерматите // Аллергология. — 2000. — № 3. — С. 39–43. [Korostovcev DS, Makarova IV, Revjakina VA, Gorlanov IA. Indeks SCORAD — obektivnyj standartizirovannyj metod ocenki porazhenija kozhi pri atopicheskom dermatite. *Allergologija*. 2000;(3):39-43 (In Russ).]
4. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Трусова О.В., и др. Аллергия к белкам коровьего молока. Современные гидролизные смеси в лечении и профилактике: Методические рекомендации. — СПб.: СПб ГПМУ, 2010. — С. 4–5. [Korostovcev DS, Makarova IV, Trusova OV, et al Allergija k belkam korov'ego moloka. Sovremennye gidroliznye smesi v lechenii i profilaktike. Metodicheskie rekomendacii. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2010. (In Russ).]
5. Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Аллергия к белкам коровьего молока: тактика ведения больных на разных этапах диетотерапии // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 6. — С. 68–77. [Namazova-Baranova LS, Borovik TJ, Makarova SG. Allergy to proteins in cow's milk: clinical management of the patients at different stages of the diet. *Pediatrja*. 2013;92(6):68-77 (In Russ).]
6. Национальная стратегия оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.: Союз педиатров России, 2011. [Nacional'naja strategija optimizacii vskarmlivaniya detej pervogo goda zhizni v Rossijskoj Federacii. Moscow: Sojuz pediatrov Rossii; 2011. (In Russ).]
7. Пампура А.Н., Лаврова Т.Е., Тренева М.С., и др. Эффективность аминокислотной смеси при тяжелом atopическом дерматите у детей первого года жизни: результаты открытого многоцентрового проспективного исследования // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 1. — С. 93–100. [Pampura AN, Lavrova TE, Treneva MS, et al. Efficiency of amino acid mixtures in severe atopical dermatitis in children the first year of life: results of an open multicenter prospective study. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;(1):93-100 (In Russ).]
8. Пищевая аллергия. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова. — М.: Педиатрия, 2013. [Pishhevaja allergija. Rukovodstvo dlja vrachej. Ed by A.A. Baranova. Moscow: Pediatrija; 2013. (In Russ).]
9. Рекомендации ЕААС по пищевой аллергии и анафилаксии: диагностика и лечение пищевой аллергии. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy // Allergy. — 2014. — С. 69. [Recommendations EAAS by food allergies and anaphylaxis: diagnosis and treatment of food Allergy. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014:69]

◆ Информация об авторе

Наталья Борисовна Платонова — аспирант, аллерголог-иммунолог, отдел экологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: plato.nat@yandex.ru.

◆ Information about the author

Natalia B. Platonova — Allergologist-immunologist, Postgraduate Student, Department of Ecological Physiologie. Institute of Experimental Medicine. E-mail: plato.nat@yandex.ru.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

© Т.В. Мелашенко, А.В. Поздняков, Т.А. Александров

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 30.05.2016

Принята к печати: 02.08.2016

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) у доношенных новорожденных является одной из основных причин неонатальной смертности и развития неврологических осложнений в отдаленном периоде. Представлены результаты нейровизуализации двух доношенных новорожденных с ГИЭ и двух доношенных новорожденных без клинико-инструментальных признаков повреждения головного мозга (контрольная группа), включающие краниальную сонографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) с использованием стандартных и дополнительных (T1 ВІ, T2 ВІ, Flair, DTI с определением коэффициента фракционной анизотропии (КФА) кортикоспинальных трактов (КСТ)) программ. Выделены основные МР-паттерны гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных: повреждение базальных ганглиев, зрительных бугров и изменения КФА КСТ.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия; доношенные новорожденные; МРТ; DTI; базальные ганглии; зрительные бугры.

NEUROIMAGING OF FULL TERM NEWBORN'S BRAIN WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

© T.V. Melashenko, A.V. Pozdnyakov, T.A. Alexandrov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):157-161

Received: 30.05.2016

Accepted: 02.08.2016

Introduction. Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in full term newborn is the most frequent courses of neonatal mortality and development of neurology handicap. Magnetic resonance imaging (MRI) is common noninvasive method for detect of post hypoxic brain lesions in newborn. **Method of research.** We assessed MR-pattern of hypoxic brain injury using Philips Ingenia 1.5 Tl for examination newborn on 14–16 days after delivery. Protocol of MRI scans included axial and coronal plan T1, T2, Flair weighted imaging (WI) and diffusion tensor imaging (DTI) with program Fiber tracking and detected fractional anisotropy (FA). FA was measuring within cortico-spinal tract besides. 3D reconstruction allowed to visualized white matter along the axon direction of cortico-spinal tract. **Studies.** Four full term newborn (after 37 weeks gestation) have been examined and separated in two groups. First group included newborns with HIE (evidence of fetal distress, low Apgar Scores, low umbilical cord pH < 7.1, necessity for resuscitation and neurological signs, second group consisted term newborn without any medical and problems of health. **Results of research.** We detected MR-patterns of basal ganglia and thalamus lesions in newborn with HIE (abnormal high signal intensity on T1 and Flair WI). We didn't detect any abnormal MR scans in healthy newborns (control group). FA within cortico-spinal tracts besides (total and ROI-1) were lower in newborns with HI then in healthy ones. **Conclusion.** This investigation showed common MR patterns of brain lesions in full term newborns with HIE which included changes of signal intensity T1 and Flair from basal ganglia and thalamus as well as reduction of FA within cortico-spinal tract.

Keywords: full term newborn; HIE; MRI; DTI; basal ganglia; thalamus.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) рассматривается как одна из основных причин смертности в перинатальном периоде и развития неврологических нарушений у новорожденных детей [9]. Частота ГИЭ у доношенных новорожденных составляет 1,8–6,0% на 1000 живорожден-

ных [11]. Неврологические нарушения выявляются у 25% выживших доношенных новорожденных, перенесших ГИЭ тяжелой степени [7]. Тяжелые неврологические осложнения развиваются в отдаленном периоде у 90% детей, у которых в первые две недели жизни выявлены постгипоксические структурные изменения методом магнитно-резонансной

томографии (МРТ) [1, 5, 6, 10]. Отмечается корреляция МР-изменений головного мозга и неврологических нарушений у детей, перенесших ГИЭ [16]. Основными МРТ-паттернами ГИЭ у доношенных новорожденных являются повреждения базальных ганглиев и ядер зрительного бугра [3, 8].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлены результаты клинко-инструментального обследования двух доношенных новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию тяжелой степени с клиникой ГИЭ (пациент С. и пациент М.). Диагноз ГИЭ установлен в соответствии с критериями, определенными Американской педиатрической академией [17]. Тяжесть ГИЭ у данных новорожденных детей, определяемая по классификации ГИЭ, предложенная Sarnat & Sarnat, соответствовала третьей степени [15].

Скрининговая КС выполнялась на 1, 3, 5 и 14-е сутки жизни по общепринятой методике с использованием микроконвексного (5 МГц) и линейного датчиков (7,5 МГц) (аппарат Philips HD10XE). МРТ головного мозга (томограф Philips Ingenia 1,5 Тл) проводилась на 14–16-й день жизни. Использовались стандартные протоколы исследования головного мозга у новорожденных детей и DTI. Значения КФА определялись в зоне прохождения кортикоспинального тракта (КСТ) в области задней ножки внутренней капсулы на уровне нижних отделов зрительных бугров с обеих сторон КСТ. МРТ выполнялась без седации пациентов с мониторингом витальных функций. Пациенту (С.) выполнена повторная МРТ головного мозга (на 6-й неделе жизни). Дополнительно проведена однократная МРТ головного мозга доношенным новорожденным без клинко-инструментальных признаков повреждения головного мозга в возрасте 15–16 суток (группа контроля).

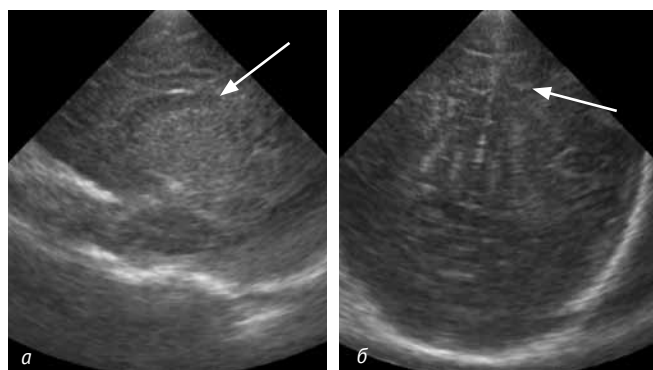


Рис. 1. Пациент С. Краниальная сонография (первые сутки жизни), парасагитальный (а) и фронтальный (б) срезы. Стрелками отмечены участки усиления эхосигналов от зрительного бугра и базальных ядер

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент С. Ребенок от первой физиологической беременности, срочные самостоятельные роды, длительность безводного периода 10 часов, развитие вторичной слабости родовой деятельности, потребовавшее проведения вакуум-экстракции головки плода. Состояние крайне тяжелое, оценка по шкале Апгар составила 1/3/4 балла. Инвазивная респираторная терапия начата в первые 30 минут жизни. Манифестация ГИЭ отмечалась с первых суток жизни угнетением сознания (кома I), выраженной мышечной гипотонией, арефлексией, кратковременными (до 20 с) эпизодами полифокальных клонических судорог со вторых суток жизни. Длительность угнетения сознания составила 7 суток. С пятых суток отмечались трансформация патологического мышечного тонуса (появилась асимметричная мышечная гипертония по экстрапирамидному типу), приступы гиперкинезов в виде кратковременных патологических установок головы, сопровождающиеся гипертонусом сгибателей конечностей, низкоамплитудным генерализованным тремором, периодическими движениями нижних конечностей по типу педалирования. С первых суток определялась симметричная оживленность глубоких рефлексов.

При краниальной сонографии выявлены постгипоксические изменения: симметричное усиление эхосигнала от базальных ядер и зрительных бугров с первых суток жизни (рис. 1).

МР-изменения (на 16-е сутки жизни) включали патологическое усиление МР-сигнала на T1 ВИ и Flair от бледного шара, вентролатеральных ядер зрительных бугров, лентиформных ядер с обеих сторон (рис. 2). Усиление МР-сигнала на T1 ВИ отмечалось также от гиппокампальной и парагиппокампальной извилин, по ходу КСТ. Значения КФА в симметричных зонах прохождения кортикоспинального тракта представлены в таб-

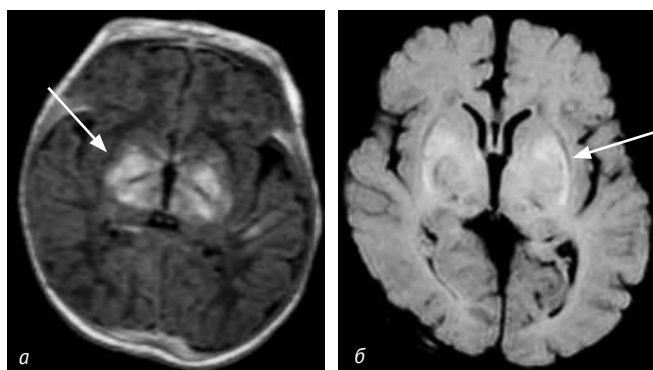


Рис. 2. Пациент С. (16 дней), T1 ВИ (а, б) и Flair (б). Определяются патологические гиперинтенсивные МР-сигналы от вентролатеральных ядер зрительных бугров (а), бледного шара (б)

Таблица 1

Значения коэффициента фракционной анизотропии в местах прохождения кортикоспинального тракта у обследованных детей (доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией и доношенных новорожденных группы контроля)

Зоны определения КФА	Значения КФА пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией				Значения КФА новорожденных контрольной группы			
	Пациент С.		Пациент М.		Новорожденный № 1		Новорожденный № 2	
	КФА	девиация КФА	КФА	девиация КФА	КФА	девиация КФА	КФА	девиация КФА
Общий КФА справа	0,256	± 0,082	0,242	± 0,087	0,296	± 0,105	0,300	± 0,127
Общий КФА слева	0,262	± 0,088	0,231	± 0,067	0,282	± 0,011	0,340	± 0,110
ROI справа	0,269	± 0,079	0,254	± 0,097	0,280	± 0,109	0,347	± 0,127
ROI слева	0,264	± 0,054	0,251	± 0,081	0,298	± 0,143	0,295	± 0,126

КФА — коэффициент фракционной анизотропии; ROI — зона интереса определения КФА на уровне задней ножки внутренней капсулы в проекции нижних отделов зрительных бугров

лице № 1. Контрольная МРТ головного мозга выполнена в возрасте 6 недель. Сохраняется усиление МР-сигнала на T1 ВИ и Flair ВИ от бледного шара и вендролатеральных ядер зрительных бугров, лентиформных ядер, гиппокампальной и парагиппокампальной извилин, по ходу кортикоспинального тракта. С обеих сторон на фоне вышеописанных изменений прослеживаются сформировавшиеся ликворные кисты, расположенные у наружного края передних отделов внутренней капсулы (рис. 3).

Пациент М. Доношенный мальчик от физиологически протекавшей беременности, вторые срочные оперативные роды (отслойка нормально расположенной плаценты), оценка по шкале Апгар 1/3/4 балла, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в родильном зале. Развитие судорог (повторные генерализованные тонические приступы) отмечалось в первые сутки жизни, угнетение

сознания с первых суток (кома 2). Поступил на отделение на 2-е сутки жизни в крайне тяжелом состоянии. Продолжительность ИВЛ составила 5 суток, угнетение сознания отмечалось до 8 суток жизни. Определялась очаговая неврологическая симптоматика: диффузная мышечная гипотония, патологическое усиление глубоких рефлексов, сходящийся паралитический страбизм.

Краниальная сонография, выполненная в день поступления и в динамике, выявила симметричное изменение эхосигнала в области зрительных бугров.

Результаты МРТ головного мозга (14-й день жизни): в области бледного шара с обеих сторон, в области скорлупы, в зонах таламусов с обеих сторон визуализируются участки повышения МР-сигнала на T1 ВИ, Flair (рис. 4). На 3D-изображениях, полученных в результате постпроцессинговой обработки с помощью программы Fiber tracking, визуализируются участки кортикоспинальных трактов с обеих

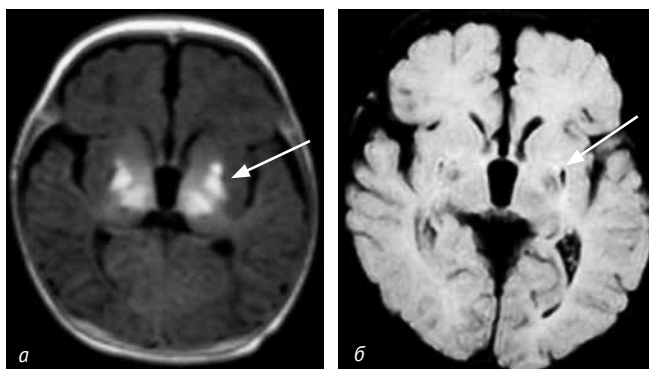


Рис. 3. Пациент С. МРТ головного мозга в возрасте 6 недель (контрольная группа): T1 ВИ (а) и Flair (б). Определяются гиперинтенсивные МР-сигналы от вендролатеральных ядер зрительного бугра и лентиформных ядер (а). Прослеживаются сформировавшиеся кисты, расположенные в области скорлупы с обеих сторон (б)

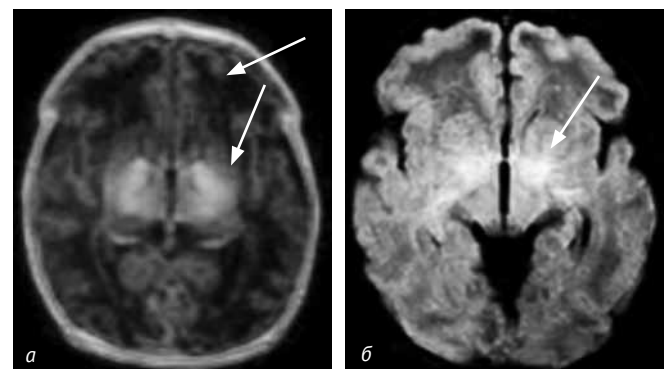


Рис. 4. Пациент М. МРТ головного мозга выполнена на 14-й день жизни: T1 ВИ (а) и Flair (б). Визуализируются участки патологического усиления МР-сигнала на T1 ВИ и Flair в области бледного шара и в зрительных буграх с обеих сторон

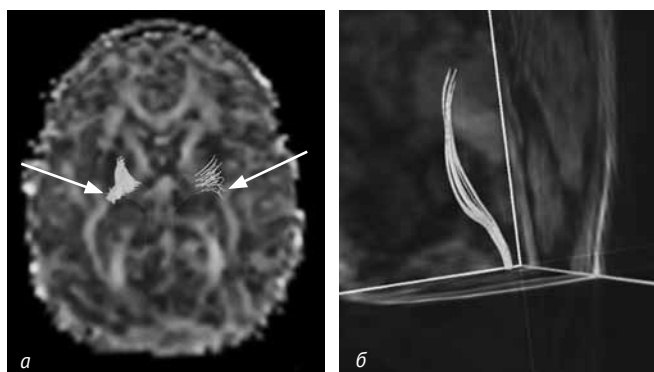


Рис. 5. Пациент М. (16-й день жизни). 3D-визуализация. Визуализируются участки кортикоспинального тракта без макроизменений (а); б – участок левостороннего кортикоспинального тракта

сторон, ход и направление их не изменены (рис. 5). Также отмечались повышения МР-сигнала на DWI от зрительных бугров. МРТ головного мозга у новорожденных детей контрольной группы, выполненная на 14-й день жизни, патологических изменений в головном мозге не выявила. Сравнительный анализ результатов КФА КСТ у новорожденных детей с ГИЭ и контрольной группы выявил снижение значений КФА в зоне интереса (ROI) и общего КФА КСТ при повреждении базальных ганглиев и зрительных бугров (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты обследования представленных пациентов выявили клинические и нейровизуализационные паттерны повреждения головного мозга, характерные для ГИЭ у доношенных новорожденных, что было отмечено и другими исследователями [14]. Основной нейровизуализационный паттерн постгипоксических изменений головного мозга представлен повреждением зрительных бугров и базальных ганглиев. Это связано с тем, что эти области имеют высокую метаболическую активность и часто повреждаются [3]. Подобные изменения характеризуются усилением (пациенты С. и М.) экосигнала от базальных ганглиев и зрительных бугров в остром периоде ГИЭ, что подтверждается данными МРТ. Характерные МРТ-паттерны ГИЭ у доношенных новорожденных диагностированы на 14–16-й день жизни, которые характеризовались изменением сигнала в течение 6 недель (контрольная МРТ пациента С.). При этом были выявлены изменения в гиппокампах (пациент С.). Полученные данные также были подтверждены другими исследователями [4, 10, 12]. Следует отметить, что у пациентов изменения выявлялись в зонах, прилегающих к КСТ, в виде усиления сигнала от перивентрикулярных зон (пациент М.) и наличия ликворных кист у переднего отдела внутренней капсулы (паци-

ент С.) без признаков повреждения тракта. Предполагается возможность изменений микроструктуры проводящих путей (и прежде всего КСТ) в случаях повреждения базальных ганглиев и зрительных бугров у доношенных новорожденных с ГИЭ [2, 18]. В нашем исследовании (см. табл. 1) выявленное изменение КФА КСТ при повреждении базальных ганглиев и зрительных бугров может служить подтверждением предположения о нарушении микроструктур проводящих трактов у новорожденных детей с ГИЭ. Вторая возможная причина изменения КФА КСТ у новорожденных детей с постгипоксическим повреждением зрительных бугров и базальных ганглиев может быть связана с нарушением/задержкой миелинизации трактов у таких новорожденных, что нашло подтверждение в работах других исследователей [19]. Однако интерпретация данных трактограмм, результатов данных фракционной анизотропии осложняется отсутствием «норм» для новорожденных различного гестационного возраста. Трактография в настоящее время представляет предмет научных исследований головного мозга новорожденных детей и является наиболее перспективным методом изучения проводящих путей *in vivo* [13].

Таким образом, основными МР-паттернами ГИЭ у доношенных новорожденных являются повреждения базальных ганглиев и зрительных бугров, а дополнительными — изменения гиппокампа и зон, прилегающих к КСТ. Патологическая гиперинтенсивность МР-сигналов от зрительных бугров и базальных ганглиев может сохраняться в течение 6 недель после перенесенной асфиксии. Использование режима DTI при проведении МРТ головного мозга у доношенных новорожденных с ГИЭ и повреждением базальных ганглиев и зрительных бугров выявляет снижение общего значения КФА с обеих сторон КСТ и снижение КФА КСТ в области задней ножки внутренней капсулы. Применение DTI может использоваться как исследование, дополняющее стандартные методы МРТ головного мозга у новорожденных детей с ГИЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелашенко Т.В., Гузева В.В. Особенности транзиторной биоэлектрической активности головного мозга у недоношенных детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы // Педиатр. — 2014. — Т. 5. — № 1. — С. 32–36. [Melashenko TV, Guzeva VV. Particular transit patterns EEG in premature babies with hypoxia-ischemic encephalopathy. *Pediatr (St Petersburg)*. 2014;5(1):32-36. (In Russ).]
2. Aeby A, Liu Y, Tiege X De, et al. Maturation of Thalamic Radiations between 34 and 41 Weeks Gesta-

- tion: A Combined Voxel – Based Study and Probabilistic tractography with Diffusion Tensor Imaging. *AJNR*. 2009;30:1780-1786. doi: 10.3174/ajnr.A1660.
3. Ball C, Boardman James P, Daniel Rueckert, et al. The Effect of Preterm Birth on Thalamic and Cortical Development. *Cerebral Cortex*. 2012;22(5):1016-1024. doi: 10.1093/cercor/bhr176.
 4. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, et al. Perinatal asphyxia: MR findings in the first ten days. *JNR*. 1995;16:427-438.
 5. Cabaj AG, Bekiesin'ska-Figatowska M., Madzic J. MRI patterns of hypoxic – ischemic brain injury in preterm and full term infants – classical and less common MR findings. *Pol J Radiol*. 2012;77(3):71-76. doi: 10.12659/PJR.883379.
 6. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361:736-742. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12658-X.
 7. Dergans M, Osredkar D. Hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal period – current concepts, novel diagnostic approaches and neuroprotective strategies. *Zdrav Vestn*. 2008;77(II):51-8.
 8. Himmelmann K, Hagberg G, Wiklund LM, et al. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:246-251. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00246.x.
 9. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86:329-338. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010.
 10. Linda S. de Vries, Groenendaal F. Patterns of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Neuroradiology*. 2010;52:555-566.
 11. Linda S de Vries, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic – ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95: F220-F224. doi: 10.1007/s00234-010-0674-9.
 12. Nikas I, Dermentzoglou V, Theotanolopoulou M, Theodoropoulos V. Parasagittal Lesions and Ulegyria in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Neuroimaging Findings and Review of the Pathogenesis. *Child Neurol*. 2008;23(1):51-58. doi: 10.1177/0883073807308694.
 13. Nucitora PGP, Verma R, Lee S-K, Methem ER. Diffusion – Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and Connectivity. *Radiology*. 2007;245:367-384. doi: 10.1148/radiol.2452060445.
 14. Rosenbloom L. Dyskinetic cerebral palsy and birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(4):285-289. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11848.x.
 15. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*. 1976;33:696-705. doi: 10.1001/archneur.1976.00500100030012.
 16. Ten Vadim S, Tang Haijing, Bradley-Moore M, et al. Late Measures of Brain Injury After Neonatal Hypoxia-Ischemia in Mice. *Stroke*. 2004;35:2183-2188. doi: 10.1161/01.STR.0000137768.25203.df.
 17. Twomey E, Twomey A, Ryan S, et al. MR imaging of term infants with hypoxic – ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearance. *Pediatr Radiol*. 2010;40:1526-1535. doi: 10.1007/s00247-010-1692-9.
 18. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8:110-124. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
 19. Yeatman JD, MB-Shachar, Bammer R, Feldman HM. Using Diffusion Tensor Imaging and Fiber Tracing to Characterize Diffuse perinatal White Matter Injury: A case Report. *J of Child Neurology*. 2009;24:794-800. doi: 10.1177/0883073808331080.

◆ Информация об авторах

Мелашенко Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, отделение анестезиологии и реанимации и интенсивной терапии новорожденных перинатального центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

Александр Владимирович Поздняков – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра медицинской биофизики, отделение лучевой диагностики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pozdnyakovalex@ya.ru.

Александров Тимофей Александрович – отделение лучевой диагностики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ale-tim@list.ru.

◆ Information about the authors

Tatiana V. Melashenko – MD, PhD. Anesthesiology and Intensive Care Neonatal Perinatal Center. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

Alexander V. Pozdnyakov – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Medical Biophysics, Radiology Department. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: pozdnyakovalex@ya.ru.

Timofey A. Alexandrov – Department of Medical Biophysics, Radiology Department. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: ale-tim@list.ru.



ПАМЯТИ ЮРИЯ ПЕТРОВИЧА ПУШКАРЕВА (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© С.А. Лытаев, А.П. Пуговкин

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 09.08.2016

Принята к печати: 12.09.2016



Юрий Петрович Пушкарев (1936–2016)

7 ноября 2016 года нашему старшему товарищу, профессору **Юрию Петровичу Пушкареву**, исполнилось бы 80 лет, из которых 27 лет связано с кафедрой нормальной физиологии ЛПМИ — СПбГМУ.

Юрий Петрович родился в Ленинграде в семье горного инженера и бухгалтера меньше чем за пять лет до начала Великой Отечественной войны. С приближением фронта к Ленинграду отец семейства сумел переправить жену вместе с двумя малолетними сыновьями в ее родную деревню Ерзовку Хвойненского района (ныне Новгородской области). Там маленький Юра пошел в школу, а аттестат зрелости получил уже после войны в ленинградской школе № 197 на проспекте Чернышевского, неподалеку от дома на улице Воинова (Шпалерная), где жил с родителями и братом. По удивительному совпадению эта школа с 1980-х годов до настоящего времени тесно и плодотворно сотрудничает с Педиатрическим университетом.

Позднее он вспоминал, что годы, прожитые в деревне, пробудили в нем интерес к живой природе. Став ученым-биологом, он успешно проявит себя скорее натуралистом в традиционном смысле этого слова, нежели лабораторным экспериментатором или кабинетным теоретиком. Это видно, например, по его увлекательной популярной книге «Удивительная физиология» [6]. Много лет спустя приглашение перейти на заведование кафедрой и

преподавательскую работу в медицинский институт поставит его перед весьма нелегким выбором.

А в 1954 году, преодолев огромный в ту пору конкурс, Юрий Пушкарев поступает на биолого-почвенный факультет Ленинградского государственного университета. После второго курса он выбрал специализацию по кафедре физиологии человека и животных, которая являлась общепризнанным центром отечественной нейрофизиологии [3]. На кафедре в то время работали современники И.П. Павлова, Н.Е. Введенского, В.И. Вартанова, А.А. Ухтомского. В частности, учеником Н.Е. Введенского был заведующий кафедрой профессор Л.Л. Васильев — яркий и неординарный ученый, который пользовался легендарной популярностью среди студентов. Сама атмосфера на этой кафедре располагала к научной работе. Любой третьекурсник здесь не мог не чувствовать собственную принадлежность к выдающейся физиологической школе.

В период обучения в университете Юрий Петрович под руководством член-корреспондента АМН СССР Е.Н. Сперанской выполнил оригинальную научную работу по изучению механизмов синаптической передачи в вегетативных ганглиях. Это открыло ему дорогу в аспирантуру Института физиологии им. И.П. Павлова. В 1964 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Передача возбуждения в симпатических ганглиях при разной гликемии».

К этому времени относится его знакомство с будущим акад. РАН А.Д. Ноздрачевым, переросшее в многолетнее сотрудничество и личную дружбу.

За время работы в Институте физиологии РАН им. И.П. Павлова Юрий Петрович последовательно трудился в нескольких лабораториях: физиологии эндокринных функций, физиологии центральной нервной системы, физиологии вегетативной нервной системы, прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего лабораторией физиологии вегетативной нервной системы. В 1980 году он защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук «Характеристика передаточной (медиаторной) функции в центральных и периферических моносинаптических образованиях».

Ему повезло, что довелось сменить несколько научных направлений и тем самым обогатить свой кругозор. Он стал ведущим и признанным специалистом в области физиологии центральной и периферической нервной системы, вегетативной нервной системы, синаптической передачи.

Ю.П. Пушкарев внес значительный вклад в исследования количественной характеристики медиаторных процессов в синапсах спинного мозга, вегетативных ганглиев и нейроэффлекторных контактов, разработал унифицированный метод оценки оборота медиаторов [5]. Его работы получили международное признание. Он доказал, что при гипогликемии и при сахарном диабете, при ишемической гипоксии прежде всего страдает функция пресинаптических терминалей преганглионарных нейронов, интенсивность выделения медиатора, и при этом выявил, что резистентность нейронов выше, чем постулировалось в литературе. В опытах на спонтанно гипертензивных крысах он подтвердил, что ведущей причиной первичной артериальной гипертензии является гиперсимпатикотония. В опытах на децентрализованном мочевом пузыре кошки он показал, что частичное восстановление функций последнего является результатом рефлекторных замыкательных влияний, опосредованных каудальным брыжеечным ганглием. Тем самым была уточнена роль периферических вегетативных ганглиев в регуляции функций висцеральных органов — установлена роль пузырного сплетения как периферического контура управления функциями мочевыводящих органов.

В экспериментальных исследованиях Юрия Петровича была отчетливо видна высокая профессиональная культура, характерная для университетской физиологической школы. В 1960–80-е годы различные научные форумы с участием ученых-физиологов происходили достаточно часто.

Участие в них Юрия Петровича — прекрасного докладчика и общительного собеседника — сделало его широко известным среди коллег по профессии. Общение с крупными учеными — профессорами и академиками В.Н. Черниговским, А.М. Уголевым, В.Г. Барановым, Н.Г. Колосовым, Л.Г. Лейбсоном, Г.П. Конради, Н.П. Веселкиным, Н.В. Голиковым, многолетняя личная дружба с академиками А.Д. Ноздрачевым и Н.Н. Никольским, чл.-корр. РАН В.Н. Парфеновым — дополнительно расширили его эрудицию и кругозор, что способствовало становлению Ю.П. Пушкарева как одного из ведущих нейрофизиологов страны.

С 1989 по 2006 год Ю.П. Пушкарев заведовал кафедрой нормальной физиологии ЛПМИ — СПбГПМА, где ранее под руководством профессора В.Д. Глебовского сложилась самобытная школа по изучению физиологии дыхания [1, 2, 4]. Юрий Петрович не стал ломать эту традицию, а скорректировал собственные научные интересы. Начались исследования по изучению функций гладких мышц верхних дыхательных путей и вегетативных нервных образований, принимающих участие в регуляции дыхания. Главное внимание было обращено на выраженность соматовегетативного и, в частности, кардиореспираторного сопряжения у детей и подростков.

Многолетний член правления Санкт-Петербургского общества «Знание», большое внимание Юрий Петрович уделял пропаганде знаний, борьбе против невежества и лженауки. Он был членом комиссии по физиологии висцеральных систем при Отделении физиологии РАН, членом головного совета по преподаванию физиологии при МЗ РФ. В последние годы он остро переживал трудности, которые испытывают отечественная наука и высшая школа. Оставив заведование кафедрой, он продолжал участвовать в учебной работе кафедры. За последнее десятилетие из-под его пера вышло несколько интересных и оригинальных по форме учебных пособий, которые пользуются большим спросом у студентов [7].

Непременный участник научных конференций и симпозиумов, оптимист с мягким чувством юмора, глубоко, но без пафоса верующий человек, он умел быть жестким и несговорчивым, когда дело касалось принципиальных вопросов. Порядочность, прямота и нравственная категоричность порой оборачивались для него проблемами в отношениях с весьма влиятельными людьми. Но при этом мало кому еще так тепло относились в профессиональной среде. А нам, его товарищам по работе, всегда будет не доставать этого широко образованного, умного, честного и очень доброго человека.

Ю.П. Пушкарёв — автор более 400 научных работ [2, 7]. Из них: «Характеристика медиаторных превращений» (совместно с А.Д. Ноздрачевым) (Л., 1980); «Медиаторные механизмы синаптической передачи в вегетативной нервной системе» в «Руководстве по физиологии» (Л., 1981); «Холинэргические механизмы регуляции висцеральных функций» (в соавт.) (Л., 1986); «Нервная система и спортивная деятельность» (в соавт.) (Ашхабад, 1988); «Физиология синапса» (в соавт.) (СПб., 1995); «Вопросы программированного контроля знаний по курсу физиологии» (в соавт.) (СПб., 1999); «Особенности физиологии детей» (в соавт.) (М., 1993); «Удивительная физиология» (СПб., 2005); «Трудные вопросы физиологии» (совместно с Г.И. Лобовым) (СПб., 2007); учебников «Общий курс физиологии человека и животных» (Л., 1991); «Начала физиологии» (СПб., 2001); «Физиология человека» (М., 2002); «Курс физиологии для фармакологов» и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лытаев С.А., Пушкарёв Ю.П. Кафедра нормальной физиологии СПбГПМА — основа обучения педиатров // Материалы XXI съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. — Москва — Калуга, 2010. — С. 730. [Lytaev SA, Pushkarev JuP. Kafedra normal'noj fiziologii SPbGPMA — osnova obuchenija pediatrov. In: Materialy XXI s'ezda fiziologicheskogo obshhestva im I.P. Pavlova. Moscow-Kaluga; 2010; 730. (In Russ).]
2. Лытаев С.А. Физиологические научно-педагогические школы ЛПМИ — СПбГПМУ // Педиатр. — 2014. — № 1. — С. 3–17. [Lytaev SA. Fiziologicheskie nauchno-pedagogicheskie shkoly LPMI-SPbGPMU. *Pediatr.* 2014;(1):3-17. (In Russ).]
3. Ноздрачев А.Д., Лапицкий В.П. Феномен в истории естествознания. Кафедра общей физиологии Санкт-Петербургского университета. — СПб.: СПбГУ, 2006. [Nozdrachev AD, Lapickij VP. Fenomen v istorii estestvoznaniya. Kafedra obshhej fiziologii Sankt-Peterburgskogo universiteta. Saint Petersburg: SPBGU; 2006. (In Russ).]
4. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Физиологические учреждения Санкт-Петербурга. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. [Nozdrachev AD, Poljakov EL. Fiziologicheskie uchrezhdenija Sankt-Peterburga. Saint Petersburg: JeLBI-SPb; 2008. (In Russ).]
5. Ноздрачев А.Д., Пушкарёв Ю.П. Характеристика медиаторных превращений. — Л.: Наука, 1980. [Nozdrachev AD, Pushkarev JP. Harakteristika mediatornyh. Leningrad: Nauka; 1980. (In Russ).]
6. Пушкарёв Ю.П. Удивительная физиология. — СПб.: Знание, 2005. [Pushkarev JP. Udivitel'naja fiziologij. Saint Petersburg: Znanie; 2005. (In Russ).]
7. Пушкарёв Ю.П., Лобов Г.И. Трудные вопросы физиологии. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. [Pushkarev JP, Lobov GI. Trudnye voprosy fiziologii. Saint Petersburg: JeLBI-SPb; 2007. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Сергей Александрович Лытаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iamps2008@mail.ru.

Андрей Петрович Пуговкин — д-р биол. наук, профессор, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iapugovkin@mail.ru.

◆ Information about the authors

Sergey A. Lytaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg. E-mail: iamps2008@mail.ru.

Andrei P. Pugovkin — PhD, Professor, St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: iapugovkin@mail.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой

работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции scrcenter@mail.ru или через online-формы <http://gpma.ru/science/pediatr/>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru или скачать по адресу <http://gpma.ru/science/pediatr/>).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;

- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном ре-

жиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

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

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

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

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

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

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

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

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных

Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

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

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

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

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

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

2.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**

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

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали

участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

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

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

2.2. Англоязычная аннотация

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

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

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

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

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

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

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, ко-

торые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

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

- **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или 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 изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

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

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

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

- В списке все работы перечисляются не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования.

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

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

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует при-

водить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

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

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

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

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

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

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

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

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

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер);страницы.

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

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

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

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

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

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

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

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

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

У книги один или несколько редакторов

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

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

Материалы конференции

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

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

Тезисы в материалах конференции

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

Диссертации

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

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

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

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

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

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

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность / недостоверность различий данных представленных в таблицах рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе "Этические принципы журнала".

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул. 2.
Тел./факс: (812) 295-31-55. E-mail: srccenter@mail.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЬСТВА

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литер А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@n-l.ru.
Сайт журнала: <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.