

2013

ТОМ IV

Выпуск 4

Рецензируемый
научно-практический журнал

Основан в 2010 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

Key title: *Pediatr (Sankt-Peterburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ООО «Издательство Н-Л»

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия

ПИ № ФС77-41678 от 13 августа 2010 г.

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

<http://www.pediatr.gpma.ru>

<http://www.nauka.gpma.ru>

<http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ООО «Издательство Н-Л»

Родин В. Г. (генеральный директор)

Багрова Т. И. (выпускающий редактор)

Донченко Е. А. (верстка)

Думова Е. Н. (корректор)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел/факс: (812) 784-97-51;

e-mail: nl@n-l.ru

Статьи просьба направлять по адресу:

<https://gpma.ru/science/pediatr/>

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 93.

Подписано в печать 18.03.2014.

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

Ссылка на журнал «Педиатр»

обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

В.В. Леванович, Г.А. Сулова, А.В. Гостимский

Роль и место современных образовательных технологий в медицинском вузе 3

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.В. Крочек, В.А. Привалов, С.В. Сергийко

Лазерная остеоперфорация в лечении острого гематогенного остеомиелита. 10-летний опыт..... 8

Н.А. Бархатова

Особенности клинических проявлений локальной и генерализованной форм хирургической инфекции мягких тканей в детском возрасте 18

Г.К. Палий, А.А. Назарчук, Д.В. Палий, С.А. Назарчук, О.О. Гончар, Б.Н. Береза, Ю.В. Кордон, Н.В. Задерей, Ю.Ю. Трофименко

Анализ чувствительности клинических штаммов эшерихий, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам, антисептикам 23

В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов, Т.А. Боронина, Р.А. Насыров

Концепция плацентарной недостаточности..... 28

Е.А. Корниенко, Н.Н. Власов, А.В. Чистякова

Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте 33

А.А. Звягин

Аутоиммунный гастрит у детей с аутоиммунными заболеваниями 44

А.А. Ягунова, Е.А. Корниенко, Т.Б. Лобода, С.А. Фадина

Новый диагноз в детской практике: аутоиммунный панкреатит 48

М.Л. Чухловина

Особенности диагностики черепно-мозговой травмы в детском возрасте 56

В.В. Попов, Н.Ф. Прийма, Н.С. Канавец

Функциональное состояние эндотелия у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом 61

Д.А. Земляной, С.Н. Львов

О региональных особенностях состояния здоровья школьников Санкт-Петербурга..... 65

◆ ОБЗОРЫ

А.В. Гостимский, С.С. Передереев

Современные проблемы хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом детского возраста..... 69

Ю.Л. Скородок, М.Ю. Афанасьева, Т.Е. Хесина, А.Б. Гегкиева, З.И. Муллахметова

Нуждаются ли недоношенные новорожденные с транзитной гипотироксинемией в лечении препаратами гормонов щитовидной железы?..... 77

А.Т. Третьяк, Л.П. Востокова, А.Б. Чухловин

Роль и место ДНК-диагностики в инфекционной клинике 84

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д. В. Печкуров, Е. Н. Воронина, Ю. Е. Алленова
Случай рецидивирующей боли в животе у девочки 93

◆ ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

К. В. Вабалайте, А. Ф. Романчишен
История изучения возвратного гортанного нерва 96

◆ ЛЕКЦИЯ

*А. Ф. Романчишен, Ф. А. Романчишен, И. В. Карпатский,
К. В. Вабалайте*
Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях
щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного
периода 103

◆ ПСИХОЛОГИЯ И ПЕДАГОГИКА

С. А. Виндорф
Особенности психологической работы с подростками группы риска
по возникновению наркозависимости 116

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 120

Редакционная коллегия:

Главный редактор —
д. м. н., профессор **В. В. Леванович**
Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор **Р. А. Насыров**
Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор **Ю. С. Александрович**
Ведущий редактор —
д. м. н., профессор **А. Г. Васильев**
Технический редактор —
М. А. Пахомова

Академик РАН и РАН
д. м. н., профессор **А. А. Баранов**
чл.-корр. РАН,
д. м. н., профессор **Л. С. Намазова-Баранова**
д. м. н., профессор **Л. В. Эрман**
д. м. н., профессор **В. Г. Часнык**
д. м. н., профессор **Г. А. Новик**
д. м. н., профессор **Е. М. Булатова**
д. м. н., профессор **А. В. Губин** (г. Курган)
д. м. н., профессор **Л. А. Желенина**
д. м. н., профессор **Н. Д. Савенкова**
д. м. н., профессор **Д. С. Коростовцев**
д. м. н., профессор **Е. А. Корниенко**
д. м. н., профессор **Е. Н. Имянитов**
д. м. н., профессор **В. Н. Тимченко**
д. м. н., профессор **В. И. Орел**
д. м. н., профессор **И. Б. Осипов**
д. м. н., профессор **И. А. Комиссаров**
д. м. н., профессор **В. Г. Баиров**

Редакционный совет:

к. м. н., доцент **Н. С. Абдукаева**
д. п. н., профессор **В. А. Аверин**
д. м. н., профессор **В. В. Бржеский**
д. м. н., профессор **Э. И. Валькович**
д. м. н., профессор **С. Н. Гайдуков**
д. м. н., профессор **В. И. Гордеев**
д. м. н., профессор **И. А. Горланов**
к. м. н., доцент **С. В. Гречаный**
профессор **Алексей Гром** (A. Grom), США
д. м. н., профессор **В. И. Гузева**
д. м. н., профессор **Ю. А. Гуркин**
д. м. н., профессор **Л. А. Данилова**
профессор **Питер Зауер** (Piter J. J. Sauer),
Нидерланды
д. м. н., профессор **Н. Р. Карелина**
к. м. н., доцент **А. Г. Климов**
д. м. н., профессор **А. М. Королюк**
д. м. н., профессор **Ю. В. Лобзин**
д. м. н., профессор **М. Э. Лозовская**
д. м. н., профессор **С. А. Лытаев**
д. м. н., профессор **В. Г. Мазур**
д. м. н., профессор **Г. Л. Микиртичан**
д. м. н., профессор **И. Б. Михайлов**
д. м. н., профессор **Ю. В. Наточин**
профессор **Сергей Нехай** (S. Nekhai),
США
д. м. н., профессор **А. Б. Пальчик**
д. м. н., профессор **Е. В. Синельникова**
д. м. н., профессор **Г. А. Суслова**
д. м. н., профессор **Л. В. Тыртова**
д. м. н., профессор **Э. А. Цветков**
д. м. н., профессор **В. К. Юрьев**
профессор **Бистони Ф.** (Италия)



© В. В. Леванович, Г. А. Сулова,
А. В. Гостимский

РОЛЬ И МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

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

УДК: 378.14+614.23

Резюме. В настоящей статье рассмотрены различные аспекты организации образовательного процесса в медицинском вузе с использованием современных симуляционных технологий. Приводится краткая историческая справка о возникновении и развитии симуляционных технологий в мире и о возникновении и развитии центра современных образовательных технологий СПбГПМУ.

Представлено обоснование необходимости внедрения симуляционных технологий в практическую подготовку в ходе дипломного и постдипломного обучения студентов и врачей различных подразделений медицинских образовательных учреждений. Рассмотрены проблемы современного медицинского образования и методы их решения с помощью фантомно-симуляционных классов. Рассмотрены аспекты оптимальной организации фантомно-симуляционных классов и процесса обучения, основанные на опыте центра современных образовательных технологий СПбГПМУ. Представлены разработанные в центре современных образовательных технологий СПбГПМУ концепции и методы применения новых образовательных технологий в образовательном процессе. Представлена статистическая выборка, подтверждающая улучшение успеваемости среди аттестованных студентов первого курса при применении фантомов в обучении.

Ключевые слова: симуляционные технологии; фантомы; современное медицинское образование; проблемы медицинского образования и методы их решения; методы применения образовательных технологий; аспекты оптимальной организации фантомно-симуляционных классов.

Внедрение в жизнь приоритетных национальных программ в области охраны здоровья населения требует внимания к проблеме качества профессиональной подготовки медицинских работников. 2011/2012 учебный год явился переломным в сфере высшего медицинского образования. С этого периода обучение студентов медицинских вузов осуществляется по федеральному государственному образовательному стандарту третьего поколения. Переход подготовки врачей на ФГОС-3 подразумевает после окончания вуза по специальности 060101 «лечебное дело» самостоятельную работу выпускников в качестве участковых терапевтов, а по специальности 060103 «педиатрия» — участковых педиатров. Диплом выпускников по специальности 060105 «медико-профилактическое дело» дает право работы врачами-гигиенистами, наконец, по окончании вуза по специальности 060201 «стоматология» выпускники будут самостоятельно работать в качестве врачей-стоматологов. Таким образом, молодые врачи, с одной стороны, законодательно получают возможность самостоятельного принятия решений и выполнения тех или иных манипу-

ляций, с другой — на них в полной мере ложится правовая ответственность за предпринятые действия. Для реализации задач ФГОС-3 подразумевается формирование в ходе обучения студентов компетенций. Компетенция (от лат. *competere* — соответствовать, подходить) — способность применять знания, умения, успешно действовать на основе практического опыта при решении профессиональных задач. Одной из составляющих компетенций является навык. Навык — умение, выработанное упражнениями, привычкой [2]. Практический навык формируется на основе теоретических знаний и многократного повторения определенных действий. И если с освоением теоретических знаний проблем не возникает, то уровень практической подготовки оставляет желать лучшего, что отчасти обусловлено объективными факторами.

Несомненно, важным является изучение медицины, отработка тех или иных диагностических либо лечебных манипуляций на клинических примерах больных людей. Однако это связано с определенными этическими проблемами. В ряде ситуаций пациент не хочет, чтобы его использова-

ли в качестве «экспоната» для обучения, и с этим в эпоху развития правового государства и страховой медицины нельзя не считаться. Кроме того, все больные при поступлении в стационар подписывают информированное согласие на обработку персональных данных и передачу сведений о состоянии здоровья кому-либо, которое является добровольным. Следует помнить, что любой инвазивный метод исследования или лечения может привести к возникновению ятрогенных осложнений. Данное обстоятельство исключает из участия в диагностическом и лечебном процессе студента и обучающегося молодого специалиста. За время обучения на тех или иных циклах студенту не всегда удастся увидеть редкие клинические ситуации, не говоря о возможности получить практические навыки в оказании помощи таким больным. Использование освоенных практических навыков в ходе обследования или лечения больных исключает возможность ошибки, а в случае возникновения таковой запускает правовые механизмы ответственности врача. Наконец, трудно себе представить многократно повторяемые манипуляции на живом человеке с целью приобретения того или иного навыка.

Внедрение в практическую подготовку студентов медицинских вузов симуляционных технологий позволяет избежать совершения врачебных ошибок на живом пациенте. Фантомы и симуляторы позволяют довести до автоматизма выполнение навыков путем многократного повторения одних и тех же действий. Современные виртуальные роботы-симуляторы позволяют моделировать редкие клинические случаи.

Использование симуляционных методов в ходе обучения студентов-медиков в настоящее время обязательно. Так, в приказе Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 января 2007 г. № 30 «Об утверждении Порядка допуска студентов высших и средних медицинских учебных заведений к участию в оказании медицинской помощи гражданам» сказано, что к участию в оказании медицинской помощи гражданам допускаются студенты высших и средних медицинских учебных заведений, успешно прошедшие необходимую теоретическую подготовку, имеющие практические навыки, приобретенные на муляжах (фантамах). В Федеральных государственных требованиях к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования обучающий симуляционный курс является обязательным в ходе интернатуры в объеме 2 зачетных единиц, в клинической ординатуре — 3 зачетных единицы.

История применения симуляторов, фантомов и муляжей в медицинской практике не нова. Первые упоминания о простейших муляжах для обучения хирургии относятся еще к Древней Индии. Так, древнеиндийский медик Сушрута обучал хирургов на искусственных объектах, используя плоды растений, мешки, наполненные водой, мочевые пузыри мертвых. В Древнем Китае на фантомах обучали искусству иглорефлексотерапии прежде, чем использовать методику на пациентах. В странах средневековой Европы широко использовались акушерские тренажеры. Некоторые из них представляли собой муляж женского таза в натуральную величину, манекены новорожденного, матку с плацентой и были снабжены механизмами, позволяющими повторять биомеханизм родов.

История современных фантомов и симуляторов начинается с 1960 года, когда Асмунд Лаэрдел из города Ставангер в Норвегии разработал и выпустил манекен «Resuscit Anne» для отработки приемов первичной реанимации, несколькими годами ранее описанных в работах Питера Сафара. Спустя несколько лет в университете Майами был сконструирован тренажер для отработки навыков исследования состояния сердечно-сосудистой системы человека, названный тренажером Harvey [1]. В последующем развитие обучающих симуляционных технологий шло параллельно с развитием научно-технического прогресса и компьютеров. Так, современные роботы-симуляторы позволяют создавать модели физиологических реакций на болезнь, медикаментозное лечение, формировать различные клинические сценарии. Например, сегодня невозможно освоить сложные внутрисосудистые хирургические вмешательства, эндовидеохирургические операции, работу на роботизированном комплексе Да Винчи без предварительного обучения на симуляторах.

В Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете широкое внедрение фантомно-симуляционных методов обучения студентов начато с 2008 года, когда были сформированы фантомные классы для преподавания основ первичной сердечно-легочной реанимации и ухода за здоровым и больным ребенком. В дальнейшем с расширением возможностей классы реформировались в фантомный центр, в котором наряду с имевшимися открылись кабинеты для проведения занятий в виртуальном родильном зале с возможностью реанимации новорожденного в условиях родильной палаты, получения навыков по заменному переливанию крови (2009 год), и для последипломного образования врачей по акушерству и гинекологии (2010 год). Создание тематических классов фантомно-симуляционного обучения

определило необходимость формирования новой кафедры, основной задачей которой явилось дальнейшее внедрение фантомно-симуляционных методов в учебный процесс. В 2011 году в университете образована кафедра общей медицинской практики.

К сегодняшнему дню в мире разработаны современные методы обучения медицинским теоретическим дисциплинам, включающие, например, виртуальные биохимические лаборатории, современные компьютерные анатомические программы, 3-D моделирование в оперативной хирургии и многие другие.

Современное законодательство не позволяет широко использовать в обучении животных. Вместе с тем экспериментальные операции на животных незаменимы в освоении ряда современных хирургических технологий, что подтверждает опыт работы экспериментальной лаборатории на животных Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. При этом соблюдаются основные морально-этические принципы проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированные Международным советом медицинских научных обществ в Этическом кодексе, включающем раздел «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», и Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации.

Значительные перспективы развития в дипломной и постдипломной подготовке студентов и врачей имеет телемедицина и телеобучение. Видеотрансляции осмотра пациентов, уникальных операций или других манипуляций не ограничены расстоянием и временем и могут использоваться в ходе практических занятий, лекций.

С целью широкого внедрения в учебный процесс современных образовательных технологий и полноценного использования их на дипломном и постдипломном уровнях, координации межкафедральных взаимоотношений в преподавании решением Ученого совета университета создан центр современных образовательных технологий.

Основными задачами центра современных образовательных технологий являются:

- Разработка концепции применения новых образовательных технологий в преподавании в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете.
- Использование современных образовательных технологий, применяемых в ходе дипломного и постдипломного обучения студентов и врачей, в структуре различных подразделений вуза с формированием единой системы преподавания.
- Организационно-методическое обеспечение применения современных образовательных техно-

логий в ходе обучения студентов и врачей в университете.

- Формирование единых программ подготовки специалистов с привлечением и координацией кафедр теоретического и практического обучения с использованием современных образовательных технологий.
- Формирование многоуровневой ступенчатой системы современных образовательных технологий теоретического и практического обучения в ходе дипломной и постдипломной подготовки студентов и врачей в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете.

Современные образовательные технологии внедрены в практику преподавания различных подразделений университета в структуре как дипломной, так постдипломной подготовки. Так, в ходе изучения анатомии человека используются анатомические модели, компьютерные технологии, цикл оперативной хирургии подразумевает изучение простейших манипуляций на фантомах. Принципы сердечно-легочной реанимации студенты изучают на симуляторах в цикле анестезиологии и реанимации. Телеобучение используется в практике подготовки врачей ультразвуковой диагностики. 3D-моделирование широко применяется на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии. Симуляторы родов применяются как в ходе дипломной, так постдипломной подготовки студентов и врачей. Имеется положительный опыт работы в экспериментальной операционной на животных. Наконец, практические навыки студенты и врачи могут осваивать в фантомных классах на кафедре общей медицинской практики. В практике преподавания ряда дисциплин широко применяются методы компьютерного обучения и контроля. Важной представляется возможность самостоятельной работы студентов с фантомами и симуляторами в свободное время. Для этого формируется расписание работы центра и выделяется дежурный преподаватель.

Распределение технологий предполагается различным в зависимости от уровня получаемого образования. Так, технологии для получения базовых знаний и навыков целесообразнее сконцентрировать в одном центре — центре фантомно-симуляционного обучения. Вместе с тем оборудование для узких специальностей возможно распределить по соответствующим структурным подразделениям. Немаловажное значение в распределении специального оборудования имеют особенности функционирования, ухода, их стоимость.

В целом более рациональным представляется концентрация высокотехнологичных средств

обучения на одной территории в «одних руках». Такая организация учебного процесса позволяет выработать единый взгляд на решение проблем фантомно-симуляционных методов обучения. При этом исчезает необходимость дублирования кабинетов. Например, обучение методам физического обследования пациентов на кафедрах пропедевтики детских болезней, пропедевтики внутренних болезней, общей хирургии. Сохраняется преемственность фантомно-симуляционного образования в университете с формированием единой ступенчатой системы обучения «от простого к сложному» с возможностью начала обучения на медицинских тренажерах, роботах-симуляторах после усвоения простых методик на фантомах после обязательного контроля знаний и умений студента.

Сосредоточение оборудования в «одних руках» позволяет контролировать его состояние, хранение, правильность ухода за ним специально обученным персоналом, своевременно обновлять расходный материал. Медицинские фантомы, симуляторы и тренажеры являются крайне дорогостоящим оборудованием, так что его бережное хранение, обеспечение охраны проще осуществлять в одном специально оборудованном помещении.

Современные медицинские тренажеры и роботы-симуляторы требуют организации единого компьютерного управляющего центра, что практически невозможно осуществить при разбросе симуляторов на различных кафедрах, зачастую удаленных друг от друга. Преподавание с использованием фантомов и симуляторов требует квалифицированных подготовленных преподавательских кадров.

В едином центре осуществима возможность контроля полученных студентами знаний с возможностью допуска на следующий этап занятий после полного усвоения материала.

Сосредоточенность различного оборудования в одном центре позволяет эффективнее планировать и осуществлять научно-исследовательскую деятельность, связанную как с организацией учебного процесса, так и с применением медицинской симуляции в проведении клинических исследований.

Единый центр может служить демонстрационной платформой для проведения конгрессов и курсов повышения квалификации по фантомно-симуляционному обучению.

Обучение студентов и постдипломная подготовка врачей в университете основываются на преемственности с учетом уровня сложности образования и раннее полученных практических навыков. Таким образом, формируется ступенчатая система фантомно-симуляционного образования.

Рациональным представляется выделение четырех уровней фантомно-симуляционного обучения. На I уровне студенты I–II курсов осваивают практические навыки по уходу за больными терапевтического, хирургического профиля, детьми, элементы первичной сердечно-легочной реанимации в организованных тематических классах по «отработке навыков ухода за больными» и «первичной реанимации». II уровень фантомно-симуляционного обучения подразумевает изучение методик обследования пациентов на клинических кафедрах студентами III–IV курсов. При этом организуются классы «отработка диагностических навыков». Следует отметить, что по окончании двух уровней фантомно-симуляционного обучения студент приобретает практические навыки среднего медицинского персонала.

Следующим этапом является изучение и отработка методов оказания медицинской помощи при различной патологии студентами старших курсов (III уровень фантомно-симуляционного обучения). С этой целью формируются различные тематические классы: «отработка хирургических навыков», «операционная», «акушерство и гинекология», «анестезиология и реанимация», «реанимация новорожденных», «ангиография», «ультразвуковое исследование», «эндоскопические методы исследования».

IV уровень фантомно-симуляционного обучения реализуется в ходе обучения в интернатуре, клинической ординатуре и на циклах повышения квалификации врачей. Врачи обучаются как в узкоспециализированных классах, так и вышперечисленных. При этом возможно оснащение органов практического здравоохранения тренажерами для периодической отработки практических навыков врачами лечебных учреждений.

Согласно предыдущим образовательным стандартам выпускники медицинских вузов должны были владеть более чем 15000 манипуляциями. В большинстве своем эти навыки относились к узким медицинским специальностям и врачами общей практики никогда не использовались, да и усвоить такое огромное количество навыков невозможно. Поэтому назрела необходимость четкого регламентирования как количественного, так и качественного содержания списка практических навыков. Сотрудниками центра современных образовательных технологий совместно с коллективами клинических кафедр сформирован перечень обязательных практических навыков, которыми должен владеть каждый выпускник Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Данный перечень утвержден решением Ученого совета университета. Опубликованы ме-

тодические рекомендации «Перечень практических навыков выпускника», в которые вошли 506 обязательных практических навыков, распределенных по трем уровням обучения.

Формирование кафедры общей медицинской практики и внедрение в преподавание фантомно-симуляционных методов обучения позволило сформировать этапную систему преподавания учебной практики в университете, включающей уход за детьми, больными терапевтического и хирургического профиля, а также базовую сердечно-легочную реанимацию. Преподавание начинается с освоения практических навыков на фантомах и симуляторах. В последующем студенты получают необходимые знания и умения в профильных хирургических, терапевтических и педиатрических отделениях клинических баз кафедр. После теоретического лекционного цикла учащиеся допускаются к сдаче зачета. Зачет проходит в два этапа. В ходе первого осуществляется тестовый контроль знаний. После успешного прохождения тестового контроля осуществляется контроль умений, полученных студентами, на фантомах и симуляторах. В случае успешного прохождения контроля студенты допускаются к прохождению производственной практики в качестве помощника младшего медицинского персонала.

Первый опыт преподавания учебной практики на кафедре общей медицинской практики показал, что применение фантомов в обучении студентов приводит к хорошему усвоению теоретической части и овладению практическими навыками. Так среди 754 аттестованных студентов первого курса оценки «отлично» и «хорошо» получили 614 (81,5%) человек. Удовлетворительные знания показали 46 (6,2%) студентов. Лишь 93 (12,3%) учащихся усвоили материал плохо.

Таким образом, внедрение современных образовательных технологий, таких как 3D-технологии,

телемедицина, фантомно-симуляционные методики, в преподавание в медицинских вузах является жизненной необходимостью и позволяет перейти на качественно новый современный уровень.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Горшков М.Д. и др.* Общероссийская система симуляционного обучения, тестирования и аттестации в здравоохранении. – М., 2012. – 56 с.
2. *Ожегов С.И., Шведова Н.Ю.* Толковый словарь русского языка. – М., 1999. – 944 с.

THE ROLE AND PLACE OF MODERN EDUCATIONAL TECHNOLOGIES IN MEDICAL SCHOOL

Levanovitch V.V., Suslova G.A., Gostimsky A.V.

◆ **Resume.** This article reviews aspects of the organization of the educational process in medical school using advanced simulation technologies. It contains a brief historical background of the origin and development of simulation technologies. The necessity of introducing simulation in graduate and postgraduate training of students and doctors is justified. The problems of modern medical education and methods of their solutions with the phantom simulation classes are described. The aspects of the optimal organization of phantom simulation classes and learning process, based on the experience of the Center of Modern Educational Technologies in Saint-Petersburg State Pediatric Medical University are addressed. It presents modern concepts and methods of new educational technologies in the educational process..

◆ **Key words:** simulation technologies; phantoms, modern medical education, medical education problems and solution methods; methods of educational technologies; aspects of optimal organization of phantom-simulation classes.

◆ Информация об авторах

Леванович Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gpma@gpma.ru.

Суслова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор. Заведующая кафедрой реабилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gasdoc@mail.ru.

Гостимский Александр Вадимович – д-р мед. наук, профессор. Заведующий кафедрой общей медицинской практики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Levanovitch Vladimir Viktorovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gpma@gpma.ru.

Suslova Galina Anatol'evna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Head, Department of Rehabilitation Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gasdoc@mail.ru.

Gostimsky Alexander Vadimovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Head, Department of General medical practice. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gostimsky@mail.ru.



© И.В. Крочек, В.А. Привалов,
С.В. Сергийко

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
Челябинск

Резюме. Изучены результаты лечения острого гематогенного остеомиелита (ОГО) 235 больных в двух группах. В основной (142 ребенка) использовали метод лазерной остеоперфорации диодными лазерами с длиной волны 0,8, 1,64 и 1,9 мкм. В группе сравнения (93 ребенка) проводили механическую остеоперфорацию сверлом электродрели. Лазерная остеоперфорация выполнялась чрескожно с перфорацией обеих стенок костномозгового канала. В пораженном метаэпифизе и прилегающей к нему части диафиза формировалось от 8 до 20 сквозных отверстий. При экстрамедуллярной фазе дополнительных разрезов вскрывались и дренировались гнойные затеки. Предлагаемый метод позволил сократить частоту осложнений у детей с ОГО с 16,1% до 7,0%. Стойкая ремиссия после операций с использованием лазерных технологий отмечена у 96,3% детей, а после традиционных операций у 91,4%. Переход в хроническую стадию заболевания в основной группе детей отмечался в 2 раза реже, чем после традиционных операций. Преимуществами метода лазерных остеоперфораций являются меньшее количество осложнений, быстрый период выздоровления, хорошая переносимость и хорошие функциональные и отдаленные результаты.

Ключевые слова: острый гематогенный остеомиелит; инфракрасный лазер; остеоперфорация; хирургическое лечение.

УДК: 616.71-002.1-053.2

ЛАЗЕРНАЯ ОСТЕОПЕРФОРАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА. 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В общей структуре заболеваний органов опоры и движения острый гематогенный остеомиелит (ОГО) составляет до 6,5–7% [2, 3, 22]. Несмотря на многообразие методов консервативного и оперативного лечения, наличие современных антибактериальных средств, до сих пор наблюдаются летальные исходы ОГО, составляя, по данным специализированных клиник, до 1,4%. Частота перехода ОГО в хронический колеблется от 5,5% до 40%. Более чем 10% больных, перенесших острый гематогенный остеомиелит, становятся инвалидами.

В современном хирургическом лечении ОГО наибольшее распространение получили методы щадящей декомпрессивной остеоперфорации сверлом электродрели или спицей Киршнера в сочетании с дренированием параоссальных пространств, которые позволили снизить частоту перехода острого остеомиелита в хронический, но сам процесс остеоперфорации остается травматичным [5, 12]. В последние годы разрабатываются новые малоинвазивные технологии в лечении остеомиелита с применением высокоинтенсивных лазеров ближнего инфракрасного диапазона [14, 20, 25]. Несмотря на обнадеживающие результаты, число таких работ ограничено. Практически нет исследований, посвященных ранней диагностике острого гематогенного остеомиелита. Не изучено влияние высокоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на морфологическую картину и течение остеомиелитического процесса.

Учитывая высокую частоту хронизации ОГО после применения традиционных методов лечения, нередкую инвалидизацию пациентов, отсутствие единства взглядов в выборе методов ранней диагностики и рационального объема оперативного лечения его, углубленное изучение данной проблемы является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-морфологическая оценка эффективности лазерной остеоперфорации и отдаленные результаты лечения острого гематогенного остеомиелита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализированы результаты лечения 235 детей с местной (очаговой) формой острого гематогенного остеомиелита. Среди всех детей мальчиков было 139 (59,1%), девочек — 96 (40,9%). У 146 детей (62,1%) установлена интрамедуллярная стадия заболевания, у 89 (37,9%) — экстрамедуллярная. Все дети разделены на 2 группы. В основную

группу включено 142 ребенка (60,4%), которым применялся разработанный нами метод закрытой щадящей чрескожной лазерной остеоперфорации (ЛОП) с использованием инфракрасного диодного лазера [15, 16] за 10-летний период. Группу сравнения составили 93 ребенка (39,6%), в лечении которых применялся традиционный метод открытой механической остеоперфорации (МОП) сверлом электродрели [5]. Обе группы были сопоставимы по основным показателям и различались только методами остеоперфорации. Средний возраст пациентов в обеих группах составил $11,4 \pm 4,6$ лет.

Критериями включения служили: возраст детей от 1 до 16 лет; верифицированный диагноз ОГО; местная форма заболевания (интра- или экстрамедуллярная стадии). Критерии исключения: генерализованные формы острого гематогенного остеомиелита (септикотоксическая и септикопиемическая).

В своей работе мы придерживались классификации Г. Н. Акжигитова с соавт. (1998) [2].

Возбудителями острого гематогенного остеомиелита в обеих группах, являлись стафилококки или их ассоциации с грамотрицательной микробной флорой — 212 (90,2%). В ряде случаев посевы были отрицательными — 23 (9,8%).

Помимо общеклинических методов исследования в тканях пораженных сегментов конечностей изучали состояние микроциркуляции методом лазер-доплеровской флоуметрии [10]. Для ранней неинвазивной диагностики ОГО и для прогнозирования его течения после операции применялась чрескожная оксигенометрия аппаратом TCM-2 «Radiometer» (Нидерланды) [1, 6]. Компьютерную томографию и денситометрию осуществляли аппаратом «СТ MAX General Electric». Использовали ультразвуковую остеометрию.

Лечение острого гематогенного остеомиелита включало антибактериальную терапию, иммобилизацию, инфузионную и дезинтоксикационную терапию, хирургическую операцию и применение физиотерапевтических методов. Основным звеном в этом процессе являлась операция, которая направлена на декомпрессию костномозгового канала [12]. Нами применялись щадящие методы остеоперфорации в двух её разновидностях: открытая механическая и чрескожная лазерная [5, 9, 16].

Открытую механическую остеоперфорацию (МОП) производили тонким сверлом электродрели. После разреза и обнажения кости наносили 4–6 остеоперфорационных отверстий диаметром 2–3 мм в области пораженного метаэпифиза, добиваясь снижения внутрикостного давления до нормальных цифр (120–130 мм водн. ст.).

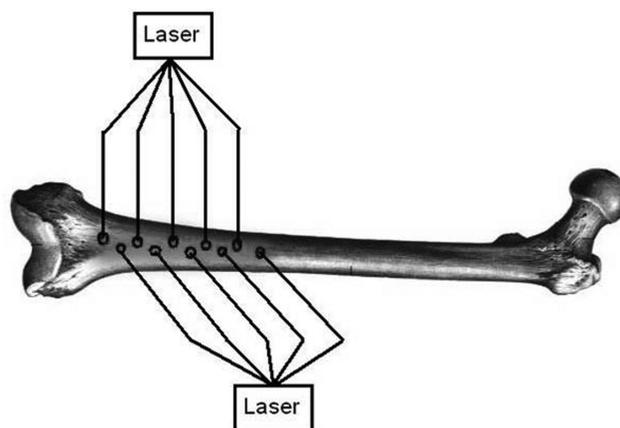


Рис. 1. Схема лазерной остеоперфорации при остром гематогенном остеомиелите

Для лазерной остеоперфорации, разработанной нами [15, 16, 17], использовали полупроводниковые лазеры инфракрасного диапазона мощностью 25–35 Вт длиной волны 0,97 и 1,064 мкм, а в последние годы — 1,94 мкм. Доставка энергии лазерного излучения к кости производилась чрескожно контактным способом с помощью моноволоконного световода в термостойкой оболочке с диаметром волокна 0,4 мм.

Перед остеоперфорацией проводилась пункция костномозгового канала для динамического бактериологического исследования и контроля за уровнем внутрикостного давления.

Техника лазерной остеоперфорации

Под внутривенным или масочным наркозом в асептических условиях кварцевым световодом контактно и чрескожно производились лазерные остеоперфорации обеих стенок трубчатой кости во взаимно-перпендикулярных плоскостях на протяжении всего метаэпифиза и прилегающей к нему трети диафиза пораженной кости (рис. 1). Расстояние между остеоперфорационными отверстиями должно быть не менее 1,5–2 см.

В зависимости от локализации остеомиелитического очага и диаметра трубчатых костей использовалась средняя мощность излучения от 8 до 20 Вт в импульсно-периодическом режиме с пиковой мощностью лазерного излучения в импульсе 15–25 Вт. Длительность одной остеоперфорации составляла 2–5 секунд.

При интрамедуллярной стадии ОГО необходимости в хирургическом пособии не было, при этом лазерная остеоперфорация являлась окончательным вмешательством, которое обеспечивало выздоровление пациентов. При экстрамедуллярной

стадии лазерную остеоперфорацию комбинировали с хирургическим вмешательством в различной последовательности. В ночное время во время дежурства производили вскрытие и дренирование флегмон и гнойных затеков с обязательной механической декомпрессией костномозгового канала сверлом электродрели из 2–3 остеоперфорационных отверстий, которые использовали с целью получения материала для цито- и бактериологических исследований. На 2–3 сутки во время перевязки производили чрескожную лазерную остеоперфорацию в полном объеме.

При изучении результатов лечения острого гематогенного остеомиелита учитывали время от начала заболевания, сроки и характер операций, стадию заболевания, наличие сопутствующей патологии. Отдаленные результаты в сроки от 2 до 10 лет прослежены у 178 больных, оперированных в первые 6 часов от момента поступления в клинику.

Критериями эффективности лечения служили следующие показатели: динамика клинического улучшения, снижение внутрикостного давления, улучшение цито- и бактериологических показателей, динамика улучшения микроциркуляции, картина рентгенологических изменений, а также длительность пребывания в стационаре, наличие и характер осложнений, показатели летальности и частота перехода ОГО в хроническое течение.

В послеоперационном периоде все больные находились на диспансерном учете с периодическими осмотрами в течение первого года каждые 3 месяца. В последующие годы осмотр и рентгенологическое обследование производятся 1–2 раза в год.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере «Intel Pentium-6» с использованием статистической системы Statistica 5.0. За уровень статистически значимой величины принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в патогенезе развития острого гематогенного остеомиелита основную роль играет бактериальная флора, которая бурно развивается в замкнутом пространстве костномозгового канала, что приводит к быстрому и значительному повышению внутрикостного давления, сдавлению сосудов, нарушению микроциркуляции, развитию гипоксии с некрозом и гибелью ткани костного мозга, а затем и компактной кости [2, 3, 12]. Чем раньше нормализуется внутрикостное давление и saniруется костномозговой канал, тем лучше непосредственные и от-

даленные результаты лечения [9, 12]. Поэтому ранняя постановка диагноза является чрезвычайно важным фактором, влияющим на исходы лечения [5, 19].

Ранней диагностикой острого гематогенного остеомиелита следует считать диагноз, установленный в первые двое-трое суток болезни [2, 7]. Для ранней неинвазивной диагностики использовали разработанный нами метод чрескожного полярографического измерения напряжения кислорода ($TcPO_2$) в мягких тканях над остеомиелитическим очагом [6]. Напряжение кислорода в тканях пораженного сегмента конечности у детей с острым гематогенным остеомиелитом достоверно снижалось и составляло $37,1 \pm 0,6$ мм рт. ст. В симметричной точке здоровой конечности данный показатель был равен $71,9 \pm 0,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Нами установлено, что снижение $TcPO_2$ над очагом поражения на 20 и более мм рт. ст. по сравнению со здоровым участком противоположной конечности является основанием для постановки диагноза ОГО. При этом, как правило, зона максимальной болезненности совпадала с локализацией остеомиелитического очага. Используя данный способ, правильный диагноз ОГО на ранней стадии установлен нами в 86,4% случаев [5, 19]. Однако выбор места измерения $TcPO_2$ по зоне наибольшей местной болезненности не всегда совпадал с локализацией гнойного очага в кости, поэтому необходимо исследовать $TcPO_2$ по всему сегменту конечности.

Своевременность начала лечения острого гематогенного остеомиелита во многом предопределяет исход заболевания. Принятая в нашей клинике тактика в отношении сроков оперативного лечения ОГО аналогична тактике при остром аппендиците — при поступлении ребенка в стационар необходимо в первые 3–6 часов либо подтвердить, либо исключить этот диагноз. Благодаря разработанному нами методу ранней неинвазивной диагностики ОГО большая часть детей в исследуемых группах (178 из 235 больных — 76%) оперирована в первые 3–6 часов с момента поступления в стационар.

Анализируя результаты лечения 235 пациентов с ОГО, установлено, что в зависимости от метода остеоперфорации результаты различались между собой. При этом применение лазерной остеоперфорации приводило к более ранним положительным изменениям в клинической картине послеоперационного периода. У всех детей с ОГО после операции наступало улучшение общего состояния. Однако, если после механической остеоперфорации улучшение наступало на 4–5 сутки, то после лазерной — на 3–4. Динамика течения послеоперационного периода у детей в основной группе и группе сравнения отражена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика улучшения клинического состояния у детей с ОГО в зависимости от метода лечения

Показатели	Основная группа (ЛОП) (n=142)	Группа сравнения (МОП) (n=93)
Длительность болевого синдрома (часы)	13,5 ± 1,8*	40,4 ± 1,5
Длительность отека (сутки)	5,1 ± 1,3*	7,1 ± 0,6
Длительность гипертермии (сутки)	3,2 ± 0,5*	4,8 ± 0,7
Длительность стац. лечения (сутки)	8,9 ± 0,5*	18,9 ± 0,5

* – достоверность различий между группами (p < 0,05)

Таблица 2

Изменение показателей крови у детей с ОГО на 7 сутки после операций в сравниваемых группах

Показатели	Достоверность	Показатели до операции	Основная группа (ЛОП) (n=142)	Группа сравнения (МОП) (n=93)
Лейкоцитоз (10 ⁹ /л)	M ± m P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05	13,2 ± 2,2	8,1 ± 1,2	8,8 ± 1,4
СОЭ (мм/час)	M ± m P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05	39,9 ± 2,2	33,1 ± 1,7	34,5 ± 2,0
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)	M ± m P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05	1,29 ± 0,8	0,81 ± 0,12*	1,21 ± 0,16
Ядерный индекс нейтрофилов (ЯИН)	M ± m P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05	0,16 ± 0,06	0,11 ± 0,01*	0,091 ± 0,005

P₁ – достоверность различий между основной группой и исходными показателями крови. P₂ – достоверность различий между группой сравнения и исходными уровнями показателей крови. * – достоверность различий между основной и группой сравнения (P < 0,05)

У всех больных с ОГО при поступлении отмечались выраженные воспалительные изменения в клиническом анализе крови с развитием нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении, ускорением СОЭ, увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и ядерного сдвига нейтрофилов (ЯИН). Наиболее существенные положительные изменения в картине крови отмечены нами на 7-е сутки после операций. При этом, кроме СОЭ, все остальные показатели улучшались достоверно быстрее в основной группе (табл. 2).

Основными звеньями в развитии остеомиелита являются повышенное внутрикостное давление и пато-

логическая концентрация микроорганизмов в костномозговом канале и все современные методы лечения направлены на снижение гипертензии и санацию костномозгового канала. Применение остеоперфорации способствовало снижению внутрикостного давления. При этом нормализация внутрикостного давления в основной группе детей происходила быстрее и наступала уже к 3–4 суткам (114,7 ± 4,0 см водн. ст.). После традиционных операций нормализация давления отмечалась на 5–6 сутки (129,3 ± 3,6 см водн. ст.) (рис. 2).

Быстрая нормализация внутрикостного давления после лазерных операций, на наш взгляд, свя-

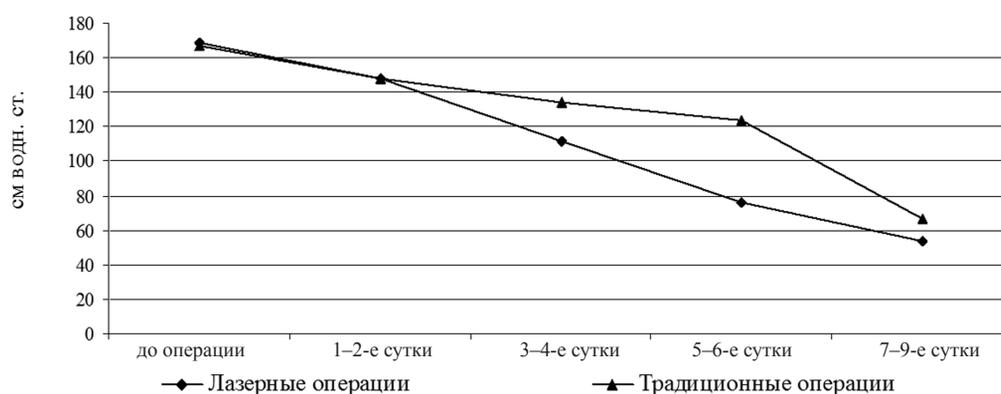


Рис. 2. Динамика показателей внутрикостного давления у детей с ОГО в сравниваемых группах

зана с большим количеством остеоперфорационных отверстий (30–36) по сравнению с традиционной механической остеоперфорацией (5–6) и увеличением общей площади декомпрессии с 12–18 мм² до 30–36 мм² в основной группе. Это и обеспечивало наиболее быструю эвакуацию гнойно-воспалительного экссудата. Несмотря на то, что диаметр одной лазерной остеоперфорации составлял 1 мм, общая площадь всех перфорационных отверстий более чем в 2 раза превышала площадь после механических остеоперфораций. При этом необходимо учесть, что костномозговое пространство не является единой полостью, а представляет ячеистую структуру с перегородками, заполненную костномозговым жиром. Поэтому большее число небольших лазерных остеоперфорационных отверстий позволяет лучше осуществить декомпрессию костномозгового канала.

Как известно, гнойный процесс возникает при наличии так называемой критической концентрации микроорганизмов равной 10^5 КОЕ/мл и выше. При снижении количества бактерий ниже 10^5 КОЕ/мл признаки гнойного воспаления стихают и исчезают. Высокая обсемененность ($>10^5$ КОЕ/мл) до операции нами отмечена у 204 из 235 детей (87,0%). В основной группе после лазерной остеоперфорации уже к 3–4 суткам у 60% больных бактериальная обсемененность была ниже, чем 10^5 КОЕ/мл. В то время как у больных группы сравнения аналогичная тенденция отмечена лишь на 5–6 сутки, а более существенная разница в сравниваемых группах выявлена на 7–9 сутки после операций. Таким образом, санация костномозгового канала у детей с острым гематогенным остеомиелитом происходила значительно быстрее при использовании высокоинтенсивного лазерного излучения. В отли-

чие от традиционных операций, основанных только на механической элиминации микроорганизмов, бактерицидное действие лазерного излучения приводит к быстрой санации инфицированного экссудата костномозгового канала, т. к. к декомпрессии его присоединяется и прямое противомикробное действие лазерного излучения [9, 26], отмечаемое многими авторами [11, 13, 23]. Учитывая быстрое купирование воспалительного процесса, улучшение лабораторных показателей, быструю нормализацию температуры, необходимости в длительной антибактериальной терапии при использовании лазерной остеоперфорации не было. Средние сроки антибактериальной терапии сокращались до 5–7 дней, в то время как при использовании традиционных методов лечения эти сроки удлинялись до 2–4 недель.

Клиническое улучшение в группах проявлялось уменьшением отека, болей и цианоза в области операционного воздействия. Так, после традиционных операций эти изменения наступали на 8–10, после лазерных — на 5–6 сутки. Быстрое уменьшение отека, цианоза и напряжения мягких тканей над остеомиелитическим очагом мы связываем с улучшением микроциркуляции в области пораженного сегмента конечности [6, 10, 21]. Традиционные остеоперфорации сопровождались более выраженными нарушениями микроциркуляции, что связано с травматичностью вмешательства. С 25–30 суток различия в скорости объемного капиллярного кровотока между группами становились наиболее достоверными. В последующем, к 3 и 6 месяцам после лазерных операции, показатели капиллярного кровотока приближались к показателям здоровой конечности, в то время как после традиционного лечения даже через 6 месяцев сохранялись его нарушения (рис. 3).

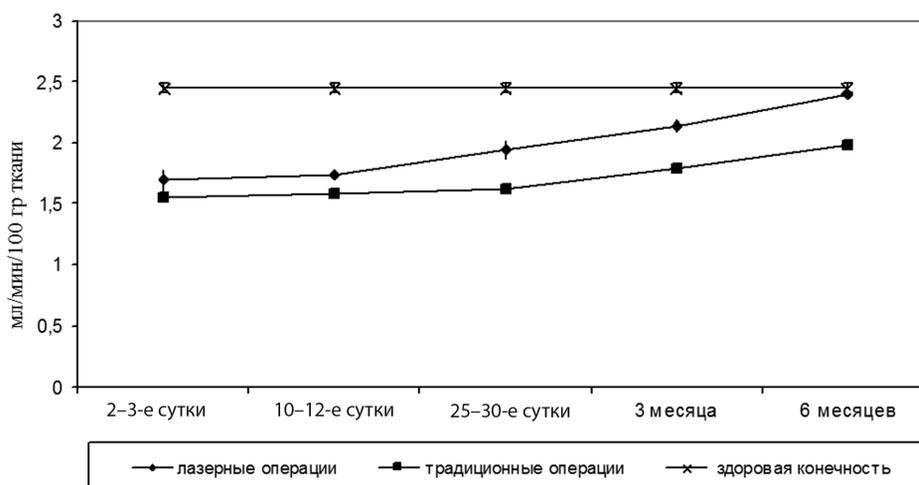


Рис. 3. Состояние объемного кровотока по данным лазерной флоуметрии у детей с ОГО в зависимости от методов операции

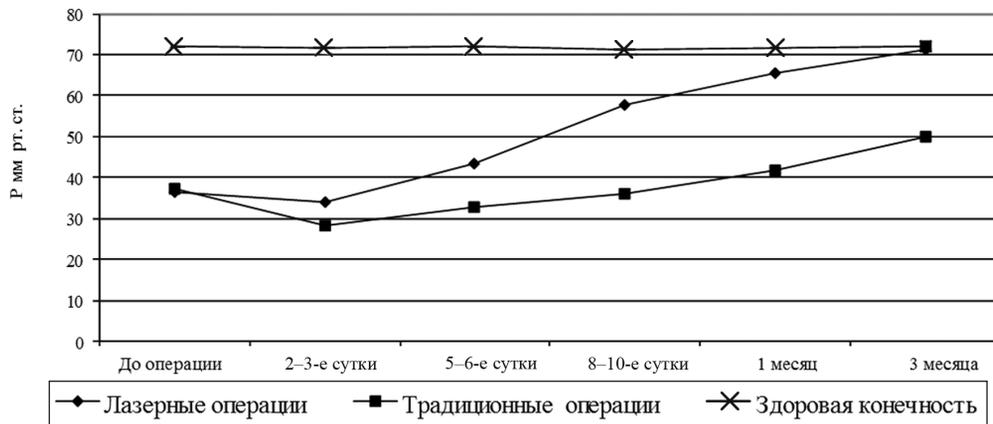


Рис. 4. Динамика изменений напряжения кислорода в тканях над остеомиелитическим очагом у детей в сравняемых группах

В зависимости от стадии болезни, характера применяемых операций у детей, при лечении которых использовалось высокоинтенсивное лазерное излучение, нормализация показателей объемной скорости капиллярного кровотока, по данным лазерной флоуметрии, происходила на 2,5–3 месяца раньше, чем после традиционных операций [9, 17].

От состояния капиллярного кровотока зависит нормальная тканевая перфузия и снабжение клеток кислородом, а значит и противомикробная устойчивость [1, 21, 23, 24]. Динамические исследования показали, что нормализация $TcPO_2$ после операций в основной группе происходила на 2,5 месяца раньше, чем после традиционных операций (рис. 4).

К концу 3 месяца уровень напряжения кислорода в тканях пораженного сегмента конечности в основной группе достигал значений здоровой конечности, чего нельзя сказать о группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, применение высокоинтенсивного лазерного излучения при остром гематогенном остеомиелите приводит к более быстрой

нормализации кислородного обмена в тканях пораженного сегмента конечностей.

Восстановление нарушенной микроциркуляции, ликвидация гипоксии в тканях пораженного сегмента конечности, способствуют лучшей репарации костной ткани [4], что подтверждалось результатами ультразвуковой остеометрии, рентгенографии и компьютерной денситометрии. При ультразвуковой остеометрии скорость прохождения ультразвуковой волны в кости у здоровых детей составляла 3561 ± 83 м/с, при остром гематогенном остеомиелите она была достоверно снижена — 2990 ± 64 м/с ($p < 0,05$). Клиническое улучшение после операции сопровождалось нормализацией показателей ультразвуковой остеометрии. Однако после лазерных операций достоверное увеличение скорости ультразвуковой волны отмечено с 25–30 суток, а после традиционных операций — только через 3 месяца. Окончательная нормализация показателей остеометрии в основной группе наступала к 6 месяцам, в то время как в группе сравнения даже через 9 месяцев отмечалось их снижение (рис. 5).

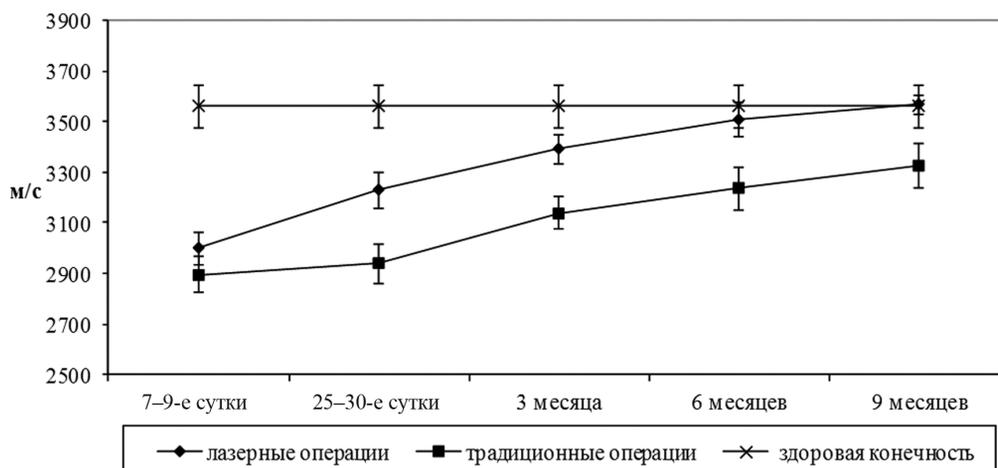


Рис. 5. Динамика восстановления скорости прохождения ультразвуковой волны при ОГО в зависимости от методов лечения по данным ультразвуковой остеометрии

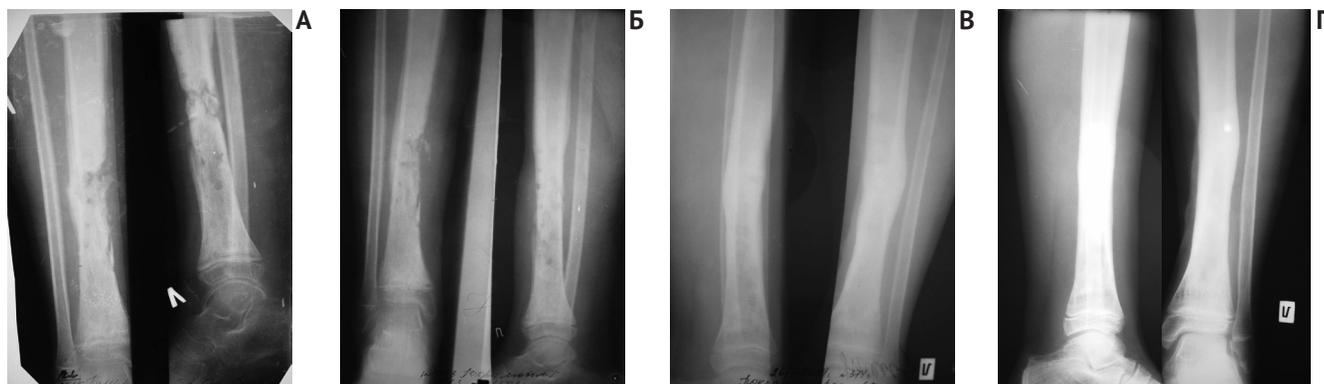


Рис. 6. Рентгенограмма больной П. 9 лет с острым гематогенным остеомиелитом:

А) 5 недель после МОР: определяются секвестры (до 1,5–1,7 см) и патологический перелом б/берцовой кости в средней трети. Мелкие очаги деструкции с участками периостальных наслоений. Б) 3 месяца после ЛОР: свежих очагов деструкции нет. Линия перелома не определяется. В) 6 месяцев после ЛОР: отмечается склероз и утолщение б/берцовой кости в области перелома, сужение костно-мозгового канала. Г) 18 месяцев после ЛОР: небольшая деформация и склерозирование кости в области бывшего перелома

Динамические рентгенологические исследования являются одним из объективных и доступных методов контроля за течением воспалительных процессов в кости, сроками костной репарации и восстановлением их анатомической структуры после различных видов оперативных вмешательств и лечебных мероприятий [4, 8]. После традиционных операций восстановление костной структуры происходило, как правило, не ранее чем через 10–14 месяцев, а после лазерной остеоперфорации наступало на 3–4 месяца быстрее (рис. 6) [17, 27]. Одним из важных критериев эффективности лечения острого гематогенного остеомиелита является снижение частоты осложнений [2, 3, 18]. В основной группе детей нами отмечено 10 осложнений (7,0%), большая часть из которых имела ятрогенную природу и отмечена нами в начале освоения метода. При соблюдении показаний и техники лазерного лечения эти осложнения не повторялись. После традиционных операций отмечено 15 осложнений (16,1%). Структура выявленных осложнений в анализируемых группах представлена в таблице 3.

В целом стойкая ремиссия в течение 5–9 лет после операций с использованием лазерных технологий отмечена у 137 детей (96,3%). В то время как после традиционных операций — у 84 детей

(91,4%). Переход в хроническую стадию заболевания в основной группе детей отмечался в 1,5 раза реже, чем в группе сравнения (табл. 4).

Морфологические исследования, проведенные у 15 пациентов основной группы и у 18 группы сравнения показали, что картина очага поражения в кости меняется в зависимости от метода лечения. Так, через две недели после традиционных операций (рис. 7 А) отмечалось преобладание в инфильтрате нейтрофильных гранулоцитов, единичных лимфоцитов, макрофагов и значительного количества разрушенных фагоцитов, что характерно для острого воспаления. В то время как после лазерной остеоперфорации (рис. 7 Г) морфологически отмечался переход экссудативной фазы воспаления кости в продуктивную фазу. У пациентов после традиционных операций, даже через 1 месяц сохранялась фаза активного воспалительного процесса (рис. 7 Б). После лазерной остеоперфорации в это время уже отмечается образование полноценной грануляционной ткани с тонкими сосудами капиллярного типа с плазмочитами и отсутствием нейтрофильной инфильтрации, что характеризует переход воспаления в продуктивную фазу (рис. 7 Д).

В отдаленные сроки (до 6 месяцев) после традиционных операций активность воспалительного процесса сохранялась, отмечалось разрастание

Таблица 3

Структура осложнений в сравниваемых группах

Группы	Нагноение ран	Дисбактериоз	Перифер. невриты	Хронизация	Всего
Основная ЛОР (n=142)	4 (2,8%)*	–	1 (1,4%)	5 (3,5%)*	10 (7,0%)*
Сравнения МОР (n=93)	5 (5,4%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	8 (8,6%)	15 (16,1%)

* – $p < 0,05$ (по χ^2 с поправкой по Йейтсу)

Таблица 4

Отдаленные результаты лечения ОГО в сравниваемых группах в зависимости от вида остеоперфораций

Группы	Стойкая ремиссия	Хронизация процесса	Летальность
Основная (ЛОП) (n=142)	137 (96,3%)	5 (3,5%)	Нет
Сравнения (МОП) (n=93)	84 (91,4%)	8 (8,6%)	Нет

фиброзной ткани без признаков остеогенеза, продолжалась деструкция костной ткани с некрозом остеоцитов, что характерно для хронического воспаления (рис. 7 В). Через 6 месяцев после лазерной остеоперфорации в препаратах обнаруживается формирование грубоволокнистой костной ткани, а в более поздние сроки формируется зрелая пластинчатая кость (рис. 7 Е). Проведенные гистологические исследования свидетельствуют о быстром регрессе и постепенном завершении воспалительного процесса в остеомиелитических костных очагах после лазерной остеоперфорации с восстановлением нормальной костной структуры. Эти данные совпадают с этапами клинического выздоровления и положительными рентгенологическими изменениями, которые наступали

раньше, чем после традиционных операций, что, по-видимому, связано с усилением репаративных процессов в костной ткани после воздействия лазерного излучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное лечение с использованием лазерной остеоперфорации является этиопатогенетическим методом лечения острого гематогенного остеомиелита, отвечающим современным требованиям. Оно способствует быстрой санации костномозгового канала и нормализации повышенного внутрикостного давления, улучшению микроциркуляции и тканевой перфузии, что положительно влияет на репаративные свойства тканей и подтверждается улучшением как ближайших, так и от-

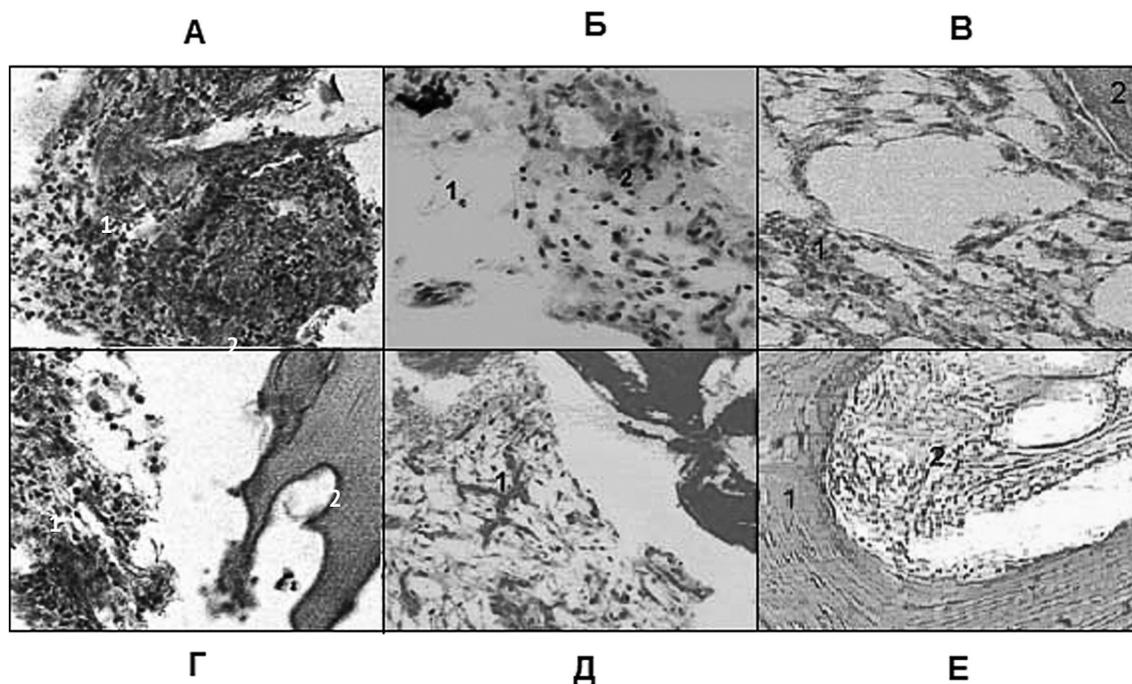


Рис. 7. Микрофотограммы костной ткани больных ОГО (увеличение $\times 75$):

- А) 2 недели после МОП: 1. инфильтрат из нейтрофилов и макрофагов; 2. тканевой детрит.
 Б) 1 месяц после МОП: 1. отек межклеточного вещества; 2. нейтрофильная инфильтрация.
 В) 6 месяцев после МОП: 1. инфильтрат из нейтрофилов, лимфоцитов; 2. Фрагменты кости с некрозом остеоцитов.
 Г) 2 недели после ЛОП: 1. инфильтрат из плазмациотов и макрофагов; 2. Предсуществующая костная балка с очагами лакунарного рассасывания.
 Д) 1 месяц после ЛОП. Полноценная грануляционная ткань.
 Е) 6 месяцев после ЛОП: 1. Сформированная пластинчатая кость; 2. межкостное пространство с тонкостенными сосудами

даленных результатов лечения острого гематогенного остеомиелита.

Предлагаемый метод лазерных остеоперфораций при соблюдении строгих показаний может быть использован как в качестве самостоятельного способа лечения (при интрамедуллярной фазе ОГО), так и в сочетании с традиционными операциями (при экстремедуллярной фазе ОГО).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абушкин И.А., Абушкина В.Г., Привалов В.А. Напряжение кислорода в тканях раны в процессе ее заживления // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 1. – С. 51–54.
2. Акжигитов Г.Н., Юдин Я.Б. Гематогенный остеомиелит. – М.: Медицина, 1998. – С. 285.
3. Галкин В.Н., Скобелев В.А., Разин М.П. Гематогенный остеомиелит у детей // Актуальные проблемы детской хирургии: сб. науч. тр. к 65-летию каф. дет. хирургии им. проф. Н.В. Захарова Саратовского гос. мед. ун-та. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2002. – С. 43–44.
4. Кочетков Ю.С. Биологические и хирургические аспекты стимуляции остеогенеза: автореф. дис... д-ра мед. наук. – Курган, 2002. – С. 47.
5. Крочек И.В. Ранняя диагностика, активная хирургическая тактика и иммунокоррекция у детей с острым гематогенным остеомиелитом: дис. канд. мед. наук. – Челябинск, 1997. – С. 165.
6. Крочек И.В., Абушкин И.А., Привалов В.А. Способ диагностики острого гематогенного остеомиелита // Патент на изобретение № 2124723 от 25.02.1997.
7. Крочек И.В., Привалов В.А., Лаппа А.В. Клиническая оценка результатов лазерной остеоперфорации при лечении острого и различных форм хронического остеомиелита // Пермский медицинский журнал. – 2004. – Т. 21, № 2. – С. 44–51.
8. Крочек И.В., Привалов В.А., Лаппа А.В., Никитин С.В. Клинико-морфологическая оценка результатов лазерной остеоперфорации при лечении хронического остеомиелита // Вестник хирургии. – 2004. – Т. 163, № 6. – С. 68–72.
9. Крочек И.В. Оптимизация методов лечения острого гематогенного и различных форм хронического остеомиелита с помощью высокоинтенсивного лазерного излучения: дис... докт. мед. наук. – Челябинск, 2006. – С. 328.
10. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина, 2005. – С. 254.
11. Лисиенко В.М., Ермолаев В.Л. Лазер в комплексном лечении трофических язв у больных с посттромботической болезнью // Laser and Health: The 1st International Congress, Limassol, Cyprus. – Limassol, 1997. – P. 68.
12. Лысов А.В. Патогенетическое обоснование и результаты применения щадящих методов лечения острого гематогенного остеомиелита у детей: дис... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 220 с.
13. Плужников М.С., Лопотко А.И., Рябова М.А. Лазерная хирургия в оториноларингологии / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000. – 31 с.
14. Привалов В.А., Светлаков А.Л., Кушаковский О.С., Эберт Л.Я., Гиниатулин Р.У., Яровой Н.Н. Экспериментальная модель гнойного остеомиелита // Патология физиология и экспериментальная терапия. – 2000, № 1. – С. 26–29.
15. Привалов В.А., Светлаков А.Л., Лаппа А.В., Козель А.И., Турбабин В.П. Способ хирургического лечения острого гематогенного остеомиелита // Патент на изобретение № 97117045 от 10.07.1997.
16. Привалов В.А., Крочек И.В., Лаппа А.В., Евневич М.В., Полтавский А.Н., Минаев В.П. Применение лазерной остеоперфорации в лечении острого и хронического остеомиелита. Медицинская технология. – Реестр медицинских технологий РФ. – Регистрационное удостоверение № ФС – 2007/181 от 14.08.2007. – С. 31.
17. Привалов В.А., Крочек И.В., Лаппа А.В. Лазерная остеоперфорация в лечении остеомиелита. – Челябинск: изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2010. – С. 272.
18. Привалов В.А., Крочек И.В., Лаппа А.В. Остеоперфорация диодным лазером в лечении острого и хронического остеомиелита // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра «Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии». – Иркутск, 2001. – Т. 1, № 3(17). – С. 115–121.
19. Привалов В.А., Крочек И.В., Абушкин И.А. и др. Ранняя диагностика и контроль эффективности лечения острого гематогенного остеомиелита у детей методом чрезкожной оксигенотрии / Первый Белорусский международный конгресс хирургов. сб. тр. – Витебск, 1996. – С. 82–84.
20. Светлаков А.Л., Привалов В.А., Лаппа А.В. и др. Применение высокоэнергетических лазеров в лечении экспериментального острого гематогенного остеомиелита // 3 Всероссийская научно-практическая конференция «Новые технологии в хирургии»: тез. докл. – Уфа, 1998. – С. 64.
21. Garavello I., Baranauskas V., da Cruz-Hofling M.A. The effect of low laser irradiation on angiogenesis in injured rat tibiae // Histol. Histopathol. – 2004. – Vol. 19, N 1. – P. 43–48.
22. Roy D.R. Osteomyelitis // Pediatr. Rev. – 1995. – Vol. 16, N 10. – P. 380–385.

23. *Kreisler M., Kohnen W., Marinello C. et al.* Antimicrobial efficacy of semiconductor laser irradiation implant surfaces // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2003. – Vol. 18, N 5. – P. 706–711.
24. *Kreisler M., Al Haj H., D Hoedt B.* Temperature changes induced by 809-nm GaAlAs laser at the implant-bone interface during simulated surface decontamination // *Clin. Oral. Implants Res.* – 2003. – Vol. 14, N 1. – P. 91–96.
25. *Privalov V. A., Svetlakov A. L., Kuchakovskiy O. S., Lappa A. V., Kazakov A. A., Kozel A. I.* Hyperthermal effect laser osteoperforation at treatment experimental acute purulent osteomyelitis // *Thermal Therapy, Laser Welding, and Tissue Interaction: Proceedings of SPIE*; S.G. Bown et al., Eds. 1999. – Vol. 3565. – P.72–79.
26. *Privalov V. A., Krochek I. V., Lappa A. V.* Diode laser osteoperforation and its application to osteomyelitis treatment // *Laser-Tissue Interactions, Therapeutic Applications, and Photodynamic Therapy: Proceedings of SPIE*; R. Birngruber; H. van den Bergh; Eds. 2001. – Vol. 4433. – P. 180–185.
27. *Privalov V. A., Abushkin I. A., Shumilin I. I., Lappa A. V.* Laser osteoperforation for treatment of inflammatory and destructive bone diseases // *Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interactions IV, Proceedings of SPIE-OSA Biomedical, SPIE.* – 2009. – Vol. 7373. – P. 73731T – 1–10.

LASER OSTEOPERFORATION FOR THE TREATMENT OF ACUTE OSTEOMYELITIS. 10 YEARS EXPERIENCE

Krochek I. V., Sergiyko S. V., Privalov V. A.

◆ **Resume.** The results of treatment of acute hematogenous osteomyelitis (CSO) were analyzed into two groups. For general group (142 children) was used laser osteoperforation with diode lasers with wave length of 0.8, 1.64, 1.9 microns. In the comparison group (93 children) was performed the mechanical osteoperforation by electric drill. The Laser osteoperforation was performed into both walls of the medullary chanal in the affected metaepiphysis and the adjacent part of the bone shaft with the formation of 8 to 20 holes. For ekstramedullar phase additionally was used small incisions for opening purulent streaks. The proposed method let to reduce frequency of complications for children with CSOs up 16.1% to 7.0%. The stable remission was observed for 96.3% of children after usage laser technology, after traditional surgery it was observed in 91.4%. The transition to the chronic phase of the disease in the general group was marked two times less than after traditional operations. The advantages of the method of Laser osteoperforation are fewer frequency of complications, faster recovery period, good tolerance and good functional results.

◆ **Key words:** acute hematogenous osteomyelitis; a infrared laser; osteoperforation; surgical treatment.

◆ Информация об авторах

Крочек Игорь Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии. ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: mpc74@list.ru.

Krochek Igor' Viktorovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of General Surgery. Sought Ural State Medical University. 64, Vorovskogo st., Cheljabinsk, 454092, Russia. E-mail: mpc74@list.ru.

Сергийко Сергей Владимирович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой общей хирургии. ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: mpc74@list.ru.

Sergiyko Sergei Vladimirovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Department of General Surgery. Sought Ural State Medical University. 64, Vorovskogo st., Cheljabinsk, 454092, Russia. E-mail: mpc74@list.ru.

Привалов Валерий Алексеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии. ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: mpc74@list.ru.

Privalov Valerij Alekseevich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of General Surgery. Sought Ural State Medical University. 64, Vorovskogo st., Cheljabinsk, 454092, Russia. E-mail: mpc74@list.ru.

© Н.А. Бархатова

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
Челябинск

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЛОКАЛЬНОЙ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Резюме. В статье приведены результаты сравнительного анализа особенностей клинических и лабораторных проявлений локальной и генерализованной форм инфекции мягких тканей у детей различного возраста. Выявлены наиболее значимые факторы риска развития генерализованной формы инфекции в детском возрасте. Также определены особенности клинических проявлений синдрома системного воспалительного ответа в зависимости от характера воспалительной реакции мягких тканей, сроков госпитализации и выполнения оперативного вмешательства. Кроме того, были выявлены наиболее характерные сочетания симптомов системного воспалительного ответа у детей в различных возрастных категориях. Это позволяет улучшить раннюю клиническую диагностику сепсиса у детей и сократить сроки начала адекватной терапии генерализованной формы инфекции.

Ключевые слова: хирургическая инфекция; сепсис; синдром системного воспалительного ответа.

Проблема диагностики и лечения сепсиса остается одной из наиболее актуальных и активно изучаемых проблем современной клинической медицины. В начале 90-х годов на Международной согласительной конференции в Чикаго была принята современная классификация и критерии диагностики различных форм сепсиса у взрослых пациентов [5, 8]. Это позволило по-новому взглянуть на проблему генерализованной инфекции, как причины и основы танатогенеза при многих видах патологии. Понимание сути патологических реакций, протекающих в организме человека при генерализованной инфекции, позволяет применить наиболее адекватную патогенетическую терапию, приводящую к наилучшему эффекту [1, 3, 4, 7, 9].

В детской практике терминология чикагской классификации применяется реже. В большей мере это связано с тем, что на данный момент в России не существует принятой единой классификации сепсиса у детей. В связи с этим отечественные клиницисты используют в своей работе критерии диагностики сепсиса, которые были приняты решением Международной согласительной конференции по дефиниции педиатрического сепсиса, состоявшейся в Сан-Антонио в 2002 году [5, 6].

Недостаточно активное внимание к вопросам диагностики и лечения сепсиса у детей отчасти связано с тем, что летальность при его тяжелых формах существенно ниже аналогичного показателя у взрослых. Так, в последние 5–7 лет, по данным ряда авторов, показатель смертности при тяжелом сепсисе составляет 19–40%, а при септическом шоке достигает 70%. В то же время показатель летальности у детей при тяжелом сепсисе составляет 7–16%, а при септическом шоке варьирует в зависимости от возраста ребенка от 18–36% у детей старше одного года, до 72–80% у новорожденных [2, 6, 8].

Анализ опубликованных результатов отечественных и зарубежных исследований свидетельствует о том, что в данный момент наиболее тщательно изучены особенности клинического течения сепсиса у детей периода новорожденности, особенно при наличии внутриутробной инфекции и множественных пороков развития в сочетании с иммунодефицитом. В то же время вопросам диагностики генерализованной формы инфекции у детей старшего возраста, к сожалению, уделяется меньшее внимание [2, 6, 7].

Высокая частота встречаемости гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в детской практике и сохраняющаяся в последнее десятилетие тенденция к неуклонному росту доли данной патологии в структуре заболеваемости делает актуальным изучение вопросов, касающихся диагностики и лечения сепсиса у детей.

Целью исследования являлось определение частоты встречаемости и особенностей клинико-лабораторных проявлений локальной и генерализованной форм хирургической инфекции мягких тканей и костно-суставной системы у детей старше 1 года.

УДК: 616.94-053.2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов лечения 167 детей в возрасте старше одного года с гнойно-некротическими инфекциями мягких тканей и костно-суставной системы, которые получали лечение в условиях отделений интенсивной терапии и реанимации и гнойной хирургии МБУЗ ГКБ№ 1 в течение 2010–2012 года.

Проведенное исследование имело сплошной проспективный характер. В исследование были включены все дети старше 1 года с признаками хирургической инфекции кожи, подкожной клетчатки, сухожилий, мышц, костей и суставов. Основным критерием исключения было наличие синдрома системного воспалительного ответа в отсутствие клинических или лабораторных признаков инфекционного процесса.

В ходе сравнительного анализа все вошедшие в исследование дети были разделены по возрасту на 4 клинически и физиологически значимые возрастные категории: 1) 1–2 года (первая); 2) 2–5 лет (вторая); 3) 6–12 лет (третья); 4) 13–17 лет (четвертая).

Кроме того, в каждой из возрастных категорий были выделены по две группы больных: основная и группа сравнения. В основную группу вошли пациенты, имеющие клинику генерализованной формы инфекции, а в группу сравнения были включены пациенты с локальной формой инфекции.

Для диагностики формы инфекции использовали критерии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и сепсиса, принятые на Международной согласительной конференции по дефиниции педиатрического сепсиса, проходившей в Сан-Антонио в 2002 году.

Наличие двух и более признаков синдрома системного воспалительного ответа мы относили к проявлениям генерализованной формы инфекции (ССВР₂₋₄), а при наличии одного из симптомов или при их отсутствии устанавливали локальную форму инфекции (СВР₀₋₁). При формулировке клинического и заключительного диагнозов использовали терминологию, принятую в МКБ-10.

Статистическую обработку полученных в ходе исследований данных производили путем расчета критериев Крускала–Уоллиса и χ^2 с поправкой Йейтса. При этом уровень значимости был принят менее 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном сравнении основных показателей в группах с локальной (ЛФИ) и генерализованной (ГФИ) формой инфекции в каждой из 4 возрастных категорий были получены следующие данные. У пациентов первой (1–2 года) и третьей (6–12 лет) возрастных категорий при локальной и генерализованной формах инфекции доля мальчиков и девочек была достоверно близка ($p > 0,05$). При этом во всех парах сравниваемых групп преобладали мальчики, и их доля составила в группах первой возрастной категории 73,7% и 75%, а в группах третьей возрастной категории — 55% и 61,5% ($p > 0,05$). В группах второй (2–5 лет) возрастной категории также преобладали дети мужского пола, но при этом доля мальчиков (52,4% и 75%) и девочек (47,6% и 25%) имела достоверную разницу при локальной и генерализованной формах инфекции ($p < 0,05$). Среди пациентов четвертой (13–17 лет) возрастной категории доля девушек (81,2% и 33,3%) и юношей (18,8% и 66,7%) имела достоверное отличие в зависимости от формы инфекции ($p < 0,05$). При этом в группе с локальной формой инфекции преобладали девушки (81,2%), а в группе с генерализованной инфекцией преобладали юноши (66,7%) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что средний возраст детей в группах с локальной и генерализованной инфекцией не имел достоверной разницы в каждой из выделенных возрастных категорий ($p > 0,05$). В то же время генерализованная форма инфекции в 1,6–3 раза чаще отмечалась у детей мужского пола вне зависимости от их возраста.

Средние сроки госпитализации в стационар от начала заболевания у детей в первой (3,5–4,4 сут.), второй (5,2–6,6 сут.) и третьей (6,6–7,1 сут.) возраст-

Таблица 1

Основные сравнительные показатели групп детей различных возрастных категорий с хирургическими инфекциями мягких тканей

Показатель	1 категория 1–2 года (n=23)		2 категория 2–5 лет (n=54)		3 категория 6–12 лет (n=62)		4 категория 13–17 лет (n=28)	
	ЛФИ (n=19)	ГФИ (n=4)	ЛФИ (n=42)	ГФИ (n=12)	ЛФИ (n=49)	ГФИ (n=13)	ЛФИ (n=16)	ГФИ (n=12)
Мальчики (%)	73,7	75	52,4	75*	55	61,5	18,8	66,7*
Девочки (%)	26,3	25	47,6	25*	45	38,5	81,2	33,3*
Средний возраст (лет)	1,5±0,1	1,7±0,3	3,3±0,2	3,0±0,5	9,3±0,3	8,8±0,5	14,5±0,2	14,5±0,7
Сроки госпитализации (сут)	4,4±0,6	3,5±0,8	5,2±0,4	6,6±0,9	6,6±0,4	7,1±0,4	4,4±0,6	11,0*±1,4

ЛФИ – локальная форма инфекции; ГФИ – генерализованная форма инфекции; * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателей в группах

Таблица 2

Особенности характера и типа гнойно-некротических заболеваний мягких тканей у детей при различных формах инфекции

Характер и тип воспалительной реакции тканей	Доля больных с различными видами инфекции (%)							
	1 категория 1–2 года		2 категория 2–5 лет		3 категория 6–12 лет		4 категория 13–17 лет	
	ЛФИ (n=19)	ГФИ (n=4)	ЛФИ (n=42)	ГФИ (n=12)	ЛФИ (n=49)	ГФИ (n=13)	ЛФИ (n=16)	ГФИ (n=12)
Гнойное воспаление	100	100	95,2	100*	91,8	100*	93,8	83,3*
отграниченное	94,7	50*	71,4	58,3*	71,4	53,8*	75	25*
неотграниченное	5,3	50*	23,8	41,7*	20,4	46,1*	18,8	58,3*
Гнойно-некротическое воспаление	–	–	4,8	–	8,2	–	6,2	16,6*
отграниченное	–	–	4,8	–	8,2	–	6,2	8,3
неотграниченное	–	–	–	–	–	–	–	8,3

ЛФИ – локальная форма инфекции; ГФИ – генерализованная форма инфекции; * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателей в группах

ных категориях при локальной и генерализованной инфекции не имели достоверной разницы ($p > 0,05$). В отличие от этого у пациентов четвертой возрастной категории имела место четкая взаимосвязь между сроками госпитализации и развитием формы инфекции. Так, сроки госпитализации при локальной инфекции составили $4,4 \pm 0,6$ суток, и они были достоверно ниже сроков госпитализации при генерализованной форме инфекции, которые составили $11 \pm 1,4$ суток ($p < 0,05$).

При сравнении средние сроки выполнения оперативного вмешательства во всех возрастных категориях при генерализованной инфекции ($4,7 \pm 0,6$ ч) были в 1,3–4 раза больше, чем при локальной форме инфекции ($2,8 \pm 0,2$) ($p < 0,05$).

При анализе патоморфологического характера гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у детей с локальной и генерализованной формами инфекции были получены следующие данные (табл. 2).

Анализ полученных данных показал, что во всех возрастных категориях вне зависимости от формы инфекции в 83,3–100% случаев отмечали гнойный характер воспалительных изменений тканей.

Для локальной формы инфекции во всех возрастных группах в 71,4–94,7% случаев отмечали отграниченные гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (абсцесс, фурункул, гнойная рана, лимфаденит и т.д.), а в 5,3–23,8% случаев имели место гнойные флегмоны различной этиологии (первичные, вторичные околограневые, остеомиелитические, аденофлегмоны и т.д.) ($p < 0,05$). В то же время у детей с клиникой генерализованной формы инфекции в 41,7–58,3% случаев гнойный процесс имел флегмонозный характер, а отграниченные гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей были в 25–58,3% случаев ($p < 0,05$).

Гнойно-некротический характер воспалительных изменений мягких тканей имел место только у детей старше 2-летнего возраста. При этом в воз-

расте 2–12 лет отграниченные некрозы (карбункул, некротический лимфаденит, некротическая рана и т.д.) были диагностированы у 4,8–8,2% детей с локальной формой инфекции. А у подростков 12–17 лет при локальной форме инфекции в 6,2% случаев наблюдали отграниченные некрозы мягких тканей, а при генерализованной инфекции у 16,6% больных отмечали не только отграниченные гнойно-некротические процессы (8,3%), но и гнилостно-некротические флегмоны (8,3%) мягких тканей ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей старше 1 года и младше 12 летнего возраста флегмоны мягких тканей в 1,8–2,2 раза чаще сопровождаются клиникой генерализованной формы инфекции, при этом отграниченные гнойные заболевания мягких тканей и очаговые некрозы в 1,3 раза чаще сопровождается клиника локальной формы инфекции. У детей 1–2 лет отграниченные гнойные процессы в 1,9 раз чаще сопровождается клиника локальной инфекции, а при флегмонах мягких тканей в 9,4 раз чаще наблюдается клиника генерализованной инфекции. При этом у пациентов старше 12-летнего возраста при локальной инфекции в 3 раза чаще диагностируют отграниченные гнойные процессы, а генерализованная форма инфекции в 2,7–3,1 раза чаще сопровождается гнойными флегмонами или гнойно-некротическими процессами в мягких тканях.

Анализ частоты встречаемости генерализованной формы инфекции у детей в различных возрастных категориях показал, что она была диагностирована у 43% больных старше 12 лет, что было в 1,9–2,5 раз чаще, чем у пациентов в возрасте от 1 года до 12 лет, где данный показатель соответствовал 7,4–22,2% случаев ($p < 0,05$).

При детальном анализе клинических проявлений системной воспалительной реакции было отмечено, что у детей 1–2 лет преобладала гипертермия (75%),

Таблица 3

Частота встречаемости и тяжесть синдрома системной воспалительной реакции у детей с хирургической инфекцией мягких тканей

Симптомы синдрома СВР	Частота встречаемости синдрома СВР			
	1 категория 1–2 года (n=4)	2 категория 2–5 лет (n=12)	3 категория 6–12 лет (n=13)	4 категория 13–17 лет (n=12)
Синдром СВР ₂	75 %	83,3 %	76,9 %	33,3 %*
Синдром СВР ₃	25 %	16,7 %	23,1 %	25 %
Синдром СВР ₄	–	–	–	41,7 %*

* – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателей в группе; СВР₂ – синдром системной воспалительной реакции легкой степени; СВР₃ – синдром системной воспалительной реакции средней степени; СВР₄ – синдром системной воспалительной реакции тяжелой степени

тахикардия (50%) и увеличение доли палочкоядерных нейтрофилов (50%), а в 25% случаев наблюдали лейкопению и тахипноэ. Для детей в возрасте 2–12 лет в 84,6–100% случаев было характерно тахипноэ, в 41,7–61,5% случаев отмечали гипертермию и палочкоядерный сдвиг, при этом лейкоцитоз диагностировали у 16,7–30,8% пациентов этих возрастных категорий. У подростков старше 12 лет среди симптомов системного воспалительного ответа чаще всего регистрировали тахипноэ (91,7%), гипертермию (66,7%), тахикардию (58,3%), лейкоцитоз (58,3%), увеличение доли палочкоядерных нейтрофилов (50%) и сочетание этих симптомов.

При анализе частоты встречаемости различной степени тяжести системной воспалительной реакции были получены следующие данные (табл. 3).

Анализ полученных данных позволяет отметить, что у 75–83,3% детей в возрасте младше 12 лет отмечали синдром системной воспалительной реакции легкой степени тяжести ($p < 0,05$). В то же время у подростков старше 12 лет наиболее часто, в 41,7% случаев, отмечали синдром системного воспалительного ответа тяжелой степени тяжести, а в 33,3% случаев регистрировали легкую степень тяжести синдрома системной воспалительной реакции ($p < 0,05$).

Среди всех детей с генерализованной формой инфекции мягких тканей в 1 случае наступил летальный исход на фоне аррозивного кровотечения из сонной артерии при гнойно-некротической флегмоне шеи и медиастините. По этой причине показатель летальности при хирургической инфекции у детей составил 2,4%. Среди больных с локальной формой инфекцией летальных случаев не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей и костно-суставной системы у детей в 24,6% случаев отмечали клинику генерализованной формы инфекции, а в 75,4% случаев инфекция носила локальный характер. Проведенный сравнительный анализ у детей в различных возрастных категориях позволил определить ряд факторов риска разви-

тия генерализованной инфекции: 1) мужской пол; 2) возраст старше 12 лет; 3) сроки госпитализации и оперативного лечения более 5 суток; 4) флегмонозный характер воспалительной реакции тканей.

Отличительной особенностью синдрома системной воспалительной реакции в детском возрасте является высокая частота встречаемости сочетания тахипноэ, гипертермии и палочкоядерного нейтрофилеза. Тахикардия в большей степени присуща детям младше 2 лет и старше 12-летнего возраста. При этом у детей 2–6 лет чаще регистрируется лейкопения, а для пациентов 6–12 лет характерен лейкоцитоз. У детей младше 12 лет, как правило, регистрируют синдром системного воспалительного ответа легкой степени тяжести, а у подростков старше 12 лет чаще имеет место синдром системного воспалительного ответа средней или тяжелой степени тяжести. Такая особенность системного ответа может быть связана с более ранним началом адекватной терапии у детей младше 12-летнего возраста и более поздними сроками госпитализации и хирургической санации очага у подростков старше 12-летнего возраста. Эти возрастные особенности течения хирургической инфекции необходимо учитывать при диагностике и определении тактики лечения в каждой возрастной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции – СПб.: Питер, 2003. – С. 853.
2. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей – М.: Мокеев, 2001. – С. 368
3. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии – СПб.: Диалект, 2006. – С. 304.
4. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 169.
5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика – М.: Литтерра, 2006. – С. 176.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. –

М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – С. 352.

7. *Bochud P.Y., Calandra Th.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment // *BMJ* 2003. – Vol. 326, N 7383. – P. 155–163.
8. *Bone R., Godzin C., Balk R.* Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of disease process // *Chest.* – 1997. – Vol. 112. – P. 235–243.
9. *Van der Poll T. Van Deventer S.J.H.* Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in pathogenesis of sepsis // *Inf. Dis. Clinics of North America.* – 1999. – Vol. 13, N 2. – P. 413–426.

SPECIALS CLINICAL SYMPTOMS THE LOCAL AND GENERAL FORMS OF SURGICAL INFECTION OF SOFT TISSUES ON THE CHILDREN'S AGE

Barhatova N.A.

◆ **Resume.** In article include results of analyses specials clinical and laboratories manifestations the local and general forms of infection on the soft tissues at the children in different age. Were revealed the most significant factors of risk development general form of infection in the children's age. Also were determined clinical specials of systemic inflammatory response syndrome in dependent of the character inflammatory reaction of soft tissues, time of hospitalization and time of surgical intervention. Were revealed the most typical combinations symptoms of systemic inflammatory response syndrome on the child in different age. It's allow improve early clinical diagnostic of sepsis on the child and shorten time of start equivalent therapy of general forms of infection.

◆ **Key words:** surgical infection; sepsis; systemic inflammatory response syndrome.

◆ Информация об авторе

Бархатова Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии. ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: mpc74@list.ru.

Barhatova Natalia Anatolievna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of General Surgery. Sought Ural State Medical University. 64, Vorovskogo st., Cheljabinsk, 454092, Russia. E-mail: mpc74@list.ru.

© Г.К. Палий, А.А. Назарчук,
Д.В. Палий, С.А. Назарчук,
О.О. Гончар, Б.Н. Береза,
Ю.В. Кордон, Н.В. Задерей,
Ю.Ю. Трофименко

Винницкий национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Резюме. В данной работе приведены результаты изучения чувствительности клинических штаммов эшерий (*E. coli* n 110) к антибиотикам и антисептическим лекарственным препаратам декасану, мирамистину, хлоргексидину. Эшерихии были выделены из организма больных детей. По данным результатов исследования установлена высокая чувствительность *E. coli* к защищенным пенициллинам (амоксциллина/клавуланат, пиперациллина/тазобактам); цефалоспорином (цефтриаксон, цефепим); меропенемому; фторхинолонам (гатифлоксацин, левофлоксацин). Эшерихии были малочувствительными к амоксициллину/сульбактаму, стрептомицину, канамицину, цефазолину, цефамандолу, цефуроксиму. Доказана высокая противомикробная активность декасана, мирамистина в отношении клинических штаммов *E. coli*, с преимуществом декасана ($p < 0,001$).

Ключевые слова: антибиотики; антисептики; больные дети; декасан; мирамистин; хлоргексидин; эшерихии.

УДК: 576.851.48-053.2:615.281

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ЭШЕРИХИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ, К АНТИБИОТИКАМ, АНТИСЕПТИКАМ

ВВЕДЕНИЕ

Нозокомиальные инфекции являются одной из острейших проблем для отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требующих респираторной поддержки, проведения инвазивных процедур (катетеризация вен, мочевого пузыря, интубация трахеи, установка дренажей) [2, 7, 9]. Наиболее широкое распространение нозокомиальная инфекция обрела в ОРИТ (42,8%). Несмотря на противоэпидемические мероприятия, частота возникновения осложнений, стоимость терапии больных с госпитальной инфекцией продолжают возрастать. Летальность при данной инфекции может достигать 70% [10].

По данным научной литературы, в 21,4% случаев *E. coli* является причиной госпитальной инфекции. В таких условиях антибактериальная терапия является одним из важнейших компонентов лечения нозокомиальных воспалительных заболеваний у тяжелобольных детей. Эксперты пришли к выводу, что ключевое значение для успеха терапии имеет рациональность ее выбора. Проведение рациональной антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций невозможно без современных знаний об их этиологической структуре и антибиотикорезистентности возбудителей. Известно, что от правильного выбора методов объективного обследования и адекватного лечения зависит здоровье ребенка. Поэтому актуальным представляется изучение свойств и чувствительности к антибактериальным препаратам госпитальных изолятов *E. coli*, циркулирующих в ОРИТ [1, 3, 8].

Назначение антибиотиков на начальном этапе лечения нередко проводят эмпирически, основываясь на спектре действия фармакологических свойств препарата. При выборе целесообразно учитывать особенности механизма резистентности возбудителей, объективные условия в стационаре [1, 3, 7].

Возбудители оппортунистических и внутрибольничных инфекций обладают высоким адаптационным потенциалом, поэтому происходит быстрое формирование резистентности к противомикробным препаратам (антибиотики, антисептические лекарственные средства, дезинфектанты). Темпы формирования резистентности пропорциональны масштабам и длительности применения противомикробных лекарственных средств. Значительную опасность представляет распространение полиантибиотикорезистентных штаммов *E. coli*, их циркуляция. В связи с этим рациональный выбор, оптимизацию стратегии применения противомикробных препаратов проводят на основании регионального профиля антибиоткочувствительности эшерихий [9].

ЦЕЛЬ

Клинико-микробиологическое исследование чувствительности штаммов *E. coli*, циркулирующих в ОРИТ, к антибиотикам, антисептикам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе приведены результаты обследования 110 больных детей, находившихся на лечении в отделениях анестезиологии и реанимации Винницкой областной детской клинической больницы; анестезио-

логии с палатами интенсивной терапии для детей Винницкой городской больницы. Среди пациентов исследуемой группы были дети разных возрастных категорий (новорожденные — 16,3%; дети до одного года — 19,1%; 1–3 лет — 20,9%; 3–7 лет 17,3%; 7–18 лет — 26,4%). Наиболее часто госпитальные возбудители определялись на коже и мягких тканях (26,4%), слизистых дыхательных путей (23,6%), мочевыводящих путей (9,1%), брюшины (15,5%), при нейроинфекции (2,7%) и др. (22,7%). Микробиологическое исследование проводили в бактериологической лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова. У пациентов собирали (не ранее 48 часов после госпитализации) отделяемое раневых поверхностей, отделяемое дренажей абдоминальной полости, трахеобронхиальный аспират, кровь, мочу, ликвор при наличии признаков инфекции. Из клинического биоматериала больных ОРИТ за период 2010–2012 гг. выделили 110 штаммов *E. coli*.

Бактериологическое исследование биоматериала проводили классическим методом с последующей идентификацией, выделенных микроорганизмов (тинкториальные, морфологические, культуральные, биохимические признаки), используя тест-системы Entero-test 16 производства фирмы «Lachema», Чехия. Чувствительность изолированных штаммов *E. coli* к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом согласно рекомендациям национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS).

Нами были использованы стандартные диски с амоксициллина/клавуланатом, ампициллина/сульбактамом, пиперациллина/тазобактамом, цефазолином, цефаклором, цефамандолом, цефотаксимом, цефуроксимом, цефтазидимом, цефтриаксоном, цефепимом, норфлоксацином, офлоксацином, ципрофлоксацином, моксифлоксацином, ломефлоксацином, левофлоксацином, гатифлоксацином, меропенемом, стрептомицином, канамицином, тобрамицином, гентамицином, амикацином [4, 6]. Чувствительность к антисептическим препаратам декасану, хлоргексидину биглюконату, мирамистину определяли, используя метод последовательных серийных разведений в жидкой питательной среде. Некоторые лекарственные антисептические препараты для исследования — декасан, мирамистин, хлоргексидина биглюконат (содержащие декаметоксин, хлоргексидин, мирамистин [5]) — закупали в аптеках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доказано, что клинические штаммы *E. coli* обладали типичными морфологическими, тинкто-

риальными, культуральными, биохимическими свойствами; различной чувствительностью к антимикробным препаратам. Установлено, что штаммы эшерихий обладали устойчивостью к антибиотикам широкого спектра действия. Поэтому, антибиотики для лечения пациентов с нозокомиальной инфекцией, вызванной эшерихиями, целесообразно назначать после определения чувствительности штаммов *E. coli* к антимикробным препаратам.

До настоящего времени бета-лактамы антибиотиков остаются наиболее востребованными в педиатрической практике. Еще одним подтверждением такой целесообразности служат наши исследования по определению к ним чувствительности *E. coli* (рис. 1).

Лечение тяжело больных детей в ОРИТ проводили с использованием синтетических аминопенициллинов, комбинированных с калия клавуланатом, сульбактамом; уреидопенициллинов с тазобактамом. Так, по данным нашего исследования, клинические штаммы *E. coli* обладали высокой чувствительностью к амоксициллину/клавуланату (89,1%). Около 5,45% штаммов *E. coli* проявляли умеренную чувствительность к данному антибиотику.

Уровень чувствительности *E. coli* к пиперациллину/тазобактаму, обладающему способностью блокировать активность транспептидаз, нарушать синтез пептидогликана, вызывать лизис бактерий, достигал 85,45%. Интересно отметить разную активность антибактериальных препаратов группы пенициллинов. Об этом свидетельствует значительный уровень резистентности *E. coli* к ампициллину/сульбактаму (26,36%). Высокочувствительных штаммов *E. coli* к ампициллину, комбинированного с сульбактамом, было всего 32,73%. Полученные результаты указывают, что назначение больным данного препарата для лечения госпитальных заболеваний, вызванных *E. coli*, может быть малоэффективным. Сравнительный анализ антибиотикограмм выявил высокий уровень устойчивости у изолятов *E. coli* в отделениях реанимации к цефазолину (49,09%), цефаклору (22,73%), цефамандолу (34,55%), цефуроксиму (8,18%) (рис. 1).

Высокую антибиотикочувствительность клинические штаммы *E. coli* имели к цефалоспорином III поколения. Так, к цефтриаксону определили 94,22% чувствительных штаммов *E. coli*. Цефтазидим был активен в отношении 75% штаммов *E. coli*. Количество резистентных штаммов *E. coli* к цефтриаксону и цефтазидиму колебалась в пределах 2,73–3,64%. Максимально высокую чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам в отношении госпитальных изолятов *E. coli* установили

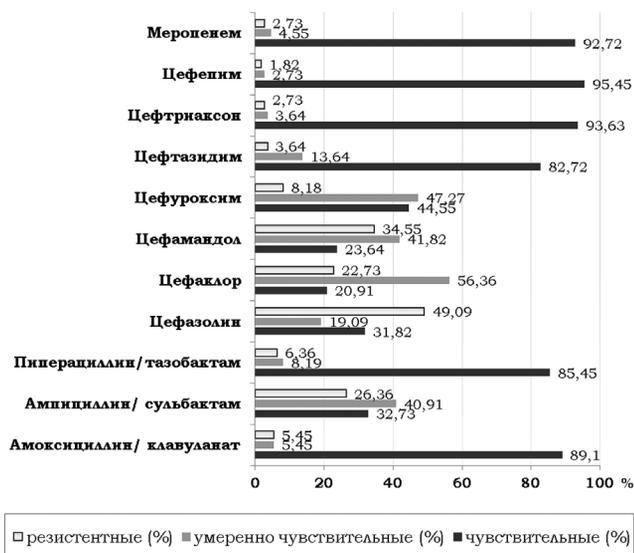


Рис. 1. Профиль чувствительности клинических штаммов эшерихий, выделенных с организма больных детей, к пенициллину, цефалоспориному, меропенему

у цефепима (95,45%). Высокий уровень чувствительности также установили к меропенему. Чувствительность к меропенему выявили в 92,72% случаев, что позволяет ожидать достаточную эффективность меропенема у пациентов, от которых выделена *E. coli*.

Низкую активность выявили у аминогликозидных антибиотиков к *E. coli*. Так, устойчивость у *E. coli* встречали у 22,73% к канамицину и у 93% к стрептомицину. Чувствительность стрептомицина не достигала 7,3%; канамицина — всего 57,27%. Однако 81,82% штаммов *E. coli* были чувствительны к гентамицину. К тобрамицину определили 79,09%

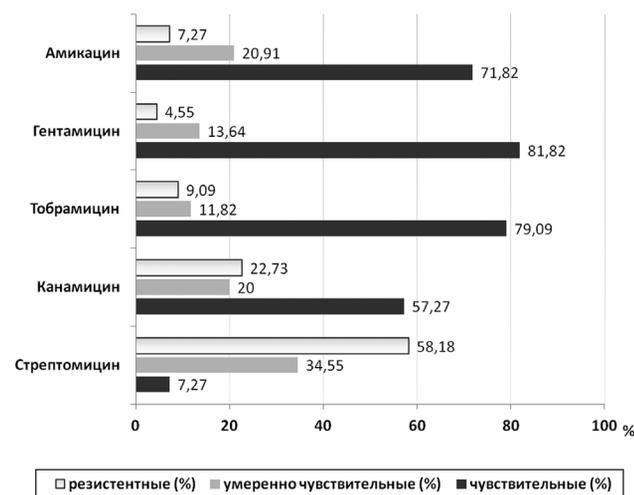


Рис. 2. Чувствительность клинических штаммов *E. coli*, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам группы аминогликозидов

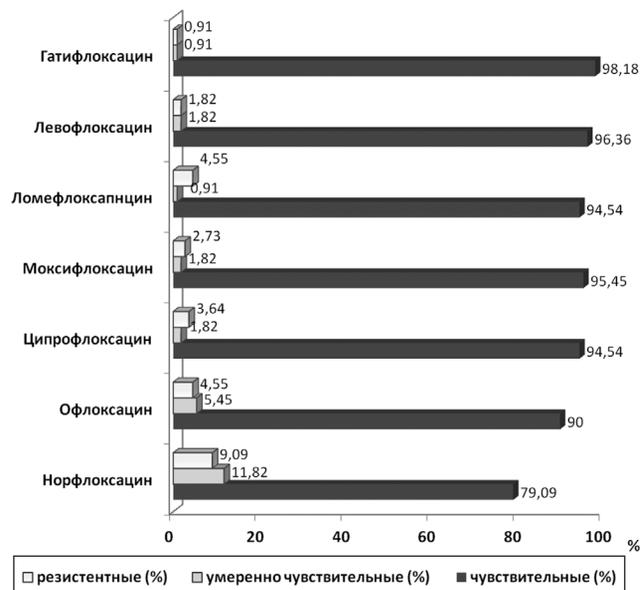


Рис. 3. Чувствительность клинических штаммов *E. coli*, выделенных из организма больных детей, к фторхинолонам

чувствительных штаммов эшерихий. Амикацин уступал по антимикробной активности гентамицину, поскольку чувствительными к этому препарату оказались 71,82% штаммов эшерихий (рис. 2).

Выделенные штаммы *E. coli* были высокочувствительными к фторхинолонам: гатифлоксацину (98,18%), левифлоксацину (96,36%), ломефлоксацину (94,54%), моксифлоксацину (95,45%), ципрофлоксацину (94,54%). Умеренночувствительных штаммов *E. coli* к норфлоксацину определили около 11,82%. По активности в отношении *E. coli* лучшими по-прежнему являются гатифлоксацин и левифлоксацин. Резистентность *E. coli* к норфлоксацину установили у 9,09% случаев (рис. 3).

На пути преодоления полирезистентности к антибиотикам у штаммов *E. coli* важную роль отводят антисептическим лекарственным препаратам, поэтому определяли антибактериальное действие декасана, мирамистина, хлоргексидина биглюконата (табл. 1).

Таблица 1

Противомикробная активность декасана, мирамистина, хлоргексидина биглюконата в отношении штаммов *E. coli*, выделенных из организма больных детей

Антисептические лекарственные препараты	МБцК*, мкг/мл (M±m)	p**
Декасан	5,99±0,37	—
Мирамистин	15,67±0,93	<0,001
Хлоргексидина биглюконат	21,49±1,57	<0,001

* — минимальная бактерицидная концентрация; ** — в сравнении с декасаном

По данным исследования, установлена высокая чувствительность выделенных в ОРИТ изолятов *E. coli* к декасану. Минимальные бактерицидные концентрации антисептика не превышали $5,99 \pm 0,37$ мкг/мл. Преимущество антисептической активности декасана в отношении *E. coli* выявили в сравнении с препаратами мирамистин и хлоргексидином биглюконатом. Бактерицидное действие мирамистина и хлоргексидина на *E. coli* было ниже декасана в 3 и 3,5 раза соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом амоксициллина/клавуланат, пиперациллина/тазобактам, цефтриаксон, цефепим, меропенем, декасан, мирамистин обладают высокой эффективностью в отношении штаммов эшерихий, выделенных у больных отделения реанимации и интенсивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Анализ противомикробной активности фторхинолонов свидетельствует о высокой чувствительности штаммов *E. coli* к гатифлоксацину (98,18%) и левофлоксацину (96,36%).
2. Доказана низкая эффективность ампициллина/сульбактама, стрептомицина, канамицина, цефазолина, цефамандола, цефуроксима в отношении клинических штаммов эшерихий, что значительно ограничивает их применение у пациентов с нозокомиальной инфекцией.
3. Установлено статистически достоверное высокое противомикробное действие антисептических лекарственных препаратов декасана, мирамистина, на клинические штаммы *E. coli*, поэтому целесообразно их применение в ОРИТ для профилактики и лечения нозокомиальной инфекции ($p < 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Мелько А.И. Сравнительная активность *in vitro* цефепима и других антибиотиков в отношении клинических штаммов грамотрицательных бактерий // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48. – № 7. – С. 12–15.
2. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // Клин. микробиология и антимикроб. терапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С.16–28.
3. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Антибактериальные препараты в клинической практике. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 232 с.
4. Лабинская А.С., Волина Е.Г. Руководство по медицинской микробиологии. – М.: БИНОМ, 2008. – 280 с.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е издание, переработанное, испр. и доп. – М.: Новая волна, 2007. – 1206 с.
6. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Том IV. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / под ред. В. В Меньшикова. – М.: Агат-Мед., 2003. – 816 с.
7. Понур Б.А., Шиков Ю.Н., Кармелюк Л.О. Анализ антибиотикочувствительности штаммов бактерий, выделенных у больных с гнойно-воспалительными процессами // Украинский химиотерапевтический журнал – 2001. – № 1. – С. 39–42.
8. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т. 50, № 1. – С. 3–10.
9. Фрич Н.И. Анализ чувствительности к антибиотикам клинических штаммов микроорганизмов, выделенных в хирургических и урологических стационарах г. Ивано-Франковска // Annals of Mechnikov Institute. – 2011. – N 2. – URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.
10. Diouf E., Beye M.D., Diop N.M., Kane O., Ka S.B. Nosocomial infections: definition, frequency and risk factors // Dakar Med. – 2007. – N 52(2). – P. 69–76.

THE ANALYSIS OF SENSITIVITY OF ESCHERICHIA CLINICAL STRAINS, ISOLATED FROM ILL CHILDREN TO ANTIBIOTICS, ANTISEPTICS

Paliy G.K., Nazarchuk O.A., Paliy D.V., Nazarchuk S.A., Gonchar O.O., Bereza B.N., Kordon Yu.V., Zaderay N.V., Trofimenko Yu.Yu.

◆ **Resume.** In the research the results of the study of sensitivity of Escherichia clinical strains (*E. coli* n 110) to antibiotics, antiseptics are presented. The Escherichia were isolated from ill children. According to the data of the research, we found high sensitivity of *E. coli* to combined penicillin antibiotics (amoxicillin/clavulanate, piperacyllin/tazobactam), cephalosporines (ceftriaxone, cefepime); meropenem; fluoroquilones (gatifloxacin, levofloxacin). The Escherichia had low sensitivity to amoxicillin/sulbactam, streptomycin, kanamycin, cefazolin, cefamandol, cefuroxime. High antimicrobial activity of decasan, miramistin with superiority of decasan according to *E. coli*, was proven.

◆ **Key words:** antibiotics; antiseptics; ill children; decasan; miramistin; chlorhexidine; Escherichia.

◆ Информация об авторах

Палий Гордей Кондратьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56. E-mail: g_paliy@ukr.net.

Назарчук Александр Адамович — канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56. E-mail: nazarchukoa@gmail.com.

Палий Дмитрий Владимирович — аспирант, кафедра инфекционных болезней. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56. E-mail: dpaliy@mail.ru.

Назарчук Сергей Адамович — хирург-онколог, отделение брюшной хирургии № 2. 29000, Украина, Хмельницкий, ул. Пилотская, д. 1. E-mail: vumnyi@mail.ru.

Гончар Оксана Олеговна — ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56.

Берега Богдан Николаевич — ассистент кафедры хирургии факультета последипломного образования. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56.

Кордон Юлия Владимировна — канд. мед. наук, доцент. Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56. E-mail: ykordon@mail.ru.

Задерей Наталия Васильевна — врач. Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56.

Трофименко Юлия Юрьевна — врач-анестезиолог. Отделение анестезиологии и реанимации. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56. E-mail: april1104@mail.ru.

Paliy Gordiy Kondratyevich — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head, Department of Microbiology, Virology and Immunology. Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University. 56, Pirogov St., Vinnitsya, 21018, Ukraine. E-mail: g_paliy@ukr.net.

Nazarchuk Oleksandr Adamovych — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology. Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University. 56, Pirogov St., Vinnitsya, 21018, Ukraine. E-mail: nazarchukoa@gmail.com.

Paliy Dmitri Vladimirovich — postgraduate student. Department of Infectious Medicine. Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University. 56, Pirogov St., Vinnitsya, 21018, Ukraine. E-mail: dpaliy@mail.ru.

Nazarchuk Sergey Adamovych — surgeon-oncologist, Department of Abdominal Surgery. Khmelnytskyi Regional Oncological Dispensary. 1, Pilotskaya St., Khmelnytskyi, 29000, Ukraine. E-mail: vumnyi@mail.ru.

Gonchar Oksana Olegovna — Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology. Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University. 56, Pirogov St., Vinnitsya, 21018, Ukraine.

Bereza Bogdan Nykolaevich — Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology. Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University. 56, Pirogov St., Vinnitsya, 21018, Ukraine.

Kordon Yulia Vladimirovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology. Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University. 56, Pirogov St., Vinnitsya, 21018, Ukraine. E-mail: ykordon@mail.ru.

Zaderey Nataliya Vasylyevna — Doctor, Department of Microbiology, Virology and Immunology. Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University. 56, Pirogov St., Vinnitsya, 21018, Ukraine.

Trofimenko Yulia Yuryevna — doctor anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Reanimation. Vinnitsa National N.I. Pirogov Memorial Medical University. 56, Pirogov St., Vinnitsya, 21018, Ukraine. E-mail: april1104@mail.ru.

© В.Ф. Мельникова¹,
О.А. Аксенов², Т.А. Боронина¹,
Р.А. Насыров¹

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

²ГФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Авторы предлагают классификацию плацентарной недостаточности исходя из того, что плацента, являясь провизорным органом, обладает исключительной способностью к развитию компенсаторных процессов, которые сохраняются в течение всего периода беременности. Авторами обоснована роль плацентарных барьеров, в частности синцитиокапиллярных мембран, в развитии недостаточности плаценты. Использование иммуногистохимических методик позволило выявить на мембранах антигены и иммуноглобулины разных классов. Дистрофические и некробиотические изменения синцитиокапиллярных мембран повышают проницаемость плацентарного барьера и способствуют прониканию специфических иммуноглобулинов и антигенов возбудителей в органы плода. Частота риска развития внутриутробных инфекций плода резко возрастает в тех случаях, когда женщина перенесла респираторную инфекцию во время беременности.

Ключевые слова: плацента; барьер; недостаточность; иммуногистохимическое исследование.

КОНЦЕПЦИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Известно, что инфекция в системе мать–плацента–плод может приводить к внутриутробному поражению плода. Однако такой исход не является фатальным и, в значительной степени, зависит от морфофункционального состояния плаценты. Несмотря на то, что в классической плацентологии морфологической характеристике последа посвящено большое число фундаментальных исследований [1, 8, 12], плацента по-прежнему описывается авторами только как неизбежно стареющий орган, с утратой компенсаторных возможностей [13]. По нашему мнению, в плаценте происходит не старение, а изменение ее функций в зависимости от периода гестации. Так, на ранних сроках развития плацента обеспечивает синтез и транспорт всех веществ, необходимых для развития зародыша [11]. В то же время во вторую половину беременности одна из основных ее функций заключается в транспорте кислорода [4]. Плацента, являясь провизорным органом, обладает исключительной способностью к развитию компенсаторно-приспособительных реакций, которые формируются параллельно с инволютивно-дистрофическими изменениями в органе на всем протяжении беременности и способствуют рождению жизнеспособного плода [8].

В зависимости от морфофункционального состояния плаценты (степени развития процессов компенсации и недостаточности плаценты) возможно и весьма важно прогнозирование исхода беременности для матери и плода [2, 4, 5].

Компенсированное состояние плаценты встречается не часто, оно возможно лишь в тех случаях, если женщина в течение всего периода беременности не встречалась с патогенными факторами.

Компенсированное морфофункциональное состояние плаценты отмечается при нормально протекающей беременности и родах, рождении ребенка с массой, соответствующей модальному классу 3,3–3,5 кг, показателями по шкале Апгар 9–10 баллов. При макроскопическом и микроскопическом исследовании плаценты инволютивно-дистрофические изменения не определяются. Васкуляризация и кровенаполнение ворсин в таких плацентах выражены умеренно, в терминальных ворсинах достаточно развиты синцитиокапиллярные мембраны и синцитиальные узлы мелких и средних размеров.

ПОНЯТИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЛАЦЕНТЫ

Параллельно с компенсаторными реакциями в плаценте развиваются морфологические признаки недостаточности. Под термином плацентарная недостаточность понимается комплекс неспецифических изменений, приводящих к нарушению кровообращения [3, 5].

К ним относятся инволютивно-дистрофические изменения (псевдоинфаркты, кальцификаты) и нарушения плацентарного кровообращения (кровоизлияния, тромбоз, диффузная гиперемия), а также состояние сосудистого русла ворсин (незрелость и редукция сосудистого русла). Наиболее часто ее развитие связывают с разнообразными инфекционными поражениями [4, 5].

Классификация недостаточности плаценты:

- 1) абсолютная;
- 2) относительная;

УДК: 618.36

А) острая;

Б) хроническая:

- компенсированная,
- субкомпенсированная,
- декомпенсированная.

- 1) *Абсолютная* недостаточность плаценты заключается в невозможности развития зародыша и заканчивается его гибелью на ранних сроках беременности. Одной из ее причин является гормональная патология матери (в том числе склерокистоз яичников), при этом диагностируется замершая беременность. Другим вариантом является пузырный занос при гаплоидном наборе хромосом, проявляющийся пустыми зародышевыми мешками.
- 2) Чаще, чем абсолютная недостаточность, встречается *относительная недостаточность плаценты*.

А) *Острая плацентарная недостаточность* наблюдается, как правило, при патологии родового акта. Наиболее часто острая плацентарная недостаточность возникает при сердечно-сосудистой патологии матери.

Морфологическими признаками *острой недостаточности* плаценты являются нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Кровенаполнение плаценты усилено, цвет ее на разрезе темно-красный или фиолетово-красный, на материнской поверхности и под амнионом видны крупные гематомы. При микроскопическом исследовании выявляется диффузная гиперемия ворсинчатого хориона. В этих случаях вследствие хронической гипоксии, отмечающейся у матери, компенсаторно развивается избыточная васкуляризация ворсин. Число терминальных ворсин, содержащих 5 и более капилляров, может достигать 40–50%, возможно развитие очагового ангиоматоза. Резко увеличивается и число ворсин, имеющих синцитиокапиллярные мембраны (более 60–70%), причем в одной ворсине их может быть несколько. Плоды обычно имеют избыточную массу (около 4 кг), что приводит к затяжным родам. Последы также имеют значительно увеличенную массу (в 1,5–2 раза больше нормы).

Гиперемия ворсинчатого хориона, развивающаяся в процессе родов, сопровождается увеличением размеров ворсин и сужением межворсинчатых промежутков. Это приводит к уменьшению объема материнской крови, циркулирующей в интервиллезном пространстве, и способствует развитию быстро прогрессирующей гипоксии плода. Острая недостаточность плаценты нередко заканчивается внутриутробной гибелью плода.

Показатели новорожденного по шкале Апгар снижены до 6/7 баллов, в постнатальном периоде у него имеется риск по нарушению адаптации и ги-

поксии вплоть до развития постгипоксической энцефалопатии.

Б) *Хроническая недостаточность плаценты* характеризуется:

- 1) инволютивно-дистрофическими изменениями в ворсинчатом хорионе, которые проявляются псевдоинфарктами, редукцией сосудистого русла и склерозом ворсин;
- 2) проявлениями патологической незрелости ворсинчатого хориона (наличие эмбриональных и незрелых промежуточных ворсин);
- 3) нарушением ветвления ворсин (преобладание промежуточных или мелких хаотично расположенных фиброзированных ворсин);
- 4) хорангиозом ворсин (очаговым или диффузным).

ХРОНИЧЕСКАЯ КОМПЕНСИРОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наблюдается достаточно часто при разнообразной, как инфекционной, так и неинфекционной патологии в системе мать-плацента-плод [8, 9, 10]. При этой форме недостаточности плод рождается с хорошими антропометрическими и функциональными показателями, оценка плода по шкале Апгар составляет 8–9 баллов.

Масса плаценты при компенсированной недостаточности несколько увеличена, кровенаполнение органа умеренное. На разрезе определяются мелкие (одиночные или множественные) псевдоинфаркты, располагающиеся в периферических участках плацентарного диска, и немногочисленные мелкие кальцификаты [1, 2]. При микроскопическом исследовании в плаценте наблюдается умеренно выраженная гиперемия ворсинчатого хориона, умеренно развиты компенсаторно-приспособительные реакции. Так, в ворсинчатом хорионе наблюдается увеличение числа терминальных ворсин, содержащих избыточное число капилляров и синцитиокапиллярных мембран [9]. Одновременно несколько увеличивается число слабо васкуляризированных и бессосудистых ворсин (15–17%). Число синцитиальных узлов в терминальных ворсинах также увеличивается (до 60%), и они становятся более крупными. В интервиллезном пространстве выявляются свертки фибрина, мелкие единичные псевдоинфаркты, кальцификаты и кровоизлияния.

Прогноз для плода благоприятен, отсутствуют факторы риска для ребенка, у матери возможен риск по урогенитальным инфекциям. Лишь при плацентитах сочетанной этиологии у плода имеется риск по нарушению адаптации, проявляющийся склонностью к иммунопатологическим реакциям.

ХРОНИЧЕСКАЯ КОМПЕНСИРОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ

Этот вид недостаточности плаценты наблюдается при относительно благоприятном течении беременности на фоне имеющейся у матери инфекционной или неинфекционной патологии и неблагоприятном течении родов (дискоординация родовой деятельности). Антропометрические показатели плода соответствуют сроку гестации, оценка по шкале Апгар составляет 7–8 баллов.

Масса плаценты умеренно увеличена, на разрезе ткань ее синюшно-красного цвета, в ней видны мелкие одиночные или множественные псевдоинфаркты и немногочисленные кальцификаты. На материнской и плодной поверхности плаценты видны гематомы, порою проникающие в ворсинчатый хорион.

При микроскопическом исследовании в ворсинчатом хорионе выявляются умеренно выраженные компенсаторно-приспособительные реакции: возрастает число ворсин, содержащих более 3 капилляров, параллельно с увеличением числа ворсин, не имеющих сосудов, увеличивается число и размеры синцитиальных узлов, содержащих более 5 ядер. Ворсинчатый хорион местами резко гиперемирован. В интервиллезном пространстве и в базальной плаценте видны кровоизлияния, отложения фибрина, мелкие псевдоинфаркты и кальцификаты.

Для плода вероятен риск развития гипоксии и нарушения адаптации. При наличии же инфекции в послее, у плода имеется риск по интранатальному инфицированию. У матери отмечается риск по урогенитальным инфекциям.

СУБКОМПЕНСИРОВАННАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этот вид недостаточности встречается достаточно часто и имеет довольно разнообразные морфологические проявления. Матери во время беременности переносят острые, часто повторные респираторные заболевания, наблюдается обострение хронических инфекций урогенитального тракта. Во время беременности отмечается угроза ее прерывания и токсикозы второй половины. В родах нередко развитие первичной слабости родовой деятельности. Возможно плотное прилегание плаценты или ее приращение. Часто масса плода ниже гестационной нормы (более чем на 10%), показатели по шкале Апгар имеют средние значения (7–8 баллов).

Макроскопически плацента может иметь как небольшую массу в пределах нормы, так и превышать ее, удельная плотность более 1,0. Степень кровенаполнения плаценты выражена умеренно, или даже снижена. На разрезе ткань плаценты синюшно-красная или пестрая, дольки развиты неравномер-

но. В ткани плаценты видны множественные крупные псевдоинфаркты не только в периферических, но и в центральных участках плацентарного диска, многочисленные кальцификаты.

При микроскопическом исследовании в ворсинчатом хорионе отмечается большое число бессосудистых ворсин (20–30%), которые чередуются с очагами ворсин с умеренной васкуляризацией. Синцитиокапиллярные мембраны немногочисленны, часто утолщены, в них заметны дистрофические изменения, которые заключаются либо в резкой ацидофилии, либо в базофильном окрашивании. Сосуды разного калибра, располагающиеся в строме ворсин, имеют также утолщенные стенки с признаками мукоидного или фибриноидного набухания. Синцитиальные узлы крупные, число их значительно больше, чем в компенсированных плацентах, видны обывственные, не функционирующие узлы [1, 8, 9].

Возможен и другой вариант субкомпенсированных плацент. В таких плацентах выявляются поля незрелых ворсин, имеющих крупные размеры, часто не содержащих сосудов, строма таких ворсин ретикулярная, видны стромальные каналы, клетки Гоффбауэра. Часто в них развивается склероз, отражающий хронически протекающий инфекционный процесс.

Прогноз для плода, как правило, неблагоприятен, у него высок риск развития внутриутробной инфекции. Кроме того, имеется риск по нарушению адаптации, поскольку такие изменения в органе развиваются при плацентитах сочетанной этиологии, имеющих продолжительное течение. В этих случаях наблюдаются нарушения иммунной системы плода, такие как толерантность или сенсбилизация, проявления которых отмечаются в постнатальной жизни ребенка иммунодефицитными состояниями, склонностью к частым заболеваниям, имеющим тенденцию к генерализованному течению или аллергиям.

Наряду с этим возможен вариант субкомпенсированной недостаточности плаценты, проявляющийся в основном незрелостью ворсинчатого хориона. Такие плаценты имеют обычно крупные размеры, в 1,5–2 раза больше нормы. Отмечается преобладание промежуточных ворсин периферического типа, которые имеют крупные размеры, отличаются слабой степенью васкуляризации и низким уровнем содержания синцитиокапиллярных мембран. Хориальный эпителий в таких ворсинах пышный, сохранен слой цитотрофобласта. Плацентарно-плодный индекс нередко достигает или даже превышает значение 0,2. Удельная плотность плаценты 0,7–0,8, что характерно для плацент раннего срока гестации.

В таких плацентах существует нарушение окислительного фосфорилирования, характерного для зрелой плаценты. Обменные процессы происхо-

дят по типу анаэробного гликолиза, что приводит к недостаточному расщеплению липидов и накоплению их у плода [3, 7, 11]. Наиболее часто такой вид плаценты встречается при сахарном диабете [8, 9]. Рождающиеся плоды, как правило, крупные по массе (макросомики), имеют выраженный слой подкожно-жировой клетчатки и отличаются патологической незрелостью внутренних органов [7].

ХРОНИЧЕСКАЯ СУБКОМПЕНСИРОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ

Этот вариант плаценты характеризуется выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями, отмечаются очаговые или диффузные нарушения созревания ворсин, уменьшение числа синцитиокапиллярных мембран. При пониженных антропометрических показателях ребенка, наблюдается более низкий уровень оценки по шкале Апгар — 5/7 баллов. В случаях с преобладанием бессосудистых ворсин нарушаются барьерная и иммунная функции плаценты, что способствует трансплацентарному распространению возбудителя, приводя к высокому риску развития внутриутробных инфекций (ВУИ) у плода, отставанию в развитии, гипоксии и нарушению адаптации.

Анализ морфометрического исследования плацент мертворожденных плодов за 20-летний период позволил доказать, что в значительной мере состояние сосудистого русла предопределяет вариант исхода беременности: антенатальную или интранатальную смерть плода. Так, в плацентах антенатально погибших плодов процент бессосудистых ворсин составлял от 45 до 82%. В плацентах же плодов, погибших интранатально, он не превышал 12–15%.

В то же время при рождении живого плода степень развития сосудистого русла терминальных ворсин является фактором более неоднозначным при прогнозировании ВУИ. В прежних исследованиях [10] было показано, что выявленные вирусные и микоплазменные плацентиты сопровождалась не только увеличением числа бессосудистых ворсин (более 20%), но и развитием компенсаторных клеточных и сосудистых реакций. Эти критерии, ставшие в большинстве исследований общепринятыми, однако, не всегда позволяют составить адекватный прогноз для ребенка.

РОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ БАРЬЕРОВ В РАЗВИТИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЛАЦЕНТЫ

В связи с этим интересно было изучить состояние синцитиокапиллярных мембран, являющихся морфологическим барьером между кровью матери и плода. Гистологическое строение синцитиокапиллярных мембран на световом и электронномикроскопическом уровне изучено достаточно подробно [1, 4, 12]. Вместе с тем при практических исследованиях, как

правило, состоянию мембран не уделяется должного внимания. Нашей задачей было проследить характер структурных изменений синцитиокапиллярных мембран при скрининговом исследовании плацент.

Неповрежденные мембраны тонкие, умеренно воспринимают эозин [4]. При наличии инфекции в плаценте мембраны могут иметь разную толщину и тропность к красителям.

Так, при дистрофических изменениях, типа мукоидного набухания они становятся утолщенными, слабо оксифильными или базофильными. При гриппозных плацентитах отмечается ШИК-позитивное и Грам-Вейгерт-положительное окрашивание базальных мембран ворсин, свидетельствующее о тяжелых дистрофических изменениях по типу фибриноидного набухания.

При тяжелых некробиотических изменениях синцитиокапиллярные мембраны приобретают резко оксифильное окрашивание эозином. При этом отмечается распространение ацидофильного некроза на всю поверхность ворсины. Этот морфологический признак был описан ранее «формальными» плацентологами и получил название «голых» ворсин. Такое тяжелое поражение хориального эпителия нами отмечено при эпидемическом гриппе. Оно объясняется наличием в вирусе гриппа нейраминидазы, которая способна растворять сиаломуцины, секретлируемые микроворсинками синцитиотрофобласта [1, 11, 12].

Использование нами иммуногистохимического исследования позволило выявить на синцитиокапиллярных мембранах экспрессию иммуноглобулинов разных классов в области базальных мембран капилляров в виде лент. Наряду с этим, антигены возбудителей, с внутриклеточным характером размножения, выявлялись в виде мелких гранул коричневого цвета в цитоплазме. Положительная экспрессия иммуноглобулинов и антигенов различной степени интенсивности определялась в синцитио- и цитотрофобласте ворсин, клетках Гоффбауэра и эндотелии капилляров ворсин. Выявленный факт снимает вопрос дискуссии о проникании тех или иных типов иммуноглобулинов сквозь синцитиокапиллярные мембраны ворсин, а также позволяет проследить пато- и морфогенез инфекционного поражения плаценты.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что дистрофические и некробиотические изменения синцитиокапиллярных мембран повышают проницаемость плацентарного барьера и способствуют прониканию антигенов возбудителей в органы плода. Исходя из этого, становится очевидной опасность для зародыша респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) матери. Степень риска внутриутробных инфекций плода особенно резко возрастает в тех случаях, когда женщина перенесла ОРВИ, вызвавшую повреждение

синцитиокапиллярных мембран, явившуюся своеобразной «протравой», при которой любой инфекционный агент, в том числе слабопатогенный или даже апатогенный, проникает в органы плода, вызывая развитие ВУИ. Не менее важным для развивающегося зародыша/плода является возможность проникания специфических иммуноглобулинов и конформированных антител подклассов IgG₁₋₄, способствующих развитию иммунопатологических процессов у ребенка в постнатальном периоде жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Говорка Э. Плацента человека. – Варшава, 1970. – 471 с.
2. Калашникова Е.П. Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности // Архив патологии. – 1988. – № 5. – С. 99–105.
3. Милованов А.П., Фокин Е.И., Рогова Е.В. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности // Архив патологии. – 1995. – № 4. – С. 11–16.
4. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Александрович Н.В., Золотухина И.А. Строение плаценты во II и III триместре беременности // Морфология. – 2012. – № 5. – С. 64–67.
5. Перфильева Г.И., Евтушенко Н.В., Шаламова И.В. Внутритробная инфекция как один из факторов хронической плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. – Спец. выпуск. – С. 140–141.
6. Савельева Г.М., Федорова М.М. Плацентарная недостаточность – М.: Медицина, 1991. – 119 с.
7. Радзинский В.Е., Смалко П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. – М.: Медицина, 2001. – 223 с.
8. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
9. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 40–43.
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. – СПб.: Элби, 2002. – 352 с.
11. Цирельников Н.И. Гистофизиология плаценты человека. – М.: Наука, 1981. – 182 с.
12. Benirschke K., Kaufman P. Pathology of the Human placenta. – Berlin, 1995. – 871 p.
13. Horker W., Oulendorf B. Placental insufficiency. Histomorphologic diagnosis and classification // Jn. Perinatal pathology. – Berlin, 1979. – P. 57–58.

THE CONCEPT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY

Melnikova V.Ph., Aksenov O.A., Boronina T.A., Nasyrov R.A.

◆ **Resume.** The authors propose classification of placental insufficiency, based on the fact that the placenta, as a provisory organ, has an exclusive ability to develop compensatory processes to be present during the whole pregnancy. The authors established the role of placental barriers, in particular the syncytiocapillary membranes, in developing placental insufficiency. The Immunohistochemical methods allow us to detect the presence of antigens and different classes of immunoglobulins on the membranes. Dystrophic and necrobiotic changes in the syncytiocapillary membranes increase the permeability of the placental barrier and contribute to the penetration of specific antibodies and pathogenic antigens to foetal organs. The risk of intrauterine infections of the foetus increases sharply if the woman has suffered a respiratory infection during pregnancy.

◆ **Key words:** placenta; barrier; failure; immunohistochemical study.

◆ Информация об авторах

Мельникова Валентина Филипповна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Melnikova Valentina Philippovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Dept. of Anatomic pathology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Аксенов Олег Алексеевич – д-р мед. наук, профессор. Ведущий научный сотрудник. ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Aksenov Oleg Alexeevich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Leading Scientist. Influenza Research Institute of the Ministry of health of Russia. 15/17, Professora Popova st., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Боронина Татьяна Александровна – старший лаборант кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Boronina Tatiana Alexandrovna – Senior Laboratory Assistant, Dept. of Anatomic Pathology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Насыров Руслан Абдуллаевич – д-р мед. наук, профессор. Заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: rrm99@mail.ru.

Nasyrov Ruslan Abdullaevich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Head, Dept. of Anatomic Pathology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: rrm99@mail.ru.

© Е.А. Корниенко, Н.Н. Власов,
А.В. Чистякова

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

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

Резюме. За последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одним из самых распространенных заболеваний печени у детей и подростков. Этот феномен объясняют резким ростом ожирения среди населения во всем мире, в том числе детского, и увеличением сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением. Имеется достаточно данных, что возраст и пол являются важными факторами, определяющими риск для развития жировой болезни печени у детей. Есть основание считать, что важную роль в патогенезе НАЖБП у детей могут играть гормональный профиль у подростков, наследственность, состояние чувствительности к инсулину и уровень адипоцитокинов. Однако эти исследования пока ограничены небольшим числом наблюдений. Биопсия печени остается стандартом для диагностики и определения стадии НАЖБП. В тоже время у детей в части случаев наблюдается морфологическая картина, которая не характерна для взрослых. Нуждаются в развитии альтернативные неинвазивные способы диагностики НАЖБП и методы визуализации стеатоза печени, особенно у детей. Клинически заболевание у детей протекает разнообразно и может быть злокачественным, но естественное течение и прогноз все еще не определены. Также достоверно не определены необходимые изменения в образе жизни при НАЖБП у детей, и не завершены многоцентровые рандомизированные клинические испытания по лекарственной терапии.

Ключевые слова: стеатоз печени; дети; ожирение; метаболический синдром; заболевание печени; гистология; обзор.

УДК: 616.36-003.826-053.2

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является наиболее частой причиной заболевания печени среди как взрослых, так и детей [1]. Высокая распространенность НАЖБП очевидно связана с широким распространением ожирения среди населения, прежде всего в развитых странах мира. Несмотря на понимание в общественном сознании и врачебном сообществе об опасности избыточного веса/ожирения и связанных с ними осложнениями, НАЖБП, как представляется, плохо диагностируется в рамках медицинского обслуживания населения. Во многом это связано с тем, что пока не выработаны единые подходы к определению этого состояния, некоторые авторы обращают внимание только на отдельные формы течения НАЖБ (например, неалкогольный стеатогепатит), нет репрезентативных данных проспективных клинических наблюдений, дискутируются методы диагностики. До сих пор единственным общепризнанным диагностическим методом НАЖБП является биопсия с последующим гистологическим исследованием ткани печени. Но это исследование по понятным причинам не может быть широко использовано, например, в рамках массовой диспансеризации.

У детей и подростков НАЖБП характеризуется хроническим течением и ее распространение носит глобальный характер. О случаях НАЖБП среди детей сообщают из Северной Америки, Европы, Австралии и Азии [1–12, 54]. В то же время естественное течение НАЖБП у детей остается в значительной мере неизвестным. При этом отдельные авторы обращают внимание, что из-за существенных различий в течении НАЖБП между взрослыми и детьми, не следует экстраполировать данные у взрослых на детей, так как это ведет к ошибочным заключениям [1].

Термин неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) был предложен Ludwig с соавт. в 1980 г. для определения повреждений печени у взрослых пациентов, которые были похожи на алкогольные, но которые встречались у больных, несущественно употреблявших алкоголь [13]. НАСГ у детей впервые описали Moran J. R. с соавт. спустя 3 года [14]. Сегодня чаще применяется более широкое выражение — неалкогольная жировая болезнь печени, тогда как термином НАСГ обозначают только агрессивные формы с признаками жировой дистрофии печеночных клеток, с развитием воспалительной инфильтрации и фиброза [4, 15]. НАЖБП включает в себя более широкий спектр вариантов течения этого заболевания — от предположительно доброкачественного и вяло текущего стеатогепатита до прогрессирующего заболевания печени, которое уже в детстве или отрочестве может привести к циррозу печени [1, 4, 10]. Таким образом, дифференцировать различные формы течения НАЖБП чрезвычайно важно для прогноза, но надежно установить характер поражения печени пока возможно только при гистологическом исследовании ткани печени. Для подтверждения диагноза НАЖБП необходимо, чтобы по крайней мере 5–10 % веса печени составлял жир. На практике морфологи чаще основываются на данных световой микроскопии. Легкой формой считается, когда жировые отложения имеются меньше чем в 1/3 гепатоцитов, умеренной — при жировых отложениях больше, чем в 1/3 гепатоцитов, но меньше чем в 2/3 печеночных клеток, а тяжелую форму диагностируют, когда жировые отложения видны больше чем в 2/3 гепатоцитов [4, 15, 16].

Ожирение определяется как индекс массы тела, превышающий, по данным разных авторов, 95–97 перцентилей соответственно полу и возрасту ребенка [1, 4]. Сегодня повсеместный рост детей и подростков с избыточным весом или ожирением напоминает пандемию. Например, результаты программ экспертного опроса по питанию и национальному здравоохранению (NHANES) в США говорят об утроении частоты ожирения среди подростков с 5% в 1960 г. до 15% в 2000 г. [1, 17, 39]. Данные отчета NHANES 2003/2004 гг. показали, что эта тенденция сохраняется и к тому времени уже 17,1% детей и подростков в США имели ожирение [18]. В Германии от 4 до 8% немецких детей и подростков имеют индекс массы тела (ИМТ) более 97 перцентилей. Это от 0,5 до 1 миллиона детей и подростков в Германии, но только малая их часть наблюдается и лечится у врачей [4, 19, 20]. В России ожирение имеют 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей — в городской [21].

Рост распространенности и тяжести ожирения сопровождается повышением связанных с ожирением сопутствующих заболеваний. Неалкогольная жировая болезнь печени является примером такого связанного с ожирением заболевания, результатом которого может стать значительное повышение уже связанных с печенью заболеваемости и смертности. Данные о распространенности НАЖБП базируются на ряде исследований о частоте избыточного веса из США, Италии и Японии. Однако представленные данные колеблются в зависимости от метода исследования и обследуемых групп. К этому следует добавить, что окончательный диагноз НАЖБП требует биопсии печени, которая не представляется возможной в популяционных исследованиях. В большинстве исследований использовалось определение уровня аминотрансфераз в крови, повышение которых рассматривают как суррогатный маркер жировой болезни печени при условии отрицательных данных относительно других заболеваний печени. Однако чувствительность и специфичность аминотрансфераз в диагностике детской НАЖБП не установлена и не существует других суррогатных маркеров для НАЖБП [1]. Другой метод — магнитно-резонансная томография (МРТ) — также имеет недостатки, например, с его помощью невозможно отличить простой стеатоз от стеатогепатита. Точнее, чем при МРТ, количество воды и жира в печени можно измерить с помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Тем не менее и этот метод имеет некоторые ограничения за счет того, что при МРС оцениваются только отобранные участки печени [1].

Компьютерная томография — более информативный метод диагностики у взрослых [25, 26] — не подходит детям из-за ионизирующего облучения.

По данным отчета III (NHANES III) американской программы обследования питания и национального здравоохранения, который включает результаты обследования 2450 детей в возрасте от 12 до 18 лет, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) было выявлено у 75 (3%) подростков [1, 22]. Об аналогичной доле детей с повышенной АЛТ (3,2%) сообщили в 1998 г. корейские эксперты национального здоровья и питания, которые оценили 1543 человека в возрасте от 10 до 19 лет [27]. В исследовании среди 810 детей на Севере Японии (возрастные колебания от 4 до 12 лет) авторы для оценки НАЖБП использовали УЗИ. Частота повышения эхогенности печени в этом наблюдении составила 2,6% [5]. Таким образом, по представленным данным, экспертами частота распространенности НАЖБП в общей популяции среди детей и подростков в США и Азии оценивается минимум в 3% [1].

В немецкой популяции в целом по приблизительным расчетам также поражено около 3% детей и подростков. На основании этих данных авторы считают, что в Германии имеется около 400 000 детей и подростков с НАЖБП и для сравнения только около 6 000 анти-НСV позитивных ребенка [4]. Однако НАЖБП в первую очередь связывают с наличием ожирения. В этой целевой группе (среди детей и подростков с ожирением) частота заболевания находилась в проведенных исследованиях в пределах от 10 до 77% [22–24].

НАЖБП часто ассоциируется с ожирением, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. Но имеется также ряд других заболеваний, сопровождающихся крупнокапельным ожирением печени. Предположительно речь идет о различных фенотипах поражения печени, которые проявляются в результате комбинации предрасполагающих генетических факторов и индивидуального состояния обмена веществ, например, ожирения и диабета. Наиболее частые заболевания и состояния, при которых развивается ожирение печени, представлены в таблице 1 [4].

В уже цитируемом исследовании из США (NHANES III), в котором оценивались избыточный вес и ожирение, результаты показали, что 6% подростков с избыточным весом и 10% с ожирением имели повышенную АЛТ [22]. В другом популяционном исследовании 2575 американских детей и подростков (CATCH) в отношении состояния у них сердечно-сосудистой системы в 3-м, а затем

Таблица 1

Дифференциальный диагноз причин стеатогепатита у детей [4]

Питание	Системные заболевания	Синдромы	Медикаменты
<ul style="list-style-type: none"> • (Острое) истощение • Парентеральное питание • НАЖБП 	<ul style="list-style-type: none"> • Вирусный гепатит С • Заболевания поджелудочной железы • ВЗК • Сахарный диабет • Нефротический синдром • Муковисцидоз • Болезнь Вильсона • α-антитрипсиновая недостаточность • Гликогенозы • Семейная гиперлипопротеинемия • Абetalипопротеинемия • После операций на гипоталамусе 	<ul style="list-style-type: none"> • Turner (Шерешевского–Тернера) • Барде-Бидля • Прадера-Вилли • Липодистрофия 	<ul style="list-style-type: none"> • Амидарон, метотрексат, стероиды, L-аспарагиназа, витамин А, алкоголь, зидовудин и другие противоантивиральные препараты, вальпроат и др.

в 12-м классе частота НАЖБП, как предварительного диагноза в связи с необъяснимым повышением уровня АЛТ, составила 23 % у детей с ожирением [28].

В двух исследованиях из Японии также оценивали уровень аминотрансфераз. В первом, от 1984 г., повышенный уровень аминотрансфераз был выявлен в 12 % (3); во втором, проведенном в 1997 г., сообщается о распространенности повышенного уровня АЛТ до 24 % [7].

При обследовании 84 детей с ожирением в Китае стеатоз печени был заподозрен по данным УЗИ у 77 % и в 24 % признаки стеатоза при УЗИ сочетались с повышенными значениями АЛТ [24]. Также имеется 2 исследования среди детей с ожирением из Италии, где использовали УЗИ для оценки распространенности ожирения печени. В первом обнаружено повышение эхогенности печени в 53 % среди 72 детей, 25 % из которых также имели повышенные аминотрансферазы [6]. Второе исследование среди 375 пациентов выявило частоту повышенной эхогенности печени в 42 % среди детей препубертатного и пубертатного возраста [8].

Также была сделана попытка изучить данные о продолжительности ожирения. В группе из 11 японских детей с ожирением, продолжительностью заболевания от 2 до 7 лет (в среднем в течение 5 лет), были найдены простой стеатоз у 5 детей, стеатоз с воспалением — у 3 и фиброзом — у 3 детей. Цирроз печени не был обнаружен ни в одном случае [33]. Авторы не нашли связь между такими параметрами как возраст, когда началось заболевание и/или продолжительность ожирения как факторами, способствующими развитию и прогрессированию НАСГ.

Как и у взрослых, распределение жира вполне вероятно более важно, чем общая масса жира при определении предрасположенности к НАЖБП, потому что именно висцеральный жир ассоциируется с резистентностью к инсулину [1, 5, 8, 29, 34, 35].

Распределение жировой ткани у 190 детей с избыточным весом изучалось с помощью МРТ. Однако печеночная доля жира на МРТ имела слабую корреляцию с висцеральной жировой тканью, и совсем не имелось достоверной связи с ИМТ или выраженностью подкожной жировой клетчатки [34]. В другом исследовании для оценки висцерального ожирения у детей использовали толщину подкожного жира, измеренную с помощью ультразвука, а также соотношение талии и бедер и данные МРТ. Тем не менее у обследованных детей и подростков, корреляция между антропометрическими измерениями, такими как соотношение талии и бедер, окружность талии и абдоминальная жировая ткань, которую измеряли с помощью МРТ, была слабой [36, 37].

Другим методом НАЖБП у детей была изучена еще в одном американском исследовании. Проанализированы данные гистологии печени у 742 детей, которые умерли не естественной смертью с 1993 по 2003 гг. Наряду с оценкой распространенности ожирения печени, авторы изучили связь ИМТ с клиническими проявлениями. Результаты этих исследований показали, что ожирение печени (5% и более от сухого веса органа) было наиболее частой патологией у этих детей в возрасте от 2 до 19 лет. С ожирением печени достоверно были связаны повышенный ИМТ, более старший возраст, мужской пол, этнические испанцы и азиатская раса [31].

Таким образом, избыточный вес и ожирение последовательно определены как значимые факторы риска в отношении НАЖБП/НАСГ в исследованиях из Северной Америки, Европы и Азии [2, 5, 8–12, 29, 32, 54].

Несмотря на многочисленные модификации патогенеза НАЖБП принципиально основой является концепция «двух ударов». Значимыми в современном представлении являются увеличение продукции свободных жирных кислот из-за инсулинорезистентности и гиперинсули-

ма («1-й удар»). Наряду с прямым токсическим воздействием этих жирных кислот обсуждаются другие факторы, которые при уже существующем стеатогепатите индуцируют воспаление и фиброз в печени. За это предположительно ответственны митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, перегрузка железом, возросшая экспрессия фактора некроза опухоли — альфа (ФНО) («2-й удар») [14–16]. Тяжелое течение находят в особенности тогда, когда наступает дополнительное повреждение печени, например, как при инфекции гепатитом С или у детей и подростков после химиотерапии.

В патогенезе НАЖБП/НАСГ у детей инсулинорезистентность также рассматривается как важнейшее звено. Японские исследования у детей, страдающих ожирением, определили инсулинорезистентность и гиперинсулинемию как параметры наиболее тесно связанные с повышенным уровнем АЛТ [7]. По ретроспективной оценке детей с подтвержденной НАЖБП биопсией из США, гиперинсулинемия натощак присутствовала у 75% субъектов. По данным этих авторов, также инсулинорезистентность была прогностической в отношении стеатоза, стеатогепатита, включая гепатит с фиброзом. При изучении толерантности глюкозы ее оценивали по модели гомеостаза резистентности к инсулину или при количественной проверке чувствительности к инсулину [11].

Исследования китайских детей с ожирением подтвердили связь с резистентностью к инсулину, а также эффективность для этого использования гомеостатической модели резистентности к инсулину и количественной проверке чувствительности к инсулину. В этом исследовании диагноз предполагаемого стеатоза печени базировался на основании УЗИ [29].

У взрослых неалкогольный стеатогепатит считается печеночным проявлением метаболического синдрома. Критерии метаболического синдрома у детей и подростков официально не определены [1]. В понятие метаболического синдрома у взрослых включают ожирение, гипертонию, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемию и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови. Поэтому уровень триглицеридов у детей в связи со стеатозом печени был изучен в нескольких исследованиях [9, 12, 26, 29, 37]. Все авторы выявили у большинства таких детей повышенный уровень триглицеридов, как еще в одном исследовании было показано, что у тучных подростков с подозрением на стеатоз печени (внутрипеченочное содержание жира 95% по данным МРС) по сравнению с контрольной груп-

пой имеется значительно более низкий уровень ЛПВП [35].

Имеется исследование по оценке частоты повышенного уровня аминотрансфераз среди детей, больных сахарным диабетом 2-го типа; в группе из 115 детей диабетиков уровень АЛТ был повышен в 42% случаев, при этом у более чем трети ее уровень превышал 3 верхние границы нормы [30].

В последние годы возрастает поток научной литературы по исследованиям у человека и животных роли нарушения метаболизма глюкозы в патогенезе обструктивного апноэ во время сна [38]. Однако оценка роли синдрома обструктивного апноэ во время сна и НАЖБП была минимальной, и нет никаких исследований о потенциальной роли этого синдрома у детей при НАЖБП [1], хотя долгосрочное воздействие попеременно гипоксии и реоксигенации, моделирование на животных тяжелого синдрома обструктивного апноэ показало, что гипоксия может вызывать жировую инфильтрацию печени. Предполагают, что это происходит из-за повышенной экспрессии генов липогенеза [39] и генерации активных форм кислорода, активации транскрипционного фактора NF-κB и высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и ФНО-α [40, 41].

Большинство авторов сообщают, что у мальчиков НАЖБП диагностируется чаще, чем у девочек [2, 3, 5, 8–11, 29, 32, 33]. Одним из ключевых положений, которые отличают НАЖБП у части детей от взрослых, является предположение, что половые гормоны могут играть существенную роль в предрасположенности и/или экспрессии НАЖБП в качестве «второго удара» [41].

У взрослых гистологическая картина НАСГ детально описана [25]. Она включает крупнокапельное ожирение, лобулярное воспаление и баллонную дегенерацию часто со скудным образованием телец Маллори и присутствием перисинусоидальных отложений коллагена в третьей зоне с распределением его вокруг венул. В нескольких сериях в детской популяции наблюдались отличные гистологические данные при НАСГ [2, 9–11, 28, 41, 50]. Наряду с типичной картиной для взрослых у части детей и подростков находили другой морфологический вариант, который характеризовался меньшими лобулярными, а больше портальными изменениями в сравнении с взрослыми больными. Также типично в этой группе детей имелся скорее портальный, чем перисинусоидальный фиброз и чаще наблюдались портальные инфильтраты. В тоже время признаки баллонной дегенерации почти не находят. Это позволило некоторым авторам выделить два типа (варианта) НАСГ — один как у взрослых, вто-

Таблица 2

Морфологические признаки различных типов НАЖБП у детей [28]

Морфологический признак	1-й тип	2-й тип
Баллонная дегенерация	2+	–
Перисинусоидальный фиброз	2+	–
Стеатоз	+	+
Портальная инфильтрация	–	2+
Портальный фиброз	–	2+

рой — детский. Морфологические различия 2 типов НАЖБП у детей отражены в таблице 2. НАСГ 2-го типа по данным одного исследования присутствовал в 51 % всех обследованных, в то время как НАСГ, типичный для взрослых (1 тип), — в 17 % случаев. Авторы сравнили клинические и демографические различия у детей с гистологическим 1-м и 2-м типом. Дети со 2-м типом НАСГ оказались моложе и имели более выраженное ожирение. Мальчики существенно чаще имели НАСГ 2-го типа, чем девочки. 2-й тип НАСГ доминировал среди детей из Азии, коренных американцев и этнических испанцев [41]. При сравнении девочки со 2-м типом НАСГ были на несколько лет моложе (10,5 лет), чем девушки с 1-м типом (13,3 лет). Хотя дети не были оценены относительно этапов полового созревания, возраст девочек со 2 типом более соответствовал препубертатному периоду развития и таким образом они скорее имели гормональный профиль, схожий с мальчиками, у которых также доминировал 2 тип НАСГ. Напротив, возраст девушек с 1 типом более соответствовал пубертатному периоду, т. е. они имели более высокий уровень эстрогенов [1, 41]. Половые гормоны обсуждаются в литературе в качестве медиаторов развития или защиты при НАСГ, в частности об экспрессирующей роли тестостерона и защитной — эстрогенов. Например, НАЖБП встречается у женщин в 2 раза чаще после менопаузы по сравнению с женщинами до менопаузы, а заместительная терапия эстрогенами снижает риск развития НАЖБП у женщин после менопаузы [43]. При некоторых других заболеваниях у женщин, сопровождающихся снижением уровня эстрогенов, также была установлена тесная связь с НАЖБП независимо от наличия у них инсулинорезистентности и ИМТ [44, 53].

О потенциальной важной роли половых гормонов в отношении НАЖБП указывает феномен недостаточности ароматазы, фермента, превращающего циркулирующие в крови андрогены в эстрогены. Например, стеатоз печени наблюдается только у самцов мышей с дефицитом ароматазы. В тоже время прием эстрогенов приводил у них к снижению уровня триглицеридов и уменьшению стеатоза печени [45].

Уровнем половых гормонов и выраженностью резистентности к инсулину в период полового созревания можно объяснить их значение для начала развития ожирения печени. Так, в Италии изучили распространенность стеатоза печени, подозреваемого в результате УЗИ в зависимости от периода полового созревания. Самой высокой она была на IV стадии по шкале Таннера (47%), ниже на II и III стадиях (36%) и самой низкой на I стадии (33%) [8].

Период полового созревания связан с развитием физиологической умеренной резистентности к инсулину. Снижение чувствительности к инсулину составляет 25–35%, что обычно компенсируется за счет увеличения секреции инсулина. Это снижение чувствительности происходит в начале полового созревания и восстанавливается на V стадии по шкале Таннера [1, 46, 47]. Было предпринято продолжительное сравнительное исследование подростков, у которых половое созревание происходило от I стадии до III/IV по шкале Таннера с теми, кто оставался на I стадии в течение периода наблюдения [48]. Как было установлено, чувствительность к инсулину снизилась в среднем на 32% у детей, которые прогрессировали в своем половом созревании по сравнению с 15% у тех, кто оставался на начальной стадии. Влияние полового развития на чувствительность к инсулину стало еще более значимо после учета массы тела, свободной от жира и содержания жира в организме.

Но имеются сообщения, которые пока не имеют объяснений. В частности НАЖБП была обнаружена у детей в возрасте от 2 лет [11, 49] и даже опубликованы данные о стеатозе печени у японских детей, не имевших ожирения, в возрасте 3–11 месяцев, у которых при УЗИ диагностировано ожирение печени [50]. Неясным остается, что столь раннее развитие НАЖБП у маленьких детей связано с теми же факторами риска или имеется что-то отличающее эту подгруппу [1].

Относительно низкий вес при рождении с последующим быстрым его увеличением в раннем послеродовом периоде относят у детей к повышенному риску ожирения в будущем и развитию резистентности к инсулину [51]. Но, по мнению других авторов, роль массы тела при рождении, а также

раннее увеличение веса и практика кормления для последующего развития НАЖБП пока не исследованы [1].

В итальянском исследовании оценивали детей с ожирением в возрасте от 7 до 14 лет, 20 из которых имели повышенный уровень АЛТ и стеатоз печени, по данным УЗИ, в сравнении с 30 детьми с нормальным уровнем АЛТ и нормальными результатами при УЗИ. Маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок и ферритин, были существенно выше в группе с признаками жировой дистрофии печени, но статистически значимой разницы в уровне воспалительных цитокинов, таких как ФНО и IL-6, а также маркера окислительного стресса — глутатионпероксидазы — в этом исследовании обнаружено не было [52]. Также было показано снижение окисления жира у тучных подростков с НАЖБП во всем теле по сравнению с подростками с ожирением, но без НАЖБП [42].

У детей пробовали исследовать роль адипонектина. Адипонектин оказывает влияние на метаболизм глюкозы и липидов, обладает противовоспалительным действием и, как полагают, играют определенную роль в патогенезе НАСГ у взрослых [53]. Было показано, что уровень адипонектина ниже у детей с ожирением в сравнении с подобранными по возрасту подростками без ожирения и находится в обратной зависимости от факторов воспаления, массы жира, инсулинемии и резистентности к инсулину [54]. Уровень адипонектина был ниже также и у детей с ожирением с признаками жировой дистрофии печени, по сравнению с детьми с ожирением, но без доказательств НАЖБП [55, 56].

Таким образом, при нормальном ходе полового созревания у подростков снижается уровень адипонектина и чувствительность к инсулину, а уровень половых гормонов повышается. Эта комбинация может предрасполагать к развитию стеатоза печени у подростка. У детей, которые входят в период полового созревания с избытком жира и/или имеется генетическая предрасположенность к инсулинорезистентности, гормональные изменения могут стать «вторым ударом» в патогенезе НАЖБП [1].

В клинической практике диагноз НАЖБП обычно подозревают после обнаружения повышенного уровня аминотрансфераз и/или на основании данных о стеатозе печени, по результатам УЗИ, КТГ или МРТ, в первую очередь, если перед врачом предстает ребенок с избыточным весом. В большинстве исследований сообщается о довольно узких возрастных границах от 11 до 14 лет таких больных [1, 2, 9–11], хотя стеатоз печени может быть и у ребенка младше 2 лет.

Больные не редко жалуются на боли в животе, преимущественно в правом подреберье. Частота этого симптома составляет от 42 до 59%. Но в целом характерно бессимптомное течение болезни [9, 11]. При физикальном обследовании нередко находят *acanthosis nigricans*, пигментацию кожи от бархатисто-коричневой до черного цвета или «грязные» участки кожи. Типичной локализацией являются кожные складки и затылок, плечи, подмышечные ямки, у части в сочетании с папилломатозом. *Acanthosis nigricans* может наблюдаться у большей половины детей с НАЖБП [10, 11, 56]. При тщательном обследовании этот симптом в различной степени выраженности выявляют у абсолютного большинства детей с НАСГ [1]. Напротив, у больных НАЖБП отсутствуют кожные знаки типичные для других хронических заболеваний печени, как пальмарная эритема или «сосудистые звездочки» [57]. Также часто, находят гепатомегалию, но увеличение органа небольшое. Образование желчных камней у детей и подростков с ожирением встречается чаще, чем у их сверстников с нормальным ИМТ, но в целом относительно редко [4].

Семейный анамнез при НАЖБП может также помочь в диагностике, потому что часто обнаруживаются родственные цепочки [58].

Диагностика НАЖБП требует исключения других хронических заболеваний печени, включая гепатиты В и С, болезнь Вильсона, альфа-1 антитрипсиновую недостаточность, аутоиммунные гепатиты, лекарственное поражение печени и полное парентеральное питание.

Хотя повышенный уровень АЛТ и/или повышение эхогенности печени по данным УЗИ, при условии избыточного веса или ожирения больного, выявленная резистентность к инсулину являются убедительными доказательствами в пользу НАЖБП, гистологическая оценка сегодня остается единственным средством точной оценки степени стеатоза, некрозо-воспалительных изменений и выраженности фиброза, а также для разграничения НАСГ и стеатоза печени [1].

В клинических исследованиях частота фиброза составляла при биопсии печени у детей с НАЖБП от 53% до 100%, в том числе имеется описание единичных случаев значительного прогрессирования фиброза в течение нескольких лет и несколько сообщений о детях с циррозом печени [1, 2, 9–11], даже в возрасте 10 лет [10].

Тем не менее прогноз при НАЖБП у детей остается неясным, так как нет достаточного числа наблюдений за отдаленными исходами этого заболевания. По некоторым данным для взрослых через 5 лет после развития прогрессирующего НАСГ риск

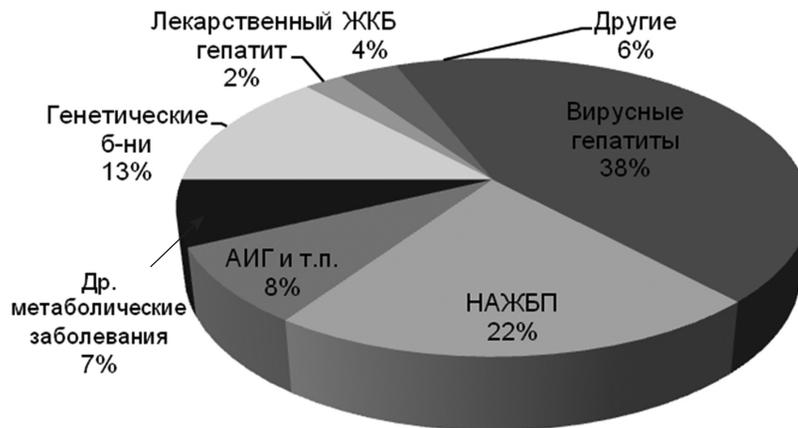


Рис. 1. Структура болезней печени среди детей, обследованных в ДКБ № 5 за 2012 г.

формирования цирроза печени составляет 15% [59]. Исследования в Японии показали, что, как и ожидалось, риск для взрослых больных с диабетом 2-го типа смерти от цирроза печени оказался выше, чем риск смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний [60]. Число больных, которым из-за НАЖБП-ассоциированного цирроза печени проводится трансплантация органа, до сих пор составляет около 1–2% всех пересадок печени [61]. Повышенный риск в отношении цирроза находят для различных этнических групп, в особенности для испанского и азиатского населения, для больных с более выраженной инсулинорезистентностью, возраста от 40 до 50 лет, в прямой зависимости — от повышенного ИМТ, женщины болеют тяжелее [4]. У детей и подростков имеются существенные различия от взрослых пациентов. В первую очередь, при гистологическом исследовании печени у детей и подростков находят меньше лобулярных и больше портальных изменений в сравнении с взрослыми, также типичен скорее портальный, чем перисинусоидальный фиброз и чаще встречаются портальные инфильтраты [9, 10, 59]. В тоже время некоторые исследования у взрослых показали, что именно выраженность портального фиброза позволяет с большой вероятностью подозревать неблагоприятный прогноз такой формы заболевания. При исследовании 43 детей и подростков ($12,4 \pm 3,3$ года) в США также прогрессирующее заболевание печени с преимущественно с портальным фиброзом значимо достоверно чаще сочеталось у детей, которые отмечали боли в правом подреберье, и с повышенными значениями при определении «гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности» [28].

Наш опыт свидетельствует, что представленные тенденции и результаты исследований за НАЖБП у детей находят отражение у нами наблюдаемых больных. С 2011 года на базе поликлиниче-

ского отделения детской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова (ДКБ № 5) осуществляется городской прием детей с заболеваниями печени. Для примера, на рисунке 1 представлена структура болезней печени у детей за 2012 год.

Всего было обследовано в амбулаторной форме или в условиях стационара 403 ребенка. У 4 пациентов патологии печени не выявлено. Как следует из представленных на рисунке 1 данных, НАЖБП стала второй по частоте причиной для обращения к гепатологу, уступая только сборной группе из вирусных гепатитов и вирусных заболеваний, сопровождающихся синдромом гепатита. Нами были проанализированы некоторые клинические и лабораторные данные у 32 детей в возрасте от 8 до 18 лет, которые имелись в распоряжении в рамках обследования соответственно возможностям обязательного медицинского страхования. Больные были отображены при сплошной выборке.

У больных отмечено два возрастных пика: от 9 до 11 лет и от 15 до 17 лет. Первый пик соотносится с данными литературы, второй не следует рассматривать как начало развития заболевания. По данным анамнеза, признаки ожирения у этих детей имелись давно, но только ко времени первичного обращения их целенаправленно обследовали в отношении состояния печени. Это отмечают и другие исследователи, что в Европе и США лишь небольшая часть детей с избыточным весом находится в постоянном контакте с педиатром, детским гастроэнтерологом или диетологом [1, 4].

В наших наблюдениях, также как сообщают и другие авторы, преобладали мальчики, которых было 23 против 9 девочек. Все больные были направлены из-за повышенного уровня сывороточных аминотрансминаз или из-за патологических изменений при УЗИ печени. 28 больных (87,5%) были с ожирением, 3 — с ИМТ, который немного

не достиг 97 перцентилей и 1 — с сахарным диабетом. У 18 больных пальпировалась увеличенная печень и у одного из них увеличенная селезенка. 11 из 32 больных имели *asanthosis nigricans*. Аминотрансферазы, больше аланинаминотрансфераза, были повышены у 13 больных. Обычно их уровень превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза, но не более чем 3 норм. Дополнительно у 5 больных из тех, у кого были повышены трансаминазы, отмечалось умеренное повышение гамма-глутамилтранспептидазы и/или щелочной фосфатазы. Липидный профиль смогли определить у 12 больных: у 5 имелась гиперхолестеринемия и у 7 — гипертриглицеридемия. У 17 детей картина изменений при УЗИ имела признаки, характерные для хронического заболевания печени, у 6 — билиарный сладж. Тесты на болезнь Вильсона, альфа-1 антитрипсиновую недостаточность и хронические вирусные гепатиты В и С были отрицательными у всех обследованных детей.

Терапия для лечения НАЖБП ни у детей, ни у взрослых не разработана. Стратегия в лечении НАСГ до настоящего времени основана на современном понимании патогенеза этого заболевания — теории «двух ударов». Изучают влияние на течение НАЖБП снижения веса/уменьшения висцерального жира, повышения чувствительности к инсулину и антиоксидантной терапии.

Несколько клинических неконтролируемых исследований показали эффективность от снижения веса при низкокалорийной диете и физических упражнениях. Это проявлялось снижением или нормализацией уровня трансаминаз и улучшением по данным УЗИ [6, 9, 26, 62], но нет опубликованных исследований о диете и физических упражнениях, которые продемонстрировали улучшение гистологии печени при снижении веса у детей. Несмотря на ограниченность данных об оптимизации здоровой диеты в сочетании с физическими упражнениями, их следует назначить у всех детей с диагнозом НАЖБП. Конкретную диету, которая будет полезной в лечении НАЖБП, предстоит разработать.

Были сделаны попытки лекарственной терапии НАСГ средствами, повышающими чувствительность к инсулину. В одном открытом пилотном исследовании у 10 детей с подтвержденным биопсией НАСГ и повышенным уровнем АЛТ был оценен метформин [55]. После 6 месяцев терапии наблюдалось значимое снижение уровня АЛТ в крови и уменьшение проявлений жировой дистрофии печени по данным МРС. Однако в России препарат разрешен после 15 лет. Другого препарата — thiazoladinedione, который представляется более перспективным, на российском рынке пока нет. Антиоксидантная терапия также изучалась у детей

с НАСГ. Открытое испытание у детей перорального приема витамина Е от 2 до 4 месяцев привело к нормализации уровня аланинаминотрансферазы у всех 11 детей с ожирением [27].

Изучалось также действие урсodeоксихолевой кислоты (УДХК), имеющей доказанный цитопротективный эффект, в качестве потенциальной терапии НАЖБП у взрослых и детей. В исследовании из Италии оценивали эффективность УДХК у 31 ребенка, страдающих ожирением в возрасте от 4 до 14 лет с повышенным уровнем аминотрансфераз. При терапии в дозе 10–12,5 мг/кг в день в течение 6 месяцев значимых положительных результатов получено не было. Однако среди детей, направленных на это лечение, были и те, кто не соблюдал диету и не выполнял программу физических упражнений, что, несомненно, повлияло на статистические результаты [60].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бутурова Л.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения // Пособие для врачей. Москва, 2012. — 52 с.
2. *Петеркова В.А., Ремизов О.В.* Ожирение в детском возрасте. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты // В книге под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 312–329.
3. *Arslan N., Buyukgebiz B., Ozturk Y.* et al. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia // *Turk. J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 47. — P. 23–27.
4. *Balagopal P., George D., Yarandi H.* et al. Reversal of obesity-related hypoadiponectinemia by lifestyle intervention: a controlled, randomized study in obese adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 6192–6197.
5. *Baldrige A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F.* et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study // *J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 127. — P. 700–704.
6. *Baumann U.* Die kindliche Fettlebererkrankung: Kritische Einschätzung und Ergebnisse einer Umfrage unter pädiatrischen Gastroenterologen // *Dtsch Arztebl.* — 2005. — Vol. 102 (39). — A-2634/B-2225/C-2101, MEDIZIN.
7. *Bottner A., Kratzsch J., Muller G.* et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 4053–4061.

8. *Chan D.F., Li A.M., Chu W.C.* et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28. – P. 1257–1263.
9. *Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M.* Nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1649–1657.
10. *Cook J.S., Hoffman R.P., Stene M.A.* et al. Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 77. – P. 725–730.
11. *Duman D.G., Celikel C., Tuney D.* et al. Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease: a useful tool for hepatosteatosis assessment? // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 346–351.
12. *Dunger D.B.* Obesity and the insulin resistance syndrome // *Arch. Dis. Child.* – 2005. – 90. – P. 1.
13. *Fishbein M., Cox S.* Non-alcoholic fatty liver disease in a toddler // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 2004. – Vol. 43. – P. 483–485.
14. *Fishbein M.H., Mogren C., Gleason T.* et al. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – Vol. 42. – P. 83–88.
15. *Franzese A., Vajro P., Argenziano A.* et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42. – P. 1428–1432.
16. *Goran M.I., Gower B.A.* Longitudinal study on pubertal insulin resistance // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 2444–2450.
17. *Goran M.I., Gower B.A.* Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 70. – P. 149S–156S.
18. *Guzzaloni G., Grugni G., Minocci A.* et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 24. – P. 772–776.
19. *Hewitt K.N., Pratis K., Jones M.E.* et al. Estrogen replacement reverses the hepatic steatosis phenotype in the male aromatase knockout mouse // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145. – P. 1842–1848.
20. *Hubscher S.G.* Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 1107–1115.
21. *Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C.* et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 46–54.
22. *Kawasaki T., Hashimoto N., Kikuchi T.* et al. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1997. – Vol. 24. – P. 317–321.
23. *Kimata H.* Increased incidence of fatty liver in non-obese Japanese children under 1 year of age with or without atopic dermatitis // *Public Health.* – 2006. – Vol. 120. – P. 176–178.
24. *Kinugasa A., Tsunamoto K., Furukawa N.* et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children // *J. Pediatr. Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 3. – P. 408–414.
25. *Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M.* et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 1313–1321.
26. *Kocak N., Yuce A., Gurakan F.* et al. Obesity: a cause of steatohepatitis in children // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 1099–1100.
27. *Lavine J.E.* Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136. – P. 734–738.
28. *Li J., Grigoryev D.N., Ye S.Q.* et al. Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 1643–1648.
29. *Louthan M.V., Barve S., McClain C.J.* et al. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric non-alcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147. – P. 835–838.
30. *Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B.* et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* – 1980. – Vol. 55. – P. 434–438.
31. *Mandato C., Lucariello S., Licenziati M.R.* et al. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity – related liver disease // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147. – P. 62–66.
32. *Manton N.D., Lipsett J., Moore D.J.* et al. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents // *Med. J. Aust.* – 2000. – Vol. 173. – P. 476–479.
33. *Moran J.R., Ghishan F.K., Halter S.A.* et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction // *Am. J. Gastroenterol.* – 1983. – Vol. 78. – P. 374–377.
34. *Nadeau K.J., Klingensmith G., Zeitler P.* Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2005. – Vol. 41. – P. 94–98.
35. *Neuschwander-Tetri B.A.* Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Cornerstone.* – 2001. – Vol. 3. – P. 47–57.
36. *Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H.* Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1202–1219.
37. *Noguchi H., Tazawa Y., Nishinomiya F.* et al. The relationship between serum transaminase activities and

- fatty liver in children with simple obesity // *Acta Paediatr. Jpn.* – 1995. – Vol. 37. – P. 621–625.
38. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1549–1555.
 39. Ogden C.L., Flegal K.M., Carroll M.D. et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000 // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 1728–1732.
 40. Park H.S., Han J.H., Choi K.M. et al. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82. – P. 1046–1051.
 41. Patton H.M., Sirlin C., Behling C. et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Critical Appraisal of Current Data and Implications for Future Research // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – Vol. 43. – P. 413–427.
 42. Perseghin G., Bonfanti R., Magni S. et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (4). – P. 473–477.
 43. Punjabi N.M., Polotsky V.Y. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 1998–2007.
 44. Rashid M., Roberts E.A. Nonalcoholic steatohepatitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2000. – Vol. 30. – P. 48–53.
 45. Reinehr T., Wabitsch M. Treatment of obese children and adolescents in Germany // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2003. – Vol. 37. – P. 208.
 46. Roberts E.A. Steatohepatitis in children // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 749–765.
 47. Roemmich J.N., Clark P.A., Lusk M. et al. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release // *Int.J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26. – P. 701–709.
 48. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123. – P. 745–750.
 49. Sasaki A., Horiuchi N., Hasegawa K., Uehara M. Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka district, Japan // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1989. – Vol. 7. – P. 33–40.
 50. Schwimmer J.B., Behling C., Newbury R. et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 641–649.
 51. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118 (4). – P. 1388–1393.
 52. Schwimmer J.B., Deutsch R., Rauch J.B. et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143. – P. 500–505.
 53. Schwimmer J.B., Khorram O., Chiu V. et al. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 83. – P. 494–497.
 54. Schwimmer J.B., McGreal N., Deutsch R. et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115. – P. 561–565.
 55. Schwimmer J.B., Middleton M.S., Deutsch R. et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 871–879.
 56. Strauss R.S., Barlow S.E., Dietz W.H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136. – P. 727–733.
 57. Suzuki Y.J., Jain V., Park A.M. et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40. – P. 1683–1692.
 58. Tominaga K., Kurata J.H., Chen Y.K. et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40. – P. 2002–2009.
 59. Vajro P., Fontanella A., Perna C. et al. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children // *J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 125. – P. 239–241.
 60. Vajro P., Franzese A., Valerio G. et al. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136. – P. 739–743.
 61. Wabitsch M. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland // *Monatsschrift. Kinderheilkd.* – 2004. – Vol. 152. – P. 832–833.
 62. Willner I.R., Waters B., Patil S.R. et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 2957–2961.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDHOOD

Kornienko E.A., Vlasov N.N., Chistyakova A.V.

◆ **Resume.** In recent years the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become one of the most common liver disease in children and adolescents. This phenomenon is explained by the

sharp rise in obesity among the population worldwide, including children, and increased co-morbidities associated with obesity. There is sufficient evidence that age and gender are important determinants of the risk for the development of fatty liver disease in children. There is reason to believe that an important role in the pathogenesis of NAFLD in children may play a hormonal profile in adolescents, family history, the state of insulin sensitivity and the level of adipocytokines. However, these studies are still limited to a small number of observations. Liver biopsy remains the standard for the diagnosis and staging of NAFLD. At the same time, children in some cases observed morphological

pattern, which is not typical for adults. There is a need for the development of alternative non-invasive methods of diagnosis of NAFLD and imaging of hepatic steatosis. Clinically, the disease occurs in children is diverse and can be malignant, but the natural history and prognosis are still to be determined. Also the necessary lifestyle changes in NAFLD in children are not determined reliably, and a multi-center randomized clinical trials on the drug therapy are not completed.

◆ **Key words:** fatty liver; children; obesity; metabolic syndrome; liver diseases; histology; treatment; review.

◆ Информация об авторах

Корниенко Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор. Заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Власов Николай Николаевич – канд. мед. наук, доцент. Кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vlassovnik12@yahoo.com.

Чистякова Александра Владимировна – кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Kornienko Elena Aleksandrovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Vlasov Nikolai Nikolayevich – MD, PhD, Assoc. Professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vlassovnik12@yahoo.com.

Chistyakova Alexandra Vladimirovna – Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia.

© А.А. Звягин

ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Воронеж

Резюме. Представлены результаты обследования 70 детей с целью выявления аутоиммунного гастрита. Для более углубленного обследования отбирали детей с наличием в сыворотке крови антител к париетальным клеткам желудка. Показано, что аутоиммунный гастрит в детском возрасте является одним из компонентов полиорганной аутоиммунной патологии у 0–33 % больных и характеризуется минимальными клиническими, морфологическими, эндоскопическими данными, сочетанием с *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит; дети; аутоиммунные заболевания.

АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный гастрит (АГ) впервые он был описан McIntyre et al. в 1965 году [6] у пациентов с пернициозной анемией, у которых наблюдались гистаминустойчивая ахлоргидрия, атрофия слизистой желудка и антитела к внутреннему фактору. В основе этого заболевания лежит воспаление фундального отдела желудка в результате поражения аутоантителами к париетальным клеткам, что приводит к их атрофии. АГ развивается много лет и характерными его симптомами являются гипо-, а затем и ахлоргидрия — результат атрофии париетальных клеток, и пернициозная анемия как следствие продукции антител к внутреннему фактору. Считается, что причина его развития эндогенная — аутоиммунная, связанная с выработкой аутоантител к париетальным клеткам желудка и встречается он при наличии других аутоиммунных заболеваний [4, 5, др.]. Определенная роль пускового фактора, по мнению некоторых авторов, отводится инфекционным агентам — *Helicobacter pylori*, вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ). В частности, Г.В. Волынец [1] было показано, что при хронической инфекции ВЭБ АГ встречается достоверно чаще (в 48,6%), чем без нее (12,1%), в активную фазу инфекции антитела к париетальным клеткам выявляются у 64,5%, а при обнаружении ДНК ВЭБ в биоптатах слизистой оболочки желудка АГ имеется у 88,6%. В.П. Новикова [3] установила, что сочетание хеликобактериоза и ВЭБ-инфекции, ухудшающей эрадикацию *H. pylori*, ведет к повышению уровня антител к париетальным клеткам и является фактором прогрессирования аутоиммунного гастрита у детей и подростков.

Сведения по распространенности АГ противоречивые. Есть данные, что он имеется у 23,9% [3] — 40% [1] детей с хроническим гастритом и может быть единичным при аутоиммунных заболеваниях [2].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На наличие АГ было обследовано 70 детей с аутоиммунными заболеваниями: 18 чел. с ювенильным ревматоидным артритом, 13 чел. с сахарным диабетом 1-го типа (в том числе 2 детей с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом), 9 чел. с аутоиммунным тиреоидитом, 6 чел. со склеродермией, 6 чел. с неспецифическим язвенным колитом (в том числе 3 детей с сопутствующим аутоиммунным гепатитом), 3 чел. с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, 2 чел. с системной красной волчанкой, 13 чел. с другими эндокринными, ревматологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями. У всех детей в сыворотке крови определялись специфические антитела к париетальным клеткам желудка методом ИФА, при этом использовали набор фирмы «Bio-Rad» (США). Согласно рекомендациям фирмы, отрицательными считались результаты при уровне антител <100 ед/мл, сомнительными — 100–125 ед/мл, положительными — >125 ед/мл.

При выявлении положительных результатов на наличие антипариетальных антител проводилось углубленное гастроэнтерологическое обследование: анализ анамнестических и клинических данных с акцентом на гастропатологию, эзофагогастроуденоско-

УДК: 616.33-002-053.2

Таблица 1

Частота выявления аутоиммунного гастрита у детей при аутоиммунных заболеваниях

Основной диагноз	Обследовано детей, чел.	Выявлено с АГ, чел.	Частота выявления АГ, %
Сахарный диабет 1-го типа	13	2	15,4
Идиопатический фиброзирующий альвеолит	3	1	33,3
Неспецифический язвенный колит	6	1	16,7

пия (ЭГДС) с биопсией из фундального отдела желудка, изучение гистологического строения биоптатов, обследование на *Helicobacter pylori*. ЭГДС выполнялась по общепринятой методике. Биоптаты окрашивались гематоксилином и эозином для изучения морфологического строения слизистой и толудиновым синим для выявления *H. pylori*. В сыворотке крови у детей с АГ также определяли уровень специфических антихеликобактерных антител класса Ig G и M методом ELISA, положительными считались показатели при уровне антител свыше 20 ед/мл.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У 66 из 70 обследованных детей АГ был исключен, т. к. уровень антител к париетальным клеткам был отрицательным (0,3–44,3 ед/мл). У 3 пациентов АГ был диагностирован на основании положительного результата определения антипариетальных антител (144,4–173,3 ед/мл). Кроме этого, был выявлен 5-летний ребенок, у которого имелся отрицательный результат серологического обследования, но он значительно отличался от других отрицательных результатов — 86,6 ед/мл. При повторном обследовании через 10 месяцев уровень антител увеличился и достиг «серой зоны» — 115,0 ед/мл. На основании сероконверсии и с учетом малого возраста у этого ребенка был диагностирован АГ.

Таким образом, всего АГ был установлен у 4 пациентов: у двух девочек 9 и 15 лет, имеющих сахарный диабет 1-го типа и аутоиммунный тиреоидит, у мальчика 5 лет с неспецифическим язвенным колитом и аутоиммунным гепатитом и у мальчика 11 лет с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. У всех детей АГ явился компонентом аутоиммунного процесса с поражением нескольких органов. Частота диагностики АГ при различных аутоиммунных заболеваниях представлена в таблице 1.

Клиническая картина у всех детей характеризовалась проявлениями основного заболевания. Жалобы со стороны верхнего отдела пищеварительного тракта были у 3 детей в виде редких, не интенсивных, не связанных с приемом пищи, не вызывающих нарушения самочувствия эпигастральных болей. У 3 пациентов определялась умеренная болезненность при пальпации эпигастрия.

Эндоскопическое обследование с биопсией слизистой тела желудка проведено 3 детям (родители 5-летнего мальчика категорически отказались от ЭГДС). Оно выявило незначительные изменения слизистой в виде поверхностной антральной гастропатии и дуоденопатии, эндоскопические признаки атрофии в теле и дне желудка отсутствовали у всех пациентов.

При гистологическом исследовании у детей с АГ диагностирован хронический активный гастрит (у 2 слабой, у 1 умеренной степени) и только у девочки 15 лет имелась очаговая атрофия слабой степени.

Следует отметить, что у 3 больных АГ сочетался с инфекцией *H. pylori*. Серологически она выявлена у 3 из 4 пациентов: повышение Anti *H. pylori* Ig G и M было у 2 человек, повышение Anti *H. pylori* Ig M у 1 человека. Гистологически у 2 из 3 обследованных имелась слабая степень обсемененности слизистой тела желудка. Отсутствие атрофии слизистой или слабая ее выраженность свидетельствуют о сохранной кислотной продукции и, следовательно, об отсутствии такого характерного для АГ симптома как гипохлоргидрия, что возможно на ранней доклинической стадии заболевания. Показатели красной крови у детей с АГ были в пределах нормы, т. е. отсутствует и другой характерный симптом АГ — В₁₂-дефицитная анемия.

Учитывая редкость описываемой патологии приведем два клинических наблюдения.

Больной С., 11 лет поступил в клинику с декомпенсацией идиопатического фиброзирующего альвеолита, который впервые был ему установлен в 6 лет. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с гестозом и угрозой прерывания в первой половине, своевременных родов. Родился в асфиксии с массой тела 3200 г, длиной тела 51 см. С раннего возраста наблюдался у окулиста по поводу врожденной миопии высокой степени. Жалоб гастроэнтерологического характера никогда не было. При пальпации эпигастрия определялась умеренная болезненность, печень не увеличена. В общем анализе крови: Нв 128 г/л, эр. $4,1 \times 10^{12}/л$, л. $4,4 \times 10^9/л$, э 2%, п 1%, с 47%, лимф. 43%, м 7%, СОЭ 3 мм/ч.

На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных установлен диагноз: Идиопатический фиброзирующий альвеолит, прогрессирующее течение, декомпенсация, ДН₂₋₃; вто-

ричная гипотрофия II степени; врожденная миопия высокой степени; открытое овальное окно; воронкообразная деформация грудной клетки I–II степени.

Гастроэнтелологическое обследование выявило: уровень антител к париетальным клеткам желудка — 173,3 ед/мл; Anti *H. pylori* Ig G — 40,7 ед/мл, Anti *H. pylori* Ig M — 23,4 ед/мл; при ЭГДС поверхностная гастропатия; при исследовании биоптатов хронический преимущественно поверхностный слабоактивный гастрит без атрофии, слабая степень обсемененности *H. pylori*. При ультразвуковом исследовании нормальная картина со стороны органов брюшной полости. Проведенное обследование позволило диагностировать хронический аутоиммунный и ассоциированный с *H. pylori* слабоактивный поверхностный гастрит.

Повторное определение антипариетальных антител проведено через 7 месяцев, уровень их уменьшился, но остался положительным — 127,0 ед/мл. Вероятно, это связано с постоянным приемом ребенком иммунодепрессанта азатиоприна по основному заболеванию.

Таким образом, у ребенка 11 лет выявлена сочетанная аутоиммунная патология с поражением легких и желудка.

Больная Ж., 15 лет поступила с декомпенсацией инсулинзависимого сахарного диабета, которым страдает с 9 лет. Девочка от 3-й нормально протекавшей беременности, 2-х своевременных родов. Росла и развивалась соответственно возрасту. У мамы узловой зоб, отец и старший брат здоровы. В 12 лет выявлен аутоиммунный тиреоидит. Из жалоб гастроэнтерологического характера отмечаются редкие неинтенсивные боли в эпигастрии, при пальпации определяется умеренная болезненность в эпигастриальной и правой подреберной областях. В общем анализе крови: Нв 121 г/л, эр. $4,0 \times 10^{12}/л$, л. $4,8 \times 10^9/л$, п 1%, с 52%, лимф. 40%, э 2%, м 5%, СОЭ 10 мм/ч.

Проведено комплексное обследование, при котором установлен диагноз: Инсулинзависимый сахарный диабет, стадия декомпенсации без кетоацидоза, липодистрофии, диабетическая энцефало-полинейро-нефропатия; аутоиммунный тиреоидит, гиперпластическая форма, тиреомегалия II степени, гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз.

Результаты гастроэнтерологического обследования:

- Anti Gastric Parietal Cell — 144,4 ед/мл;
- Anti *H. pylori* Ig G — 35,8 ед/мл; Anti *H. pylori* Ig M — 30,6 ед/мл;
- ЭГДС — антральная поверхностная гастропатия;
- Гистологическое исследование гастробиоптатов из тела желудка — хронический умеренноактив-

ный гастрит с очаговой атрофией слабой степени, слабая степень обсемененности *H. pylori*.

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости без патологии.

Таким образом, по результатам обследования был установлен диагноз хронического аутоиммунного и ассоциированного с *H. pylori* атрофического умеренно активного поверхностного гастрита. Особенность данного наблюдения заключается в сочетании патологии трех органов аутоиммунного генеза, при этом АГ выявлен на ранней стадии развития.

ВЫВОДЫ

1. Частота аутоиммунного гастрита у детей при аутоиммунных заболеваниях составляет от 0 до 33%. При сахарном диабете 1-го типа он выявляется у 15,4%, при неспецифическом язвенном колите у 16,7%, при идиопатическом фиброзирующем альвеолите у 33,3% больных.
2. Аутоиммунный гастрит при аутоиммунной патологии у детей имеет доклиническую стадию течения, характеризующуюся минимальными морфологическими, эндоскопическими и клиническими данными или даже их отсутствием.
3. Аутоиммунный гастрит у подавляющего большинства больных с аутоиммунными заболеваниями протекает на фоне инфекции *H. pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Волынец Г.В.* Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей // *Детская гастроэнтерология*. — 2005. — № 3. — С. 33–37. URL: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/824>.
2. *Звягин А.А.* Аутоиммунный гастрит у детей // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2002. — Т. XII, № 3. — С. 81–84.
3. *Новикова В.П.* Этиопатогенетические и клинкоморфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте: Автореф. дис... доктора мед. наук. — СПб, 2009. — 50 с.
4. *Bergman M.P., Amedei A., D'Elis M.M.* et al. Characterization of H+, K+-ATPase T cell epitopes in human autoimmune gastritis // *Eur. J. Immunol.* — 2003, Feb. — Vol. 33, N 2. — P. 539–545.
5. *De Block C.E., De Leeuw I.H., Bogers J.J.* et al. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings // *Diabetes Care*. — 2003 Jan. — Vol. 26, N 1. — P. 82–88.
6. *McIntyre O.R., Sullivan L.W., Jefries G.H., Silver R.H.* Pernicious anemia in childhood // *New. Eng. J. Med.* — 1965. — Vol. 272. — P. 981.

**AUTOIMMUNE GASTRITIS IN CHILDREN WITH
AUTOIMMUNE DISEASES**

Zvyagin A.A.

◆ **Resume.** The results of inspection of 70 children for autoimmune gastritis are represented. Children with blood serum antibodies to stomach parietal cells were selected for more profound investigation. It was shown, that autoimmune gastritis in the childhood is one of the components of multiorgan autoimmune pathology in 0–33% of patients and is characterized by minimum clinical, morphological and endoscopic data, combination with *Helicobacter pylori*.

◆ **Key words:** autoimmune gastritis; children; autoimmune diseases.

◆ Информация об авторе

Звягин Александр Алексеевич – д-р мед. наук, профессор.
Кафедра пропедевтики детских болезней и педиатрии. ГБОУ
ВПО «Воронежская государственная медицинская академия»
Минздрава России. 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 12.
E-mail: zvyagaa@mail.ru.

Zvyagin Aleksandr Alekseyevich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor,
Department of Propedeutics of Children's Diseases and Peditrics.
Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko. 12,
Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia.
E-mail: zvyagaa@mail.ru.

© А.А. Ягупова¹, Е.А. Корниенко¹,
Т.Б. Лобода¹, С.А. Фади́на²

НОВЫЙ ДИАГНОЗ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ: АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

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

²Детская городская клиническая больница
№ 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург

Резюме. Аутоиммунный панкреатит (АП) относится к числу малоизученных заболеваний, в детском возрасте не описан. В статье приведены современные данные об эпидемиологии, механизмах развития, морфологических и клинических признаках АП, международные критерии его диагностики. Среди 57 наблюдавшихся авторами детей с установленным диагнозом хронического панкреатита у 4 был диагностирован АП, из них у 2 детей он был вторичным на фоне воспалительных заболеваний кишечника, а у 2 – первичным. При первичном АП заболевание протекало манифестно, выявлены иммунологические маркеры АП: повышенный уровень IgG4, антитела к лактоферрину, лечение преднизолоном приводило к быстрой редукции обострения, поддержание длительной ремиссии стало возможным на фоне лечения азатиоприном и ферментотерапии Креоном.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит; иммунологические маркеры; ферментотерапия.

Термин «аутоиммунный панкреатит» был впервые предложен К. Yoshida с соавт. в 1995 г применительно к хроническому панкреатиту, при котором были выявлены маркеры аутоиммунного воспаления [35]. Однако первое описание принадлежит Н. Sarles с соавт. [26], которые наблюдали особый случай панкреатита с гипергаммаглобулинемией, затем были сообщения о сочетании хронического панкреатита (ХП) с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как синдром Сьегрена, первичный склерозирующий холангит (ПСХ) или первичный билиарный цирроз [6, 15]. Эти находки подтвердили гипотезу о том, что аутоиммунный механизм может лежать в основе ХП. Позднее было описано несколько случаев аналогичного ХП без каких-либо системных аутоиммунных проявлений, что позволило выдвинуть концепцию аутоиммунного панкреатита (АП) как самостоятельного заболевания [35].

Основными признаками АП были выдвинуты следующие:

1. Повышенный уровень γ -глобулина или IgG в крови.
2. Наличие аутоантител.
3. Диффузное увеличение поджелудочной железы (ПЖ).
4. Диффузное неравномерное сужение главного панкреатического (Вирсунгова) протока и иногда стеноз внутрипанкреатической части общего желчного протока, по данным ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ).
5. Фиброзные и воспалительные изменения в ткани ПЖ, с преимущественной лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы, по данным морфологического исследования.
6. Бессимптомное или малосимптомное течение, обычно без приступов острого панкреатита.
7. Иногда формирование панкреатических кальцификатов и кист.
8. Иногда сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями.
9. Эффект от лечения глюкокортикостероидами (ГКС).

Предлагались и другие названия подобного панкреатита: хронический воспалительный склероз ПЖ, склерозирующий панкреатит, панкреатит с сужением протока, склерозирующий панкреатохолангит. Однако, в случае отсутствия доказательств аутоиммунного процесса, эти формы должны рассматриваться как иные заболевания, даже в случаях эффективности стероидной терапии. Лишь недавно термин «аутоиммунный панкреатит» стал общепринятым, хотя очевидно, что он является гетерогенным заболеванием и может быть, как первичным (самостоятельным), так и вторичным (в структуре синдрома Сьегрена, ВЗК и т. д.). [5, 36]. В последние годы интерес к АП существенно возрос, поскольку появилась возможность выявления новых маркеров болезни, а также проведения биопсии ПЖ.

АП — редкое заболевание. Несмотря на то, что за последние 10 лет в литературе растет число сообщений о случаях АП, общее число пациентов остается незначительным. Распространенность и заболеваемость АП неизвестна, отдельные исследования указывают, что АП составляет примерно 5–6% среди ХП у взрослых [12]. Среди 254 больных с ХП в США у 27 на основании гистологических данных был установлен диагноз АП, что составило 11% [23]. В Японии Okazaki с соавт. [22] выявили АП у 21 из 451 пациента с ХП (4,6%). Клинические и иммунологические признаки АП обнаружены у 40%

УДК: 616.37-002-053.2

больных с идиопатическим ХП [16]. Заболевание встречается у лиц обоего пола, но у мужчин примерно вдвое чаще, чем у женщин. Оно возможно в любом возрасте, но большинство пациентов — люди старше 50 лет [21]. Описания у детей единичны и касаются, в основном, случаев вторичного поражения поджелудочной железы на фоне системных заболеваний.

Причины АП неизвестны, но имеющиеся данные подтверждают аутоиммунный механизм его развития [2, 4]. Как и другие аутоиммунные поражения, АП может быть ассоциирован с ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом Шегрена. Это сочетание указывает на вероятную общность иммунологических мишеней в некоторых органах.

Иммунологически АП характеризуется повышением уровня γ -глобулинов и, особенно, IgG4 в крови, а также присутствием антинуклеарных антител (АНА), антител к карбоангидразе II (АКА II) и лактоферрину (АЛ). Хотя повышение IgG4 связано с АП, эти неспецифические и функционально моновалентные антитела скорее являются вторичным ответом на неизвестный пока триггер воспалительного процесса. Аутоантитела (АНА, АКА II, АЛ) могут служить потенциальными иммунологическими серологическими маркерами АП [2, 32]. В аутоиммунный процесс при АП могут вовлекаться и другие органы: билиарный тракт, каналцы почек и легкие, все они содержат внутриклеточную цитоплазматическую карбоангидразу и лактоферрин [29]. В эксперименте на мышах сходное с АП поражение поджелудочной железы было получено после тимэктомии и иммунизации животных лактоферрином или карбоангидразой [32].

По сравнению с другими формами ХП, у больных АП повышен уровень CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, несущих HLA-DR [21]. Введение экспериментальным животным CD4+ Т-лимфоцитов, sensibilizированных к амилазе, вызывало развитие модели АП [4]. CD3+ Т-лимфоциты превышают В-лимфоциты в инфильтрате ПЖ, хотя и В-клетки, и плазмциты, и лимфоидные фолликулы также могут присутствовать [31]. Адаптивный иммунный ответ при АП первоначально характеризуется преимущественной дифференцировкой Th1 с продукцией INF- γ , TNF-а и др., позднее происходит повышением Th2-ответа, что обычно сопряжено с прогрессированием заболевания [22].

Не исключена генетическая предрасположенность к АП. Kawa с соавт. [11] обнаружили ассоциацию DRB1*0405–DQB1*0401 HLA гаплотипа с АП у японцев.

Примерно у половины больных АП развивается сахарный диабет, при этом могут быть обнаружены аутоантитела к островковым β -клеткам ПЖ, глутамилдекарбоксилазе и тирозинфосфатаза-подобному белку [30]. При вторичном АП в структуре синдрома Сьегрена, возможны антитела к α -фодрину [20].

Поджелудочная железа при АП диффузно увеличена и уплотнена, иногда изменения имеют более локальный характер. Морфологически для АП характерна перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация [36]. Иногда обнаруживают перидуктальные эпителиоидно-клеточные гранулемы. Большинство лимфоцитов инфильтрата относятся к CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитам. Внутривидовые перегородки утолщаются за счет пролиферации миофибробластов и лимфоплазмоцитарной инфильтрации [18, 34].

При вовлечении других органов в желчном пузыре, желчных протоках, почках, легких и слюнных железах могут также выявляться участки воспаления с плотной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, сопровождающейся пролиферацией миофибробластов. Как в ПЖ, так и в других органах обнаруживают IgG4-позитивные плазматические клетки [1]. Возможны очаговые поражения желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки [27].

Клиническая картина АП может быть весьма вариабельна, но сильные боли в животе и острый панкреатит не очень характерны. Обычно беспокоят умеренные рецидивирующие боли, реже наблюдается небольшая холестатическая желтуха, связанная с сужением общего желчного протока в его панкреатической части. Среди 24 взрослых пациентов с АП, наблюдаемых D. Finkelberg с соавт. [8], у 63% отмечалась небольшая желтуха и лишь у 35% — боли в животе. В половине случаев развился сахарный диабет. Важно отметить, что все симптомы улучшались на фоне лечения ГКС.

Иногда клиническая манифестация АП уходит на второй план и характеризуется симптомами со стороны других органов, которые вовлекаются в патологический процесс. АП может ассоциироваться с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), чаще с неспецифическим язвенным колитом. Так, по данным G. Zamboni с соавт. [36], из 53 пациентов с АП, у 9 (17%) были диагностированы ВЗК. При АП могут развиваться стриктуры в панкреатической части холедоха в виде диффузного длинного сегмента сужения, в отличие от ПСХ, при котором стриктуры желчных протоков прерывисты, ветвисты и напоминают бусы или четки [17]. Стриктуры холедоха при АП, в отличие от ПСХ, хорошо поддаются консервативной гормонотерапии.

Таблица 1

Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита

Лучевые (достаточно одних)		Иммунологические и гистологические (достаточно одних)	
КТ или УЗИ	РХПГ или МРХПГ	Иммунологические	Гистологические
Диффузное увеличение ПЖ, периферическая гипоструктурная «тень» вокруг ПЖ, очаговые изменения в головке ПЖ	Сегментарное, фокальное или диффузное сужение панкреатического протока, равномерное сужение панкреатического сегмента общего желчного протока	Повышение IgG4, повышение IgG или γ -глобулинов, наличие АНА, АЛ или АКА II	Перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация или фиброз, облитерирующий флебит, IgG4-позитивные плазмоциты в тканях

Экстрапанкреатическая манифестация АП может вовлекать почки и легкие. В легких появляются отдельные или диффузные узелковые инфильтраты, иногда наблюдается аденопатия легких. При вовлечении почек развивается очаговое поражение в виде деструктивной лимфоплазмоцитарной инфильтрации с IgG4-позитивными плазмоцитами, возможна легкая почечная недостаточность [28, 33].

Диагностика АП базируется на сочетании клинических, иммунологических данных и результатов лучевых методов исследования. Классические изменения ПЖ, при исследовании с помощью компьютерной томографии (КТ), характеризуются диффузным ее увеличением в форме сосиски с некоторым гомогенным умеренным уплотнением и появлением «ореола» вокруг. Дольковая структура обычно не прослеживается. Поражение перипанкреатической клетчатки минимально. В области головки могут выявляться более локальные уплотнения или, напротив, размягчения ткани, это создает трудности в дифференциальном диагнозе с опухолями ПЖ. При длительном течении АП, как правило, имеются также изменения в области хвоста ПЖ. Возможно некоторое увеличение регионарных лимфоузлов. На фоне лечения ГКС изменения уменьшаются уже через 1–2 недели и в дальнейшем могут полностью исчезать.

Изменения протоков, по данным ретроградной (РХПГ) или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), характеризуются лишь незначительным диффузным или сегментарным сужением холедоха, без дополнительных стриктур и разветвлений [12, 24]. Общий желчный проток и внепеченочные протоки могут быть несколько расширены выше зоны сужения. На фоне лечения ГКС эти изменения проходят [19].

Появление эндоскопического УЗИ (Эндо-УЗИ) открыло новые возможности в диагностике патологии ПЖ, в частности, детальной визуализации ее структуры, а также тонкоигольной прицельной биопсии и аспирации. Наиболее часто при АП на Эндо-УЗИ ПЖ диффузно увеличена, гипозхогенна, очагово уплотнена, может выявляться расширение Вирсунгова протока [7, 14]. Исследование биоптата ПЖ позволяет подтвердить диагноз АП гистологически [14].

Традиционное трансабдоминальное УЗИ может выявить изменения ПЖ, однако они не имеют какого-либо специфического характера и не дают возможности дифференцировать АП от других форм панкреатита. Улучшение ультразвуковых данных на фоне лечения ГКС косвенно свидетельствуют в пользу АП [19].

Диагностические критерии АП были предложены Японской панкреатической ассоциацией с целью дифференцировать АП от других форм ХП [10]. Критерии базируются на комбинации данных лучевых, лабораторных исследований и биопсии (табл. 1). Предложены также другие методы оценки, в частности сочетание клинических, лучевых, лабораторных и гистологических данных, а также учет эффективности гормонотерапии [3].

Гистологическая диагностика не считается обязательной для постановки диагноза АП, поскольку лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброз ПЖ могут быть обнаружены при других формах ХП, а процедура получения биоптата ПЖ — весьма сложная и инвазивная. Лапароскопия, биопсия и морфологическое исследование показаны лишь в случае подозрения на опухоль ПЖ.

При клинической картине панкреатита диагностический алгоритм начинается с лучевых методов визуализации. При обнаружении типичной картины, проводятся иммунологические тесты, прежде всего — оценка уровня IgG4. Если IgG4 повышен, то в сочетании с данными лучевой диагностики, можно говорить о вероятном АП, и этого достаточно для назначения гормональной терапии. Если при этом выявлены аутоантитела, диагноз считается установленным. Положительный эффект гормонотерапии является важным аргументом в окончательном подтверждении диагноза АП.

Если диагноз АП установлен на основании лучевых и иммунологических методов, показано назначение ГКС, обычно назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг в день (взрослым 40 мг в день). Эта доза назначается на неделю, затем дозу снижают по 5 мг в неделю, оставляя поддерживающую дозу на несколько месяцев. Обычно на фоне терапии ГКС наблюдается быстрое улучшение как клиническое, так и лабораторное [9, 13, 25]. Выявляемые на УЗИ

и КТ изменения ПЖ уменьшаются и исчезают, снижается уровень IgG4. В том случае, если на фоне гормонотерапии улучшения не наблюдается, диагноз АП следует считать ошибочным, необходим поиск других причин поражения ПЖ.

Лечение больных с выявленной, по данным теста на эластазу-1 в кале, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы на фоне ХП должно включать ферментные препараты поджелудочной железы. Выбор препарата должен основываться на следующих критериях:

- Высокое содержание липазы в препарате. Липаза является самым уязвимым ферментом, поскольку разрушается химотрипсином и работает только в проксимальных отделах тонкой кишки. Расчет дозы фермента производится по липазе, для стартовой терапии обычно достаточно 1000 ед. липазы на 1 кг массы в сутки, при недостаточной эффективности дозу повышают в 2 раза, затем подбирают индивидуально. Критерием адекватности дозы является исчезновение диспепсических расстройств и достаточные весовые прибавки. Суточную дозу делят на все приемы пищи в соответствии с ее количеством, обычно в основные приемы пищи доза в 2 раза выше, чем на перекусы.
- Соотношение колипазы к липазе выше 1, оно наибольшее у Креона® и составляет 1,9.
- Наличие оболочки, защищающей препарат от воздействия желудочного сока, так как основные его ферменты — липаза и трипсин, разрушаются при кислых значениях pH: липаза — при pH ниже 4, трипсин — ниже 3, для эффективного действия липазы необходимо поддерживать pH выше 4 в желудке в течение 60 минут после приема препарата, в двенадцатиперстной кишке — в течение 90 минут. Наилучшим способом защиты являются кислотоустойчивые микросферы, которые растворяются при pH выше 5,5, то есть в ДПК.
- Равномерное поступление препарата в двенадцатиперстную кишку вместе с пищей. Это обеспечивает активное участие ферментов в процессе полостного пищеварения с самого начала поступления химуса в кишечник. Привратник не пропускает крупные частицы (более 1,4 мм), поэтому оптимальной формой фермента являются минимикросферы диаметром менее 1,4 мм. Минимикросферы Креона® имеют самый малый диаметр — 0,8–1,0 мм, что позволяет препарату беспрепятственно проникать в кишечник и активно участвовать в процессе пищеварения с самого начала.

Больной должен получать достаточное по количеству белка и калорий питание, ограничение касается в основном жирной пищи и экстрактивных веществ. Необходимо обеспечить достаточное поступление витаминов и микроэлементов.

Терапия обострения АП предполагает функциональную разгрузку поджелудочной железы, прежде всего — уменьшение стимулирующих влияний секретина и холецистокинина. Последний стимулируется пептидами, поэтому назначение ферментных препаратов, расщепляющих белки в полости тонкой кишки, по принципу обратной связи, способствует уменьшению стимулирующих влияний на поджелудочную железу. На фоне обострения АП оптимальны панкреатические ферменты с более высоким содержанием протеиназ. Специальных препаратов для этой цели не существует, поэтому на практике используют те же ферментные препараты, что и для заместительной терапии, однако в более высоких дозах. Оптимальным препаратом является Креон, который благодаря микросферической форме, обеспечивает максимальное поступление ферментов в двенадцатиперстную кишку вместе с пищей.

Длительность ферментотерапии может варьировать. При незначительных степенях внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы на фоне обострения, в дальнейшем возможно частичное восстановление ее функции, поэтому курс лечения может быть ограничен 2–3 месяцами с последующей отменой и повторной оценкой экзокринной функции. Функциональный покой на фоне ферментотерапии может способствовать улучшению морфологического и функционального состояния поджелудочной железы, вопрос о необходимости повторных курсов или постоянной заместительной терапии решается индивидуально. При стойком снижении уровня эластазы-1 в кале показана постоянная заместительная ферментотерапия.

Из 57 наблюдавшихся нами детей с установленным на основании клинических, биохимических и лучевых (Эндо-УЗИ, КТ) методов диагнозом ХП аутоиммунная этиология была установлена у 4. В постановке диагноза АП мы пользовались критериями, приведенными выше. Под нашим наблюдением находилось 2 детей с первичным АП и 2 — с вторичным, у которых заболевание развилось на фоне болезни Крона, у одного из них — с синдромом Шегрена, проявлявшимся атрофическим кератитом, сухостью слизистых рта. Дети с болезнью Крона и вторичным АП не предъявляли типичных для панкреатита жалоб на боли в животе, но при углубленном обследовании (УЗИ, эндо-УЗИ) у всех были выявлены признаки поражения поджелудочной железы (увеличение размеров, признаки

фиброза, расширение Вирсунгова протока у 1 пациента). Заболевание не сопровождалось признаками ПСХ. Иммунологическое исследование обнаружило у обоих больных повышение уровня IgG4, АНА, антитела к двуспиральной ДНК, внутриорганные антитела к поджелудочной железе. Амилаза крови оставалась нормальной или была незначительно повышена. Уровень эластазы-1 в кале был снижен, особенно у пациента с синдромом Шегрена (54 мкг/г).

Первичный АП, установленный нами у 2 детей, протекал как изолированное самостоятельное заболевание. Оба наблюдавшихся нами больных — это девочки дошкольного возраста. Заболевание у обеих протекало ярко и манифестно. Они поступали с жалобами на сильные боли в области пупка, многократную рвоту с примесью желчи, разжиженный стул. Уровень амилазы был повышен в 10 и более раз. По данным УЗИ, отмечалось увеличение размеров поджелудочной железы и неравномерное повышение эхогенности. Для подтверждения диагноза в обоих случаях была проведена КТ, в обоих случаях выявлены признаки хронического воспаления и фиброза в ПЖ и расширение Вирсунгова протока. Уровень эластазы-1 в кале был снижен. В крови обеих пациенток обнаружен повышенный уровень IgG4, а также антитела к лактоферрину, антиорганные антитела к ткани поджелудочной железы, у одной из них — также к островковым β -клеткам. Заболевание характеризовалось рецидивирующим течением с типичными болевыми приступами, повышением уровня амилазы и диспепсическими расстройствами. Обострения обычно провоцировались нарушением диеты или вирусной инфекцией. В обоих случаях положительный эффект был достигнут после назначения преднизолона.

Клинический пример: Даша Т., 4 лет, поступила в ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга 06.01.07 с жалобами на боли в животе, преимущественно в области пупка, многократную рвоту с примесью желчи, стул оформленный. Больна в течение суток. Данный приступ третий по счету в течение года (первый — в апреле 2006 г., второй — в июне 2006 г.). Оба предыдущих приступа протекали аналогично: боли в животе, повторная рвота с примесью желчи, нормальный стул, нормальная температура. Во время предшествующих приступов отмечалось повышение амилазы крови, соответственно до 316 ед/л и 1197 ед/л (при норме до 125 ед/л), размеры и структура поджелудочной железы, по данным УЗИ, не были изменены. После второго приступа был установлен диагноз «рецидивирующий панкреатит», девочка находилась на диете. Ранний анамнез без особенностей. Росла и развивалась соответственно возрасту. Отмечались



Рис. 1. Данные УЗИ поджелудочной железы пациентки 4 лет с аутоиммунным панкреатитом (стрелками показана увеличенная неоднородная по эхогенности поджелудочная железа, расширенный Вирсунгов проток)

аллергические реакции на цитрусовые и пенициллин в виде сыпи. Другими болезнями не болела. Привита по возрасту. Случаев панкреатита, сахарного диабета среди родственников нет.

Состояние при поступлении тяжелое. Температура нормальная. Умеренно выражены признаки экзикоза, вялая, сознание ясное. Кожа бледная, чистая, мраморность в дистальных отделах конечностей. Слизистые суховаты, розовые, язык обложен белым налетом. Тоны сердца ритмичные, звучные, тахикардия 123 уд/мин, АД — 120/60 мм рт. ст. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, умеренно болезненный в области пупка, реагирует на глубокую пальпацию в зоне проекции поджелудочной железы. Печень и селезенка не увеличены. Стул после клизмы, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови: Нв — 133 г/л, Эр- $4,7 \times 10^{12}$, Лей. — $17,7 \times 10^9$ /л, п — 1, с — 89, э — 0, б — 0, л — 5, м — 5, СОЭ — 20 мм/час. В биохимическом анализе крови: амилаза — 1565 ед/л, глюкоза — 5,6 мм/л, АЛТ — 18,1 ед/л, АСТ — 32,2 ед/л, мочевины — 5,4 мм/л, общий белок — 76,4 г/л, ЛДГ — 578 ед/л, ГГТП — 11 ед/л, билирубин общий — 16,4 мм/л, прямой — 1,1 мм/л, холестерин — 3,3 мм/л, триглицериды — 0,3 мм/л, β -липопротеиды — 358 ед. Анализ мочи, кала в норме, посев кала — отр. Дневные колебания глюкозы в крови 17.01: натощак — 3,9 мм/л, через час после еды — 8,8 мм/л, через 2 часа — 5,4 мм/л.

УЗИ брюшной полости (рис. 1): поджелудочная железа увеличена в размерах (головка 1,6, тело 1,6, хвост 2,3 см), структура однородная, эхогенность несколько повышена, капсула четко конту-

рирует. Вирсунгов проток расширен, просвет его до 1,2 мм, стенки его уплотнены, прослеживаются боковые протоки. Желчный пузырь умеренно увеличен (7,0×2,4 см), холедох 0,2 см, стенки ровные, не утолщены, внутривисцеральных сигналов нет. Печень, почки, селезенка — без патологии.

Иммунологическое исследование 19.01: IgG (мг/мл) IgG1 — 6,0 (N=2,3–6,4), IgG2 — 4,0 (N=0,3–4,5), IgG3 — 1,2 (N=0,1–1,1), IgG4 — 1,8 (0,1–0,8).

ANA 1:120, АТ к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) — 1:10 (N<1:5).

Антиорганные АТ к поджелудочной железе — 2,5 (при N<1,1).

Учитывая повторный характер приступов, клинические, ультразвуковые данные, 15-кратное увеличение уровня амилазы в крови, обнаружение аутоантител к поджелудочной железе, ANA и повышенный уровень IgG4 в крови, установлен диагноз: аутоиммунный панкреатит. Угрожаемая по сахарному диабету.

После коррекции водно-электролитных нарушений и установления генеза панкреатита, начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. Для купирования приступа назначены также омепразол 1 мг/кг/сут и Креон 30 000 липазы в сутки. На фоне лечения произошла быстрая нормализация уровня амилазы в крови, при повторном УЗИ через 2 недели: поджелудочная железа нормальных размеров (головка 1,5; тело 0,9; хвост 1,0), Вирсунгов проток не визуализируется. Дневные колебания глюкозы в крови — натощак 4,4 мм/л, через час после еды — 5,9 мм/л, через 2 часа — 5,2 мм/л.

После постепенного снижения преднизолона и его отмены через 6 мес. состояние девочки оставалось удовлетворительным, но затем, спустя 2 мес., она вновь была госпитализирована с приступом панкреатита. По данным УЗИ, поджелудочная железа увеличена в размерах, экзогенность неравномерная, с участками фиброза, незначительное расширение Вирсунгова протока. Амилаза крови 1820 ед/л. Уровень эластазы-1 в кале 92 ед/г. Произведена МРХПГ, изменений в желчных протоках и протоках ПЖ не выявлено.

Вновь начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. Учитывая снижение уровня эластазы-1 в кале, назначен Креон в дозе 20 000 ед. липазы в сутки. Состояние девочки улучшилось, уменьшились размеры ПЖ, но уровень амилазы оставался немного повышенным (130–150 ед/л). Учитывая рецидивирующий характер заболевания, обострение после предыдущей отмены преднизолона, на фоне снижения дозы во время повторного курса преднизолона был назначен меркаптопурин в дозе 1 мг/кг/сут.

Девочка наблюдается нами до настоящего времени, в течение 2 лет на фоне приема меркаптопурина и Креона обострений панкреатита не наблюдалось, уровень амилазы нормальный, размеры поджелудочной железы, по данным УЗИ, в пределах нормы, Вирсунгов проток не расширен. Эластаза-1 в кале — 320 мг/г.

Данный случай подтверждает возможность развития аутоиммунного панкреатита в раннем детском возрасте как первичного заболевания, без какой-либо фоновой системной патологии. Обнаружение аутоантител и повышенный уровень IgG4 могут служить маркерами аутоиммунного генеза хронического панкреатита у детей. Особенностью первичного АП в детском возрасте, по нашему мнению, является его манифестное течение с тяжелыми обострениями и формированием не только экзокринной недостаточности, но и сахарного диабета. Терапия преднизолоном эффективна при аутоиммунном панкреатите у детей и приводит к быстрому обратному развитию изменений поджелудочной железы и устранению симптомов заболевания. Однако эта терапия не предотвращает возможности рецидивов. Назначение тиопуринов (меркаптопурин) при тяжелом рецидивирующем АП, как показал этот случай, позволяет длительно поддерживать ремиссию заболевания и способствует не только исчезновению симптомов, но и улучшению морфологической структуры, и функции поджелудочной железы. Ферментотерапия с использованием микросферических панкреатических ферментов (Креона) является неотъемлемой частью комплексного лечения обострения АП, а также необходимым элементом устранения функциональной недостаточности поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aoki S., Nakazawa T., Ohara H. et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera // *Histopathology*. — 2005. — Vol. 47. — P. 147–158.
2. Aparisi L., Farre A., Gomez-Cambronero L. et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 703–709.
3. Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1010–1016.
4. Davidson T.S., Longnecker D.S., Hickey W.F. An experimental model of autoimmune pancreatitis in the rat // *Am. Journal Pathol.* — 2005. — Vol. 166. — P. 729–736.

5. *Deshpande V., Mino-Kenudson M., Brugge W., Brugge W., Lauwers G.Y.* Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 129. – P. 1148–1154.
6. *Epstein O., Chapman R.W.G., Lake-Bakaar G.* et al. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology.* – 1982. – Vol. 83. – P. 171–182.
7. *Farrell J.J., Garber J., Sahani D., Brugge W.R.* EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis // *Gastrointest Endosc.* – 2004. – Vol. 60. – P. 927–936.
8. *Finkelberg D.L., Sahani D., Deshpande V., Brugge W.R.* Autoimmune pancreatitis // *New Eng. J. Med.* – 2006. – Vol. 355 (25). – P. 2670–2676.
9. *Ito T., Nakano I., Koyanagi S.* et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42. – P. 1458–1468.
10. Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis // *J. Jpn. Pancreas Soc.* – 2002. – Vol. 17. – P. 585–587.
11. *Kawa S., Ota M., Yoshizawa K.* et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1264–1269.
12. *Kim K.P., Kim M.H., Song M.H., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K.* Autoimmune chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1605–1616.
13. *Kojima E., Kimura K., Noda Y., Kobayashi G., Itoh K., Fujita N.* Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 603–607.
14. *Levy M.J., Reddy R.P., Wiersema M.J.* et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice // *Gastrointest Endosc.* – 2005. – Vol. 61. – P. 467–472.
15. *Montefusco P.P., Geiss A.C., Bronzo R.L.* et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and SjS: A syndrome complex // *Am. J. Surg.* – 1984. – Vol. 147. – P. 822–826.
16. *Nahon Uzan K., Levy P., O'Toole D.* et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? // *Clin. Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 903–909.
17. *Nakazawa T., Ohara H., Sano H.* et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis // *Gastrointest Endosc.* – 2004. – Vol. 60. – P. 937–944.
18. *Notohara K., Burgart L.J., Yadav D., Chari S., Smyrk T.C.* Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 1119–1127.
19. *Numata K., Ozawa Y., Kobayashi N.* et al. Contrast-enhanced sonography of autoimmune pancreatitis: comparison with pathologic findings // *J. Ultrasound Med.* – 2004. – Vol. 23. – P. 199–206.
20. *Okazaki K., Uchida K., Chiba T.* Recent concept of autoimmune-related pancreatitis // *J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 293–302.
21. *Okazaki K., Uchida K., Ohana M.* et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118. – P. 573–581.
22. *Okazaki K., Chiba T.* Autoimmune related pancreatitis // *Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P. 1–4.
23. *Pearson R.K., Longnecker D.S., Chari S.T.* et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 27. – P. 1–13.
24. *Sahani D.V., Kalva S.P., Farrell J.* et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features // *Radiology.* – 2004. – Vol. 233. – P. 345–352.
25. *Saito T., Tanaka S., Yoshida H.* et al. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy: evidence of histologic recovery // *Pancreatol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 550–556.
26. *Sarles H., Sarles J.C., Camatte R.* et al. Observation on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis // *Gut.* – 1965. – Vol. 6. – P. 545–559.
27. *Shinji A., Sano K., Hamano H.* et al. Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration // *Gastrointest Endosc.* – 2004. – Vol. 59. – P. 506–511.
28. *Takeda S., Haratake J., Kasai T., Takeda C., Takazakura E.* IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 474–476.
29. *Taniguchi T., Okazaki K., Okamoto M.* et al. High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 27. – P. 26–30.
30. *Taniguchi T., Seko S., Okamoto M.* et al. Association of autoimmune pancreatitis and type 1 diabetes: autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1592–1594.
31. *Uchida K., Okazaki K., Konishi Y.* et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 2788–2794.
32. *Uchida K., Okazaki K., Nishi T.* et al. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II

- and lactoferrin // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82. – P. 411–424.
33. *Uchiyama-Tanaka Y., Mori Y., Kimura T.* et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – P. e18-e25.
34. *Weber S.M., Cubukcu-Dimopulo O., Palesty J.A.* et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma // *J. Gastrointest Surg.* – 2003. – Vol. 7. – P. 129–137.
35. *Yoshida K., Toki F., Takeuchi T., Watanabe S., Shiratori K., Hayashi N.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40. – P. 1561–1568.
36. *Zamboni G., Luttgies J., Capelli P.* et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens // *Virchows Arch.* – 2004. – Vol. 445. – P. 552–563.

NEW DIAGNOSIS IN PEDIATRIC PRACTICE: AUTOIMMUNE PANCREATITIS

Yagupova A.A., Kornienko E.A. Loboda T.B., Fadina S.A.

◆ **Resume.** Autoimmune pancreatitis (AP) is not well-known disorder, it hasn't been described in children yet. Current data about epidemiology, mechanisms of development, pathological and clinical signs of AP are described in the article, including international criterions of its diagnosis. Among 57 children with confirmed diagnosis of chronic pancreatitis 4 correspond to criteria of AP. 2 from 4 children had primary AP, the rest 2 – secondary AP, associated with inflammatory bowel disease. Primary AP had prominent clinical manifestation and immunological markers of AP: high level of IgG4, anti-lactoferrin antibodies, prednisolone treatment reduced flare. Prolong remission support became possible only in case of using azathioprine and pancreatic enzyme Creon.

◆ **Key words:** autoimmune pancreatitis; immunological markers; enzymotherapy.

◆ Информация об авторах

Ягупова Алла Александровна – аспирант. Кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Корниенко Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор. Заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Лобода Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доцент. Кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Фадина Светлана Алексеевна – заведующий отделением гастроэнтерологии. Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134.

Yagupova Alla Alexandrovna – Postgraduate Student, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Kornienko Elena Aleksandrovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Loboda Tatyana Borisovna – MD, PhD, Assoc. Professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia.

Fadina Svetlana Alexeyevna – Head, Department of Gastroenterology. St. Petersburg Children city clinical hospital N 5 after N.F. Filatov. 134, Bukharestskaya st., St. Petersburg, 192289, Russia.

© М.Л. Чухловина

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

Резюме. Статья посвящена проблеме совершенствования диагностики черепно-мозговой травмы у детей. Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям головного мозга детей, что необходимо для правильной оценки тяжести ЧМТ. Приводятся данные о современных методах диагностики ЧМТ и ее последствий у детей. Показана роль нейровизуализации, электрофизиологических методик, биохимических подходов с определением биомаркеров повреждения головного мозга в оценке тяжести ЧМТ в детском возрасте.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; детский возраст; нейроспецифические белки.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В последние годы черепно-мозговая травма (ЧМТ) играет ведущую роль среди травматических случаев в детском возрасте. По данным Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, повреждения черепа и головного мозга составляют до 50% в общей структуре травматизма у детей. Доказано, что ЧМТ является ведущей причиной инвалидизации в детстве. В нашей стране с диагнозом ЧМТ госпитализируются почти 160 000 детей ежегодно, преобладают мальчики дошкольного и младшего школьного возраста, для которых характерна повышенная двигательная активность при отсутствии точной координации и ощущения опасности. Необходимо отметить, что в детском возрасте чаще встречается бытовая ЧМТ (60–80%), на дорожно-транспортные происшествия приходится 10–25% ЧМТ. Известно, что до 4% случаев ЧМТ являются следствием синдрома «жестокое обращение с ребенком».

Следует подчеркнуть, что у детей и подростков травма головы — наиболее часто встречающийся вид повреждений, подлежащий судебно-медицинской оценке. В совместной работе с Р.В. Бабаханян, Г.Н. Бинамом нами проводился анализ данных Ленинградского областного бюро судебно-медицинской экспертизы [2]. Доля ЧМТ в общем количестве комиссионных экспертиз и обследований у детей в возрасте до 14 лет достигает 80%. Установлено, что по обстоятельствам все конфликтные ситуации сводятся к «школьной» травме (7,1%), транспортной травме (37,1%) и бытовым конфликтам (55,8%). Транспортные случаи, в подавляющем большинстве, представлены автомобильной травмой (97,2%), среди которой преобладает наезд автомобиля на пешехода (около 70%); примерно 30% составляет травма в салоне автомобиля. В быту и в школе у детей нередко встречается ЧМТ при падении на ступени лестницы. В зависимости от биомеханики травмы развиваются различные повреждения черепа: при падении лицом вниз чаще возникают переломы лобной, скуловой костей; при падении на-взничь — переломы теменной, височной, затылочной костей, нередко с распространением трещин на основание черепа. ЧМТ у детей, как и у взрослых, может развиваться при ударах тупыми предметами, в частности кулаками, ногами в обуви, предметами бытового назначения. Пострадавшие с ЧМТ обычно сначала обращаются за помощью к травматологам и неврологам. Постановка правильного диагноза способствует быстрой госпитализации пациента в нейрохирургическое отделение и оказанию своевременной высококвалифицированной помощи. Однако диагностика ЧМТ на догоспитальном этапе достаточно трудна, поскольку нередко у пациентов возникает «светлый промежуток» — время между получением травмы и развитием клинических проявлений. Каждый невролог должен знать особенности диагностики ЧМТ у пациентов различного возраста. Практически важно различать «тяжесть ЧМТ» и «тяжесть состояния пострадавшего», между ними далеко не всегда имеется соответствие.

Закрытые черепно-мозговые травмы (ЗЧМТ) принято делить на сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга (выделяют ушиб легкой степени, средней и тяжелой степени), сдавление головного мозга, диффузное аксональное повреждение. В практической работе нередко забывают, что современная классификация ЧМТ у взрослых

УДК: 616-001-053.2

существенно отличается от таковой у детей и подростков [1], у которых к легкой ЧМТ относится только сотрясение головного мозга; к ЧМТ средней тяжести — ушиб мозга легкой и средней степени тяжести, эпидурально-поднадкостничная гематома без сдавления мозга и поднадкостничная гигрома. Таким образом, сотрясение головного мозга и ушиб головного мозга легкой степени, которые у взрослых объединяются термином «легкая ЧМТ», в детском возрасте относятся к повреждениям различной степени тяжести. Тяжелая ЧМТ у детей включает ушиб мозга тяжелой степени (очаговые размозжения), внутрочерепные гематомы и гигромы со сдавлением мозга, диффузное аксональное повреждение головного мозга. При этом линейные переломы свода черепа даже без неврологических симптомов относят к признакам ушиба мозга, чаще локализуя его соответственно месту перелома. В этой связи так важна правильная диагностика переломов свода черепа у детей и подростков.

Диагностика переломов костей черепа у детей грудного возраста вызывает особые сложности, так как они могут не иметь в раннем периоде клинических проявлений, обнаруживаться только при рентгенографии черепа. Это обусловлено наличием родничков, подвижностью более тонких костей черепа, эластичностью кровеносных сосудов, незавершенностью миелинизации проводящих путей и специализации корковых функций. Установлено, что у детей первого года жизни переломы костей черепа в большинстве случаев протекают при отсутствии неврологической симптоматики, утраты сознания, поэтому краниографию необходимо производить всем таким детям с ЧМТ независимо от тяжести состояния ребенка. Для линейных переломов свода черепа считают характерной прозрачность прямолинейной или зигзагообразной формы. Важно подчеркнуть, что у детей до 3 лет в первые 2–5 дней после ЧМТ на рентгенограмме можно выявить расхождение костных краев на 3–5 мм, что связывают с повышением внутрочерепного давления и отеком мозга. В раннем возрасте редко встречаются вдавленные переломы по типу «вмятины целлулоидного мячика». В то же время у более старших детей чаще выявляются переломы височной, лобной, затылочной кости; у школьников могут быть диагностированы переломы основания черепа. Возможно развитие оскольчатых переломов. Мы нередко сталкивались со случаями гипер- и гиподиагностики таких повреждений, обусловленными тем, что первичная оценка рентгенологических данных проводилась опытным, высокопрофессиональным специалистом, однако не занимающимся вопросами рентгенографии детского возраста. Последнее относится

и к диагностике эпидурально-поднадкостничной гематомы, которая является основой формирования «растущих переломов свода черепа». Тяжелым и опасным для жизни состоянием является сдавление головного мозга. Среди его причин на первом месте стоят внутрочерепные гематомы, затем идут вдавленные переломы костей черепа, очаги размозжения мозга. Сдавление головного мозга может вызывать дислокацию и ущемление ствола мозга с витальными нарушениями. По данным статистики, при ЧМТ сдавление головного мозга встречается в 3–5% случаев. Такие пострадавшие нуждаются в оказании срочной нейрохирургической помощи. Хотелось бы подчеркнуть, что при сдавлении головного мозга может быть «светлый промежуток». Его продолжительность при эпидуральной гематоме обычно не превышает 2–10 суток, тогда как при субдуральной гематоме этот временной промежуток может достигать 10–12 месяцев.

Доказано, что при ударах кулаками по голове или при столкновениях лбами в момент движения при отсутствии повреждений костей черепа часто встречаются субдуральные травматические гематомы. Такие же повреждения без наличия прямой травмы головы иногда развиваются при подкидывании ребенка (синдром встряхивания), при интенсивном укачивании в первые 6 месяцев жизни. При этом обычно происходит разрыв перебрасываемых пиаально-дуральных вен вблизи стреловидного синуса. В результате наиболее часто субдуральные гематомы в этом возрасте локализуются в межполушарной области и парасагитально. Эпидуральные гематомы могут развиваться у детей при разрыве сосудов твердой мозговой оболочки без нарушения целостности костей черепа. Обильная васкуляризация твердой мозговой оболочки ребенка при ее повреждении способствует возникновению эпидуральных гематом, объем которых может превышать 200 мл. Внутримозговые гематомы чаще развиваются в школьном возрасте. При падении с высоты, при автотравме вследствие углового или ротационного ускорения-замедления у детей младшего возраста может возникать тяжелая ЧМТ — диффузное аксональное повреждение, для которого характерны натяжение и разрывы аксонов в белом веществе полушарий и стволе мозга. В результате такого повреждения кома развивается сразу после ЧМТ, отличается большой продолжительностью, переходом в персистирующее вегетативное состояние; высок процент летальных исходов и выраженной инвалидизации.

Как показывает анализ медицинских документов на этапе амбулаторного наблюдения, выписных эпикризов из стационара, записи об осмотре ребенка

часто не отличаются информативностью, нацеленностью врача-невролога на выявление возможных проявлений черепно-мозговой травмы. В лучшем случае, врач поликлиники ограничивается констатацией вегетативных дисфункций либо записью: «очаговой симптоматики не выявлено». Какие именно пробы проводил доктор, обычно не указывается, и остается неизвестным — в полной ли мере использованы диагностические возможности. Следует подчеркнуть, что ЧМТ в детском возрасте отличается не только значительной частотой, но и высокой летальностью (до 38%), повышенным риском резидуальных изменений у 60–90% пострадавших, инвалидизацией после тяжелой ЧМТ в 20–50% случаев. В этой связи особенно актуальными становятся вопросы дифференциальной диагностики ЧМТ у детей. В то же время в доступной литературе данной проблеме посвящены немногочисленные, нередко противоречивые исследования. Достаточно часто приходится сталкиваться с тем, что оценка случаев детского нейротравматизма проводится, исходя из тех же позиций, что у взрослых, без учета особенностей организма ребенка, накладывающих отпечаток на клинические проявления, течение и исходы ЧМТ в этом возрасте. Такой подход приводит к ошибкам диагностики и существенным медико-социальным последствиям. Правильная оценка тяжести ЧМТ у детей невозможна без знания анатомо-физиологических особенностей детского возраста.

Известно, что для детей характерны относительно большие размеры черепа, покровные кости которого менее ригидные, чем у взрослых, подвижны в области швов; твердая оболочка тесно связана с костями, по линии швов сращена с ними. У грудных детей кости черепа более тонкие, отсутствует диплоетический слой, что предрасполагает к переломам, которые у них встречаются в три раза чаще, чем в возрастной группе 1–3 года. Субарахноидальные пространства в детском возрасте существенно шире, что создает значительное «резервное пространство». Такие особенности, с одной стороны, снижают силу удара, с другой, приводят к тому, что симптомы сдавления ствола при развитии отека мозга клинически проявляются отсроченно и выражены в меньшей степени, чем у взрослых. В других случаях при легкой черепно-мозговой травме свойственная детям повышенная гидрофильность тканей может привести к развитию грубой неврологической симптоматики, связанной с отеком головного мозга. Таким образом, отсутствие параллелизма между характером ЧМТ, тяжестью состояния пострадавшего и последствиями является особенностью ЧМТ в детском возрасте.

Нередко тяжелая травма сначала не проявляет себя, затем наступает резкое ухудшение состояния и даже летальный исход.

Ввиду того, что диагностика ЧМТ у детей, особенно при легкой и средней тяжести повреждения, может быть затруднена из-за отсутствия неврологической симптоматики, особое внимание следует уделять биомеханическим условиям формирования повреждения головы. Согласно мнению ведущих специалистов по диагностике и лечению ЧМТ в детском возрасте, в случаях падения ребенка с высоты нескольких метров и не имеющего никаких клинических признаков повреждения мозга, вряд ли правильно ограничиться диагнозом «травма мягких тканей головы». По современным представлениям, даже легкая ЧМТ у детей — сотрясение мозга (СГМ) не является чисто функциональным и обратимым явлением. Неслучайно, легкая ЧМТ у детей в ряде случаев рассматривается как причина или фактор риска острого нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте. Многочисленные исследования показывают, что при СГМ возникают обратимые и необратимые морфофункциональные изменения. К первым относят внутри и внеклеточное накопление жидкости, набухание митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулаума, развитие очагов хроматолиза нейронов, изменения в синапсах. Вторые включают деструкцию митохондрий и других клеточных органелл, грубоволокнистое перерождение осевых цилиндров, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, ведущее к проникновению в кровь нейроспецифических белков. Ранее было показано, что даже у здоровых новорожденных выявляется высокий уровень аутоантител к специфическим антигенам нервной ткани, который у большинства резко снижается уже в первые 3 месяца жизни [3]. К шестимесячному возрасту титры антител к галактоцереброзидам приближаются у здоровых детей к границе нормы взрослых. У большинства детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет титры аутоантител, превышающие норму взрослых не обнаруживаются, но у 12% обследованных к 2–3 годам выявляются титры антител, которые в 2 раза выше нормы взрослых. Учитывая, что галактоцереброзиды являются специфическими маркерами миелина и миелинпродуцирующих клеток (олигодендроцитов), повышенный уровень аутоантител к ним в сыворотке крови рассматривается как отражение деструктивных процессов в нервной ткани. Действительно, с помощью функциональных методов нейровизуализации обнаружены изменения в миелинизированных структурах мозга у подростков с сотрясением головного мозга [9]. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера

(ГЭБ) с выходом в кровь нейроспецифических белков, выработкой аутоантител к антигенам ткани мозга показано при ЧМТ, инфекционных поражениях нервной системы. В настоящее время особое внимание уделяется поиску биомаркеров повреждения головного мозга у пострадавших с ЧМТ. Показано, что уровни основного белка миелина, глиального белка S100, нейроспецифической енолазы повышены в сыворотке крови детей, перенесших ЧМТ, зависят от тяжести травмы и могут быть использованы для дифференциальной диагностики и прогноза исходов [6, 11]. Сопоставление результатов определения уровня белка S100 в сыворотке крови и данных компьютерной томографии у пациентов с легкой ЧМТ выявило высокую чувствительность (86,4%) этого биомаркера [7].

Клинический опыт свидетельствует, что у детей при сотрясении головного мозга потеря сознания, рвота, ретроградная амнезия выявляются менее чем в 10% случаев. Однако спустя почти месяц после такой ЧМТ сохраняются выраженные биохимические и иммунологические нарушения. Так, возникает диссоциация между клиническим исходом острой ЧМТ и функциональным состоянием мозга в отдаленном периоде. Особенно это важно в детском возрасте, когда ЧМТ, нарушая нормальное развитие мозга, вызывает задержку роста, специализации корковых структур и, в конечном счете, формирования интегративных функций головного мозга. После СГМ у детей часто развивается психовегетативный синдром, включающий раздражительность, повышенную возбудимость, утомляемость, ощущение тревоги, страха, иногда агрессивные состояния, расстройства сна, головные боли, что связывают с нарушениями со стороны лимбико-ретикулярного комплекса. Клинические проявления обычно больше выражены у детей младшего возраста с перинатальной патологией. Несмотря на характерную для детей пластичность нервной ткани, обеспечивающую потенциал для нейрональной реорганизации, исход ЧМТ зависит от многих факторов, ведущую роль играет комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий.

Одной из трудных проблем дифференциальной диагностики ЧМТ у детей является отличие СГМ от ушиба головного мозга легкой степени. В связи с тем, что последний у пострадавших детского возраста трактуется как ЧМТ средней тяжести, это имеет принципиальное значение. До настоящего времени сохраняется мнение о том, что у детей в структуре ЧМТ ведущую роль играет СГМ, между тем ушиб головного мозга легкой степени часто просматривается, что ведет к неправильной оценке тяжести повреждения. В результате истинное пред-

ставление о тяжести перенесенной ЧМТ в детском возрасте нередко создается только в отдаленном периоде. Следует признать, что данные анамнеза, жалобы, результаты углубленного неврологического обследования, которое часто проводится отсроченно, краниографии во многих случаях не позволяют дифференцировать СГМ и ушиб головного мозга легкой степени в силу особенностей течения ЧМТ у детей. Осложнения ЧМТ в детском возрасте также труднее выявить, чем у взрослых. У детей абсцессы головного мозга составляют около 4,5% нейрохирургической патологии. Наиболее часто возбудителями заболевания являются золотистый и белый стафилококк, стрептококк. Локализация абсцессов в детском возрасте преимущественно супратенториальная. Важно отметить, что у детей с абсцессами мозга реже, чем у взрослых, развиваются брадикардия, выявляются застойные диски зрительных нервов на глазном дне. После ЧМТ возможно развитие последствий в виде двигательного дефицита, речевых, когнитивных нарушений [10]. Чаще у пациентов снижается концентрация внимания и нарушается вербальная рабочая память. Среди последствий ЧМТ особое внимание уделяется развитию симптоматической эпилепсии. В этих случаях углубленное обследование включает не только ЭЭГ, но и при необходимости — ночной видео ЭЭГ-мониторинг. Предикторами исхода ЧМТ у детей и подростков являются суммарный балл по шкале комы Глазго, особенности изменений зрачков, выявление повышенного внутричерепного давления при мониторинговании [8].

Думается, что в настоящее время решение проблемы совершенствования дифференциальной диагностики ЧМТ у детей возможно только при использовании современной «педиатрической модели» оказания медицинской помощи пострадавшим с ЧМТ, которая активно внедряется в нашей стране. Основное отличие этой модели состоит в том, что первичная диагностика ЧМТ у детей должна включать использование скрининг-метода нейровизуализации (ультрасонография) и модифицированной для детского возраста шкалы комы Глазго [4, 5]. При ЧМТ средней и тяжелой степени следующим этапом должно стать применение компьютерной или магнитно-резонансной томографии, которое позволит провести более точную диагностику и выбрать рациональную схему терапии. Функциональное состояние головного мозга должно быть оценено в динамике с помощью количественной электроэнцефалографии с применением метода вызванных потенциалов. Необходимо отметить, что оценка последствий ЧМТ также требует проведения таких современных нейровизуализационных и ней-

рофизиологических исследований, и внедрения их результатов в экспертную практику. Следует подчеркнуть, что принципы доказательной медицины должны применяться в качестве критериев полезности новых методов исследования для постановки диагноза ЧМТ. Только такой подход будет способствовать совершенствованию ранней диагностики, дифференциальной оценки тяжести травмы в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артарян А.А., Лихтерман Л.Б., Банин А.В., Бродский Ю.С. Черепно-мозговая травма у детей // Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство. – М.: Антидор. – 1998. – Т. 1. – С. 69–76.
2. Бабаханян Р.В., Бинат Г.Р., Чухловина М.Л. Особенности судебно-медицинской экспертизы при травме головы у детей. Судебно-медицинская экспертиза. – 2004. – Т. 47, № 2. – С. 5–7.
3. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз. – СПб.: Фолиант. – 2003. – 174 с.
4. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Щугарева Л.М., Паутницкая Т.С. Особенности нейромониторинга при коматозных состояниях у детей (шкала комы Глазго – Санкт-Петербург и ее возрастные модификации) // Лучевая диагностика на рубеже столетий. Материалы международной конференции. – СПб., 1999. – С. 45–48.
5. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Скоромец А.П. и др. Метод совершенствования медицинской помощи детям с легкой черепно-мозговой травмой // Методические рекомендации. – СПб., 2008. – С. 4–12.
6. Berger R.P., Bazaco M.C., Wagner A.K. et al. Trajectory analysis of serum biomarker concentrations facilitates outcome prediction after pediatric traumatic and hypoxicemic brain injury // Dev. Neurosci. – 2010. – Vol. 32, N 5–6. – P. 396–405.
7. Muller B., Evangelopoulos D.S., Bias K. et al. Can S-100 B serum protein help to save cranial CT resources in a peripheral trauma centre? // Emerg. Med. J. – 2011. – Vol. – 28, N 11. – P. 938–940.
8. Sigurta A., Zanaboni C., Canavesi K. et al. Intensive care for pediatric traumatic brain injury // Intensive care med. – 2013. – Vol. 39, N1. – P. 129–136.
9. Virji- Babal N., Borich M.R., Makan N. et al. Diffusion tensor imaging of sports-related concussion in adolescents // Pediatr. Neurol. – 2013. – Vol. 48, N1. – P. 24–29.
10. Zonfrillo M.R., Durbin D.R., Winston F.K. et al. Physical disability after injury-related. Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, N1. – P. 206–213.
11. Zukek J., Fedora M. The usefulness of S100 B, NSE, GFAP, NFF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive brain injury // Acta neurochir. (Wien). – 2012. – Vol. 154, N1. – P. 93–103.

DIAGNOSTIC FEATURES OF TRAUMATIC BRAIN INJURY IN CHILDHOOD

Chukhlovina M.L.

◆ **Resume.** The review article concerns some issues of improved diagnostics and main neuro-radiological criteria of traumatic brain injuries in childhood. Special attention is given to anatomic and physiological features of brain in children, aiming for proper evaluation of severity in traumatic brain injury. We provide a summary of data concerning modern techniques of brain trauma diagnostics, and its consequences in children. Utility of neurovisualization, electrophysiological techniques, biochemical approaches for detecting the brain damage biomarkers, demonstrated in order to determine severity of brain trauma in childhood.

◆ **Key words:** brain trauma; childhood; neurospecific proteins.

◆ Информация об авторе

Чухловина Мария Лазаревна – д-р мед. наук, профессор. Кафедра нервных болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Chukhlovina Mariy Lazarevna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of nervous diseases. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: viktoryka@mail.ru.

© В. В. Попов, Н. Ф. Прийма,
Н. С. Канавец

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

Резюме. Целью исследования стало комплексное клинико-инструментальное изучение структурно-функционального состояния артерий у больных с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и субклиническим гипотиреозом (СГ) на фоне заместительной терапии. В ходе исследования было сформировано 3 группы: 1-я группа (23 женщины) с метаболическим синдромом, 2-я группа 14 женщин с АИТ эутиреоз, 3-я группа 14 женщин с СГ на заместительной терапии. Инструментальное обследование включало оценку эндотелиальной функции и жесткости артерий и комплекса интима-медиа ультразвуковым методом. В результате в первых двух группах пациентов выявлено повышение жесткости артерий с дисфункцией эндотелия при нормальных показателях эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД). Назначение заместительной терапии приводит к улучшению показателей ЭЗВД и уменьшает прогрессирование сосудистой жесткости.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; субклинический гипотиреоз; эндотелиальная дисфункция; жесткость артерий; заместительная терапия.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г., тем самым была создана теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований — изучение роли дисфункции эндотелия в патогенезе многих заболеваний.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [1, 5, 6]. ЭД связана со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, заболевания коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, сахарный диабет 2-го типа и хроническая почечная недостаточность [2, 3, 4].

С современных позиций ЭД считается ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. ЭД при ожирении коррелирует с дислипидемией и повышением артериального давления. Установлено также более частое, чем в популяции, формирование атеросклеротических бляшек при ожирении и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [5, 7]. Ожирение включено в понятие метаболического синдрома (МС), и является основой развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС и цереброваскулярная болезнь, приводящих к тяжелой инвалидизации и смертности населения развитых стран.

В клинической практике МС часто сочетается с заболеваниями щитовидной железы, в частности с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), протекающим с субклиническим гипотиреозом (СГ). По данным различных авторов, распространенность СГ среди женщин составляет 7–10%, среди мужчин 2–3%. В многочисленных исследованиях показано, что МС способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Что касается СГ, то этот вопрос остается спорным [3, 4, 7]. Так, одни авторы считают, что СГ является независимым фактором риска развития ИБС, другие авторы такую возможность отрицают и поэтому считают, что СГ не требует назначения заместительной гормональной терапии [1, 6].

Ранним проявлением атеросклеротического поражения артерий является ЭД, которая в настоящее время широко исследуется многими авторами, в том числе и у больных с МС. Во многих работах показано, что при МС нарушается функция эндотелия. Что же касается ЭД у больных с МС, ассоциированным с АИТ, то эта проблема изучена недостаточно.

Изучение эндотелиальной дисфункции у больных с МС, ассоциированным с АИТ, имеет больше практическое значение, так как позволит своевременно проводить коррекцию лечения с целью профилактики прогрессирования атеросклеротического поражения артерий.

УДК: 616.441-002+612.015.38

ЦЕЛЬ

Изучить функциональное состояние эндотелия у женщин с МС, ассоциированным с АИТ с целью разработки патогенетического подхода к лечению таких больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе лаборатории «Новых медицинских технологий» НИЦ СПбГПМУ и Мариинской больницы. Была обследована 51 женщина, у которой имелись компоненты метаболического синдрома (МС).

Все женщины были разделены на 3 группы: I группа (n=23) — пациентки с МС без заболеваний щитовидной железы, II группа (n=14) — больные с МС в сочетании с АИТ и эутиреозом, III группа (n=14) — больные с МС в сочетании с АИТ и СГ. Всем больным выполнено УЗИ плечевой артерии с расчетом следующих показателей: эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД).

Для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса D.S. Celermajer и соавторы (1994) предложили метод, предусматривающий оценку эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по степени расширения плечевой или бедренной артерии в условиях реактивной гиперемии (поток-зависимая вазодилатация). Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии. Реактивная гиперемия моделируется манжеточной окклюзией плечевой артерии на 4–5 мин. Оценка вазодилатации проводят ультразвуковым (УЗ) сосудистым датчиком высокого разрешения по изменению диаметра сосуда. В норме плечевая артерия расширяется на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Для изучения эндотелийнезависимой вазодилата-

ции (ЭНВД) авторы предложили проводить аналогичные измерения в условиях пробы с сублингвальной приемом нитроглицерина.

Всем женщинам проведено антропометрическое исследование, исследование липидного спектра крови, гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных обследованных групп.

Описание таблицы: как видно из таблицы, средний возраст больных составил 52–57 лет. У всех больных был повышен ИМТ, за счет абдоминального ожирения 1–2 ст. Также во всех группах больных имела место артериальная гипертензия 2–3 ст. Почти у всех больных выявлялся сахарный диабет 2 типа.

Полученные данные свидетельствуют об однородности обследованных групп, что позволяет корректно проводить их сравнение.

В обследованных группах больных проведено исследование функции щитовидной железы (табл. 2).

Как видно из таблицы, уровень тиреоидных гормонов (Т3 и Т4 своб.) достоверно не отличается в обследованных группах ($p > 0,05$). Что же касается ТТГ и антител к ТГ и ТПО, то эти показатели достоверно выше у больных III группы по сравнению с I и II ($p < 0,01$). Эти данные свидетельствуют о наличии субклинического гипотиреоза у больных III группы. В таблице 3 представлены данные по липидному спектру у больных обследованных групп.

Как видно из таблицы 3, ОХС имеет тенденцию к повышению у больных III группы по срав-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных обследованных групп

Клинические показатели	Группы обследованных				
	I группа (n=23)	II группа (n=14)	III группа (n=14)	p	
Возраст, годы	52,6±1,24	56,8±2,25	57,3±1,88	I-II > 0,05; II-III > 0,05; III-I > 0,05	
ИМТ кг/м ²	34,8±1,63	36,1±2,17	34,8±2,09	I-II > 0,05; II-III > 0,05; III-I > 0,05	
Ожирение %	1 ст.	34,7	28,5	42,8	
	2 ст.	21,7	21,4	7,1	
АГ%	1 ст.				
	2 ст.	56,5	28,5	57,1	
	3 ст.	21,7	50	14,2	
Сахарный диабет 2-го типа, %	91,3	92,8	78,5		

Таблица 2

Сравнительная характеристика функции щитовидной железы в обследованных группах больных

Показатели	Группы обследования			
	I группа (n=23)	II группа (n=14)	III группа (n=14)	P
ТЗ	1,65±0,1	2,08±0,61	1,61±0,16	I-II>0,05; II-III>0,05; III-I>0,05
Т4 своб.	15,3±0,49	14,7±1,14	13,24±1,09	I-II>0,05; II-III>0,05; III-I>0,05
ТТГ	1,96±0,32	1,4±0,17	7,46±1,09	I-II>0,05; II-III<0,01; III-I<0,01
АТ к ТГ	0,33±0,21	57,8±47,1	208,5±142,7	I-II>0,05; II-III<0,01; III-I<0,01
АТ к ТПО	7,13±5,1	119,4±89,4	291,26±121,05	I-II>0,05; II-III<0,01; III-I<0,01

Таблица 3

Сравнительная характеристика липидного спектра в обследованных группах больных

Показатели	Обследованные группы			
	I группа (n=23)	II группа (n=14)	III группа (n=14)	P
ОХС (ммоль/л)	6,11±0,22	5,7±0,37	6,7±0,39	I-II>0,05; II-III>0,05; III-I<0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,12±0,1	1,15±0,09	1,13±0,07	I-II>0,05; II-III>0,05; III-I>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,63±0,22	3,5±0,33	4,43±0,41	I-II>0,05; II-III<0,01; III-I<0,01
КА	4,7±0,37	4,02±0,49	5,06±0,46	I-II>0,05; II-III>0,05; III-I>0,05
ТГ (ммоль/л)	2,74±0,36	2,2±0,27	2,53±0,37	I-II>0,05; II-III>0,05; III-I>0,05

Таблица 4

Сравнительная характеристика функционального состояния эндотелия в обследованных группах больных

Показатели УЗИ	Обследованные группы			
	I группа (n=23)	II группа (n=14)	III группа (n=14)	P
КИМ ПСА (мм)	1,09±0,05	1,04±0,07	0,03±0,28	I-II>0,05; II-III>0,05; III-I>0,05
КИМ ЛСА (мм)	1,07±0,04	1,13±0,03	0,03±0,31	I-II, II-III>0,05; III-I>0,05
ЭЗВД (%)	7,1±1,08	7,75±2,78	15,1±3,5	I-II>0,05; II-III<0,01; III-I>0,05
ЭНЗВД (%)	12,2±2,08	5,1±1,61	12,8±3,2	I-II<0,01; I-III>0,05; III-II<0,01

ПСА – правая сонная артерия; ЛСА – левая сонная артерия

нению с больными I и II групп, достоверно отличался при сравнении III и I группы (соответственно 6,7±0,39; 6,11±0,22; 5,7±0,3 ммоль/л). ЛПВП и ТГ достоверно не отличались во всех трех группах больных (p>0,05). С высокой степенью достоверности выявлено повышение уровня ЛПНП в III группе больных с СГ по сравнению с больными I и II групп (соответственно: 4,43±0,41; 3,6±0,22 и 3,5±0,33 ммоль/л при p<0,01). Что же касается коэффициента атерогенности, то он оказался также выше у больных III группы по сравнению

с I и II группой, однако разница оказалась статистически недостоверной (соответственно 5,06±0,46; 4,7±0,37; 4,02±0,49 при p>0,05).

Как видно из таблицы 4, КИМ ПСА и КИМ ЛСА достоверно не отличаются в обследованных группах (p>0,05). ЭЗВД достоверно снижена во II группе по сравнению с III группой (соответственно 7,75±2,78 и 15,1±0,31% при p<0,01). Что касается ЭНЗВД, то она оказалась самой низкой у больных II группы по сравнению с I и III группами (соответственно 5,1±1,61; 12,2±2,08 и 12,8±3,2, при p<0,01).

ВЫВОДЫ

1. У больных с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом и эутиреозом, определяется снижение эндотелийзависимой и эндотелий-независимой вазодилатации.
2. Наиболее выраженная дислипидемия определяется у больных с метаболическим синдромом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом по сравнению с больными с метаболическим синдромом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и эутиреозом и с метаболическим синдромом без заболеваний щитовидной железы

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Consilium medicum*. Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 3 (2). – С. 61–63.
2. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. // *Российский кардиологический журнал*. – 2010. – № 2.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. 2000, Ross D.S. – 1996.
4. Зотова И.В., Затейников Д.А. Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // *Кардиология*. – 2002. – Т. 34. – С. 58–67.
5. Семидоцкая Ж.Д. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии // *Сб. мат. Первого объединенного конгресса*. – М; 2002, 37.

6. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors // *FASEB J*. 1989. – Vol. 3: 2007–2018.
7. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiology*. – 1997. – N 20. – P. 3–10.

FUNCTIONAL ENDOTELIAN CONDITION OF WOMAN WITH METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Popov V.V., Priima N.F., Kanavets N.S.

◆ **Resume.** The purpose of the research was a complex clinical-instrumental examination of structural and functional artery condition of patients with metabolic syndrome, autoimmune thyroiditis – euthyreose and subclinical hypothyroidism at the background of substitution therapy. Three groups were made during the research: 1 group (23 women) with metabolic syndrome without pathology of thyroid gland, 2 group (14 people) with autoimmune thyroiditis – euthyreose, 3 group (14 woman) with subclinical hypothyroidism. The instrumental examination included assessment of endothelial function and artery hardness, intima-media complex by ultrasound method. The results showed that first two groups of patients were characterized by the increase of artery hardness with endothelium dysfunction, having normal indices of endothelium-independent vasodilatation (EIVD). The prescription of substitution therapy led to the improvement of the indices of EDVD and to the decrease of the progressing of vascular hardness.

◆ **Key words:** autoimmune thyroiditis; subclinical hypothyroidism; endothelial; dysfunction; artery hardness; substitution therapy.

◆ Информация об авторах

Попов Валерий Витальевич – канд. мед. наук, заведующий лаборатории «Новых медицинских технологий» НИЦ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: val-popov@mail.ru.

Приима Николай Федорович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории «Новых медицинских технологий» НИЦ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nikpriima@rambler.ru.

Канавец Наталья Сергеевна – аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами ВПТ и проф. болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: natalia.kanavets@mail.ru.

Popov Valerii Vitalievich – MD, PhD, Head, Laboratory of “New medical technologe”. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: val-popov@mail.ru.

Priima Nikolai Fedorovich – MD, PhD, Senior Researcher, Head, Laboratory of “New medical technologe”. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nikpriima@rambler.ru.

Kanavets Natalia Sergeevna – Post-graduate student, Assistant of Hospital Therapy Chair. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: natalia.kanavets@mail.ru.

© Д.А. Земляной, С.Н. Львов

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

Резюме. В статье приводятся результаты исследования состояния здоровья школьников всех трех ступеней школьного образования. Выявлено, что уровень детей с I группой здоровья не превышает 13%. Установлено, что интенсификация учебного процесса не учитывает особенностей состояния здоровья современных школьников: так, выявлен достоверный рост детей со II и III группами здоровья (в динамике показателей здоровья за период обучения), в том числе с заболеваниями глаз, костно-мышечной системы, нервной системы. Исходя из анализа имеющихся данных, охрана здоровья подрастающего поколения является одним из приоритетных направлений в деятельности образовательных и лечебных учреждений.

Ключевые слова: состояние здоровья; группа здоровья; школьники; офтальмопатология.

О РЕГИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

ВВЕДЕНИЕ

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в последнее десятилетие отмечается отрицательная тенденция в состоянии здоровья детей и подростков. Так, за последнее десятилетие первичная заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет увеличилась на 32,9%. Наиболее заметно увеличилась частота болезней органов дыхания — на 38,5%, болезней системы кровообращения — на 36,4%, болезней глаз и его придаточного аппарата — на 27,0% [6, 7].

Пребывание детей в школе, сопровождающееся влиянием санитарно-гигиенических условий внутришкольной среды, воздействием интенсивной учебной нагрузки, снижением двигательной активности, способствует развитию функциональных отклонений и роста заболеваемости «школьной патологии»: опорно-двигательной системы, органов пищеварения, болезней глаза, нервной и эндокринной систем. Уровень патологии по отдельным классам болезней имеет тенденцию к росту в зависимости от возраста учащихся. Так, у выпускников школ по сравнению с первоклассниками патология эндокринной системы встречается в 2,9 раза чаще, органа зрения и его придатков — в 2,6 раза, органов пищеварения — в 1,3 раза [1, 3, 5, 7, 8]. Увеличение заболеваемости школьников в динамике обучения требует дальнейшего поиска путей совершенствования существующей системы медико-профилактического обеспечения детей и подростков.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние здоровья учащихся гимназий Санкт-Петербурга и оценить динамику показателей здоровья за период обучения в зависимости от пола и возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы проводилось анкетирование с целью выявления симптомов и жалоб, свидетельствующих об изменениях опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем, а также типичных заболеваний ЛОР-органов и аллергических состояний. Всего было опрошено 243 школьника, из них 189 (77,8%) были в группе 7–10 лет, к среднему школьному возрасту принадлежали 54 (22,2%) человека. Подготовка и проведение скринингового исследования проводились в соответствии с приказами МЗ РФ № 60 от 14.03.1995 г., № 621 от 30.12.2003 г., распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга № 387-р, методическими рекомендациями № 01–19/31–17 от 17.03.1996 г. Всего было обследовано 1168 детей, которые были разделены на 3 группы в соответствии с возрастной периодизацией. Из них 433 (37,1%) школьника в возрасте 7–10 лет сформировали младшую возрастную группу, 564 (48,3%) детей 11–14 лет — среднюю возрастную группу и 171 (14,6%) подросток 15–17 лет — старшую возрастную группу. Девочек было 623 (53,3%), мальчиков — 545 (46,7%) человек.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных средств пакета STATISTICA v. 6.1. Результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

УДК: 371.7

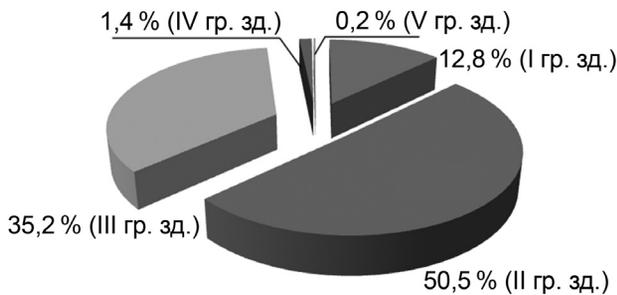


Рис. 1. Распределение школьников по группам здоровья

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе было проведено анкетирование, которое позволило установить, что жалобы на головную боль, утомляемость, слабость предъявляли 22,5% опрошенных детей, две трети из них головные боли беспокоили 2–3 раза в неделю.

У 17,3% школьников отмечались жалобы на аллергические реакции, из них доля детей с реакцией на пищевые аллергены составила 61,9%, лекарственные вещества — 21,7%. Жалобы на боли в области живота до и после приема пищи, тошнота, рвота, нарушения стула были характерны для 4,5% опрошенных.

При оценке распределения по группам здоровья установлено (рис. 1), что наибольшая доля школьников (50,5%) имеет вторую группу здоровья, практически каждый третий школьник (35,2%) имеет III группу здоровья, к практически здоровым относятся лишь 12,8% обследованных детей.

Доля детей с первой группой здоровья была примерно одинакова во всех трех возрастных группах (рис. 2). Выявлена тенденция, связанная с уменьшением детей со II группой здоровья: если среди учащихся младшей возрастной группы таких детей было 54,3%, то среди учащихся средней возрастной группы их удельный вес не превышал 48% ($p < 0,05$).

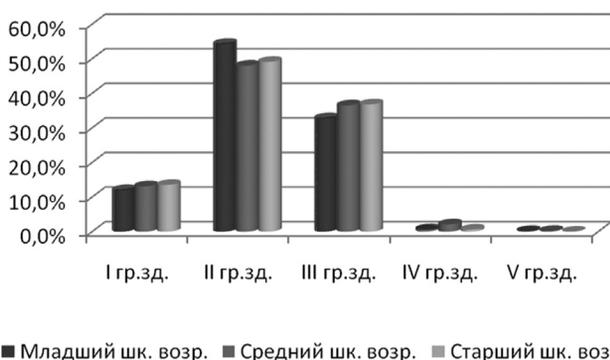


Рис. 2. Распределение школьников по группам здоровья в зависимости от возраста

Таблица 1
Патологическая пораженность школьников по возрастным группам

Наименование патологии	Младший школьный возраст	Средний школьный возраст	Старший школьный возраст
Патология опорно-двигательного аппарата	22,4 %	37,1 %*	29,8 %*
Болезни глаз и его придаточного аппарата	35,8 %	41,0 %	45,6 %*
Болезни органов дыхания	43,0 %	33,5 %*	31,0 %*
Болезни нервной системы	13,4 %	13,0 %	22,2 %*
Болезни органов пищеварения	16,4 %	14,2 %	5,3 %*
Болезни органов кровообращения	15,0 %	8,0 %*	4,1 %*
Аллергические реакции	8,1 %	6,2 %	7,0 %

Различия статистически значимы на уровне: * – $p < 0,05$ (по сравнению с данными младшей возрастной группы)

Однако проведенный анализ позволяет сделать вывод, что это связано с увеличением в этих возрастных группах детей с хроническими заболеваниями (III группа здоровья). У большинства обследованных школьников диагностировано 2–3 заболевания, а монопатология выявлена у 33,1% учащихся.

В таблице 1 представлены данные о патологической пораженности детей и подростков в зависимости от возраста. В младшей возрастной группе первое ранговое место занимают болезни органов дыхания (43,0%), далее следуют болезни глаз (35,8%), опорно-двигательного аппарата (22,4%), органов пищеварения (16,4%).

Во второй возрастной группе ведущее место занимает патология органа зрения (41,0%). Обращает на себя внимание рост с 22,4% до 37,1% ($p < 0,01$) числа детей с патологией опорно-двигательного аппарата, занимающей второе место в данной группе, когда у детей интенсивно, на фоне физиологической гормональной перестройки, идут процессы роста и развития. Болезни органов дыхания занимают 3-е место у учащихся. Заболевания пищеварительной и нервной систем находятся на 4-м и 5-м месте (14,2% и 13,0% соответственно).

Среди детей подросткового возраста превалирует поражение органа зрения, достигая значения в 45,6%. Одновременно на 7,3% происходит снижение патологии опорно-двигательного аппарата у детей 15–17 лет. Установлен рост частоты заболеваемости нервной системы ($p = 0,02$), что, очевидно, связано с сочетанным воздействием школьных факторов, особенно учебной нагрузки, на подростков-выпускников. В группах детей, имеющих аллергологические заболевания и болезни органов кровообращения, не выявлено отрицатель-

Таблица 2

Частота регистрации аномалий рефракции у школьников, %

Аномалия рефракции	Младший школьный возраст	Средний школьный возраст	Старший школьный возраст
Миопия слабой степени	20,6	28,5 *	30,4
Миопия средней степени	1,6	5,7	9,4
Миопия высокой степени	0	0,5	1,2

Различия статистически значимы на уровне: * – $p < 0,01$ (по сравнению с данными младшей возрастной группы)

ной возрастной динамики, что, очевидно, взаимосвязано с анатомо-физиологическими особенностями соответствующих органов и систем и совпадает с данными других исследований [2].

Частота регистрации аномалий рефракции представлена в таблице 2.

Анализ распространенности заболеваний глаз в зависимости от половой принадлежности показал достоверное увеличение встречаемости патологий у девочек ($p = 0,04$), что может быть связано с большей «усидчивостью» девочек при выполнении домашних заданий.

Установлено, что частота встречаемости миопии резко возрастает к 4–5 классу: с 22,2% до 34,8% ($p < 0,001$). При переходе к предметному обучению растет количество детей с миопией средней и высокой степени, а встречаемость функциональных расстройств глаза падает с 10,6% в младших классах до 2,5% в средних ($p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований [4, 9] и свидетельствуют об интенсивном влиянии учебного процесса на состояние здоровья детей, в связи с чем стоит очевидный вопрос о необходимости рационализации учебного процесса и своевременного определения факторов риска для предотвращения повышения не только количества детей с миопией, но и степени миопии.

Патология опорно-двигательной системы (табл. 3) у детей среднего школьного возраста диагностирована в 1,7 раза чаще, чем у младших классов ($p < 0,001$); данный класс болезней представлен преимущественно нарушениями осанки, сколиозами различной степени, плоскостопием. Следует отметить, что в структуре нарушений опорно-двигательного аппарата наиболее часто встречаются моффо-функциональные отклонения, в том числе уплощение свода стоп и нарушение осанки.

Таким образом, в настоящее время состояние здоровья учащихся представляет серьезную проблему, которая требует разработки комплексной программы мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья детей и подростков.

ВЫВОДЫ

1. Уровень детей с I группой здоровья не превышает 13,2%, статистически значимых отличий по половому и возрастному принципам деления не установлено.
2. Установлен достоверный рост детей со II и III группами здоровья (в динамике показателей здоровья за период обучения), в том числе с заболеваниями глаз, костно-мышечной системы, нервной системы, что свидетельствует о негативном влиянии интенсификации учебного процесса на состояние здоровья детей.
3. Исходя из полученных данных, охрана здоровья подрастающего поколения является одним из приоритетных направлений в деятельности образовательных и лечебных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Ильин А.Г., Кучма В.Р. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 4–8.
2. Березин И.И., Русакова Н.В., Кретова И.Г. и др. Комплексная оценка физического развития и состояния здоровья учащихся образовательных учреждений города Самары // Известия Самарского научного центра РАН. – 2010. – Т. 12, № 1–7. – С. 1802–1807.
3. Доклад «Аналитические материалы о Положении Детей в Санкт-Петербурге. 2012 год». – Режим доступа: <http://www.homekid.ru>.

Таблица 3

Наличие функциональных нарушений в структуре опорно-двигательной системы, %

Возраст	Нарушение осанки	Плоскостопие
Младший школьный возраст	16,6	2,5
Средний школьный возраст	27,3*	8,0*
Подростковый возраст	19,9	7,0

Различия статистически значимы на уровне: * – $p < 0,01$ (по сравнению с данными младшей возрастной группы)

4. Иванова И.В., Черная Н.Л., Нечаева Т.Н. и др. Аномалии рефракции у школьников – распространенность и влияние на качество жизни ребенка // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 6. – С. 17–20.
5. Львов С.Н., Хорунжий В.В., Земляной Д.А. и др. Состояние здоровья детей младшего и среднего школьного возраста, проживающих в мегаполисе // Мат. VI Российского форума «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний». – СПб, 2012. – С. 108–109.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году [гос. доклад]. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 316 с.
7. Статистический сборник «Здравоохранение в России – 2011». – Режим доступа: <http://www.gks.ru>.
8. Сулова Г.А., Львов С.Н., Земляной Д.А. Особенности состояния здоровья и физического развития школьников Санкт-Петербурга // Педиатр. – 2013. – № 1. – с. 26–32.
9. Черная Н.Л., Иванова И.В., Нечаева Т.Н. и др. Распространенность и медико-социальная значимость патологии органа зрения среди учащихся школ разного типа // Детская больница. – 2008. – № 4 (34). – С. 19–22.

REGIONAL FEATURES OF SAINT-PETERSBURG SCHOOLCHILDREN LEVEL OF HEALTH

Zemlyanoy D.A., L'vov S.N.

◆ **Resume.** The article presents the results of the study of three grades schoolchildren health level. The authors have revealed that the percentage of children of the 1st health group does not exceed 13%. It has been determined that educational process intensification does not take into account the features of modern schoolchildren health status. Reliable growth of children of the 2nd and 3rd health groups (in dynamics of health indicators over the training period) including ophthalmic, musculoskeletal and nervous systems disorders has been detected. According to the analysis of the database, coming generation health protection is one of priority directions among educational and medical institutions activities.

◆ **Key words:** level of health; health group; schoolchildren; ophthalmopathology.

◆ Информация об авторах

Земляной Дмитрий Алексеевич – ассистент кафедры общей гигиены. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zemlianoj@mail.ru.

Львов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, профессор кафедры общей гигиены. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dekanatspma@mail.ru.

Zemlyanoy Dmitry Alexeevich – Assistant Professor, Department of General Hygiene. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zemlianoj@mail.ru.

L'vov Sergey Nikolaevich – MD, PhD, Professor of Department of General Hygiene. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dekanatspma@mail.ru.



© А. В. Гостимский,
С. С. Передереев

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

Резюме. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) представляет собой аутоиммунное заболевание, к которому существует генетическая предрасположенность. У детей болезнь Базедова встречается реже, чем у взрослых. Проявление ДТЗ в детском возрасте имеет ряд особенностей. Течение ДТЗ у детей, как правило, проявляется тиреотоксикозом, требующим длительного лечения для достижения эутиреоза, склонностью к рецидивам и чаще, чем у взрослых, сопровождается офтальмопатией и большими размерами зоба. Диагностика болезни Грейвса базируется на клинической картине тиреотоксикоза, наличие которого подтверждается уровнем гормонов ЩЖ и ТТГ в крови. Существуют три вида лечения больных ДТЗ: медикаментозный, радиоiodтерапия и хирургический. Единого взгляда на выбор объема операции у детей больных ДТЗ в настоящее время нет.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб; щитовидная железа; тиреотоксикоз; хирургическое лечение; офтальмопатия.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) (болезнь Грейвса, болезнь Базедова, болезнь Перри, болезнь Флаяни) представляет собой аутоиммунное заболевание, с генетической предрасположенностью. ДТЗ встречается с частотой 23 на 100 000 населения, при этом женщины болеют в 5 раз чаще. В последние годы отмечается некоторый рост заболеваемости. У детей болезнь Базедова встречается реже, чем у взрослых, с частотой 0,3–1:100 000 детского населения. Чаще болезнью Грейвса страдают подростки, но могут заболеть и дети младшего возраста. Соотношение мальчиков и девочек составляет 1:4–1:7. Частота ДТЗ среди всех болезней щитовидной железы (ЩЖ) у детей составляет 10–15% наблюдений [57].

G. Barbesino в 1997 году выявил сочетание генетической детерминации иммунной системы и действия стимуляторов роста ЩЖ, результатом которого стало развитие ДТЗ. Важным в патогенезе болезни Грейвса является выработка антител к рецепторам ТТГ (Ат к рТТГ), стимулирующих рост щитовидной железы, синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Ат к рТТГ представлены 4 фракциями: антитела, связывающиеся с рецепторами и имитирующие функцию ТТГ (тиреостимулирующие антитела); длительно действующий тиреоидный стимулятор; антитела, стимулирующие рост ЩЖ; антитела, связывающиеся с рецепторами и ингибирующие выработку тиреоидных гормонов (тиреоблокирующие антитела). В лабораториях определяют общее содержание всех фракций аутоантител. Как тиреостимулирующие, так и тиреоблокирующие Ат взаимодействуют с внеклеточным доменом рецептора ТТГ, но с разными эпитопами этого рецептора [55]. Принимая во внимание возможность попеременной продукции различных вариантов Ат к рТТГ — блокирующих и стимулирующих, можно полагать, что аутоиммунная болезнь у пациента может сопровождаться сменой фаз гипо- и гипертиреоза. Считается, что Ат к рТТГ являются специфичными именно для ДТЗ и, следовательно, могут быть использованы для диагностики этого заболевания [37]. В начале заболевания Ат к рТТГ обнаруживаются в 80–85% случаев, при достижении медикаментозной ремиссии уровень их снижается до 40–60%, при выздоровлении они исчезают у 70–80% больных [13, 16]. Изменения уровня Ат к рТТГ могут использоваться в качестве прогностического фактора. В результате исследований генов аутоиммунных заболеваний, выявлено, что ведущая роль принадлежит генам главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex), который у человека носит название системы лейкоцитарных антигенов (human leukocyte antigens). Начиная с 1997 года ДТЗ в первую очередь ассоциируют с экспрессией генов HLA-DR3 и CTLA-4, кодирующего ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которого является завершение иммунного ответа. Однако возможно влия-

УДК: 616.441-006.5-053.2

ние и других генов. Описано много потенциальных локусов предрасположенности к болезни Грейвса, они локализованы на хромосомах 14q31, 18q21, 20q11, Xp11, Xq21 [48]. В качестве пускового механизма развития болезни Грейвса рассматриваются: психическая травма, острые вирусные заболевания, пубертатный период, вследствие мощной гормональной перестройки [22]. Иногда предрасполагающим фактором заболевания может служить ионизирующая радиация [32].

Клиническая картина ДТЗ была описана более 200 лет назад. В 1835 г. R. J. Graves описал своеобразное заболевание, характеризующееся тахикардией и экзофтальмом, названное впоследствии именем автора. Однако в 1802 г. признаки тиреотоксикоза описаны в работах итальянца Д. Флаяни, а еще ранее в 1786 г. в работах англичанина К. Перри. В 1840 году Карл Адольф фон Базедов представил наблюдаемую им у четырех пациентов так называемую мерзбургскую триаду — тахикардию, экзофтальм и зоб. Диагностика болезни Грейвса базируется на клинической картине тиреотоксикоза, наличие которого подтверждается уровнем гормонов ЩЖ и ТТГ в крови. Симптомами болезни Грейвса являются: увеличение ЩЖ, тахикардия, экзофтальм. В последствии данную триаду симптомов дополнили Шарко и Мари четвертым симптомом — тремором. У больных ДТЗ наблюдали дрожание рук, ног, губ, языка. Течение болезни Грейвса хроническое. Симптомы нарастают постепенно, в течение недель и месяцев. Иногда имеют стертые формы заболевания, когда наиболее типичные и хорошо известные симптомы появляются не сразу. Поэтому детям далеко не всегда устанавливают правильный диагноз и назначают соответствующее лечение. У 12–16% больных первоначальный диагноз бывает ошибочным [45, 50]. Тиреотоксикоз у детей приводит к возникновению глубоких патологических изменений, которые существенно влияют на физическое и интеллектуальное развитие, состояние иммунной системы у детей и подростков.

Первым симптомом ДТЗ у детей является увеличение ЩЖ. Все авторы отмечают наличие зоба у детей в 100% случаев этого заболевания. Иногда тяжелый тиреотоксикоз связан со значительным увеличением ЩЖ в дебюте заболевания.

Второй наиболее типичный признак тиреотоксикоза связан с поражением сердечно-сосудистой системы: учащение частоты сердечных сокращений (тахикардия), в тяжелых случаях присоединяются нарушения ритма, от экстрасистолий до мерцательной аритмии (пароксизмальной или постоянной) [13].

Третий признак — эндокринная офтальмопатия (ЭО) выделяется в самостоятельную нозологическую единицу, при которой возникают патологические изменения органа зрения, характеризующиеся в разной степени выраженным экзофтальмом и ограничением подвижности глазных яблок [58].

Связь ДТЗ с ЭО достоверно еще не изучена, чаще всего наличие ЭО у больных ДТЗ связывают с тем, что антигенны параорбитальной клетчатки содержат общие эпитопы с тиреоидными антигенами. ЭО выявляется примерно у 40–50% пациентов с болезнью Грейвса, причем тяжелая ее степень отмечается у 10% взрослых и у 24% детей. Экзофтальм различной степени выраженности — основной признак ЭО. Экзофтальм, связан с отеком и разрастанием ретробульбарной клетчатки.

Кроме экзофтальма, в зависимости от тяжести ЭО могут отмечаться повышенный блеск глаз, гиперемия и отек конъюнктивы, чувство «песка» и рези в глазах, слезотечение, светобоязнь, боли в глазах, припухлость век со сглаживанием складки между веком и орбитой, нарушение движения глазных яблок, парез взора кверху. В тяжелых случаях, из-за значительной протрузии глазного яблока может происходить не смыкание век с изъязвлением роговицы [9].

Проявление болезни Грейвса в детском возрасте имеет ряд особенностей. Течение ДТЗ у детей, как правило, проявляется тиреотоксикозом, требующим длительного лечения для достижения эутиреоза, склонностью к рецидивам и чаще, чем у взрослых, сопровождается офтальмопатией и большими размерами зоба.

У детей чаще, чем у взрослых, отмечаются неврологические нарушения, проявляющиеся синдромом гиперактивности (58% больных), расстройства желудочно-кишечного тракта (33% больных). Наблюдаются другие редкие внетиреоидные проявления: претибиальная миксидема (дерматопатия Грейвса) и утолщение ногтевых фаланг (тиреоидная акропатия). Дерматопатия встречается менее чем у 2% пациентов, локализуется, как правило, в местах травматизации (голень) и практически всегда сочетается с тяжелой эндокринной офтальмопатией. Реже встречаются анемия, рвота, желтуха [53].

Диагностика ДТЗ включает в себя определения гормонов ЩЖ, ТТГ и АТ к р ТТГ, УЗИ ЩЖ. Для лабораторного подтверждения тиреотоксикоза проводится одновременное определение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. Сочетание подавленного значения ТТГ и повышенных Т4 и Т3 свидетельствует о явном тиреотоксикозе [14, 41].

Результаты УЗИ ЩЖ при болезни Грейвса имеют специфические признаки. Определяется увеличение объема органа, диффузная неоднородность и гипо-

эхогенность стромы, а также ускорение кровотока во всей железе при проведении цветного доплеровского картирования [4, 10, 34]. В настоящее время, необходимость определения уровня АТ к рТТГ в качестве специфического маркера ДТЗ не вызывает сомнений. Чувствительность данного метода достигает 99% [13, 14, 25, 26, 29].

Существуют три вида лечения больных ДТЗ: медикаментозный (тиреостатическими препаратами), радиойодтерапия и хирургический. Медикаментозное лечение больных ДТЗ остается терапией первой линии в педиатрической эндокринологической практике [21, 40, 56]. Консервативная терапия, в первую очередь, направлена на снижение избыточной продукции тиреоидных гормонов путем торможения их синтеза и секреции, что способствует устранению проявлений гипертиреоза и нормализации уровня гормонов. Существует несколько основных препаратов, которые используют при терапии больных ДТЗ: карбимазол (его активный метаболит тиамазол) и пропилтиоурацил [5, 41]. Терапию начинают с высоких доз тионамидов, постепенно снижая дозы до поддерживающей. Начальная доза тиамазола составляет 0,5–0,7 мг/кг/сут в зависимости от тяжести тиреотоксикоза разделена на 2–3 приема. Пропилтиоурацил назначают детям 6–10 лет в дозе 50–150 мг/сут, старшим 3–5 мг/кг/сут, суточную дозу делят на 3–6 приемов. Каждые 10–14 дней дозу снижают до поддерживающей. Поддерживающий режим предполагает прием тиамазола 1 раз в день, пропилтиоурацила 2–3 раза в день. Доза, как правило, составляет примерно 50% от начальной. Приняты две схемы назначения тиреостатиков: это либо постоянное титрование тиреостатического препарата, назначенного в виде монотерапии — схема «блокируй», либо его назначение в относительно большой дозе в комбинации с тироксином для поддержания эутиреоза — схема «блокируй и замещай» [1, 18, 55].

Считается что при применении схемы «блокируй и замещай» ремиссия достигается в более короткие сроки, в среднем в течении 6 месяцев, а при применении монотерапии данные показатели достигаются в течение 18–24 месяцев [6, 43, 44].

Средняя продолжительность медикаментозной терапии детей 2–2,5 лет, иногда лечение продолжается до 5–6 лет [18]. До сих пор нет убедительных данных о том, что ремиссия достигается только тионамидами. Вероятно, в определенной степени она определяется течением самого заболевания. Несмотря на длительный опыт применения медикаментозной терапии, известно, что последняя обеспечивает стойкое излечение пациентов лишь в 20–25% случаев. При этом риск возникновения рецидива забо-

левания значительно выше у лиц молодого возраста. Во многих случаях дети, получающие медикаментозную терапию, оперируются по поводу рецидива заболевания во взрослом состоянии. Как правило, консервативная терапия неэффективна при большом зобе, высоких цифрах АТ к рТТГ. Таким образом, тиреостатическая терапия не должна быть продолжительной, так как высок риск серьезных неблагоприятных эффектов [41]. Как любое длительное медикаментозное лечение, тиреостатическая терапия имеет свои побочные эффекты. Среди наиболее тяжелых, встречающихся в 0,2–0,5% случаев, агранулоцитоз является наиболее опасным. Это осложнение возникает в основном при применении больших доз тиамазола (более 40 мг/сут) и пропилтиоурацила. В большей степени агранулоцитозу подвержены дети. Он обычно развивается в течение первых 3–4 месяцев лечения. К другим побочным эффектам относятся острый некроз печени, холестатический гепатит, аутоиммунный инсулиновый синдром с гипогликемическими состояниями, волчаночноподобный синдром и васкулит, требующие немедленной отмены препарата. К легким побочным эффектам относят кожные проявления (зуд, сыпь, крапивница), субфебрилитет, легкие нарушения вкуса и обоняния, транзиторную гранулоцитопению, лихорадку, артралгии, расстройства желудочно-кишечного тракта. Эти состояния, по данным разных авторов, встречаются в 8–30% случаев и обычно не требуют полной отмены лечения [17, 41, 51].

Радиоактивный йод для лечения больных ДТЗ стали применять относительно давно [30]. Однако вопрос безопасности данного метода лечения у детей остается открытым [35]. Из побочных действий данного лечения следует отметить снижение репродуктивной функции облученных, развитие опухолей других органов и лейкемии в отдаленном периоде. Высока вероятность развития врожденных аномалий у потомков больных ДТЗ, таких как: расщелина мягкого и твердого неба, эктопия уретры, гидроцеле, аномалия развития конечностей. Гипотиреоз после терапии радиоактивным йодом развивается у 32% детей через 1 год после лечения и еще у 2,9% — через 2 года.

Современная история хирургического лечения заболеваний ЩЖ насчитывает более 150 лет. В России впервые резекцию перешейка ЩЖ выполнил Н. И. Пирогов в 1847 году во время командировки на Кавказ. Первые операции на щитовидной железе были настолько опасны, что в свое время Christian Albert Theodor Billroth отказался от операций на данном органе в течении долгих 10 лет, получив высокую летальность (40%) при первых операциях. Огромный вклад в разработку операций на ЩЖ

внес Theodor Emil Kocher, выполнив более 5 тысяч операций. Kocher впервые, в 1893 году, предложил термин «тиреоидэктомия», — отражающий полное удаление щитовидной железы. В 1909 году Т.Е. Kocher был награжден Нобелевской премией «... за работы по физиологии, патологии и хирургии ЩЖ» [33].

В 1951 году О.В. Николаев усовершенствовал вариант техники субтотальной резекции ЩЖ выполненный Й. Микулич-Радецким в 1885 году. Этот способ включает мобилизацию железы путем постепенного и поэтапного выделения субфасциальной доли до ее задней поверхности. В итоге операции остаются небольшие культы паренхимы общей массой 1–3 грамма в виде задних пластинок от каждой из долей. Основными недостатками известного способа являются трудность определения объема остаточной ткани ЩЖ и при возникновении показаний к повторному вмешательству (рецидив зоба). В том же 1951 году похожую методику предложила Е.С. Драчинская. По этому методу необходима субтотальная резекция ЩЖ и субфасциальное ее выделение, но ткань железы оставляется у левого верхнего полюса. Это позволяет точнее определять размеры культи ЩЖ [19].

В настоящее время отдается предпочтение двум вариантам операций при ДТЗ у детей: субтотальной резекции ЩЖ и тиреоидэктомии [26, 28, 33, 42, 46, 49]. Показания к хирургическому лечению больных ДТЗ различны: отсутствие устойчивого эффекта от тиреостатической терапии, компрессия органов шеи и средостения зобом больших размеров, узловые новообразования в ЩЖ на фоне ее диффузной гиперплазии, непереносимость тиреостатиков, осложненное течение тиреотоксикоза [11, 33, 39, 59].

Осложнения после операции на ЩЖ бывают специфическими и неспецифическими. К специфическим осложнениям относятся: односторонний или двусторонний парез мышц гортани, вследствие повреждения возвратных гортанных нервов, гипопаратиреоз, тиреотоксический криз, гипотиреоз.

Частота повреждения возвратных гортанных нервов варьирует от 0,2% до 15% наблюдений [12, 22]. При этом при повторных операциях по поводу рецидива тиреотоксикоза частота повреждения возвратных гортанных нервов увеличивается [38]. Основными причинами повреждения возвратных гортанных нервов являются многочисленные анатомические варианты их расположения, выраженные нарушения топографии при повторных операциях, выполнение операции при недостаточной специальной подготовке хирургов. При одностороннем поражении развивается дисфония, которая обычно проходит в те-

чение нескольких недель. Двустороннее поражение возвратных гортанных нервов приводит к параличу мышц гортани с развитием истинного двустороннего стеноза, который требует наложения трахеостомы.

Тиреотоксический криз — грозное осложнение, характеризующееся усугублением присущих тиреотоксикозу расстройств нейрогуморальной регуляции гомеостаза и системных функций. Проявления криза обусловлены воздействием избытка гормонов ЩТ и катехоламинов, а также дефицитом глюкокортикоидов. Основным провоцирующим фактором криза общепризнанна хирургическая травма. Тиреотоксический криз обычно возникает в первые часы после операции и продолжается 1–2 суток, в тяжелых случаях возможен быстрый, в течение нескольких часов, летальный исход. Тиреотоксический криз проявляется гипертермией, резким психомоторным возбуждением, рвотой, болями в животе, тахикардией, повышением, а затем снижением артериального давления с развитием коллапса. При прогрессировании криза возникают заторможенность, спутанность сознания, явления полиорганной недостаточности, приводящие к летальному исходу [27].

Гипопаратиреоз после хирургического лечения может развиваться временно и постоянно. Стойкий гипопаратиреоз крайне редкое осложнение. Временный гипопаратиреоз развивается в случае удаления части околощитовидных желез и нарушения кровоснабжения оставшихся желез. Частота развития этого осложнения варьирует от 3% до 70% [22]. Стойкий гипопаратиреоз развивается только у 1% пациентов. Имеются данные, что в случае случайного удаления околощитовидных желез гетеротопическая аутотрансплантация в толщу кивательной или лестничной мышцы является эффективным способом профилактики послеоперационного гипопаратиреоза [38].

Гипотиреоз, существующий в течение первых месяцев после субтотальной резекции ЩЖ, часто является транзиторным. При этом имеет место так называемый субклинический гипотиреоз, который характеризуется снижением уровня тиреоидных гормонов и повышением уровня ТТГ в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений заболевания и не требует заместительной терапии. Появление симптомов гипотиреоза в отдаленном послеоперационном периоде при органосохраняющих операциях связано со снижением функциональной активности остаточной ткани ЩЖ [20].

Неспецифические осложнения, встречающиеся при любых хирургических вмешательствах: разрыв мембранозной части трахеи манжеткой интубационной трубки, кровотечение, нагноение операционной раны [15, 33].

Любой вариант хирургического лечения детей больных ДТЗ требует адекватной предоперационной подготовки. Задача предоперационной подготовки состоит в уменьшении вероятности возникновения тяжелых осложнений. Основным принципом заключается в том, что операция у детей больных ДТЗ должна проводиться только в эутиреозном состоянии. Данное условие необходимо с целью профилактики тиреотоксического криза. У большинства детей эутиреоз достигается применением антитиреоидных препаратов. Проявления тиреотоксикоза на фоне применения тиреостатиков, купируются, как правило, на 2-й неделе, эутиреоз достигается к 3–4 неделе [8]. С целью уменьшения кровонаполнения ЩЖ за 10–14 дней до операции назначают препараты йода, обычно раствор Люголя по 20–30 капель 3 раза в сутки [24, 39]. Поражение сердечно-сосудистой системы — серьезное осложнение течения ДТЗ в детском возрасте, поэтому многие авторы считают необходимым применение до операции β -адреноблокаторов [2]. У детей, в отличие от взрослых, предоперационная медикаментозная терапия, как правило, всегда состоятельна [29]. Но, как и у взрослых, требует патогенетического обоснования и корреляции с тяжестью заболевания. Выбор оптимального объема хирургического лечения детей больных ДТЗ является основополагающим моментом [7].

В 2004 году Rubio Cabezas провел исследование, посвященное сравнительной эффективности тиреоидэктомии и субтотальной резекции ЩЖ у детей. После субтотальной резекции рецидив тиреотоксикоза возник в 8% случаев, стойкий гипотиреоз в 59%, нормальная функция ЩЖ была у 32% больных. У больных подвергшихся тиреоидэктомии рецидивов естественно не наблюдалось [54].

В то же время А. Ф. Романчишен представил данные обследования 106 детей, оперированных по поводу ДТЗ. Все больные были оперированы по методике Е. С. Драчинской. Исследование тиреоидного статуса в отдаленные сроки после операции показало, что эутиреоидное состояние имелось у 71,4% больных, гипотиреоз развился у 27,2% пациентов, рецидив тиреотоксикоза имел место в 1,4% наблюдений [33].

Целью хирургического лечения детей является достижение стойкого эутиреоза, без рецидивов заболевания [36]. Рецидив тиреотоксикоза встречается у детей чаще, чем у взрослых. F. Chou. и P. Wang. провели исследование направленное на выявление частоты рецидива тиреотоксикоза в зависимости от возраста. Пациенты были разделены по возрасту: до 15 лет, от 16 до 20 лет, от 21 года и старше. Частота рецидивов тиреотоксикоза после выполне-

ния субтотальной резекции ЩЖ была 9,5%, 4,9% и 5,0% соответственно. Следовательно, чем моложе пациент, тем вероятность рецидива ДТЗ после органосохраняющих операций выше [47].

Рецидив тиреотоксикоза, самая неблагоприятная ситуация, которая может возникнуть при лечении детей больных ДТЗ. Предупреждением рецидива заболевания является расширение объема операции до тиреоидэктомии [42, 46]. В этом случае развивающийся гипотиреоз не осложнение, а запланированный результат лечения. Приверженцы органосохраняющих операций считают недопустимым развитие гипотиреоза после хирургического лечения, а целью достижение стойкого эутиреозного состояния и находятся в постоянном поиске оптимального объема остаточной ткани ЩЖ [3].

Причин развития рецидива заболевания в детском возрасте множество. Прогностическое значение имеют: возраст, при котором произошла манифестация заболевания, пол, длительность от начала болезни до операции, тяжесть тиреотоксикоза, длительность тиреостатической терапии, предоперационный уровень гормонов ЩЖ. Так же к возможному развитию рецидива заболевания у детей, приводят изначально большие размеры зоба, тяжелое течение тиреотоксикоза, наличие эндокринной офтальмопатии [49].

Единых взглядов на выбор объема операции в настоящее время нет. Некоторые авторы настаивают на максимально радикальном подходе к операциям при ДТЗ у детей [23, 42]. Другие предлагают выполнение субтотальной резекции ЩЖ с дифференцированным подходом к остаточной ткани [31, 47]. Во многих исследованиях отмечается зависимость между уровнем Ат к рТТГ до операции, сохранение титра Ат к рТТГ после операции, и рецидивом заболевания [26, 49]. В последние 10 лет большинство клиник склоняются к выполнению тиреоидэктомии при болезни Грейвса у детей. Такая тактика обусловлена высоким риском рецидива заболевания в детском возрасте, с одной стороны, и с частым развитием послеоперационного гипотиреоза, достигающего по некоторым данным 68–70%, с другой [52]. Функция тиреоидного остатка зависит от многих причин: активности аутоиммунных процессов в ЩЖ, гистологической структуры железы, продолжительности тиреостатической терапии, возможных дистрофических изменений тиреоидного остатка и замещением последнего соединительной тканью и возможности регенерации ткани ЩЖ [47].

У большинства детей больных ДТЗ применяется хирургический метод лечения, однако вопросы показаний к операции, сроков лечения, объема операции в детском возрасте пока остаются открытыми.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова Г.Ф., Бронштейн М.И., Свириденко Н.Ю.* Актуальные проблемы консервативной терапии диффузного токсического зоба // 2-й Всероссийский съезд эндокринологов. – Челябинск, 1991. – С. 196.
2. *Аметов А.С., Кониева М.Ю.* Эффективность применения кардиоселективных В-блокаторов в комплексном лечении ДТЗ // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы. 1-я. Всерос. науч.-практ. конф. – Москва, 2000. – С. 8.
3. *Аристархов В.Г.* Тактика хирурга по профилактике послеоперационного гипотиреоза у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: Автореферат дисс... д.м.н. – Рязань, 1996. – 31 с.
4. *Артемова А.М.* Ультразвуковое исследование: двумерная томография, цветовое картирование, энергетический доплер и трехмерная реконструкция изображений в диагностике узлового зоба // Материалы третьего всерос. тиреологического конгресса. – М., 2004. – С. 334.
5. *Баранов В.Г.* Руководство по клинической эндокринологии. – Л.: Медицина, 1977. – 663 с.
6. *Болотова Н.В., Дронова Е.Г., Филина Н.Ю. и др.* Анализ эффективности лечения болезни Грейвса у детей // IV Всерос. тиреолог., конгр. – М., 2007. – С. 21.
7. *Бондаренко В.О.* Диффузный токсический зоб: усовершенствованная методика операций // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С. 268.
8. *Брейдо И.С.* Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 336 с.
9. *Бровкина А.Ф., Стояхина А.С.* Классификация эндокринной офтальмопатии // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 5. – С. 11–14.
10. *Бронштейн М.Э.* Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (Лекция) // Проблемы эндокринологии – 1999. – № 5. – С. 34–38.
11. *Ветшев П.С., Балаболкин М.И., Петунина Н.А. и др.* О показаниях к хирургическому лечению диффузного токсического зоба // Хирургия. – 2000. – № 8. – С. 4–7.
12. *Ветшев П.С., Карпова О.Ю., Чилингарида К.Е., Салиба М.Б.* Профилактика и лечение нарушений подвижности голосовых складок при операциях на щитовидной железе // Хирургия. – 2005. – № 10. – С. 28–34.
13. *Гома Т.В., Хамицева Л.Ю., Орлова Г.М.* Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью // Клини. и экспер. тиреологическая. – 2011. – № 3 (7). – С. 42–47.
14. *Гостимский А.В.* Хирургическое лечение больных диффузным токсическим зобом в детском и подростковых возрастах // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XVI Росс. симпозиума. – Саранск, 2007. – С. 69.
15. *Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Селиханов Б.А.* Неотложная хирургия щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Казань, 2012. – С. 89–93.
16. *Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф.* Рак щитовидной железы у детей: Последствия аварии на Чернобыльской АЭС. – М.: Медицина, 1996. – 206 с.
17. *Дедов И.И.* Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006. – С. 406–428.
18. *Дитковская Л.В.* Сравнительная эффективность методов лечения различных видов зоба у детей: Дисс... канд. мед. наук. – СПб., 1998. – 180 с.
19. *Драчинская Е.С., И.С. Брейдо* Хирургия щитовидной железы. – Л.: Гос. изд. мед. лит., 1963. – 236 с.
20. *Заривчатский М.Ф., Блинов С.А., Денисов С.А. и др.* Послеоперационный гипотиреоз // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – с. 106–107.
21. *Ильяхина О.Б., Фролова М.А., Чушкина О.С.* Ретроспективный анализ хирургического лечения диффузного токсического зоба в Оренбургской области // IV Всерос. тиреологический конгресс. – Москва, 2007. – С. 21.
22. *Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С.* Хирургическая эндокринология. – СПб., 2004. – Т. 81. – 264 с.
23. *Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Латкина Н.В.* Отдаленные результаты субтотальной резекции щитовидной железы при болезни Грейвса // IV Всерос. тиреологический конгресс. – М., 2007. – С. 86.
24. *Кучер В.В.* Пути оптимизации результатов хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом // Автореферат дисс... доктора мед. наук. – СПб., 1993. – 37 с.
25. *Лазанович В.В., Морозова А.М., Шапкина Л.А.* Клинико-иммунологические показатели у больных диффузным токсическим зобом // Актуальные проблемы современной эндокринологии. IV Всерос. конгресс эндокринологов. – СПб., 2001. – С. 330.
26. *Латкина Н.В.* Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба: Автореферат дисс... канд. мед. наук. – М., 2000. – 27 с.

27. Лукьянчиков В.С. Тиреотоксический криз // *Materia Medica*. – 2001. – № 2(30). – С. 60–67.
28. Макаров И.В., В.Я. Шибанов и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом // *Избранные лекции по эндокр. хир.* – СПб., 2012. – С. 84.
29. Мельниченко Г.А., Петрова Н.Д. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом // *Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы. Всеросс. науч-практ. конфер.* – Москва, 2000. – С. 93.
30. Петрова М.М., Курбатова Л.И. Радиоактивный йод в лечении диффузного токсического зоба. – М., 1968. – 168 с.
31. Петрова Н.Д. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения ДТЗ: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2000.
32. Петунина Н.А. Прогностические факторы и оптимизация методов лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дис... докт. мед. наук. – М., 2004. – 48 с.
33. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. – СПб., 2009. – С 23–29.
34. Сыч Ю.П. Современные возможности ультразвукового исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы // *Клин. и экс пер. тиреолог.* – 2011. – № 7(4). – С. 19–24.
35. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н. и др. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ^{131}I // *Пробл. эндокринол.* – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 3–9.
36. Харнас С.С., К.Е. Чилингариди, С.К. Мамаева Качество жизни пациентов после хирургического лечения диффузного токсического зоба // *IV Всерос. тиреологический конгресс.* – М., 2007. – С. 184.
37. Хмельницкий О.К., Крулевский В.А., Мирабишвили В.М., Кипич А.В. Патология щитовидной железы у жителей Санкт-Петербурга // *Архив патологии.* – 2003. – № 2. – С. 12–16.
38. Чернышев В.А., Хамидулин Р.Г., Зинченко С.В. Визуализация возвратного нерва при повторных операциях на щитовидной железе // *Современные аспекты хирургической эндокринологии.* – Ярославль, 2004. – С. 275–276.
39. Agarwal A., Mishra S. Role of surgery in the management of Graves' disease // *J. Indian Med. Assoc.* – 2001. – Vol. 99, N 5. – P. 254–256.
40. Astl J., Dvorakova M., Vitek P., Vesely P. Thyroid surgery in children and adolescents // *Int. Journal Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2004. – Vol. 68(10). – P. 1273–1278.
41. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid.* – 2011. – Jun, 21(6). – P. 593–646.
42. Barakate M.S., G. Agarwal, T.S. Reeve et al. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease // *ANZ J. Surg.* – 2002. – Vol. 72, N 5. – P. 321–324.
43. Barbesino G. Mapping of a major susceptibility locus for Graves' disease (GD-1) to chromosome 14q31 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – P. 1645–1648.
44. Bartalena L., Tanda M.L., Bogazzi F., Piantanida E., Lai A. An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 6(6). – P. 851–861.
45. Bauer A.J. Approach to the pediatric patient with Graves' diseases: when is definitive therapy warranted // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2011. – Vol. 96(3). – P. 580–588.
46. Bergamini C., Borrelli A., Reddavid S. et al. The results of total thyroidectomy in Basedow's disease. The authors' personal experience of 180 cases // *G. Chir.* – 2000. – Vol. 21, N 4. – P. 160–166.
47. Chou F.F., Wang P.W., Huang S.C. Results of subtotal thyroidectomy for Graves' disease // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9, N 3. – P. 253–257.
48. Chu X., Pan C.M., X Zhao S. et al A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease // *Nat. Genet.* – 2011. – P. 10–1038.
49. Gensenjager E., Valco P., Schweizer I. Basedow disease. From subtotal to total thyroidectomy // *Scweiz Rundsch. Med. Prax.* – 2002. – Vol. 91, N 6. – P. 206–215.
50. Gruters A. Characteristic features of autoimmune thyroid disease in children // *Z Arztl. Qualitatssich.* – 2004. – Vol. 98. – P. 67–71.
51. Clinical Management of Thyroid Disease / F.E. Wondisford, S. Radovick // *John Hopkins University School of Medicine.* – Baltimore, Maryland, 2009. – 860 p.
52. Jeremy Y., Brian H.L., Chung-Yao L. Changing trend in surgical indication and management for Graves' disease. – Hong-Kong. – 2010.
53. Mohamed O.H., Sherif A. Atypical clinical manifestations of Graves' disease: an analysis in depth // *J. Thyroid Res.* – 2012. – 768 p.
54. Rubio C.O., Munoz Calvo M.T., Pozo R., Argente O.J. Graves' disease in children: management and review of 20 patients // *An. Pediatr.* – 2004. – Vol. 61(2). – P. 131–136.
55. Segni M., Gorman C.A. The aftermath of childhood hyperthyroidism // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2001. – N 14. – P. 277–282.

56. Studer H., Samuels M.H. Evaluation and treatment of sporadic nontoxic goiter—some answers and more questions // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — P. 994–999.
57. Thyroid surgery in children and adolescents / J. Astl, M. Dvorakova, P. Vicek, P. Vesely // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2004. — Vol. 68, N 10. — P. 1273–1278.
58. Weetman A.P. Patogenesis overview // 7th International Symposium on Graves Ophthalmopathy. — 6–8 February 2003. — Pisa, 2003. — P. 9–10.
59. Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt L. et al. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience // *Thyroid.* — 2001. — Vol. 11, N 2. — P. 187–192.

SURGICAL TREATMENT OF DIFFUSE TOXIC GOITER IN CHILDREN. A REVIEW OF THE LITERATURE

Gostimsky A. V., Peredereev S. S.

◆ **Resume.** Diffuse toxic goiter (DTG) is an autoimmune disease, to which there is a genetic predisposition. In children DTG is less common than in adults. Manifestation of graves' disease in childhood has a number of peculiarities. During the DTG in children is usually manifested thyrotoxicosis, requiring long-term treatment to achieve euthyroid, tendency to relapse and more frequently than adults, accompanied by ophthalmopathy and the large size of goiter. Diagnosis of graves' disease is based on the clinical picture of thyrotoxicosis, the existence of which is confirmed by the level of thyroid hormones and TSH in the blood. There are three types of treatment of patients DTG: medical, radioactive iodine therapy and surgery. There is no a single glance at the choice of the volume of operations in children.

◆ **Key words:** diffuse toxic goiter; thyroid; hyperthyroidism; surgical treatment; ophthalmopathy.

◆ Информация об авторах

Гостимский Александр Вадимович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей медицинской практики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Передереев Сергей Сергеевич — врач, 3 хирургическое отделение. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: speredereev@yandex.ru.

Gostimsky Alexander Vadimovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of General medical practice. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Peredereev Sergey Sergeevich — 3rd surgery Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: speredereev@yandex.ru.

© Ю.Л. Скородок¹,
М.Ю. Афанасьева^{1,2},
Т.Е. Хесина¹, А.Б. Гегкиева¹,
З.И. Муллахметова¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России;
²СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 4
ДПО 1

Резюме. Транзиторную гипотироксинемию недоношенных (ТГН) считают самым распространенным вариантом состояния щитовидной железы у преждевременно родившихся детей. ТГН часто сочетается с различными болезнями, снижением неврологического развития и нарушением визуальных и речевых способностей детей (особенно глубоко недоношенных). Не вполне понятно, является ли ТГН следствием соматической патологии, приводящей к психо-речевым нарушениям или — эпифеноменом недоношенных новорожденных. Единое мнение о необходимости назначения терапии всем незрелым новорожденным пока отсутствует, необходимы дальнейшие контролируемые исследования.

Ключевые слова: транзиторная гипотироксинемия; недоношенные новорожденные; заместительная терапия.

НУЖДАЮТСЯ ЛИ НЕДОНОШЕННЫЕ НОВОРОЖДЕННЫЕ С ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПОТИРОКСИНЕМИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТАМИ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Транзиторную гипотироксинемию недоношенных (ТГН) определяют как снижение уровня тироксина (T_4) при нормальном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) в критический период развития головного мозга (ГМ) (12, 23–30 недели внутриутробного развития) у недоношенных новорожденных [4]. Под ТГН часто подразумевают снижение уровня T_4 ниже 3 или 2.6 [5, 15, 41] стандартных отклонений от среднего значения этого гормона у недоношенных новорожденных. ТГН считают наиболее частым вариантом нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) у таких детей [5, 28]

Этиология ТГН остается не вполне понятной. Такие факторы, как прекращение трансплацентарного переноса T_4 от матери [5, 13, 55], незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [5, 32, 50], недостаточность синтеза [5, 48, 49, 56] и периферического метаболизма йодтиронинов [5, 25, 38, 42], а также йодный дефицит, могут обуславливать развитие ТГН, а воздействие на них может стать альтернативой заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Тиреоидную систему человека, которая состоит из ЩЖ, гипоталамуса и гипофиза, функционирующих по принципу отрицательной обратной связи, еще называют гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осью (ГГТО) [4, 19]. На протяжении первых 70 дней внутриутробного развития фетальная ЩЖ продуцирует весьма незначительные количества T_4 и трийодтиронина (T_3) [4, 17]. Эмбриогенез гипоталамуса и гипофиза заканчивается к 12-й неделе; концентрации ТТГ и свободного T_4 возрастают с 13 по 40 неделю беременности, достигая пика на 31–34 неделях [4, 23]. На протяжении первого триместра внутриутробного развития (ВУР), то есть до тех пор, пока ГГТО плода не достигнет достаточного уровня развития, плод абсолютно зависим от T_4 матери [5, 13]. Развитие ГГТО плода продолжается на протяжении всей беременности, но нет точных сведений о роли материнского T_4 для развития плода во второй половине нормальной беременности. Имеются данные, что при тяжелом врожденном гипотиреозе плода существенные количества T_4 переносятся через плаценту от матери к плоду и на поздних сроках [5, 55].

У доношенных новорожденных роды стимулируют характерное постнатальное повышение уровня ТТГ, достигающее 50–100 мЕд/л примерно через 30 минут после рождения [4, 51] с постепенным прогрессирующим снижением на протяжении порядка 24–48 часов [4, 17]. Послеродовый подъем ТТГ обусловлен перерезкой пуповины и охлаждением младенца. В результате секреция T_4 и T_3 увеличивается (в 2 и 8 раз соответственно) [4, 53], достигая максимума между 48 и 72 часами после родов с постепенным снижением (в 1,5 и 3 раза) в течение первой недели жизни [4, 17].

Недоношенные младенцы рождаются до того, как у них окончательно созревает ГГТО, вследствие чего у них отсутствуют нормальный неонатальный подъем ТТГ и достаточное повышение уровней тиреоидных гормонов (ТГ) после перерезки пуповины и послеродового охлаждения. В результате постнатальный пик ТТГ, а также уровни ТГ у недоношен-

УДК: 616.441-053.32

ных новорожденных ниже, чем у доношенных, и эти изменения тем более выражены, чем на более ранних сроках рожден младенец [4, 17]. При тяжелой недоношенности отрицательная обратная связь начинает адекватно функционировать только примерно на 5-й неделе жизни, что достаточно грубо эквивалентно 30-недельному сроку беременности. Такая неспособность ГГТО ответить адекватным повышением уровня ТТГ свидетельствует о том, что глубоко недоношенные дети не могут компенсировать дефицит ТГ, вызванный прекращением поступления их от матери.

Еще одним фактором, приводящим к ТГН, считают ограниченный функциональный резерв ЩЖ детей, рожденных до 28-й недели беременности. Так, запасы йода и тиреоглобулина у недоношенных детей составляют 20–30% от таковых у доношенных, не увеличиваясь вплоть до 42-й недели от времени зачатия [4, 17].

Так как фетальная ЩЖ весьма чувствительна к ингибирующему эффекту йода [5, 43], то поступление значимого избытка йода в организм новорожденного может стать одной из причин транзиторного неонатального гипотиреоза [5, 8]. Это может случиться при использовании женщиной на поздних сроках беременности вагинальных свечей и растворов с повидон-йодом [5, 35, 43], при проведении новорожденному контрастных исследований [5, 9], а также при наружном применении раствора повидон-йода в качестве антисептика [5, 36]. Значительно чаще в этих ситуациях блокада ЩЖ и транзиторный гипотиреоз развиваются у недоношенных новорожденных [5, 8, 48, 51], в связи с чем во многих отделениях интенсивной терапии новорожденных повидон-йод в качестве антисептика не используют.

ТГ оказывают огромное влияние на созревание центральной нервной системы (ЦНС) плода [44] и имеют критическое значение для развития головного мозга (ГМ) [4, 10, 57]: 1 этап — I триместр — закладка мозга плода под влиянием ТГ матери; 2 этап — II триместр — активное формирование нейроцитов, закладка основ интеллекта, двигательной функции мозга, улитки мозга; 3 этап — конец беременности, 1 неделя жизни ребенка — активное созревание коры головного мозга, дифференцировка нейронов, рост аксонов и дендритов, формирование ассоциативного и абстрактного мышления.

При дефиците ТГ снижается масса ГМ и содержание в нем ДНК [2, 6]. Отсутствие или недостаток T_4 приводит к резкой задержке психомоторного развития (ПМР). Нарушение развития ЦНС у недоношенных новорожденных встречается

часто, и недавние исследования выявили структурные аномалии ГМ, соответствующие степени незрелости к моменту родов и приводящие к нарушениям неврологического развития в дальнейшем [4, 30, 31].

В 2010 году Кэролин Делагунте, Шон Фалконер и Роберт Хьюм опубликовали результаты многолетних исследований [1] связи между ТГН и психо-речевым развитием детей. Целью первого исследования («Millennium») было изучить онтогенез ТГ. Обследовали 694 детей, рожденных на 23–42-й неделе гестации, уровни ТГ у которых измеряли в момент рождения и на 7, 14 и 28-й день жизни. Гипотироксинемией считали снижение уровня T_4 сыворотки ниже 10 перцентиля с поправкой на гестационный возраст. ТГН выявили у 89 детей (20%), в том числе среди глубоко недоношенных (23–27 неделя) в 38%, у детей, рожденных на 28–30-й неделе — 23% и 31–34-й неделе — в 10% случаев. Во втором исследовании оценивали ПМР в возрасте 5,5 лет у 442 детей, рожденных ранее 34-й недели беременности, уровень T_4 у которых определяли в сыворотке пуповинной крови на 7, 14, 28-й день жизни. Оценивали ПМР по шкале Маккарти с учетом влияния 26 факторов на развитие нервной системы, включая родительский интеллект, семейный анамнез, вид вскармливания и использование лекарственных средств в послеродовом периоде. В результате была получена статистически значимая разница между показателями ПМР детей с ТГН в анамнезе и дошкольников с нормальными уровнями T_4 в периоде новорожденности. Дети с ТГН набрали достоверно меньше баллов по когнитивным и вербальным навыкам, чем недоношенные новорожденные с нормальной функцией ЩЖ (с поправкой на гестационный возраст).

Невена Симик и Жоан Ровет (2010) изучали влияние ТГН на специфический когнитивный домен головного мозга [4]. В группе детей, рожденных на 29–35-й неделях беременности, обнаружили связь между гипотироксинемией и снижением визуального внимания на 3-м месяце жизни, а также нарушением визуально-моторных способностей на 12-м и 18-м месяцах [47]. Среди детей, рожденных на 23–29-й неделях беременности, низкий уровень T_4 на 2-й и 4-й неделях жизни был ассоциирован с повышенной распространенностью ретинопатии недоношенных. В этой же когорте пациентов низкий уровень T_4 был сопряжен с худшими показателями по моторной шкале Bayley, визуальной внимательности на 3-м месяце жизни и контрастной чувствительности цветового зрения на 6-м месяце [46]. При обследовании детей второй

когорты в возрасте 1 года 2 месяцев оказалось, что у них, по сравнению с контрольной группой, были значительно снижены такие показатели ПМР, как общая и мелкая моторика, зрительно-пространственные способности, языковые навыки. Более того, уровень свободного T_4 на 2-й неделе жизни имел прогностическое значение в отношении развития многих из этих навыков, особенно языковых. Эти данные позволили сделать вывод о том, что ТГН связана не только с общим снижением неврологического развития, но и с нарушением развития визуальных и речевых способностей.

У недоношенных новорожденных низкий уровень ТГ ассоциирован с повышенным риском заболеваемости и смертности [4, 7, 37, 52]. Авторы исследований отмечают, что ТГ критически необходимы для нормального формирования легких [4, 22] и сердца [4, 12]. В респираторной системе ТГ ответственны за нормальные процессы синтеза сурфактанта [4, 21] и абсорбции жидкости [4, 27]. У детей с респираторным дистресс-синдромом обнаружены более низкие уровни T_3 и T_4 , чем в контрольной группе [4, 39]. На сердце ТГ оказывают положительный инотропный и хронотропный эффект [4,33], при этом пренатальный уровень T_3 и T_4 и их постнатальное повышение имеют большое значение для сократимости и метаболизма миокарда [4, 29]. T_4 особенно сильно воздействует на работу сердца; его недостаток приводит к замедлению сердечных сокращений. У новорожденных с пороками сердца, требующих применения ИВЛ и других экстракорпоральных средств поддержания жизни, уровни циркулирующих ТГ снижаются, и, наоборот, назначение препаратов ТГ (например, внутривенное введение T_3 во время и/или после операций на сердце) приводит к повышению функциональных параметров органа [4, 29]. Отмечено также, что ТГН ассоциирована с более поздним закрытием артериального протока [4, 16].

Респираторный дистресс-синдром наиболее тяжело протекает в первые несколько дней жизни, и при этом он ассоциирован со сниженным уровнем T_4 в плазме [14, 18, 24, 26, 40, 52]. Роберт Хьюм и соавторы (2006) обследовали недоношенных новорожденных, родившихся на 23–34-й неделе беременности и показали, что постнатальный уровень T_4 у недоношенных детей без тяжелой патологии соответствовал возрасту и был выше уровня T_4 в пуповинной крови [48]. В противоположность этому, значения T_4 у недоношенных новорожденных с тяжелой патологией были ниже того уровня, которого они должны достигать в соответствующем гестационном возрасте. Таким образом, тяжесть постнатальной патологии недоношенных является важным фактором гипотироксинемии.

Начиная с 1980-х годов, ряд исследователей оценивали влияние заместительной терапии препаратами T_4 и/или T_3 на развитие недоношенных младенцев, в основном фокусируясь на неонатальной смертности и заболеваемости. Так, W. Schonberger et al. (1981) оценивали влияние тиреоидной терапии на выживаемость недоношенных (маловесных) детей, рожденных ранее 37-й недели беременности или весом менее 2200 г, половина из которых получала левотироксин в дозе 25 мкг/сут в комбинации с трийодтиронином 5 мкг/сут. Смертность среди детей, получавших препараты тиреоидных гормонов, оказалась достоверно ниже, чем у остальных (6,6% против 29%) [45].

Van Wassenaer et al. (1997) оценивали влияние тиреоидной терапии на сердечную деятельность [52]. Обследовали 2 группы детей, рожденных ранее 28-й недели беременности, первая из которых получала левотироксин в дозе 8 мкг/кг/сут, вторая — плацебо. Дети, получавшие заместительную терапию, имели стабильную среднесуточную частоту сердечных сокращений на протяжении первых 4 недель жизни [52], и у них достоверно чаще, чем у получавших плацебо, происходило заращение артериального протока. Также, в 1997 году Van Wassenaer и соавторы обследовали 200 недоношенных младенцев, рожденных ранее 30-й недели беременности, половина из которых получала левотироксин в дозе 8 мкг/кг/сут на протяжении 6 недель, половина — плацебо. Уровни ТГ определяли сразу после рождения, на 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42 и 56-й день жизни, а неврологическое развитие оценивали через 6 месяцев, 1, 2, 5, 7 и 10 лет. Хотя, статистически значимых различий в показателях ПМР между группами детей выявлено не было, выяснилось, что эффект терапии зависел от гестационного возраста недоношенных. Так, в возрасте 2 лет у детей, рожденных до 27-й недели беременности и получавших левотироксин, индекс психического развития был на 18 пунктов выше, а у рожденных на 27–30-й неделях — на 10 пунктов ниже, чем у плацебоконтролируемых. Аналогичным образом, в возрасте 5 лет, у детей, рожденных до 27-й недели беременности и получавших левотироксин, поведенческие и психические баллы были значимо выше, чем у получавших плацебо. У дошкольников, рожденных на 27–29-й неделе и получавших левотироксин, определялись лучшие показатели по двигательной шкале по сравнению с получавшими плацебо (2% против 14%), но худшие — когнитивного развития. В возрасте же 10 лет детям, рожденным до 27-й недели беременности и получавшим плацебо, в 5 раз чаще, чем получавшим левотироксин, требовалось специальное школьное обучение [20, 34, 54].

И. А. Логинова (2003) наблюдала 156 недоношенных новорожденных с различными заболеваниями, часть из которых получала левотироксин в дозе 2 мкг/кг/сут в течение 14–16 дней. Всем детям проводили стандартную терапию фоновых заболеваний. Автор отметила, что тиреоидная терапия сопровождалась достоверно меньшей частотой случаев мышечной гипотонии, гипорефлексии и запоров [3].

S. Biswas et al. (2003) провели рандомизированное исследование влияния терапии препаратами ТГ на исходы респираторных расстройств. Обследовали 253 ребенка, рожденных ранее 30-й недели беременности [11], часть из которых на протяжении первых 7 дней жизни получала трийодтиронин в дозе 6 мкг/кг/сут и гидрокортизон в виде постоянной внутривенной инфузии, другая — плацебо. Прогноз заболевания в обеих группах не различался.

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование (TIPIT), в котором будет оценено влияние тиреоидной терапии на маркеры миелинизации и архитектуру ГМ детей, рожденных до 28-й недели беременности [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ТГН обсуждается большинством авторов в связи с оценкой влияния гипотироксинемии на развитие ребенка и необходимости заместительного лечения препаратами тиреоидных гормонов.

ТГН считают распространенным вариантом нарушения функции щитовидной железы у недоношенных новорожденных. Между тем, сведения о частоте этого явления различны и во многом определяются подходами к диагностике гипотироксинемии. Кэролин Делагунте, Шон Фалконер и Роберт Хьюм, опираясь на собственные данные об онтогенезе ТГ, определили (с поправкой на гестационный возраст) состояние гипотироксинемии и выявили ТГН у 20% недоношенных. Причин для развития этой патологии достаточно много, главными из них называют незрелость ГГТО, снижение резервов щитовидной железы и сопутствующие недоношенности заболевания. Действительно, ТГН часто сочетается с различными болезнями (особенно у глубоко недоношенных), однако не вполне понятно, является ли она следствием соматической патологии, приводящей к психо-речевым нарушениям у детей, или является эпифеноменом недоношенных новорожденных.

Тем не менее все исследователи единодушны во мнении о негативном влиянии гипотироксинемии на ПМР недоношенных. При этом ряд авторов

отмечает не только общее снижение неврологического развития, но и нарушение визуальных и речевых способностей детей с ТГН.

Хотя ряд исследований свидетельствует о преимуществах назначения левотироксина (особенно глубоко недоношенным), все же единое мнение о необходимости назначения терапии всем незрелым новорожденным пока отсутствует. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования, в том числе направленные на определение оптимальной дозы препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Делагунте К., Фалконер Ш., Хьюм Р. и др. Уровни гормонов щитовидной железы у недоношенных новорожденных и психомоторное развитие в 5,5 лет // Клин. эндокринолог. и метаб. — 2010. — Т. 95. — С. 4898–4908.
2. Кравец Е.Б. Клинические лекции по детской эндокринологии. — Томск, 2004. — 363 с.
3. Логинова И.А. Влияние корригирующей тиреоидной терапии на клиническое состояние недоношенных младенцев с различными нозологическими формами заболеваний, протекающих на фоне транзиторного неонатального гипотиреоза // Мед. журнал. — 2003. — Т. 4. — С. 27–37
4. Сими Н., Ровет Ж. Транзиторная гипотироксинемия недоношенных // Тиронет. — 2010. — Т. 3. — С. 1–10.
5. Хьюм Р., Уильямс Ф., Виссер Т. Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных // Университет Денди. Шотландия. Научный обзор. — 2006. — Т. 1(3). — С. 13–19.
6. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз — М.: РКИ Северо-пресс, 2002. — 286 с.
7. Abassi V., Merchant K., Abramson D. Postnatal triiodothyronine concentrations in healthy preterm infants and in infants with respiratory distress syndrome // *Pediatr. Res.* — 1977. — N 11. — P. 802–804.
8. Allemant D., Gruters A., Beyer P., Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care // *Horm. Res.* — 1987. — N 28. — P. 42–49.
9. Ares S., Escobar-Morreale H.F., Quero J. et al. Neonatal hypothyroxinaemia: Effects of iodine intake and premature birth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — N 82. — P. 1704–1712.
10. Bernal J. Nunez J. Thyroid hormones and brain development // *European Journal of Endocrinology.* — 1995. — N 133. — P. 390–398.

11. Biswas S., Buffery J., Enoch H. et al. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome // *Pediatrics*. – 2002. – N 109. – P. 222–227
12. Birk E., Tyndall M.R., Erickson L. et al. Effects of thyroid hormone on myocardial adrenergic g-receptor responsiveness and function late in gestation // *Pediatric Research*. – 1992. – N 31. – P. 468–473.
13. Calvo R.M., Jauniaux E., Gulbis et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development // *Journal Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – N 87. – P. 1768–1777.
14. Cuestas R.A., Engel R.R. Thyroid function in preterm infants with respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.* – 1979. – N 94. – P. 643–646.
15. Den Ouden, A.L., Kok J.H., Verkerk P.H. et al. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants // *Pediatric Research*. – 1996. – N 39. – P. 142–145.
16. Ferreira A.A., Pereira M.J., Manhães A.C., Barradas P.C. Ultrastructural identification of oligodendrocyte / myelin proteins in corpus callosum of hypothyroid animals // *Int. J. Devl. Neuro-science*. – 2007. – N 25. – P. 87–94.
17. Fisher D.A. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants // *Seminars in Perinatology*. – 2008. – N 32. – P. 387–397.
18. Franklin R.C., Purdie G.L., O'Grady C.M. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids, and respiratory distress syndrome // *Arch. Dis. Child*. – 1986. – N 61. – P. 589–592.
19. Gillam M.P., Kopp P. Genetic regulation of thyroid development // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2001. – N 13(4). – P. 358–363.
20. Golombek S.G., La Gamma E.F., Paneth N. Treatment of transient hypothyroxinemia of prematurity: a survey of neonatal practice // *Journal of Perinatology*. – 2003. – N 22. – P. 563–565.
21. Hadeed A.J., Asay L.K., Klein A.H., Fisher D.A. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome // *Pediatrics*. – 1981. – N 68. – P. 494–498.
22. Hitchcock K.R. Hormones and the lung // *Anal. Rec.* – 1979. – N 194. – P. 15–40.
23. Hume R., Simpson J., Delahunty C. et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and inter-relationships // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N 89. – P. 4097–4103.
24. Job L., Emery J.R., Hopper A.O. et al. Serum thyroxine concentration is not reduced in premature infants with respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.* – 1997. – N 131. – P. 489–492.
25. Kester M.H.A., de Mena R.M., Obregon M.J. et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N 89. – P. 3117–3128.
26. Klein A.H., Foley B., Kenny F.M., Fisher D.A. Thyroid hormone and thyrotropin responses to parturition in premature infants with and without the respiratory distress syndrome // *Pediatrics*. – 1979. – N 63. – P. 380–385.
27. Klein I., Ijamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *New Engl. J. Med.* – 2001. – N 344. – P. 501–509.
28. La Gamma E.F. Introduction to special issue on transient hypothyroxinemia of prematurity // *Seminars in Perinatology*. – 2008. – N 6. – P. 377–379.
29. Legrand J. Thyroid hormones and maturation of the nervous system // *Journal of Physiology*. – 1998. – N 78. – P. 603–652.
30. Lucas A., Morley R., Fewtrell M. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient at 8-year follow up // *British Medical Journal*. – 1996. – N 312. – P. 1132–1133.
31. Lucas A., Rennie J., Baker B.A., Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants // *Archives of Disease in Childhood*. – 1988. – N 63. – P. 1201–1206.
32. Murphy N., Hume R., van Toor H. et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; responsiveness to birth over the first 24 hours of life // *Journal Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N 89. – P. 2824–2836.
33. Nagawena T. Delayed closure of ductus arteriosus in premature infants with transient hypothyroidism // *Lancet*. – 1993. – N 341. – P. 839.
34. Ng S.M., Turner M.A., Gamble C. et al. TIPIT: A randomised controlled trial of thyroxine in pre-term infants under 28 weeks' gestation // *Trials*. – 2008. – N 9. – P. 1–13.
35. Novaes M. Jr., Biancalana M.M., Garcia S.A. et al. Elevation of cord blood TSH concentration in newborn infants of mothers exposed to acute povidine iodine during delivery // *J. Endocrinol. Invest.* – 1994. – N 17. – P. 805–808.
36. Parravicini E., Fontana C., Paterlini G.L. et al. Iodine, thyroid function, and very low birth weight infants // *Pediatrics*. – 1996. – N 98. – P. 730–734.
37. Paul D.A., Leef K.H., Stefano J.L. et al. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated

- with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants // *Pediatrics*. – 1998. – N 101. – P. 903–907.
38. Pavelka S., Kopecky P., Bendlova B. et al. Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants // *Pediatr. Res.* – 1997. – N 42. – P. 812–818.
 39. Portman M.A. Thyroid hormone regulation of perinatal cardiovascular function // *Seminars in Perinatology*. – 2008. – N 32. – P.419–422.
 40. Redding R.A., Pereira C. Thyroid function in respiratory distress syndrome (RDS) of the newborn // *Pediatrics*. – 1974. – N 295. – P. 297–302.
 41. Reuss M.L., Paneth N., Pinto-Martin J.A. et al. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age // *New England Journal Med.* – 1996. – N 334. – P. 821–827.
 42. Richard K., Hume R., Kaptein E. et al. Ontogeny of type I and type III iodothyronine deiodinases in human liver // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – N 83. – P. 2868–2874.
 43. Roti E., Vagenakis A.G. Effects of excess iodine: clinical aspects // In: Braverman L.E., Utiger R.D., editors. *Werner's and Ingbar's The Thyroid*. Philadelphia: Lippincott-Raven. – 2000. – P. 316–329.
 44. Rovet J., Brown R. Congenital hypothyroidism: Genetic and biochemical influences on brain development and neuropsychological functioning // In: Mazzocco MMM, Ross JL, eds. *Neurogenetic developmental disorders. Variation of manifestation in childhood*. Cambridge MA: MIT Press. – 2007. – P. 265–296.
 45. Schonberger W., Grimm W., Emmrich P., Gempp W. Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones // *Pediatrics*. – 1981. – N 135. – P. 245–253.
 46. Simic N., Asztalos E.V., Rovet J. Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth // *Thyroid*. – 2009. – N.19. – P. 395–401.
 47. Simic N., Westall C., Asztalos E., Rovet J. Visual abilities at 6-months in preterm infants: Impact of thyroid hormone deficiency and neonatal medical morbidity // *Submitted*. – 2008.
 48. Simpson J., Williams F.L.R., Delahunty C. et al. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness // *Journal Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N.21. – P. 2004–2091.
 49. Thorpe-Beeston J.G., Nicolaidis K.H., Felton C.V. et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus // *N. Engl. J. Med.* 1991. – N 324. – P. 532–536.
 50. Vanhole C., Aerssens P., Naulaers G. et al. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects // *Ped. Res.* – 1997. – N 42. – P. 87–92.
 51. Van de Hove M.F., Beckers C., Devlieger H. et al. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: Effect of thyroxine treatment // *Biochimie*. – 1999. – N 81. – P. 563–570.
 52. Van Wassenaer A.G., Kok J.H., Dekker F.W., de Vijlder J.J. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease // *Pediatr. Res.* – 1997. – N 42. – P. 604–609.
 53. Van Wassenaer A.G., Kok J.H. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth // *Seminars in Neonatology*. – 2004. – N. 9. – P. 3–11.
 54. Van Wassenaer A.G., Westera J., Houtzager B.A., Kok J.H. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial // *N. Engl. Journal Med.* – 2005. – N. 336 (1). – P. 21–26.
 55. Vulsma T., Gons M.H., de Vijlder J.J.M. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis // *New Engl. J. Med.* – 1989. – N 321. – P. 13–16.
 56. Williams F.L., Simpsom J., Delahunty C. et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N 89 (5). – P. 5314–5320.
 57. Zoeller R.T., Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings // *J. Neuroendocrinology*. – 2003. – N 16 (10). – P. 809–818.

NEED BORN PREMATURELY NEWBORN WITH TRANSIENT HYPOTHYROXIEMIA IN TREATMENT PREPARATION HORMONE OF THE THYROID GLAND?

Skorodok I.L., Khesina T.E., Afanasieva M.Y., Gegkiyeva A.B., Mullakhmetova Z.I.

◆ **Resume.** Transient hypothyroxinemia born prematurely (TGN) consider the most widespread variant of the condition of the thyroid gland beside prematurely been born infants. In connection with negative influence hypothyroxinemia on PMR born prematurely infants, many researchers are biased to purpose treatment. TGN often matches with different disease, reduction of the neurological development, and breach visual and speech abilities children (particularly, deeply born prematurely). Not wholly understandable, is TGN effect to somatic pathology, bring about nut-speech breaches or – an apyfenomen

born prematurely newborn. The United opinion about need of the purpose therapy all unripe newborn while is absent, necessary further controlled studies.

◆ **Key words:** transient hypothyroxinemia; born prematurely newborn; treatment.

◆ Информация об авторах

Скородок Юлия Леонидовна – канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: skorodok@yandex.ru.

Хесина Тамара Евгеньевна – клинический ординатор кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО СПбГПМУ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: khessina@inbox.ru.

Афанасьева Мария Юрьевна – заочный аспирант кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО СПбГПМУ. СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 4 ДПО 1. 199226, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 21/2. E-mail: maria_afanasieva80@mail.ru.

Муллахметова Зухра Ильдусовна – клинический интерн кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО СПбГПМУ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sophiae.mentis@gmail.com.

Гегкиева Агунда Будзиевна – клинический ординатор кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: agunda.gegkiewa@mail.ru.

Skorodok Iuliia Leonidovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: skorodok@yandex.ru.

Khesina Tamara Evgenievna – Resident Doctor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: khessina@inbox.ru.

Afanasieva Maria Yurevna – Resident Doctor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology Faculty of Postgraduate Education, Postgraduate Student. SPB GBUZ Polyclinic N 4 DPO 1. 21/2, Korablestroiteley St., St. Petersburg, 199226, Russia. E-mail: maria_afanasieva80@mail.ru.

Mullakhmetova Zukhra Ildusovna – Resident Doctor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology Faculty of Postgraduate Education, Intern. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sophiae.mentis@gmail.com.

Gegkiewa Agunda Budzievna – Resident Doctor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: agunda.gegkiewa@mail.ru.

© А. Т. Третьяк, Л. П. Востокова,
А. Б. Чухловин

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

Резюме. Обзорная статья адресована врачам-педиатрам и посвящена рассмотрению общих подходов, методических принципов и практических возможностей применения методов полимеразной цепной реакции (ПЦР ДНК) в области клинической лабораторной диагностики. Обсуждается сравнительная значимость иммунологической (антигенной) диагностики и ПЦР ДНК при выявлении различных вирусных, протозойных и бактериальных инфекций. Приводятся отдельные примеры использования ПЦР-диагностики при разнообразных инфекционных заболеваниях, в том числе — вирусных гепатитах, заболеваниях, передающихся половым путем, некоторых зоонозах.

Ключевые слова: ДНК-диагностика; иммунодиагностика; инфекционные агенты; вирусные гепатиты; заболевания; передающиеся половым путем; зоонозы.

РОЛЬ И МЕСТО ДНК-ДИАГНОСТИКИ В ИНФЕКЦИОННОЙ КЛИНИКЕ

ВВЕДЕНИЕ

Бурный прогресс в области молекулярной микробиологии в конце XX века сопровождался возникновением принципиально новых методов исследования, в особенности — полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК. Цель метода — выявление специфических последовательностей ДНК, размножение *in vitro* небольшого участка искомого гена и его регистрация различными способами [1, 7]. При этом изучаемый ген может принадлежать любым организмам, в том числе — микробам вирусам, грибам и т. д. Единственное условие точной диагностики — специфичность определяемого гена для искомого патогена. Поэтому метод ПЦР очень скоро нашел универсальное применение в медицине для ДНК-диагностики различных заболеваний. Методы молекулярной диагностики сегодня вошли в практику работы клиничко-диагностических лабораторий самых различных лечебно-профилактических учреждений, в том числе и детских инфекционных больниц. Существует индустрия генных технологий и множество фирм, выпускающих диагностические наборы для генодиагностики, главным образом — вирусных патогенов. Имеются и широкие возможности для самостоятельного подбора праймеров и создания собственных систем для ПЦР-диагностики [11].

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) относится к гибридным методам анализа ДНК, основанным на комплементарном взаимодействии специфических полинуклеотидных зондов с искомым матрицей — цепями ДНК в реакционной смеси. Принцип ПЦР был разработан в начале 80-х годов прошлого столетия в США Кэри Маллисом в сотрудничестве с фирмой «Cetus». Практически осуществимые варианты ПЦР были разработаны фирмой «Рош» и начали широко применяться с 1987–89 гг. [4]. Гибридизация ДНК с ДНК-зондами является очень специфичным и универсальным методом молекулярной биологии.

В основе любой ПЦР лежит синтез *in vitro* фрагмента гена, согласно последовательности изучаемой ДНК, осуществляемый с помощью фермента ДНК-полимеразы (репликация ДНК). По своей сути — это искусственная репликация ДНК, которая представляет собой циклический процесс (до 40 циклов), который осуществляется в программируемом термостате («амплификаторе») и обычно занимает от 2 до 3 часов.

Каждый цикл ПЦР обычно включает 3 этапа, протекающих в различных температурных режимах:

1-й этап: денатурация ДНК (расплетение двойной спирали, расхождение нитей ДНК) протекает при 99–95 °С в течение 30–40 сек.

2-й этап: гибридизация (отжиг) специфических ДНК-зондов, или праймеров), которая происходит комплементарно к нуклеотидным последовательностям на противоположных цепях ДНК в пределах границ конкретных участков гена. Для каждой пары праймеров характерна своя температура гибридизации в интервале 50–65 °С. Время отжига 20–60 сек.

3-й этап: копирование цепей ДНК по имеющимся участкам генов, начиная с точек присоединения праймеров. Данный этап идет с участием фермента ДНК-полимеразы при температуре 70–72 °С (20–40 с).

УДК: 616.9:577.21

При этом образуются новые участки ДНК путем последовательного присоединения нуклеотидтрифосфатов (из смеси четырех основных дНТФ).

Образовавшиеся в первом цикле копии участков ДНК служат матрицами для второго цикла амплификации, в котором происходит образование искомого специфического фрагмента ДНК (ампликона). В следующих циклах амплификации продукты ПЦР с предыдущих циклов служат матрицей для синтеза новых цепей. Таким образом, за 30–40 циклов происходит накопление этих одинаковых фрагментов генов (ампликонов), и в растворе накапливается до 10^6 таких молекул. Этого количества достаточно для достоверной визуальной детекции этого фрагмента методом электрофореза в агарозном геле или их выявление посредством флуоресцентной детекции [5].

УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЦР

1. Качественная оценка

Во многих случаях при ПЦР-диагностике достаточно получить ответ «да» или «нет», как, например, при первичном выявлении инфекционных возбудителей, судебно-медицинских исследованиях, определении генных мутаций, специфических онкогенов и др. Обычным способом разделения продуктов ПЦР и идентификации специфического гена является электрофорез в агарозном или (реже) — в полиакриламидном геле [1]. Специфический продукт ПЦР при этом виден как четкая полоска, находящаяся на уровне положительного контроля. Методики электрофоретического разделения достаточно стандартизированы и дают вполне воспроизводимые результаты.

Для учета результатов качественной ПЦР может быть использован и метод флуоресцентной детекции конечных продуктов реакции при ее положительном результате (так называемый «flash-метод»). Поскольку здесь нет необходимости и в электрофоретическом оборудовании, то очевидна существенная экономия рабочих зон и реагентов для лаборатории.

2. Количественная оценка результатов ПЦР

Методики количественной ПЦР были разработаны, прежде всего, для оценки динамики вирусных инфекций и эффективности проводимой терапии. Наиболее актуальны эти методы при обследовании пациентов с хроническими инфекциями (гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека и др.). При этом исходят из того, что накопление продуктов ПЦР (ампликонов) пропорционально содержанию копий искомого гена в исследуемой пробе (например, в плазме крови или пораженных вирусом клетках).

Важным достижением в проведении количественной ПЦР стала разработка флуоресцентных ДНК-зондов, которые добавляются в реакционную смесь вместе с «обычными» праймерами и дают возможность отслеживания хода ПЦР во времени (так называемая *real-time PCR*), которая была в 1993–1994 гг. внедрена в соответствующих приборах и диагностических системах (принцип *TaqMan*). Существует несколько методов конструирования ДНК-зондов для количественной ПЦР. В настоящее время поиск специфических праймеров и флуоресцентных ДНК-зондов проводят с помощью специальных программных продуктов (например *Bio-Premier* или *Primer Express*).

Методология *TaqMan* предусматривает синтез флуоресцентных ДНК-зондов, специфичных к средней части ампликона (между праймерами) и имеют по концам две метки. Одна из них — флуоресцентная молекула, другая — молекула-гаситель этой флуоресценции. *Taq*-полимераза в ходе ПЦР не только достраивает нуклеотидную цепочку, но и разрушает связанный флуоресцентный зонд. При этом интенсивность флуоресценции по мере амплификации продуктов ПЦР растет пропорционально числу копий исходной ДНК. Специальный прибор, являющийся гибридом амплификатора и флуориметра, осуществляет регулярные замеры флуоресценции в каждой пробирке (принцип “*real-time*”-ПЦР). В результате после 20–40 циклов ПЦР для каждого образца получают индивидуальные кривые. По калибровочным кривым с контрольными образцами (они есть в наборах такого рода) возможно вычислить, сколько копий искомого гена содержится в изучаемом образце [4].

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ДНК-ДИАГНОСТИКИ В ИНФЕКТОЛОГИИ

Во многих, особенно развивающихся, странах инфекционные заболевания являются причиной 63% смертей в раннем возрасте [14]. Что касается развитых стран, то наибольший интерес и поддержку исследований там вызывают «новые», редкие или ранее забытые болезни, такие, как ВИЧ/СПИД, болезнь Лайма и туберкулез. Возможность выявлять и контролировать такие инфекции во многом зависит от эффективности детекции этих патогенов в лабораторных условиях. Медицинская бактериология базируется на двух основных подходах, а именно — идентификации и типировании конкретных инфекционных патогенов.

Общеизвестно, что многие инфекционные заболевания можно диагностировать с помощью методов классической микробиологии (культура микробных клеток, рост на селективных средах, морфологи-

ческие характеристики микроорганизмов). Однако в последние годы выяснилось, что более половины всех микробов не способны к росту в обычных культуральных средах. Особенно это касается бактерий, растущих в составе биоценозов (биопленок) полости рта, кишечника, мочевого тракта. Это резко снижает шансы на выявление многих микроорганизмов. Для обнаружения плохо культивируемых бактерий приходится искать в биоматериале специфические микробные антигены с помощью иммуноферментных (ИФА) или выявлять фрагменты их генов (ДНК-диагностика).

Поэтому ДНК-диагностика и иммунологическая диагностика являются взаимно дополняющими методами микробиологических исследований в тех ситуациях, когда классическая микробиологическая диагностика невозможна или затруднена.

До начала 1990-х гг. классическая иммунологическая диагностика была основным методом обнаружения множества вирусных, грибковых и бактериальных агентов. Наиболее популярно в клинике определение специфических антител в сыворотке крови (особенно IgM — показателя ранней фазы инфекции). Кроме того, при наличии высокоспецифичных антител проводится детекция искомого антигена (конкретного вирусного, грибкового или бактериального белка) в изучаемом биоматериале.

Однако за 20 лет, прошедших после внедрения методик ДНК-диагностики, генетическое тестирование стало широко применяться во всех областях клинической микробиологии. Теперь зачастую важен выбор оптимального типа тестирования данного патогена: классический, иммунологический метод — выявление специфического инфекционного антигена, или применение ПЦР- и/или ДНК-гибридизации — определение специфического участка гена данного микроорганизма.

Выявление специфического участка ДНК методом ПЦР дает прямое указание на присутствие возбудителя инфекции. В то же время классические методы иммунодиагностики, например иммуноферментный анализ, также успешно выявляют белки-маркеры тех же инфекционных агентов.

Специфичность ПЦР обусловлена тем, что в исследуемом материале выявляется уникальный, характерный только для данного возбудителя фрагмент ДНК. Специфичность ПЦР задается уникальной нуклеотидной последовательностью ДНК-зондов (ПЦР-праймеров), что исключает возможность получения ложнопозитивных результатов, в отличие от метода иммуноферментного анализа, где возможны ошибки в связи с перекрестно-реагирующими антигенами.

Метод ПЦР отличается также высокой чувствительностью, что позволяет выявлять даже единичные клетки бактерий или вирусов. ПЦР-диагностика обнаруживает наличие возбудителей инфекционных заболеваний в тех случаях, когда другими методами (иммунологическими, бактериологическими, микроскопическими) это сложно сделать. Чувствительность ПЦР-анализа составляет менее 10 генокопий в пробе (чувствительность иммунологических и микроскопических тестов — 10^3 – 10^5 микробных клеток или вирусных частиц).

Как говорилось выше, метод ПЦР основан на выявлении фрагмента ДНК или РНК с помощью специфичных ДНК-зондов (праймеров). Это дает возможность одновременно диагностировать несколько возбудителей из одной биопробы. Сейчас все чаще применяются мультиплексный анализ (детекция нескольких генов в одной реакционной смеси). В качестве источника нуклеиновых кислот может использоваться различный клинический материал (кровь, плазма, спинномозговая жидкость, моча, мокрота, соскобы эпителиальных клеток и др.), а также биологические образцы из внешней среды (вода, почва и т. д.).

Весь процесс выделения ДНК/РНК, постановка и проведение ПЦР с детекцией продуктов реакции можно провести за 4–4,5 часа.

Очень важно, что ПЦР позволяет осуществить определение патогенного или дефектного гена в организме еще до развития заболевания. Например, при инфекциях в инкубационном периоде, т. е. серонегативной фазе или при латентном характере заболевания, что особенно актуально при диагностике гепатитов В и С, а также ВИЧ-инфекции. Особенно эффективен метод ПЦР для диагностики трудно культивируемых и некультивируемых форм микроорганизмов, с которыми часто приходится сталкиваться при хронических инфекциях. Кроме того, возможно проведение ПЦР ДНК из архивного (фиксированного) материала (например, ДНК из парафиновых блоков).

Возможность сравнений и экспертизы

Полученные результаты ПЦР возможно вносить в компьютерные информационные носители или фотографии для объективной оценки при клинической экспертизе или сравнительных научных исследованиях [3].

В настоящее время отечественные фирмы-производители предлагают широкий выбор реагентов для ПЦР-диагностики более чем 50 различных инфекционных агентов. Однако многие молекулярно-биологические лаборатории имеют свою специализацию, методы и особенности работы, в зависимости от запросов тех клиник, с которыми они сотрудничают. Поэтому в дальнейшем пред-

Таблица 1

Наличие функциональных нарушений в структуре опорно-двигательной системы

Клинические группы	Определяемые возбудители	Материал
Гематология, онкология	Вирус герпеса простой, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, аденовирус, парвовирус В19, <i>Toxoplasma gondii</i>	Кровь, костный мозг
Нервные болезни	Вирус герпеса простой, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус варицелла зостер, вирус клещевого энцефалита, энтеровирус, вирус JC, <i>Borrelia</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Chlamidia trachom</i>	Кровь, цереброспинальная жидкость
Гастроэнтерология	<i>H. Pylori</i> , энтеровирус, ротавирус, вирусы гепатитов В и С	Соскоб слизистых, (стул)
Пульмонология и фтизиатрия	Герпесвирусы, респираторные вирусы <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamidia pneumoniae</i> • <i>Chlamidia trachomatis</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>M. tuberculosis</i> 	Мокрота, бронхоальвеолярные смывы
ЛОР	Вирус папилломы, <i>B. pertussis</i>	Соскобы и биоптаты слизистых
Офтальмология	Вирус простого герпеса, хламидия трахоматис, аденовирус	Соскобы слизистых
Гинекология,	<i>Chl. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i> , <i>M. genitalia</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>Trichom. vaginalis</i> , <i>Ur. urealytica</i> и др., папилломавирус, герпесвирусы <i>Toxoplasma gondii</i>	Соскобы эпителия, биоптаты
Дерматология	Патогенные грибы: <i>Candida albicans</i> , <i>Trichophyton</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	Соскобы кожных покровов, ногтевые пластинки
Стоматология	Бактерии пародонта (<i>P. gingivalis</i> и др.), <i>Str. mutans</i>	Зубной налет, материал из зубных каналов, ротовая жидкость
Нефрология	Цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирусы ВК, JC, <i>Proteus mirabilis</i>	Моча, биоптаты почек

ставляется уместным показать несколько типовых схем ПЦР-обследования для разных групп заболеваний (табл. 1).

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С

Эти вирусы представляют собой большую опасность для реципиентов крови и гемокомпонентов. Поэтому в службе заготовки крови требуется как можно более ранняя диагностика этих инфекционных агентов у доноров крови.

Диагноз гепатита В ставится, как правило, по иммунологическим маркерам с помощью эффективных тест-систем на вирусные антигены (австралийский антиген и др.) и специфические антитела. Скрининговые исследования на гепатит С также начинаются с определения специфических антител, метод отличается достаточной чувствительностью и специфичностью. Однако вирусные гепатиты могут иметь длительный инкубационный период с серонегативным «окном», что делает малоэффективной раннюю иммунодиагностику гепатитов и ВИЧ-инфекции. Поэтому для службы заготовки крови разработаны тест-системы для ПЦР-диагностики данных инфекционных агентов, которые позволяют устанавливать факт вирусии в течение первых недель после зара-

жения и своевременно отсеивать инфицированных доноров. В настоящее время в донорской службе началось применение роботизированных комплексов ряда фирм (Roche, Chiron), позволяющих в течение 5–6 часов выявлять образцы крови, содержащие вирусы гепатитов В, С и ВИЧ-1.

Общеизвестны опасности, связанные с ВИЧ-инфекцией. Основным направлением борьбы со СПИДом является его ранняя комплексная диагностика, что позволяет своевременно предотвратить передачу инфекции другим лицам и уменьшает риск развития симптомов иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных больных. Как известно, первичный диагноз ВИЧ-инфекции основан на определении специфических антител в сыворотке крови, а также на выявлении антител и антигенов в мультиплексных тест-системах (метод иммуноблота). ПЦР-диагностика ВИЧ становится актуальной тогда, когда диагноз ВИЧ-инфекции уже подтвержден иммунологическими тестами. В ходе наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией, а также гепатитами В и С необходимо регулярно оценивать уровни вирусной нагрузки (концентрации вирусных частиц в мл плазмы или на 1 млн лейкоцитов) с помощью количественной ПЦР.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СФЕРЫ

Высокая заболеваемость населения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), привлекает внимание различных специалистов всех стран. ВОЗ определила задачу борьбы с этими заболеваниями как наиболее приоритетную [2].

Как известно, к классическим венерическим заболеваниям относится сифилис. Лабораторная диагностика сифилиса обычно осуществляется иммунологическими методами, наиболее часто сейчас применяется RPR (Rapid Plasma Reagin Test) с сывороткой пациента. Другим частым заболеванием является гонорейная инфекция, которой, по экспертной оценке ВОЗ, в мире ежегодно заболевают свыше 200 млн человек. ДНК-диагностика сифилиса и гонореи применяется как дополнительный метод. Обычным материалом для диагностики мочеполовых инфекций являются соскобы эпителия из локально пораженных участков.

Широко распространенной инфекцией, передающейся половым путем, является трихомониаз, которым в мире ежегодно заболевают до 170 млн человек. Выявление трихомониаза осуществляется с помощью микроскопии, но ПЦР-диагностика также используется достаточно часто.

Особого внимания заслуживает хламидийная инфекция, частота которой в США и странах Скандинавии составляет 5% среди всех инфекций, передаваемых половым путем. Особое значение проблема хламидийных урогенитальных заболеваний приобретает в отношении охраны здоровья матери и ребенка. Передача возбудителя ребенку возможна в 40–60% случаев как при наличии, так и при отсутствии явных клинических проявлений инфекции у матери.

В последние десятилетия среди возбудителей неспецифических урогенитальных инфекций возрос удельный вес микоплазм, которые играют особую роль в развитии урогенитальных заболеваний. Так, инфицирование уреаплазмами во время беременности повышает риск преждевременных родов, аномалий родовой деятельности и т. д., а также воспалительные процессы у новорожденных и детей раннего возраста.

Хламидийную и микоплазменную инфекции можно диагностировать классическими микробиологическими методами (микроскопия, культивирование), а также путем серологической диагностики (например — поиск антител класса IgM в сыворотке крови пациентов). Однако по ряду практических причин, основным методом диагностики всех перечисленных инфекций является полимеразная цепная реакция ДНК как скрининговый метод для

выявления уреа- и микоплазм. Обычно в панель для диагностики ЗППП входит *M. genitalium*, *M. Hominis* и *U. urealyticum*. Следует отметить, что наиболее патогенными считаются *Ureaplasma parvo* и T960. Поэтому их диагностику следует запросить отдельно в случаях множественного инфицирования различными инфекционными агентами. Наряду с этим следует применять методы иммунологической (антигенной и антительной) диагностики, а также культурального исследования с целью подтверждения диагноза, определения количества возбудителей в исследуемом материале, оценки чувствительности к антибиотикам.

Весьма серьезную медико-социальную проблему представляет герпетическая инфекция, которая является одной из самых распространенных вирусных инфекций человека. Существуют два основных типа простого герпеса: «оральный» (ВПГ1) и «генитальный» (ВПГ2). В мире ежегодно регистрируется до 20 млн случаев генитального герпеса, который представляет наибольшую опасность для развивающегося плода. Обладая нейродермотропизмом, вирус простого герпеса поражает не только кожу и слизистые оболочки, но и центральную нервную систему, вызывая менингиты и энцефалиты, особенно у детей младших возрастных групп и при иммунокомпромиссных состояниях. Кроме того, при активной герпетической инфекции развиваются заболевания мочеполовой сферы у мужчин и женщин.

ВИРУСЫ ПАПИЛЛОМЫ И ПОЛИОМЫ: РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО И ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА

Особую значимость в последние годы приобрела проблема заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, что обусловлено его высокой контагиозностью, широкой распространенностью и онкогенным потенциалом. Максимальная заболеваемость папилломавирусной инфекцией наблюдается в возрасте от 18 до 28 лет. В настоящее время насчитывается свыше 60 типов вирусов папилломы человека, в том числе высокого онкогенного риска [6]. Так как прогрессирование ВПЧ-ассоциированных предраковых состояний в инвазивный рак шейки матки происходит в течение ряда лет, программы ранней лабораторной диагностики рака шейки матки основаны на данных цитоморфологических методов исследования, ДНК-диагностики ВПЧ, с выявлением типов вирусов высокого онкогенного риска (типы 16, 18 и др.).

Вирусы полиомы (главным образом — ВК) также относятся к длительно персистирующим вирусам и играют определенную роль в развитии цисти-

тов и поражении почечной паренхимы [9]. Вирус ВК был впервые обнаружен в моче больного, у которого после трансплантации почки развился стеноз мочеточника, и он получил свое название по инициалам больного (В. К.). Чаще всего этот полиомавирус в течение жизни находится в латентном состоянии с момента первичной инфекции, возникающей в детском возрасте при заражении через дыхательные пути.

Больные после трансплантации почек (ТП) находятся в группе риска по реактивации различных вирусов, в частности полиомавирусов, которые обладают повышенной тропностью к почечным клеткам. Так, вирус ВК, размножаясь в клетках почечных канальцев, приводит к нефропатии и утрате функции почечного трансплантата у значительной части (1–10%) больных.

Нарушения антивирусного иммунного надзора при иммуносупрессивном лечении приводят к активации вируса, прежде всего в почках, почечных канальцах и уротелии. ВК-ассоциированная нефропатия наблюдается обычно в течение 1-го года при иммуносупрессивной терапии, например после трансплантации почек и приводит к потере функции трансплантата у значительной части пациентов.

Вирус JC также относят к полиомавирусам, и он поражает главным образом нервные ткани. Поэтому его активацию часто связывают с развитием прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии, в связи с чем неврологи иногда предпринимают поиск вируса JC в спинномозговой жидкости. Цитологический анализ мочи позволяет заподозрить вирусную инфекцию клеток уротелия по наличию специфических включений (decoy cells). Однако главным методом диагностики вирусов ВК и JC является ПЦР со геноспецифическими праймерами, позволяющий проводить как качественную, так и количественную диагностику вирурии.

КОМПЛЕКС ИНФЕКЦИЙ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ДЛЯ ПЛОДА

За последние 50 лет сложилось представление о нескольких инфекциях у беременных женщин, опасных для эмбриона и развивающегося плода. С учетом данных мировой статистики, по старой традиции к ним отнесены: токсоплазма, вирусы краснухи, цитомегаловирус и простого герпеса (чаще всего — ВПГ типа 2), сокращенно именуемые TORCH-комплексом. Кроме того, потенциально опасными для плода патогенами являются некоторые хламидии, микоплазмы, а также, безусловно, ВИЧ-1, возбудитель сифилиса и вирусы гепатитов В и С. Все эти микробные и вирусные патогены можно обнаруживать как иммунологическими ме-

тодами, так и с помощью ДНК-диагностики. Более традиционной и отработанной является иммунологическая диагностика, прежде всего по наличию специфических сывороточных антител в диагностических титрах. Этот подход применяется, в первую очередь, для диагностики краснухи, вирусных гепатитов, ВИЧ-1, сифилиса. ПЦР-диагностика этих вирусов применяется в качестве дополнительного метода на последующих этапах обследования. Что касается хламидийных и микоплазменных инфекций, то в их поиске применимы и культуральные методы, и детекция специфических антигенов (методом иммунофлуоресценции), и ДНК-диагностика (выявление специфических участков генов). Сочетание иммунологических и молекулярно-биологических методов используется и для диагностики герпесвирусных инфекций. Грамотный врач будет стремиться использовать, по меньшей мере, два независимых метода для подтверждения диагноза TORCH-инфекций.

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Желудочно-кишечные заболевания являются ведущей причиной детской смертности в мире. Среди них особое место занимают вирусные кишечные инфекции, в особенности ротавирусные заболевания [12]. Обычно при нарастании числа больных в очаге инфекции быстро появляются данные эпидемиологов о родовой принадлежности данного вируса. Поэтому одним из наиболее достоверных и быстрых методов диагностики является ПЦР, которая выявляет типичные для данного региона вирусы (например ротавирус группы А). Вирусную РНК выделяют чаще всего из стула пациентов с помощью специальных методик, которые позволяют устранить примеси, подавляющие процесс ПЦР. Молекулярно-биологическая диагностика ротавирусной инфекции применяется наряду с хорошо известными серологическими методиками.

ЭНТЕРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Энтеровирусные инфекции — наиболее частая причина асептического менингита у младенцев. Во всем мире отмечают вспышки этих инфекций, особенно в летнее время. Основной путь передачи — фекально-оральный или воздушно-капельный. Из них наиболее частыми возбудителями являются вирусы Коксаки В и ЕСНО. Так, одно из ранних исследований подобного рода касалось анализа вспышки энтеровирусной инфекции асептического менингита в регионе Рейн-Майн в 1997 г. [13]. Авторы исследовали несколько случаев энтеровирусной инфекции у 16 детей младшего возраста (от 3 до 11 лет). Клиническое течение заболевания

было благоприятным, с хорошими исходами. Болезнь проявлялась в неврологической симптоматике и поражении ЦНС (головные боли, тошнота, рвота, менингеальные симптомы и судороги). Лабораторные диагнозы проводились с образцами стула и ЦСЖ, причем вирусологический метод (выделение возбудителя) и ПЦР-диагностика оказались более эффективными, чем серологические методы.

ПАРВОВИРУСНАЯ ПАТОЛОГИЯ

В 1975 г. Ивонна Коссарт обнаружила патогенный вирус В19, который оказался причиной целого ряда заболеваний человека. Этот вирус является этиологическим агентом инфекционной эритемы («пятой болезни») — заболевания детского возраста, протекающего с лихорадкой и сыпью. У взрослых парвовирусная инфекция может сопровождаться признаками эритроидной аплазии и другими признаками поражения костного мозга [15]. В связи с этим важной задачей является выбор стандартного метода диагностики на основе серологических или молекулярно-биологических тестов. В большинстве случаев наиболее пригодны для такой диагностики ИФА-тесты, которые в большинстве случаев вполне эффективны в случаях предполагаемой парвовирусной инфекции. Однако иммунологическая диагностика во многих случаях подлежит уточнению с помощью ПЦР.

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Данное заболевание, вызывается микроорганизмом *Toxoplasma gondii* и является одним из наиболее частых зоонозов. Этот паразит может инфицировать практически всех млекопитающих, однако только у кошек токсоплазмы могут проходить полный цикл полового и бесполого размножения [8]. Частота выявления *T. gondii* среди людей различна в отдельных странах и местностях. Кроме того, токсоплазмоз может передаваться внутриутробно и поэтому опасен для младенцев. Человек заражается при попадании в организм ооцист, чаще всего — при контакте с выделениями кошек. В дальнейшем из ооцист образуются тахизоиты, которые проникают в различные ткани и органы, а у беременных — в плаценту, что приводит к внутриутробному заражению. Наибольшая опасность заражения токсоплазмозом связана с выделениями кошек, особенно молодых животных (например, при уборке мест содержания котят, садовые работы в загрязненной почве). Токсоплазмоз у взрослых в 90% случаев протекает бессимптомно, но у больных может развиваться преходящая лимфаденопатия или мононуклеозоподобное заболевание. Диагностика токсоплазмоза чаще всего осуществляется по наличию специфических антитоксоплазменных антител класса IgM. Соответствующие наборы

для ИФА производятся, рядом отечественных и зарубежных фирм. При анализе биоптатов могут применяться методы выявления токсоплазменных антигенов (метод иммунофлуоресценции и др.). Кроме того, разработана и широко применяется в клинике высокочувствительная методика выявления специфической ДНК *T. gondii* методом полимеразной цепной реакции. Как показывает наш опыт совместной работы с НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, частота выявления ДНК токсоплазмы в крови детей существенно возрастает после интенсивной цитостатической терапии по поводу онкогематологических заболеваний.

МИКОПЛАЗМОЗ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Как показывают исследования последних лет, *M. pneumoniae* является существенным этиологическим фактором развития пневмоний (возможно, и энцефалитов) в детском возрасте. *M. pneumoniae* в тропических странах, по-видимому, является причиной тяжелых респираторных заболеваний у детей младших возрастов, судя по данным литературы [16]. По оценкам авторов, данная инфекция может составлять 20–40% всех нозокомиальных случаев пневмонии в тропических странах. Успешное лечение проводится с помощью антибиотиков-макролидов. В связи с этим необходимо обратить внимание клиницистов и микробиологов на необходимость применения адекватной диагностики пневмоний, вызываемых микоплазмами. Среди этих методов полимеразная цепная реакция ДНК *M. pneumoniae* является наиболее удобным методом ее выявления в мокроте и бронхиальных смывах. Наиболее часто этот инфекционный агент определяется в пульмонологической практике. Для одновременной ПЦР-диагностики *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* отечественные фирмы выпускают соответствующие тест-системы. Детекцию специфических генов проводят в образцах ДНК, экстрагированных из мокроты или бронхоальвеолярного лаважа.

ЛЯМБЛИОЗ

К потенциально опасным паразитарным кишечным инфекциям относится также лямблиоз (возбудитель — *Giardia lamblia*), встречающиеся у кошек, собак, грызунов и других домашних животных. Описаны случаи передачи их человеку, хотя частота такого переноса остается неизвестной. Лабораторная диагностика криптоспоридиоза и лямблиоза, основана на выявлении микроорганизмов в образцах из желудочно-кишечного тракта. Выявление активной лямблиозной инфекции

может проводиться по наличию специфических иммуноглобулинов (например, с помощью системы «Лямблия-IgM-стрип», фирма «Вектор-Бест»). Недавно разработаны и внедряются в клинику методы ПЦР-диагностики лямблий в образцах стула и соскобах слизистой кишечника.

ЛЕПТОСПИРОЗ

Это заболевание вызывается патогенными лептоспирами (*Leptospira interrogans*) и является одним из самых частых зоонозных заболеваний в мире. Микроорганизмы рода Лептоспира переносятся большим числом диких и домашних животных [8]. Кошки инфицируются лептоспирами чаще, чем собаки. Человек может заразиться при купании или питье некипяченой загрязненной воды. Инфекция человека часто протекает бессимптомно, но в некоторых случаях патоген может появиться в крови, вызвать разрушение эритроцитов (гемолиз), высокую лихорадку, сильные головные боли, гепатит, желтуху, поносы, в тяжелых случаях — поражение почек или сердечную недостаточность. Диагностика лептоспироза обычно проводится по накоплению антител к лептоспире (серологические методы). В ветеринарии применяются наборы для серологической диагностики методом латекс-агглютинации (производство фирмы НАРВАК, Москва). Возможно также применение ПЦР-тест-систем для выявления патогенных типов лептоспир (фирмы НАРВАК, Интерлабсервис, БиоКом).

ТУБЕРКУЛЕЗ

Бактерии туберкулеза выявляют методами ПЦР ДНК, полученной из локально взятого биоматериала (например, спинномозговой жидкости, смывов из бронхов). Туберкулезный менингит встречается главным образом в детском возрасте, тогда как легочный и костный туберкулез более характерны для взрослых [10]. Лабораторная диагностика ТБК менингита включает в себя анализ клеточности СМЖ (лимфоцитарный, снижение уровней глюкозы до <50%). Существует признанный ныне метод иммунотестирования, основанный на продукции гамма-интерферона *in vitro* при инкубации лейкоцитов со специфическим антигеном. Однако наиболее специфичная диагностика бактерий туберкулезного комплекса проводится посредством ПЦР ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционные заболевания периода новорожденности и младшего возраста создают предпосылки для ослабления организма и возникновения коморбидных состояний. В этом плане важнейшей задачей становится своевременная диагностика ин-

фекций перинатального периода и у детей старших возрастных групп. Соответствующая лабораторная диагностика должна, наряду с классическими микробиологическими методами, включать в себя иммунологическую диагностику и методы ДНК-диагностики (в основном — полимеразную цепную реакцию ДНК). Особенно важную роль играет генотипирование патогенных микробов и вирусов для решения эпидемиологических задач в эпидемических очагах, с целью поиска источника заболевания и оценки его биологических характеристик [6]. Порядок применения этих видов исследований зависит от возможности культивирования данного патогена, стадии инфекционного процесса, задач мониторинга его течения и ответа на специфическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. — М.: Мир. — 2002. — С. 589.
2. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем — проблема настоящего и будущего // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3. — С. 3–6.
3. Патрушев Л.И. Искусственные генетические системы (т. 1 и 2). — М.: Наука, 2005. — С. 530.
4. Ребриков Д.В., Саматов Г.А., Трофимов Д.Ю. и др. ПЦР «в реальном времени». — М: БИНОМ. Лаборатория Знаний, 2009. — С. 223.
5. Телков М.В. Кари Маллис, изобретатель ПЦР // Химия и жизнь. — 2006. — № 8. — С. 6–9.
6. Толоян А.А., Чухловин А.Б. Генодиагностика возбудителей инфекционных заболеваний и поиск специфических «генов риска» // Клини. лабор. диагн. — 2005. — № 7. — С. 21–36.
7. Чухловин А.Б. Клиническая значимость молекулярно-биологической диагностики // Ученые записки СПбГМУ. — 2010. — Т. 17, № 1. — С. 62–68.
8. Чухловин А.Б. Общие инфекции человека и домашних кошек // Terra Medica Nova. — 2008. — № 3. — С. 41–47.
9. Чухловин А.Б., Эмануэль В.Л. Молекулярно-генетическая диагностика при нефрологических и урологических заболеваниях. (Пособие для врачей). СПб: изд. СПбГМУ им.И. Павлова, 2012. — С. 36.
10. Galimi R. Extrapulmonary tuberculosis: tuberculous meningitis new developments // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2011. — Vol. 15. — P. 365–386.
11. Kalendar R., Lee D., Schulman A.H. Java web tools for PCR, in silico PCR, and oligonucleotide assembly and analysis // Genomics. — 2011. — Vol. 98. — P. 137–144.
12. Khan M.A., Bass D.M. Viral infections new and emerging // Curr Opin Gastroenterol. — 2010. — Vol.26. — P. 26–30.

13. *Kieslich M., Acconci D., Berger A., Jarisch A., Böhles H.* et al. Diagnosis and outcome of neurotropic enterovirus infections in childhood // *Klin. Paediatr.* – 2002. – Vol. 214. – P. 327–331.
14. *Millar B.C., Xu J., Moore J.E.* Molecular diagnostics of medically important bacterial infections // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 9. – P. 21–39.
15. *Peterlana D., Puccetti A., Corrocher R., Lunardi C.* Serologic and molecular detection of human parvovirus B19 infections // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 372. – P. 14–23.
16. *Vervloet L.A., Marguet C., Camargos P.A.* Infections by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias // *Braz. J. Infect. Dis.* 2007. – Vol. 11. – P. 507–514.

ROLE AND PLACE OF DNA DIAGNOSTICS IN INFECTION CLINICS

Tretjak A. T., Vostokova L. P., Chukhlovina A. B.

◆ **Resume.** The review article is addressed to general pediatricians. It considers common approaches, technical principles and applications of DNA polymerase chain reaction (PCR) usage in clinical microbiology. Comparative significance of immunological (antigen-based) and PCR/nucleic acid based diagnostics for detection of various viral, protozoan and bacterial infections is discussed. PCR applications are considered for diagnostics of different infectious diseases, e.g., viral hepatitis, sexually transmitted diseases, some zoonotic infections.

◆ **Key words:** DNA diagnostics; immune diagnostics; infectious agents; viral hepatitis; sexually transmitted diseases; zoonoses.

◆ Информация об авторах

Третьяк Анна Тимофеевна – научный сотрудник, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике НИЦ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.t.tretjak@gmail.com.

Востокова Любовь Павловна – научный сотрудник, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике НИЦ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vostokova50@mail.ru.

Чухловин Алексей Борисович – д-р. мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике НИЦ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

Tretjak Anna Timofeevna – Senior Research, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: a.t.tretjak@gmail.com.

Vostokova Lubov Pavlovna – Senior Research, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vostokova50@mail.ru.

Chukhlovina Aleksey Borisovich – PhD, MD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Molecular Diagnostics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.



© Д. В. Печкуров¹, Е. Н. Воронина¹,
Ю. Е. Алленова²

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²Пензенская областная детская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова

Резюме. Абдоминальные боли нередко встречаются в практике педиатра и гастроэнтеролога. Рецидивирующая, интенсивная, некупирующаяся абдоминальная боль на протяжении нескольких лет должна служить симптомом тревоги. В данной статье мы представляем случай длительно рецидивирующей абдоминальной боли у девочки, сопровождающейся неврологической симптоматикой, как симптома редкой патологии — острой перемежающейся порфирии. Острая перемежающаяся порфирия — наследуемое по доминантному типу заболевание, характеризующееся поражением периферической и центральной нервной системы, наиболее частым признаком которой являются боли в животе. Абдоминальные боли при данной патологии носят рецидивирующий приступообразный характер и могут локализоваться в различных участках живота, приводя к постановке ложных диагнозов, многочисленным госпитализациям и необоснованным хирургическим вмешательствам.

Ключевые слова: абдоминальная боль; острая перемежающаяся порфирия; парестезия; порфобилиноген.

СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БОЛИ В ЖИВОТЕ У ДЕВОЧКИ

В большинстве случаев абдоминальные боли у детей имеют функциональный характер, редко являются неинтенсивными и легко поддаются симптоматической терапии. Интенсивная, некупирующаяся абдоминальная боль относится к симптомам тревоги и должна заставлять врача расширить диагностический круг, провести углубленное обследование пациента. Мы представляем случай рецидивирующей интенсивной абдоминальной боли, трудно поддававшейся лечению.

Девочка Люба К., 15 лет 9 мес., поступила в отделение детской нефрологии СОКБ им. М. И. Калинина в ноябре 2012 года с жалобами на выраженную приступообразную боль в левой подвздошной области, сопровождающуюся чувством онемения в конечностях и затруднением дыхания.

Из анамнеза известно, что в 1997 году находилась на стационарном лечении с диагнозом инфекция мочевыводящих путей, анемия, легкая степень. В раннем возрасте часто отмечались заболевания кожи в виде токсикодермии, пиодермии, дерматитов. В 1998 году госпитализировалась с диагнозом детская экзема, распространенная форма, обострение, анемия. С 4 лет девочка воспитывалась тетей, сведений о матери нет, более подробный сбор анамнеза затруднен.

В 2006 г. поступила в ЦРБ по месту жительства по поводу острой боли в животе, выставлен диагноз: мочекишечный диатез, почечная колика справа. Получала консервативное лечение, боли за время госпитализации стихли. В сентябре 2007 г. снова стали беспокоить боли в животе справа. Была осмотрена хирургом, исключена хирургическая патология, лечилась по месту жительства с диагнозом функциональное расстройство желудка, дискинезия желчевыводящих путей. На некоторое время боль снова прекратилась. В ноябре того же года вновь отмечался приступ острой боли в правой подвздошной области. Направлена в ЦРБ, где выставлен диагноз кишечной колики, гельминтоза, в связи с безуспешностью лечения в декабре переведена в городскую клиническую больницу № 1 г. Самары им. Н. И. Пирогова. Выставлен диагноз острый мезаденит, аллергический дерматит, синдром раздраженного кишечника, проведено консервативное лечение, боли прекратились.

В 2010 г. абдоминальная боль возобновилась, девочка госпитализирована в хирургическое отделение, выставлен диагноз острый мезаденит, вторичный аппендицит, произведена аппендэктомия. В мае 2011 года обратилась к педиатру по поводу зуда и везикулярной сыпи на коже, выставлен диагноз острого аллергического дерматита. С ноября 2011 г. возобновились боли в животе, которые нарастали, появились схваткообразные боли, отмечалась болезненность при пальпации в левой подвздошной области. Вновь направлена в хирургическое отделение, где выставлен диагноз солевого диатеза, почечной колики слева, проведена консервативная терапия с положительной динамикой.

В апреле 2012 г. вновь стали беспокоить боли в левой половине живота на уровне пупка и в паховой области. Госпитализирована в урологическое отделение СОКБ им. М. И. Калинина, где вы-

УДК: 616.33

ставлен диагноз: мочекаменная болезнь, камень нижней трети левого мочеточника, вторичный пиелонефрит. При этом по данным УЗИ почек и экскреторной урографии имеются лишь косвенные признаки пиелонефрита, камень не описывается. Моча мутная, лейкоциты 1–2 в поле зрения. Получала консервативное лечение, боли вновь уменьшились. В ноябре 2012 г. появились сильные боли в пояснице, животе, с потерей сознания, госпитализирована в ЦРБ, выставлен тот же диагноз, проводилось лечение, на этот раз без эффекта.

Направлена на обследование и лечение в нефрологическое отделение СОКБ им М.И. Калинина. При поступлении жалобы на острую приступообразную боль в левой подвздошной области с чувством онемения в конечностях и затруднением дыхания, слабость, вялость. Правильного телосложения, кожные покровы бледно-розового цвета, на лице и туловище угревая сыпь и остаточные явления в виде гиперпигментации и шелушения. Развитие по возрасту, без особенностей.

Общее состояние средней тяжести за счет болевого синдрома. Живот мягкий, болезненный в левой подвздошной области. Область почек не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Печень и селезенка не увеличены. Диурез не нарушен. Стул со склонностью к запору. На момент осмотра 2-й день менструации.

Неврологический статус: диффузная мышечная гипотония, координаторных нарушений нет, сухожильные рефлексы оживлены. Сколиоз позвоночника. Дистальный гипергидроз. Лабильность психики с эпизодами депрессии.

При обследовании в общем анализе крови легкая анемия (105 г/л), эозинофилия (8%), которые сохранялись в процессе пребывания в стационаре, воспалительных изменений не отмечено. Общий анализ мочи без изменений.

Биохимический анализ крови (20.11.12): общий белок 70,1 г/л, креатинин 106,8 мкмоль/л; мочевины 4,3 ммоль/л; калий 4,3 ммоль/л; кальций 2,5 ммоль/л; натрий 143 ммоль/л; хлориды 105 ммоль/л, глюкоза 3,9 ммоль/л; холестерин 4,57 ммоль/л; АЛАТ 9,6 ЕД; АСАТ 24,6 ЕД; амилаза 70,5 ЕД, АСЛО 87,3.

ПЦР на *H. pylori* — обнаружены антитела 1:20.

УЗИ почек и мочевого пузыря: пиелозктазия справа. ЦЭК уплотнен с гиперэхогенными включениями.

УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, матки, яичников без особенностей.

Обзорная рентгенография брюшной полости: теней конкрементов нет.

Рентгенография поясничного отдела позвоночника: юношеский остеохондроз.

Иригография: отмечено провисание поперечного отдела ободочной кишки, удлинение и наличие дополнительных перегибов сигмовидной кишки.

ЭФГДС: Гастроэзофагеальный рефлюкс. Диспептический эзофагит. Эритематозная гастропатия. Бульбит. Застойная дуоденопатия.

Фиброколоноскопия без патологии.

Экскреторная урография: пиелозктазия справа.

Цистография без патологии.

КТ головного мозга. Умеренное расширение боковых желудочков и единичных подпаутинных пространств конвексимальной поверхности.

МРТ позвоночника и спинного мозга без патологии.

ЭКГ: неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Синусовая брадиаритмия. Неуточненное нарушение внутрижелудочковой проводимости.

После проведенного обследования выставлен диагноз: Дизметаболическая нефропатия. Пиелозктазия справа. Анемия легкой степени тяжести, смешанного генеза. Хронический гастродуоденит, период обострения. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Эзофагит. Долихоколон. Трансверзоптоз. Билиарная дисфункция, синдром дисхолии. Юношеский остеохондроз. Так как ни одна из выявленных патологий в полной мере не объясняла симптоматику, на фоне проводимого симптоматического лечения сохраняется выраженный болевой синдром с чувством онемения в нижних конечностях, затруднением дыхания, был проведен консилиум и решено включить в дифференциально-диагностический перечень острую перемежающуюся порфирию. Рекомендовано лабораторное дообследование, в результате выявлена положительная реакция на порфобилиноген (++).

Выставлен клинический диагноз острая перемежающаяся порфирия. На фоне проведения плазмафереза, внутривенного введения раствора глюкозы отмечено незначительное уменьшение симптоматики. Девочка направлена в гематологическое отделение одной из клиник г. Москвы для подбора патогенетической терапии.

Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) — наследуемое по доминантному типу заболевание, характеризующееся поражением периферической и центральной нервной системы. В основе патогенеза лежит нарушение активности фермента уропорфириноген I-синтазы, а также повышение активности синтазы б-аминолевулиновой кислоты. Клинические проявления обусловлены накоплением в нервных клетках d-аминолевулиновой кислоты, что приводит к торможению активности натрий-

калий-зависимой аденозинфосфатазы и нарушению транспорта ионов через мембраны, т. е. к нарушению функции нервного волокна. Развивается его демиелинизация, аксональная невропатия [1].

Наиболее характерный признак острой перемежающейся порфирии — боли в животе, которые носят рецидивирующий характер и могут локализоваться в различных его участках [2]. В данном клиническом случае абдоминальная боль у девочки сохранялась и рецидивировала на протяжении 15 лет. Поражение нервной системы при ОПП проявляется тяжелым полиневритом, может развиваться тетрапарез, в дальнейшем возможен паралич дыхательной мускулатуры. Иногда наблюдается поражение ЦНС: отмечаются эпилептиформные припадки, а также галлюцинации, бред. У девочки отмечаются приступы абдоминальных болей с парестезией конечностей слева и затруднением дыхания. Обострение болезни провоцируется беременностью, родами, приемом ряда лекарственных препаратов (например, барбитуратов, транквилизаторов, сульфаниламидов, экстрогенов), началом менструального цикла (как в данном клиническом случае). Сильные обострения наступают после оперативных вмешательств, когда для премедикации используют тиопентал-натрий. После развития тяжелых обострений может наступить спонтанная ремиссия с полным восстановлением всех функций. Можно отметить, что после приступного периода болей (период госпитализации девочки) отмечалась положительная динамика.

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и данных лабораторных исследований: обнаружения в моче повышенного содержания предшественников синтеза порфиринов — порфириногена и d-аминолевулиновой кислоты [2]. В данном случае анализ мочи на порфириноген дважды дал положительный результат.

Таким образом, относительная редкость патологии, разрозненные симптомы, включающие парестезии и стойкие абдоминальные боли, спрово-

ждающиеся многочисленными госпитализациями и хирургическими вмешательствами, отсутствие эффекта от проводимой терапии, кожный синдром с раннего возраста, анемия, хронические запоры, лабильность психики, вызвали затруднения в постановке диагноза острой перемежающейся порфирии. Комплексный анализ истории болезни позволяет нам говорить о поздней диагностике заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пивник А.В., Подберезин М.М., Пустовойт Я.С. Острая перемежающаяся порфирия: клиника, диагностика, лечение // Проблемы гематологии и переливания крови. — № 1. — 1998. — С. 36–42.
2. Паровичникова Е.Н. Острая перемежающаяся порфирия. — Москва, 2004. — 30 с.

THE CASE OF RECURRENT ABDOMINAL PAIN IN A GIRL

Pechkurov D. V., Voronina E. N., Allenova Yu. E.

◆ **Resume.** Abdominal pain is often occur in practice of the pediatrician and gastroenterologist. Recurrent, intense, intractable abdominal pain for several years should be a symptom of anxiety. In this article, we present a case of long-term recurrent abdominal pain in a girl, accompanied by neurological symptoms, as a symptom of a rare disease - acute intermittent porphyria. Acute intermittent porphyria - inherited by dominant type disease characterized by lesions of the peripheral and central nervous system, the most frequent symptom of which is pain in the abdomen. Abdominal pain with this disease are recurrent paroxysmal and may be localized in different parts of the stomach, leading to the setting false diagnoses, multiple hospitalizations and unjustified surgical procedures.

◆ **Key words:** abdominal pain; acute intermittent porphyria; par-esthesia; porphobilinogen.

◆ Информация об авторах

Печкуров Дмитрий Владимирович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней. ГБОУ ВПО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России. 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: kdbamgmu@yandex.ru.

Воронина Евгения Николаевна — аспирант. Кафедра детских болезней. ГБОУ ВПО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России. 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: kdbamgmu@yandex.ru.

Аленова Юлия Евгеньевна — врач-гастроэнтеролог. Консультативно-диагностическая поликлиника. Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова. 440008, Пенза, ул. Бекешская, д. 43. E-mail: yuliya_allenova@mail.ru.

Pechkurov Dmitry Vladimirovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Children's Diseases. Samara State Medical University. 89, Chapaevskaya st., Samara, 443099, Russia. E-mail: kdbamgmu@yandex.ru.

Voronina Evgeniya Nikolayevna — Postgraduate Student, Department of Children's Diseases. Samara State Medical University. 89, Chapaevskaya st., Samara, 443099, Russia. E-mail: kdbamgmu@yandex.ru.

Allenova Yuliya Evgenyevna — gastroenterologist, Consultative and diagnostic. Penza Regional Children's Clinical Filatov Hospital. 43, Bekeshskaya st., Penza, 440008, Russia. E-mail: yuliya_allenova@mail.ru.



© К. В. Вабалайте,
А. Ф. Романчишен

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОЗВРАТНОГО ГОРТАННОГО НЕРВА

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

Резюме. Рак щитовидной железы впервые описан А. Burns в 1811 г. В статье представлена история хирургического лечения рака щитовидной железы. Н.И. Пирогов в 1847 г. выполнил первую в мире операцию на щитовидной железе под общим обезболиванием. А.А. Бобров впервые с 1893 г. предложил выполнять операции на щитовидной железе под визуальным контролем возвратных гортанных нервов. В.И. Разумовский впервые описал анапластический и медуллярный вариант рака щитовидной железы в 1903 г. Представлен обзор подхода к лечению рака щитовидной железы в разных странах.

Ключевые слова: щитовидная железа; рак щитовидной железы; хирургическое лечение.

Несмотря на значительные успехи в хирургии щитовидной железы, актуальным остается мнение американского хирурга W. S. Halsted (1852–1922), высказанное в 1920 г.: «Операция на щитовидной железе обычно не является большой или драматичной, но определенно требует значительного хирургического мастерства и точности. Разница в диссекции в один или два миллиметра может стать разницей между успешным исходом и катастрофой для пациента. Это требует от хирурга знания анатомии той области, где он работает на протяжении всей операции. Это звучит очень просто, но как каждый хирург знает, достигается аккуратной и точной диссекцией с минимальным кровотечением. Операция на ЩЖ фактически является очень хорошей моделью для подготовки хирурга к выполнению любого хирургического вмешательства: хирург, который действительно хорошо может выполнить тиреоидэктомию, способен хорошо произвести операцию любого вида, в любой части тела, после небольшой специализации, потому что технические требования во многом похожие» [14].

Одним из самых серьезных и самых распространенных осложнений, сопровождающих операции по поводу зоба с момента их появления, является паралич гортани, возникающий вследствие повреждения возвратного гортанного нерва. По данным литературы, частота развития пареза гортани вследствие поражения возвратного гортанного нерва, проявляющаяся в виде расстройства голосовой и дыхательной функции, колеблется между 1 и 23% [18, 20, 21, 23], а при повторных операциях — и того больше — до 62% [4]. Обусловлено это сложными топографо-анатомическими соотношениями между тканью щитовидной железы, сосудами и нервами. Возвратный гортанный нерв (лат. *nervus laryngeus recurrens*) — ветвь блуждающего нерва (десятая пара черепномозговых нервов), которая обеспечивает двигательную функцию и чувствительность структур гортани, в том числе голосовых складок. Нерв называется «возвратным», потому что он иннервирует мышцы гортани, проходя по сложной возвратной траектории: отходит от блуждающего нерва, который спускается из черепа в грудную клетку, и поднимается обратно к гортани.

Единственной возможностью избежать повреждения возвратного гортанного нерва является визуальный контроль этой структуры на всем протяжении шеи [2, 12, 14].

Многие хирурги стремились анализировать причины, приводящие к повреждению возвратного гортанного нерва:

1. Стремление сократить время операции на ЩЖ за счет сокращения времени препаровки органа, хотя S. Lennquist (2004), указывал на то, что постоянная и последовательная идентификация анатомических структур не занимает много времени, и хирург оперирует быстрее, нежели вслепую.
2. Многообразие особенностей топографо-анатомических вариантов расположения возвратных гортанных нервов на шее и в средостении [19].

УДК: 611.831.917



Рис. 1. Гален демонстрирует старейшинам Рима функцию возвратного гортанного нерва у живой свиньи. При пересечении нерва свинья переставала визжать. Иллюстрация из Galeni Librorum Quarte Classis. Venetijs Apud Iuntas, 1586 г.

3. Нерациональный выбор места начала поиска возвратного гортанного нерва на шее [13].
4. Отсутствие или не использование аппаратуры для мониторинга нервных стволов в ходе операций [3, 18].

Обратимся к истории изучения возвратного гортанного нерва.

В 100 г. н. э. Rufus the Ephesian, греческий врач, исследовавший анатомию и патологию человека, отметил, что за голос ответственны не сосуды, а нервы. Он писал: «... Древние применяли термин сонный — carotid (сонный или оцепененный) для сосудов, проходящих на шее, потому, что их прижатие вело к сонливости и афонии. Однако афония возникает в результате сдавления нервов, а не сосудов...» [18].

Выдающийся врач Древнего Рима Galen (129–204/216) первым описал в деталях возвратный гортанный нерв как ветвь шестой пары черепно-мозговых нервов — блуждающего нерва. Он был восхищен, когда обнаружил нервы с двух сторон шеи опускавшиеся в грудную полость, затем их ветви поднимались по каждой стороне шеи, подобно тому пути, по которому они опускались до этого, таким образом, нерв имел двойной курс. Он возвращался из грудной клетки к гортани и входил в ее мышцы [1]. Galen отметил: «... Я назвал нерв возвратным потому, что он возвращается назад и отличается по функциям от других нервов, выходящих из мозга...». Он очень гордился этим открытием и написал: «... я был первым, кто открыл эти замечательные, хорошо известные всем структуры, ни один анатом до меня не обратил внимание на них и не описал в своих анатомических трудах, посвященных гортани...» [1]. Ученый выделил эти нервы

у птиц, имевших длинную шею (лебедей, журавлей, страусов) и был удивлен механическому влиянию системы, приводящий к открытию и закрытию мышц гортани.

Galen описывал участие возвратной ветви блуждающего нерва в воспроизведении голоса и доказал это в опытах на живых свиньях (рис. 1). Он демонстрировал функцию возвратного нерва перед Римскими старейшинами: пересечение у живых свиней возвратного гортанного нерва на шее приводило к прекращению визга. Galen признал, что «... если кто-либо сдавит нерв пальцем или лигатурой... или кто-либо перережет нерв, свинья перестанет визжать и мышцы одной половины гортани перестанут работать...» [8]. Поскольку Galen имел большой авторитет, его учение о возвратном гортанном нерве обсуждалось многими хирургами и анатомами. В шестом столетии Aetius (ок. 502–575), лейб-медик при византийском дворе, в своем фундаментальном труде, основанном на произведениях античных авторов, писал: «... в случае опухоли гортанных желез голосовые нервы должны быть защищены, иначе пациент потеряет голос...» [18]. Известный греческий хирург из Александрии Paulus Aeginetus (607–690) также советовал: «... когда оперируешь на шее, в особенности, необходимо защищать сонную артерию и возвратный нерв...» [18].

Необходимо отметить, что в Древней Индии в Sushruta Samhita (350 г. н. э.) — единственном дошедшем до нас завершённом труде по практической хирургии, приписываемом легендарному врачу Сушруте (IV в. н. э.), также имеется описание контроля голоса [6]. Там отмечено, что существуют четыре Dhamanis (артерии) с двух сторон от Kantha-Nadi (дыхательной трубки). Две из них называются Nila (что означает на Санскрите, имеющие белый цвет), две другие — Manya (имеющие пурпурный цвет). Одна Nila и Manya располагаются с каждой стороны от гортани. Их повреждение приводит к немоте, изменению голоса (осиплости) и вкуса [6].

Арабская медицинская литература IX–XII столетий содержит сообщения о возвратном нерве. Не известно, принадлежит ли это знание времени расцвета средневековой арабской медицины, или оно было почерпнуто из античных источников, которые во множестве были сохранены и переведены на арабский язык. Тем не менее, одному из выдающихся хирургов арабского мира Abu al-Qasim (Albucasis) (993–1013) принадлежит первая печатная работа, посвященная операции на щитовидной железе. Он предупреждал хирургов уважительно относиться к возвратному гортанному нерву: «... будьте очень осторожны: не повреждайте кровеносные

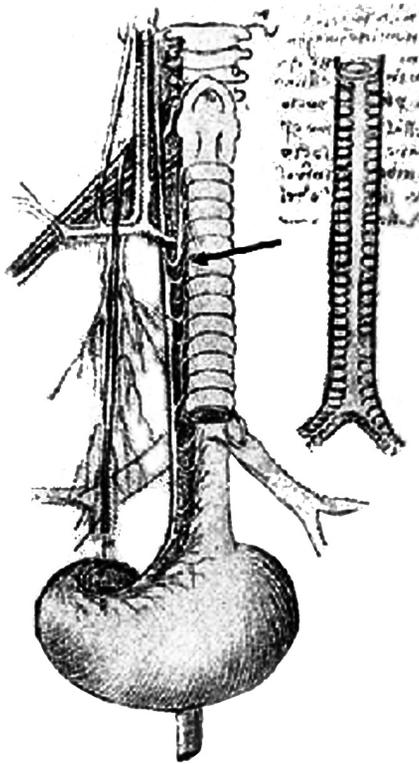


Рис. 2. Первое изображение возвратного гортанного нерва (Leonardo Da Vinci, 1503)

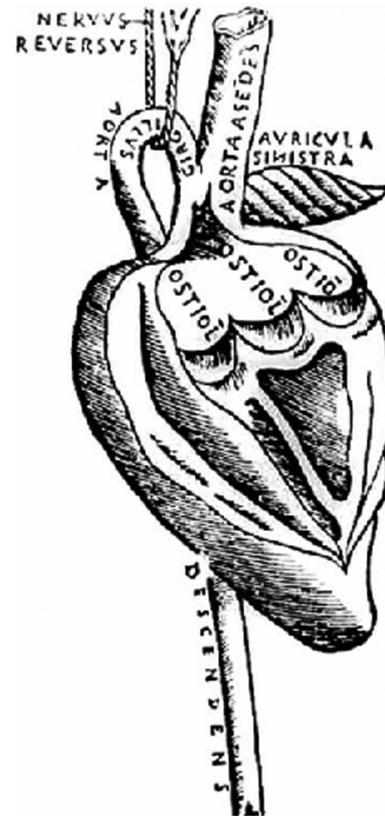


Рис. 3. Рисунок сердца, демонстрирующий левый возвратный гортанный нерв (Jacopo Berengario, Bologna, 1523)

сосуды и нервы...» [15]. Albucassis описал девушку-рабыню, ранившую себя в шею, артерии и вены при этом не были ранены, но у нее появилась осиплость голоса.

Прогресс в изучении анатомии возвратного гортанного нерва произошел в эпоху Ренессанса. Так, гениальный ученый и художник, один из основоположников научной анатомии Leonardo Da Vinci (1452–1519) в 1503 г. нарисовал (рис. 2), возможно, впервые, анатомическое изображение возвратного гортанного нерва, предположительно, у обезьяны [17]. Отметим, что первое изображение щитовидной железы принадлежит так же Leonardo Da Vinci. Рисунок сердца, сделанный итальянским врачом Jacopo Berengario da Carpi (1470–1550), автором «Anatomia Carpi», точно демонстрирует левый возвратный гортанный нерв (рис. 3). Он предостерегал, что пренебрежение хирургами анатомии приведет к ослаблению голоса [16].

Знаменитый Andreas Vesalius (1514–1564), блестящий естествоиспытатель, основоположник анатомии, автор «De corporis humani fabrica libri septem» (1543 г., Базель), много экспериментировал на нервной системе. Он был особенно увлечен возвратным гортанным нервом и писал: «... нет ничего более восхитительного для созерцания, чем это ве-

ликое чудо природы...» [18]. В одной из его работ есть картина «Операция Купидона на шее живой свиньи» (рис. 4), напоминавшая операции времен



Рис. 4. «Операция Купидона на шее живой свиньи» в труде De Humani Corporis Fabrica (Vesalius, 1543)

Galen [17]. На живых животных Везалий устанавливал влияние возвратных нервов на голос. Сдавливание или рассечение этих нервов обуславливало прекращение голоса.

Следующее поколение анатомов итальянцы Hieronymus Fabricius (1537–1619) в 1600 г. и Julius Casserius (1552–1616) в 1601 г. издали очень подробные иллюстрации гортани и возвратных гортанных нервов [10].

W.S. Halsted считал, что первую операцию на щитовидной железе осуществил Fulvio Gherli (1670–1735), доктор философии и медицины, работавший в Scandiano (Италия) [10]. Вот как описывал ее сам F. Gherli в 1724 г.: «Ursula Curti из Sauriago была очень красивой и изящной 18-летней девушкой, однако ее шею деформировал зуб размером с голову маленького ребенка, настолько большой, что поднимался на 3 пальца выше ее подбородка. Желая освободить себя от уродующей деформации шеи, она посещала врачей разных специальностей, которые рекомендовали ей разные способы лечения, включая внутренние и наружные средства, хирургическое лечение, но все было бесполезно. Наконец, ее отец Maestro Ciardi Domenicano отправил ко мне в 1717 г. Я осмотрел пациентку и был напуган размерами опухоли, обещания не давал... Я принял окончательное решение «запустить свои руки в пасту» и попытался выполнить экстирпацию с большой осторожностью, необходимой в этой трудной и опасной операции.» [10]. Доктор F. Gherli выполнил вертикальный разрез тонким ножом посередине опухоли и «и два фунта (0,9 кг) жидкости выделилось из нее». Он применял смоченные в разбитом яйце и вяжущих порошках тампоны. Через несколько недель для удаления «фолликулов» он менял тампоны, применяя для пропитывания смесь из сулемы, алюминия, медного купороса и масла. Через 15 дней после подобного лечения он говорил: «Я принял решение расширить разрез» [10]. Спустя несколько часов после расширения операционной раны доктор F. Gherli обнаружил, что пациентка «до ног промокла кровью». Он набил рану материалом, пропитанным кровоостанавливающей жидкостью и кровотечение остановилось. Со временем рана зажила и пациентка выздоровела [9]. Halsted описал в своей работе этот случай как одну из первых операций на щитовидной железе [10]. При обсуждении этой операции доктор F. Gherli писал: «... возникновение кровотечения — это минимальное несчастье. Существует более опасное и ужасное осложнение — перерезание возвратного гортанного нерва. Когда это случается человек становится несчастным и на всю оставшуюся жизнь лишается главной и великолепной особенности,

данной Богом людям, — дара речи. Однако предотвратить эту опасность может только хирург, изучавший анатомию и знающий точное расположение этих нервов...» [9]. Следовательно, к 1717 г., когда Fulvio Gherli оперировал прекрасную девушку, очень многое было известно не только об анатомии возвратных гортанных нервов, но также об осложнениях при повреждении одного или обоих нервов и о способах предотвращения этих проблем.

Однако хирурги продолжали сталкиваться с подобными трудностями. Так, в сообщении немецкого хирурга А. Wolfler (1850–1917), относящегося к 1882 г., говорится, что в клинике выдающегося австрийского хирурга Т. Billroth (1829–1894) в Цюрихе летальность после тиреоидэктомии по поводу зоба составляла около 40%, а после введения в хирургическую практику антисептики (1867) D. Lister (1827–1912) — уменьшилась до 8,1% в 1877–1881 гг. [24].

По данным F. Jankowsky, частота повреждения возвратных гортанных нервов во время операций на щитовидной железе в период до 1885 г. составила 14% (87/620 пациентов) [11]. Позднее W. Halsted объяснил это тем, что выделение возвратного гортанного нерва не было рутинным [10]. Благодаря внедрению в хирургию методов обезболивания, правил асептики и антисептики, разработке инструментальной техники совершенствованию техники оперативного вмешательства на щитовидной железе совершенствовалась. Знаменитому швейцарскому хирургу Theodor Kocher (1841–1917), удостоенному в 1909 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине за работы по хирургическому лечению щитовидной железы, удалось снизить летальность после тиреоидэктомий с 14,8% в 1882 г. до 0,18% в 1898 г. [10]. Его аккуратная техника операций привела к уменьшению частоты повреждения возвратных гортанных нервов. Разрабатывая безопасную методику резекции щитовидной железы, хирурги досконально изучали анатомию зоны операционных действий. В этом отношении особого внимания заслуживает работа (1901) лондонского хирурга J. Berry (1860–1946), которым было установлено, что «... ЩЖ наиболее плотно фиксирована к перстневидному хрящу соединительной тканью...» [5], которую он назвал «подвешивающей связкой» (suspensory ligament). Она проходит от внутреннезадней части доли ЩЖ к перстневидному хрящу, соединяясь ниже с капсулой железы, тем самым плотно фиксируя ЩЖ к гортани (рис. 5). При увеличении размеров и веса доли, значение связки возрастает. Она приобретает вид плотного шнура, удерживающего ЩЖ на шее». И далее: «... возвратный гортанный нерв лежит в непосредственном контак-

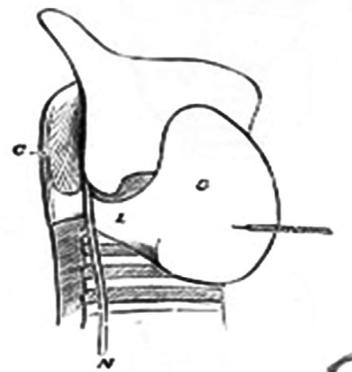


FIG. 6.—Diagram to show the **Suspensory Ligament** of the Thyroid Gland and its Relation to the Recurrent Laryngeal Nerve. *L*, suspensory ligament; *N*, recurrent laryngeal nerve; *G*, right lobe of thyroid gland drawn forwards; *C*, crico-arytenoidoideus posticus muscle. (From a sketch kindly made for me by Mr. C. H. Lockwood.)

Рис. 5. Подвешивающая связка (Berry ligament). Возвратный гортанный нерв лежит в непосредственном контакте со связкой на ее внешней или задней поверхности. (James Berry, 1901)

те со связкой на ее внешней или задней поверхности» [5]. В дальнейшем в англоязычной литературе подвешивающая связка ЩЖ получила имя James Berry (Berry ligament). В настоящее время ей придается большое значение при удалении ЩЖ, так как отмечено наиболее частое повреждение возвратного гортанного нерва именно в этой области.

Критическая глава, посвященная возвратному гортанному нерву, появилась в 1932 г. в книге хирурга George Crile (1864–1943) «Диагностика и ле-

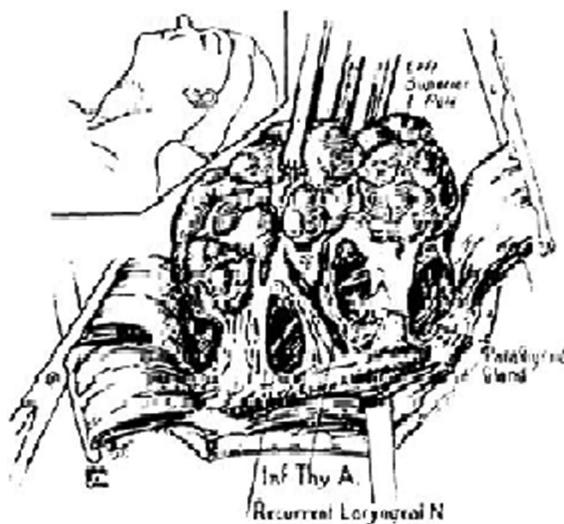


Рис. 6. Рутинное выделение и демонстрация хода возвратного гортанного нерва во время субтотальной резекции щитовидной железы (Frank Howard Lahey, 1938 г.)

чение болезней щитовидной железы» (Diagnosis and Treatment of Diseases of the Thyroid Gland) в США. В своей книге он писал: «В сравнении с периферическими нервами возвратный гортанный нерв чрезвычайно нежный и хрупкий, поэтому любое прямое или не прямое влияние приводит к нарушению нервной проводимости... Чрезвычайная уязвимость нерва является наиболее важным фактором развития пареза приводящих мышц гортани» [7]. G. Crile рекомендовал оставлять капсулу щитовидной железы при каждой ее резекции. Область около возвратного гортанного нерва — это «не территория для людей». «Нерв не надо пальпировать, подвергать возможной тракции и не разделять ткани. Следуя этим правилам можно полностью исключить временные или постоянные повреждения возвратного гортанного нерва» [7]. Это мнение оказало влияние на целое поколение хирургов, и до сих пор некоторые хирурги придерживаются того, что увиденный возвратный гортанный нерв — поврежденный нерв.

Позднее, в 1938 г. американский хирург Frank Howard Lahey (1880–1953) сообщил о более чем 3000 тиреоидэктомиях, выполненных его коллективом в Бостоне в течении трех лет [12]. Возвратные гортанные нервы были выделены при каждой операции (рис. 6). Осторожная диссекция «не увеличивала частоту повреждения возвратных гортанных нервов», — писал F. Lahey [12]. Работы F. Lahey со своими основными идеями задали курс современной хирургии щитовидной железы.

В 1904 г. (раньше Lahey на 34 года) Н. Ф. Лежнев (1873–1932) в диссертации на степень доктора медицины «Зоб в России» (рис. 7) сообщил о 106 операциях на щитовидной железе с обязательной визуализацией

Серия диссертаций, допущенных к защите в ИМПЕРАТОРСКОЙ
Военно-Медицинской Академии в 1903—1904 учебному году.

№ 80.

ЗОБЪ ВЪ РОССИИ.

ДИССЕРТАЦИЯ
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ.
Николай Лежнев.

Центральный диссертационный комитет Конференция была: академик
М. С. Субботин, профессор С. П. Федоров и проректор-декан
В. А. Овсянко.

1904

МОСКВА.
Тиз. М. Воронский, Издатель. Златоустовский бульв., д. 10/11.

Рис. 7. Титульная страница первой диссертации в России по хирургическому лечению больных зобом, Н.Ф. Лежнев, 1904 [2]

возвратных гортанных нервов, выполненных в Москве в клинике А. А. Боброва (1850–1904). Вот как он описывал ход операций: «... Близ art. thyreoidea inf. внимание напрягается ad maximum и сначала отыскивается возвратный нерв, осторожно изолируется от опухоли, а потом уже перевязывается артерия и вены нижнего щитовидного сплетения...» [2]. К сожалению, далеко не все хирурги следуют этому золотому правилу и в наше время.

Живая легенда американской эндокринной хирургии Norman W. Thompson в 1973 г. заметил: «К началу 20 века, благодаря появлению общего обезболивания в 1846 г. и более совершенной местной анестезии, антисептики в 1867 г. и асептики, крючков для разведения краев раны в 1870 г. и кровоостанавливающих зажимов (Wells S., 1874), разработке эффективной методики операций на щитовидной железе, резко уменьшилась периперационная летальность. Задачей сегодняшнего поколения хирургов является максимальное снижение числа осложнений» [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гален К.* О назначении частей человеческого тела. Перевод с древнегреческого проф. С.П. Кондратьева. – М.: Медицина, 1971. – С. 278–281.
2. *Лежнев Н.В.* Зоб в России. – М.: Тип.М. Борисенко, 1904. – 341 с.
3. *Романчишен Ф.А.* Хирургическая профилактика повреждений возвратного гортанного и добавочного нервов при операциях по поводу заболеваний щитовидной железы: Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 21 с.
4. *Черенько М.П., Танасиенко И.Д., Степаненко П.П.* и др. Обоснование показаний и опыт хирургического лечения больных с патологией щитовидной железы // *Клин. хир.* – 1987. – № 5. – С. 76
5. *Berry J.* Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment. – London: J. & A. Churchill, 1901. – 367 p.
6. *Bhishagratna K.K.* The Sushruta Samhita. – Calcutta, 1907. – Vol. 1. – P. 185
7. *Crile G.W.* Diagnosis and treatment of diseases of the thyroid gland. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1932. – P. 401–409
8. *Galen.* Librorum quarta classis. Venetijs Apud Iuntas. – 1586. – 648 p.
9. *Gherli F.* Osservazione XIII Gozzo sterminato. Centuria Seconda de Rare Osservazioni de Medicina e Cirufia di Fulvio Gherli, preffo Michele Pigone, Venezia. – 1724. – P. 121–174
10. *Halsted W.S.* The operative story of goitre: the author's operation // *Johns Hopkins Hosp. Rep.* – 1920. – Vol. 19, Fasciculus 2. – P. 174–359
11. *Jankowsky F.* Lahmungen der Kehlkopfmuskein nach Kropfexstirpation // *Deutsche Zeitschr. F. Chir.* Leipzig. – 1885. – Bd. 12. – S. 164.
12. *Lahey F.H.* Routine dissection and demonstration recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1938. – Vol. 66. – P. 774–777.
13. *Lennquist S.* Thyroidectomy // *Textbook of endocrine surgery* (Eds. Clark O.H., Duh Q. -Y.). – Philadelphia etc.: W.B. Saunders, 1997. – P. 147–153.
14. *Lennquist S.* Pearls and pitfalls in thyroidectomy // *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* – Boston: Harvard Medical School. – 2004. – P. 1–5.
15. *Lewis G.L.* Albucassis on surgery and instruments. – Berkley: University of California Press, 1973. – P. 332.
16. *Merke F.* History and iconography of endemic goiter and cretinism. – Berne: Hans Huber Publishers, 1984. – P. 88.
17. *O'Mally C.D., Saunders J.B. de C.M.* Leonardo on the human body. – NY: Dover Publications, 1983. – P. 149.
18. *Randolph G.W.* Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve // *Surgery of the thyroid and parathyroid glands* (Ed. Randolph G.W.). – Philadelphia: Elsevier, 2003. – P. 300–342.
19. *Sato I., Shimada K.* Arborization of the inferior laryngeal nerve and internal nerve on the posterior surface of the larynx // *Clin. Anat.* – 1995. – Vol. 8. – P. 379
20. *Simpson W.J., McKiney S.E., Carruthers J.S.* et al. Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1578 patients // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 83, N 3. – P. 479–488.
21. *Sinclair I.S.* The risk of recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid surgery // *J. Royal Coll. Surg. Edinburgh.* – 1994. – Vol. 39, N 4. – P. 253–257.
22. *Thompson N.W., Olsen W.R., Hoffman G.L.* The continuing development of the technique of thyroidectomy // *Surgery.* – 1973. – Vol. 42. – P. 639–644
23. *Tsang R.W., Brierty J.D., Simpson W.J.* et al. The effect of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma // *Cancer.* – 1998. – Vol. 82, N 2. – P. 375–378.
24. *Wolfler A.* Die Kropfexstirpationen an Hofr. Billroth's Klinik von 1877 bis 1881. // *Wien Med. Wochenschr.* – 1882. – Bd. 32. – S.5.

THE HISTORY OF RECURRENT LARYNGEAL NERVE RESEARCH

Vabalayte K.V., Romanchishen A.F.

◆ **Resume.** A. Burns described thyroid cancer in 1811. History of surgical treatment of thyroid cancer is presented in the article.

N.I. Pirogov was the first in the world who performed thyroid resection under general anesthesia in 1847. A.A. Bobrov was the first who started to perform thyroid operations under recurrent nerves visual control since 1893. V.I. Razumovsky was the first who described anaplastic and medullary thyroid carcinomas in 1903. Tactics in thyroid cancer treatment in different country are presented.

◆ **Key words:** thyroid; thyroid carcinomas; surgical treatment; recurrent nerves.

◆ Информация об авторах

Вабалайте Кристина Викторовна – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vabalayte@bk.ru.

Vabalayte Kristina Victorovna – Assistant Professor of Hospital Surgery Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vabalayte@bk.ru.

Романчишен Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

Romanchishen Anatoly Philippovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Hospital Surgery Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: afromanchishen@mail.ru.



© А. Ф. Романчишен¹,
Ф. А. Романчишен²,
И. В. Карпатский¹,
К. В. Вабалайте¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
²Клиника пластической и реконструктивной хирургии доктора Куприна, Санкт-Петербург

Резюме. На основании анализа результатов хирургического лечения 27 253 больных различными заболеваниями ЩЖ в СПб. центре эндокринной хирургии и онкологии разработана классификация urgentных операций по поводу осложнений заболеваний (277/1,0%) или послеоперационных состояний, потребовавших повторных вмешательств (246/0,9%) в период с 1973 по 2012 гг. Всего же неотложных и срочных операций выполнено 523 (1,9%). Различные болезни ЩЖ (шейно-загрудинный зоб, анапластический рак, струмит и тиреоидит), вызвавшие компрессию органов шеи или прогрессирование воспаления на шее и/или средостении стали причиной urgentных вмешательств у 277 (1,0%) пациентов. Осложнения раннего послеоперационного периода (нарушения подвижности голосовых связок, кровотечения в послеоперационную, разрыв трахеи) послужили поводом к неотложным операциям в 246 (0,9%) наблюдениях. Рассмотрены меры профилактики, своевременной диагностики и адекватного лечения больных с угрожающими жизни осложнениями заболеваний или тиреоидной хирургии.

Ключевые слова: щитовидная железа; хирургическое лечение.

УДК: 616.44:617-089

УРГЕНТНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОСЛОЖНЕНИЯХ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) обычно осуществляется после обследования и подготовки больных, в результате которых создается полное представление о характере заболевания. Корректируются расстроенные болезнью функции организма. Определяются оптимальный вид обезболивания и объем хирургического вмешательства. Тем не менее клинические ситуации, обусловленные сдавлением опухолью трахеи и крупных сосудов или развитием гнойного воспаления ЩЖ, диктуют необходимость предпринимать операции с целью предупреждения витальных осложнений заболевания (асфиксия, медиастинит) или как реанимационные мероприятия.

В руководствах по неотложной хирургии оказание экстренной помощи этому контингенту больных освещено недостаточно, а в специальной литературе встречаются только единичные сообщения [1].

Все осложнения, обусловленные тиреоидной патологией, могут быть связаны непосредственно с самими заболеваниями ЩЖ или с последствием операций на ЩЖ (рис. 1). В свою очередь, послеоперационные осложнения можно разделить на неспецифические, возникающие после любых хирургических вмешательств (кровотечения, перфорация полых органов, нагноение раны), и специфические, возникающие только после операций на ЩЖ (повреждения возвратных гортанных нервов, гипопаратиреоз, тиреотоксический криз) [1].

Способы лечения осложнений после операций на ЩЖ могут быть консервативными (вплоть до интенсивной терапии) и хирургическими. По времени выполнения повторные операции у рассматриваемой группы больных могут носить неотложный и срочный характер. Под *неотложными* следует понимать операции, предприниматься в ближайшие часы после поступления больных в клинику, когда мероприятия интенсивного лечения использовать уже поздно, либо они не обеспечили стабильную компенсацию расстройств функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем. *Срочные* операции выполняются у больных с угрозой развития критических состояний. Однако выполняемые консервативные мероприятия эффективны, а стойкое улучшение позволяет завершить подготовку и минимально возможное обследование больных в короткий срок в условиях отделения интенсивной терапии. Хирургическое вмешательство в такой ситуации откладывается на 1–3 суток. Однако у этих больных необходимо обеспечить постоянную готовность выполнить неотложную операцию.

Обобщение и анализ накопленного опыта хирургии ЩЖ в нашем центре, работающем на базах больниц скорой помощи с 1973 года, может оказаться полезным для рационального выбора лечебной тактики

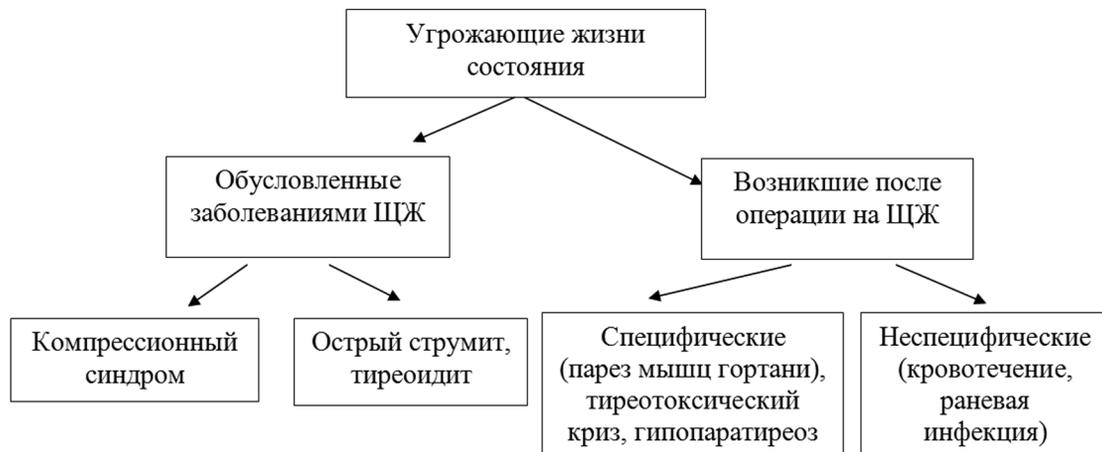


Рис. 1. Классификация угрожающих жизни состояний, вызванных болезнями и операциями на ЩЖ

при неотложных состояниях, возникающих у пациентов тяжелой патологией ЩЖ, острых осложнениях раннего послеоперационного периода. Это позволит снизить уровень летальности при urgentных состояниях у данной группы пациентов.

ОСЛОЖНЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩЖ, ВЫЗВАВШИЕ НАРАСТАЮЩУЮ АСФИКСИЮ И НЕОБХОДИМОСТЬ НЕОТЛОЖНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Шейно-загрудинная локализация зоба, независимо от характера узловых образований, обычно является показанием к хирургическому вмешательству [1, 2]. Классификация загрудинного зоба была впервые предложена С. Higgins в 1927 г. Автор выделял шейно-загрудинный, загрудинно-шейный и внутригрудной зоб. Патогенетически аргументированная классификация различной степени распространения ЩЖ в средостение, была предложена и в нашей клинике в 1980-е годы [1]. Выделено 5 степеней шейно-загрудинной локализации зоба, кровоснабжение которого обычно сохранялось из шейных сосудов.

- 1-я степень — нижние полюсы долей ЩЖ незначительно распространялись за грудину и легко и полностью выводились пальцами на шею;
- 2-я степень — нижние полюсы долей ЩЖ были расположенные за грудinou, но при пальпации выводились на шею лишь в момент глотания;
- 3-я степень — нижние отделы долей ЩЖ на шею не выводились и при глотании;
- 4-я степень — при пальпации на шее определялись лишь верхушки долей ЩЖ, а основная часть зобно-измененной железы располагалась в средостении;
- 5-я степень — ЩЖ полностью опустилась в средостение (внутригрудной зоб).

Представленная классификация отражает разные степени распространения ЩЖ в средостение только в горизонтальной плоскости. Ее следует дополнить характеристикой расположения этого органа по отношению к фронтальной плоскости шеи на глубине трахеопищеводного перехода, так как зобноизмененная ЩЖ может распространяться за трахею, пищевод и, опускаясь за грудину, локализоваться в переднем или/и заднем средостении. Широкая доступность в настоящее время компьютерно-томографического изучения локализации опухолей позволяет выделять варианты ретротрахеального, ретроэзофагеального зоба на шее и в средостении. Очень важно до операции уточнить преимущественную локализацию зобноизмененной ЩЖ в разных отделах средостения (переднем, заднем, переднем и заднем). Зобноизмененная ЩЖ под действием шейных мышц, присасывающего действия диафрагмы и веса распространяется в средостение впереди трахеи, смещая ее больше в правую либо в левую стороны и кзади. Но возможно и «ныряние» зоба, ниже шейно-грудного перехода в заднее средостение, что нередко является причиной диагностических ошибок.

В итоге в клиническом диагнозе при болезнях ЩЖ необходимо отмечать ее расположение по отношению к горизонтальной плоскости (на уровне ключиц) и фронтальной плоскости (на уровне трахеопищеводного соединения на шее и ниже). Это позволяет характеризовать распространение зоба за трахею, пищевод (на шее и/или ниже шейно-грудного перехода), а также в переднее и/или заднее средостение и отражать степень его опускания туда.

Истинное внутригрудное расположение зоба, когда он не связан с шейными сосудами, а кровоснабжается только из грудных сосудов встречается очень

редко (менее 1%). Иное дело — это незамеченная во время первой операции и оставшаяся в средостении отшнуровавшаяся (еще в период закладки) часть неизменной или зобнотрансформированной ЩЖ. Ее гиперплазия реализуется в виде «рецидивного» зоба со временем (в среднем через 4 года), хотя, на самом деле — это продолженный рост оставленной тиреоидной ткани. Предположить такой вариант послеоперационного развития событий позволяет отсутствие выраженного гипотиреоза после «тиреоидэктомии». Флюорограмма в 2 проекциях, КТ и радиоизотопная скintiграфия с изотопами йода или технеция позволяют расставить все точки над «i».

Большую часть больных компрессионным синдромом, составляют пациенты пожилого и старческого возраста (средний возраст — около 70 лет), которые знают о болезни ЩЖ на протяжении значительного промежутка времени (около 20 лет). Эти изменения в большинстве наблюдений обусловлены возрастным кифозом, широкой верхней апертурой грудной клетки, укорочением шеи, присасывающим действием грудной клетки и тяжестью зобноизмененной ЩЖ, что приводит к перемещению ЩЖ в загрудинное пространство.

С учетом увеличения количества больных старческого возраста из-за старения населения в нашем регионе и России в целом, число пациентов зобом шейно-загрудинной локализацией имеет тенденции к росту. Современные диагностические возможности способствуют раннему выявлению пациентов патологией ЩЖ, в том числе с распространением этого органа за грудину, что следует использовать для более раннего применения хирургического лечения. Заболевания, вызвавшие сдавление и расстройство

функции аеродигестивных органов на шее и в средостении и приведшие к необходимости оказания экстренной помощи, были следующими. Это — анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) — у 243 (1,0% от всех оперированных тиреоидных больных и 7,8% — от оперированных по поводу РЩЖ), полинодозный зоб шейно-загрудинной локализации — у 25 (0,1%), острый гнойный струмит или тиреоидит — 9 (0,04%) больных. Таким образом, всего выполнено 277 неотложных и срочных операций в связи с компрессией органов шеи или воспалением ткани ЩЖ — 1,0% от всех операций на этом органе.

Основную группу пациентов с компрессионным синдромом, составили пациенты анапластическим (недифференцированным) раком ЩЖ. Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) в подавляющем большинстве случаев поражал людей пожилого и старческого возраста — средний возраст больных составил 70 лет. При естественном развитии АРЩЖ большинство пациентов страдали, и погибали от последствий местного распространения злокачественной опухоли. Интратиреоидный этап диссеминации был очень непродолжительным (до 1 мес.). Опухолевые массы в течение короткого времени (1–3 мес.) прорастали капсулу ЩЖ и инфильтрировали окружающие ткани и органы, вызвали компрессию и девиацию гортани, трахеи, пищевода, возвратных нервов. В настоящее время все случаи этого заболевания принято относить к IV стадии заболевания. Безудержный рост опухоли приводил к прогрессирующему компрессионному стенозу трахеи и гибели больных на фоне нарастающей асфиксии (рис. 2).

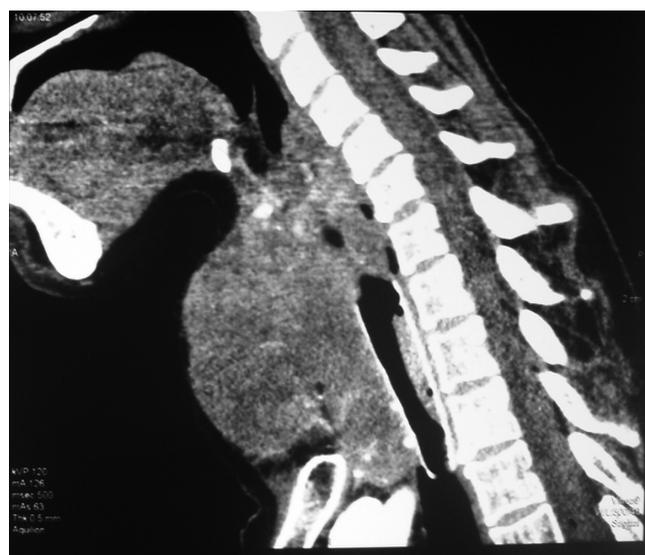
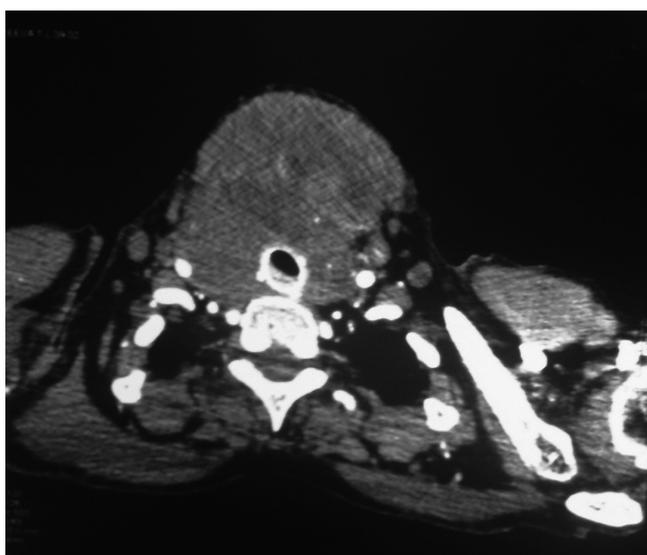


Рис. 2. КТ — исследование пациента анапластическим раком ЩЖ, осложненным компрессионным синдромом (прямая и боковая проекции)

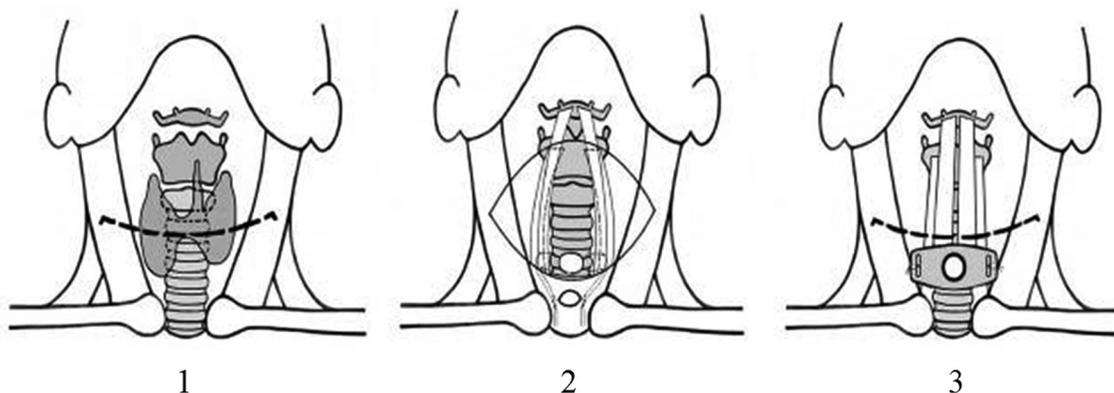


Рис. 3. Этапы выполнения трахеостомии через нижний лоскут раны. 1 – уровень рассечения кожи; 2 – мышцы и кожа, фиксирующиеся к боковым поверхностям трахеи; 3 – уровень трахеостомии по отношению к кожному разрезу

С 1973 по 2010 гг. в нашем центре оперировано 243 пациента АРЩЖ, что соответствовало 8,1% от общего числа пациентов раком ЩЖ. Мужчин было — 42 (17,3%), женщин — 201 (82,7%), соотношение 1:4,8. Основную группу (233 пациента) составили больные старше 60 лет. Только 6 больных было в возрасте до 50 лет. Средний возраст пациентов к моменту госпитализации достиг $70,6 \pm 0,80$ года.

Основные жалобы больных АРЩЖ, при поступлении в клинику, были связаны с бурным развитием компрессионного синдрома: диспноэ (78%), дисфагия (39%), дисфония (36%), болевые ощущения (35%). Кроме того, этих пациентов беспокоили головные боли, иррадиирующие в ухо, висок и затылок, чувство приливов крови к голове, нараставшие при наклонах вперед. Такие признаки были обусловлены вращением агрессивных опухолей в нервные стволы шеи и нарушением оттока крови от головы. На затруднения прохождения пищи жаловался каждый третий больной АРЩЖ. Симптомы опухолевой интоксикации, как правило, были выражены не отчетливо.

При хирургическом вмешательстве во всех случаях мы встретились с тотальным или почти тотальным замещением тиреоидной ткани, по крайней мере, одной из долей ЩЖ, карциномой. Это позволило нам характеризовать эти вмешательства, как различные по объему резекции карцином, а не ЩЖ. В связи с этим в нашей клинике были разработаны следующие объемы паллиативных хирургических вмешательств у больных АРЩЖ. Это: 1) симптоматическая резекция опухоли ЩЖ (минимальное по объему иссечение опухолевой ткани, необходимое для трахеостомии, — 9,3%); 2) паллиативная декомпрессивная резекция опухоли ЩЖ (частичная резекция опухоли — 31,6%); 3) субтотальная паллиативная декомпрессивная резекция опухоли ЩЖ

(оставление опухоли интимно спаянной со стенками крупных сосудов шеи или прорастающей в трахею и пищевод — 34,7%); 4) субрадикальное удаление АРЩЖ (макроскопически полное удаление опухоли 24,4%).

Бурное развитие компрессионного синдрома при АРЩЖ привело к тому, что 128 (52,8%) пациентов были оперированы в неотложном (40/16,5%) и срочном (88/36,2%) порядке. Особого напряжения требовала интубация трахеи больных для наркоза. Эта процедура в большинстве случаев выполняла только анестезиологами регулярно работающими на операциях по поводу зоба. Наши надежды на интубацию при помощи тонкого бронхоскопа, к сожалению, не оправдались. Иногда единственную возможность обеспечить эффективную вентиляцию легких до освобождения хирургом трахеи давало использование ларингеальной маски. У 10 (4,1%) больных попытки интубации трахеи были неудачными и операции откладывались. В 75,0% наблюдений операции завершались трахеостомией. В нашем центре предложен новый метод трахеостомии. Поперечную цервикотомию мы производили на 4–5 см выше яремной вырезки грудины, а трахеостомическую трубку заводили через прокол в нижнем кожном лоскуте. Окно в трахее герметизировали двумя — тремя лигатурами справа и слева, фиксирующими шейные мышцы и кожу к боковым поверхностям трахеи. После окончания вмешательства послеоперационная рана располагалась над трахеостомической трубкой. Это исключало затекание выделений из трахеостомы в рану, обеспечивало оптимальные условия для заживления операционной раны (рис. 3).

Предложенный метод трахеостомии позволяет снизить частоту нагноения послеоперационной раны с 50% до 12,5%, а, значит, увеличить время жизни данной группы больных.

Уровень послеоперационной летальности напрямую зависел от времени выполнения операций — после неотложных погибли 21,0%, срочных — 5,9%, и плановых операций — 2,5% больных АРЦЖ.

Гнойное воспаление неизменной тиреоидной ткани (*тиреоидит*) и/или зобнотрансформированной ЩЖ (*струмит*) имели место у 9 больных и начинались с резкого повышения температуры тела до 39–40 градусов и симптомов интоксикации. Больные амбулаторно лечились по поводу «ангины», «фарингита», «миозита» и т. п. Неэффективность консервативных мероприятий быстро приводила к дальнейшему ухудшению самочувствия и состояния. У больных резко усиливались боли в области шеи, особенно при движениях головой и глотании. Это их заставляло фиксировать голову в вынужденном положении — склоненной на грудь. Боли имели характерную иррадиацию — в область затылка, уха, боковые отделы шеи и надплечья. При двухстороннем процессе в ЩЖ иррадиация болей носила симметричный характер. При локальном, ограниченном воспалении боли отмечались на стороне поражения. У 3 больных имела место осиплость голоса. Наряду с указанными симптомами и признаками интоксикации, достаточно отчетливо определялись локальные изменения в виде разлитой гиперемии кожи передней поверхности шеи, сглаженности ее контуров, резкой болезненности при пальпации области ЩЖ, невозможности из-за отека и болей завести пальцы хирурга за грудину больного. ЩЖ пальпировалась неотчетливо и была диффузно измененной. При наличии одиночного абсцесса в доле ЩЖ пальпировался болезненный инфильтрат с неотчетливой флюктуацией. Ультразвуковое исследование позволяло обнаружить диффузную неоднородность тиреоидной ткани при остром тиреоидите или по-

лость с жидкостью — при абсцессе ЩЖ. При лабораторном исследовании крови наблюдался выраженный лейкоцитоз с резким сдвигом влево.

Предоперационная подготовка включала антибактериальную, дезинтоксикационную и, по показаниям, кардиальную терапию. Время и объем хирургических вмешательств определялись в зависимости от распространенности и динамики воспаления. Наличие при поступлении в клинику признаков флегмоны шейной клетчатки и/или медиастинита определяли необходимость неотложных хирургических вмешательств (3 больных). Эффективная антибактериальная терапия, приведшая к стиханию воспаления (3 больных), исключила необходимость экстренного хирургического лечения и в дальнейшем пациенты наблюдались и оперировались в плановом порядке. Еще 3 больным с абсцессами ЩЖ без воспаления паратиреоидной клетчатки под прикрытием антибактериальной терапией были удалены доли ЩЖ. Исход лечения у всех оперированных больных был благоприятным.

ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА, ПОТРЕБОВАВШИЕ РЕОПЕРАЦИЙ

Наиболее опасными осложнениями операций на ЩЖ, требовавшими повторных хирургических вмешательств, являлись двусторонние повреждения возвратных нервов, кровотечения в ложе ЩЖ и разрывы трахеи манжетой интубационной трубки. Эти осложнения стали причиной urgentных реопераций в 246 (0,9%) наблюдениях.

Повреждения возвратных гортанных нервов. Одним из краеугольных камней хирургии ЩЖ считается интраоперационное сбережение возвратных гортанных нервов (ВГН) для сохранения голоса и адекватного дыхания через естественные пути, что достигается знанием хирургической анатомии этого нерва (рис. 4). ВГН — это именно та структура, ко-

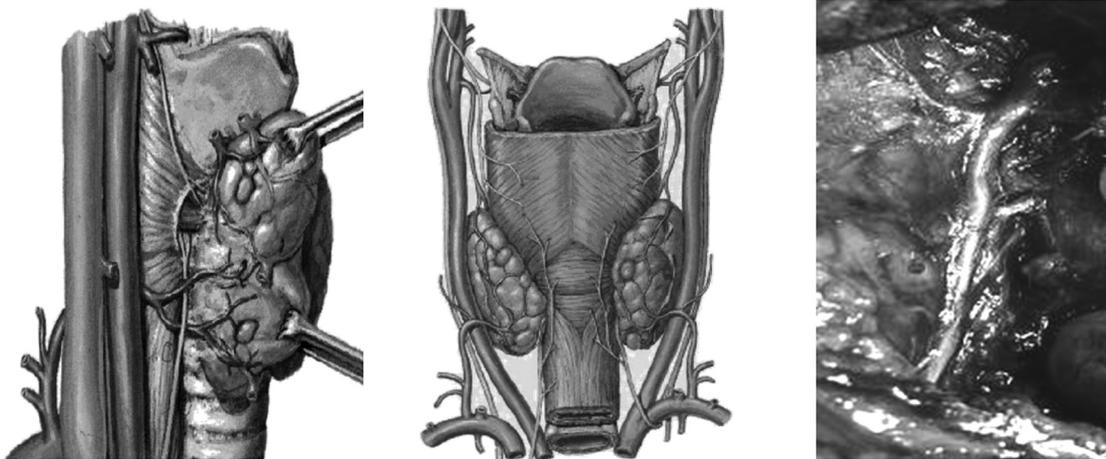


Рис. 4. Возвратные гортанные нервы на схеме и операции

торая на протяжении более чем двух последних веков развития эндокринной хирургии одновременно пугает и привлекает к себе внимание хирургов. Именно ее повреждение, особенно двухстороннее, в ходе вмешательства на ЩЖ ведет к одному из наиболее серьезных осложнений в хирургии данного органа — парезу или параличу мышц гортани.

Первое в мире описание анатомии ВГН было сделано еще во II н. э. Клавдием Галеном (С. Galen), который дал ему это название [2]. Функцию возвратных нервов он продемонстрировал в опытах на свиньях. Леонардо да Винчи (Leonardo da Vinci) нарисовал блуждающий нерв и его ветви на всем протяжении от головного мозга до брюшной полости. Так в 1503 г. появился детальный рисунок ВГН. Сэр Джеймс Берри (Ser James Berry) внес важный вклад в анатомию шеи, описав поддерживающую ЩЖ связку в 1886 и 1901 гг. в «Патология, диагностика и хирургическое лечение болезней щитовидной железы» («The Pathology, Diagnosis, and Surgical Treatment of Diseases of the Thyroid Gland») и «Болезни щитовидной железы и их хирургическое лечение» («Diseases of the Thyroid Gland and their Surgical Treatment») [2]. Связка, носящая в настоящее время имя Берри, важна для тиреоидных хирургов тем, что тесно прилежит к ВГН. Отношение хирургов к последнему различное. Так, Д. В. Крайл (D. W. Crile) считал, место, где расположен ВГН «... не место для человека... его *не следует* пальпировать, смещать... потому что это может стать причиной временного и постоянного повреждения ВГН...» Примерно, такого же мнения придерживались и Ч. Х. Мейо (Ch. H. Mayo) и другие. Однако, придя заведовать кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета Московского Университета в 1893 г., А. А. Бобров оперировал по иному: «... Близ arteria Thyreodea inferior внимание направляется ad maximum и сначала отыскивается возвратный нерв, осторожно изолируется от опухоли, а потом уже перевязывается артерия и вены нижнего щитовидного сплетения. Но самая серьезная и трудная задача с технической стороны — это сохранить в целостности возвратный нерв, который чаще всего ранится при струмектомиях с прочными сращениями...» Через 45 лет в 1938 г. в Бостоне (США) Ф. Х. Лехи (F. H. Lahey) описал и применил методику операций на ЩЖ под визуальным контролем ВГН и снизил число его повреждений до фантастически низкого уровня — до 0,3%. К сожалению, и в наше время эта технология хирургических вмешательств на ЩЖ не стала в некоторых странах «золотым стандартом», так как, по мнению известного шведского хирурга С. Лэнквиста (S. Lenquist), это обусловлено «... стремлением хирургов умень-

шить время операции на ЩЖ за счет сокращения препаровки органа, хотя, в соответствии с основным принципом хирургии, всегда лучше видеть что делаешь...» [2].

ВГН является ветвью грудного отдела блуждающего нерва и достигает в диаметре 1–3 мм. Справа он берет начало на уровне пересечения блуждающим нервом передней поверхности подключичной артерии, огибает ее снизу и сзади, а затем поднимается вверх и медиально к верхней грудной апертуре вдоль плевры, позади и кнутри от общей сонной артерии. Слева ВГН подобным же образом огибает дугу аорты несколько латеральнее облитерированного ductus arteriosus. Такие анатомические соотношения объясняются тем, что в ходе эмбриогенеза п. recurrens устремляется вниз вместе с сердцем и крупными артериальными стволами, которые как бы опускают его в грудную клетку. Кроме этого, необходимо отметить, что на уровне верхней грудной апертуры правый ВГН занимает более латеральное положение, чем левый. Конечная ветвь ВГН — *нижний гортанный нерв* подходит под нижний констриктор глотки и позади перстнещитовидного сустава вступает в стенку гортани, где иннервирует слизистую оболочку ниже голосовой щели и все мышцы гортани (кроме перстнещитовидной).

В хирургии ЩЖ наибольшее внимание уделяется шейному отделу ВГН, где его анатомия рассматривается по отношению к трахеопищеводной борозде, нижней щитовидной артерии, тиреоидной ткани и связочному аппарату ЩЖ. Кроме этого, тиреоидному хирургу важно знание не только нормальной анатомии, но и ее вариантов при различных видах и степенях патологии ЩЖ.

Выделяют одностороннее повреждение ВГН и двустороннее, что может сопровождаться транзитным (парезом) или постоянным (параличом) расстройством функции мышц гортани (рис 5).

Частота повреждения гортанных нервов в хирургии ЩЖ в настоящее время остается высокой. По данным различных авторов, она варьирует от 0,1 до 4,6%. При повторных операциях по поводу рецидивов токсического зоба или рака ЩЖ частота повреждений ВГН увеличивается до 5,6–6,7% и даже 20%. Эти показатели связаны с инвалидизацией части больных, нарушением или утратой голоса, дыхания и необходимостью трахеостомии. Механизмы повреждения ВГН нерва включают полное или частичное пересечение, растяжение, ушиб, ожог, перевязку, ишемию, облучение нерва.

С целью снижения частоты расстройств фонации и дыхания больных, оперированных в нашем центре, была проведена большая исследовательская работа по изучению анатомии и топографии ВГН

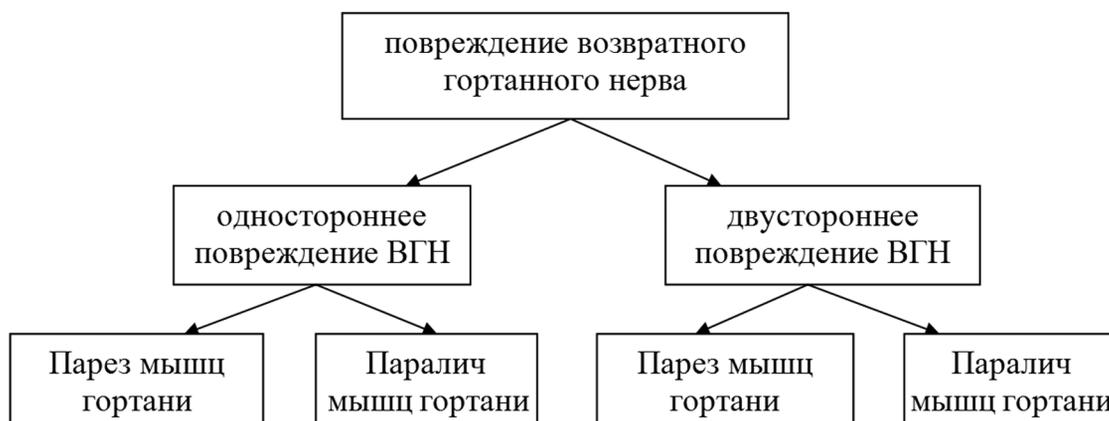


Рис. 5. Классификация повреждений ВГН и расстройств функции мышц гортани

и связочного аппарата ЩЖ [1]. В ходе работы была определена наиболее безопасная точка идентификации и выделения ВГН (рис. 6).

С нашей точки зрения важными деталями хирургической анатомии зон оперативных вмешательств являются следующие.

1. Оптимальной зоной поиска для визуализации и сохранения ВГН является участок трахеопищеводной борозды в надключичной области (точка 1) с дальнейшим выделением нерва *снизу вверх*. В ходе его дальнейшей диссекции характер перекреста и взаимоотношения нижней щитовидной артерии, ее ветвей и ВГН не имеет важного значения, так они доступны визуальному контролю. Кроме того, отсутствие ВГН в типичном месте на уровне ключицы заставляет заподозрить невозвратный тип нижнего гортанного нерва. Это, в свою очередь, требует прицельной ревизии блуждающего нерва.

2. ВГН перед вхождением под нижний констриктор гортани делится на 2 и более ветки в 25,3%. У большинства пациентов (95,0%) эта зона хорошо васкуляризована ветвями нижней или верхней щитовидной артерии, а также вены. Их пересечение под визуальным контролем обеспечивает надежный и безопасный гемостаз.

На основании проведенных клинкоморфологических исследований в нашем центре выполняется рутинное выделение ВГН при всех операциях на ЩЖ и околощитовидных железах. Это позволило снизить частоту односторонних повреждений ВГН до 0,36%, и двусторонних повреждений — до 0,14% (табл. 1). Всего же повторных операций в связи с 2-сторонним расстройством подвижности голосовых связок из-за повреждений ВГН было выполнено 92, что составило 0,35% от 26099 оперированных.

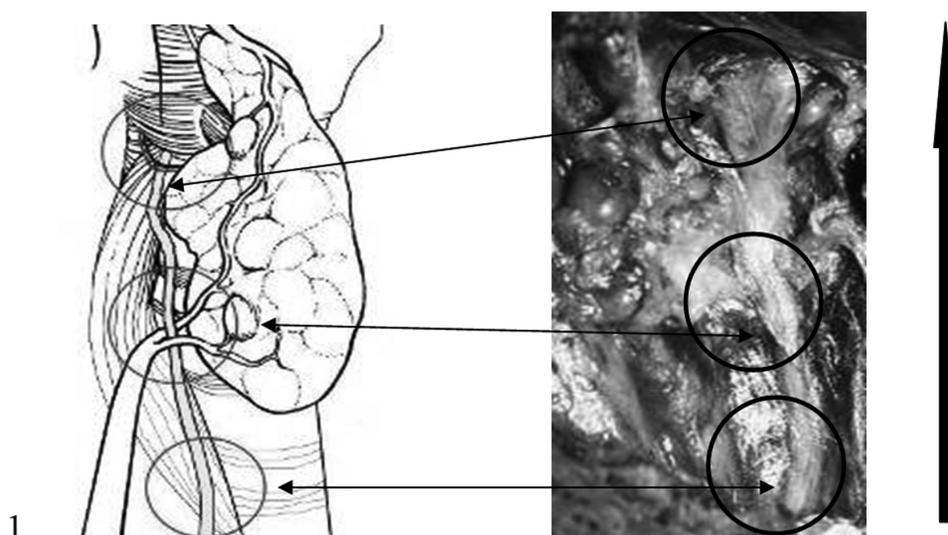


Рис. 6. Хирургическая анатомия зон оперативного вмешательства, визуализации и сохранения ВГН. Точка начала (1) и оптимальное направление диссекции ВГН

Таблица 1

Динамика частоты повреждений ВГН в период с 1973 по 2012 гг. (27 253 оперированных больных)

Периоды работы Центра в годах	Частота повреждений ВГН	
	одного нерва	двух нервов
1973–1981	3,10 %	1,20 %
1982–1991	1,80 %	0,60 %
1992–2000	0,48 %	0,17 %
2001–2012	0,43 %	0,12 %

Худшими были показатели частоты повреждений ВГН после операций по поводу рецидивного токсического (2,76% и 1,38%) и эутиреоидного (2,76 и 0,69%) зобов. Хотя, казалось бы, что такими должны быть эти показатели после операций у больных РЩЖ, где в ходе биопсии и центральной лимфаденэктомии, у нас в клинике с 1982 г. в каждом наблюдении, разыскивался и препарировался ВГН [1]. Этот, на первый взгляд, парадокс позволил автору этих строк, во-первых, на собственном опыте убедиться в правильности позиций А. А. Боброва и Ф. Г. Лэхи (F. H. Lahey), которые они занимали по отношению к манипуляциям с ВГН. Во-вторых, с 1992 г. распространить методику оперирования под визуальным контролем ВГН (после его поиска, выделения на шее) на операциях при всех болезнях ЩЖ. Результат внедрения в практику этого требования в клиниках центра положительно сказался на результатах операций — число односторонних и двухсторонних повреждений ВГН при различных заболеваниях ЩЖ уменьшилось в 4–9 раз (рис. 7). При обязательном выполнении центральной лимфаденэктомии у больных раком ЩЖ этот показатель снизился примерно в 10 раз.

Методика тиреоидэктомии нами уже неоднократно излагалась, напомним лишь, что надежными методами профилактики осложнений являются:

- рассечение боковой щитовидно-гортанной связки для латерального отведения пальцем хирурга верхнего полюса доли ЩЖ и надежного лигирования ветвей верхней щитовидной артерии, а также сохранения наружной ветви верхнего гортанного нерва;
- мобилизация ЩЖ с последующей индикацией ВГН и завершение лобэктомии только под визуальным контролем его терминального отдела в месте разветвления и вхождения в мышцы гортани;
- уточнение, если есть необходимость при повторных операциях, характера структуры, принимаемой за нижний гортанный нерв, с помощью электрофизиологической методики *p. laryngeus monitoring*.

Диагностика двусторонних повреждений ВГН в раннем послеоперационном периоде бывает сложной, так как парез мышц гортани приходится дифференцировать с отеком, возникающим после экзтубации трахеи больного и другое.

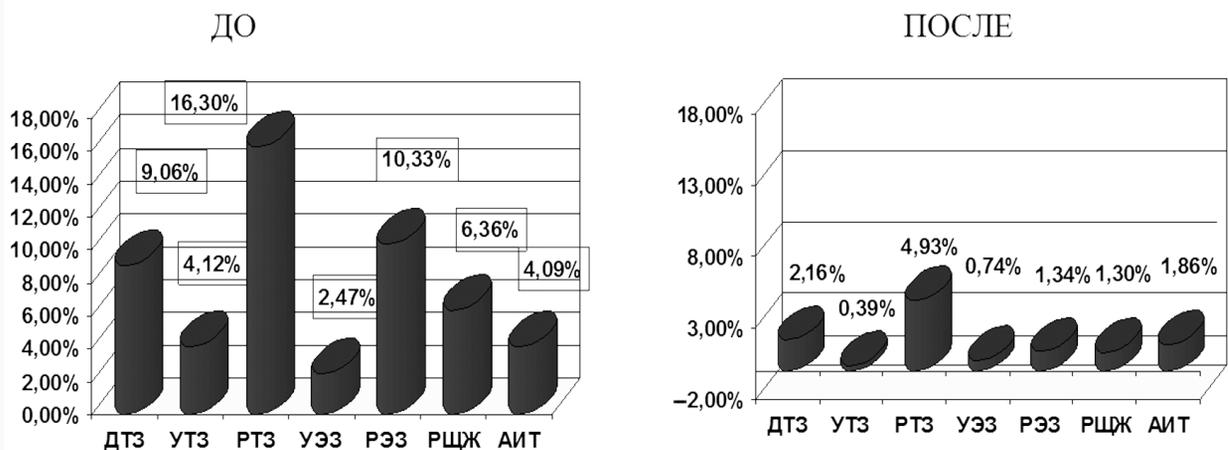


Рис. 7. Изменение частоты специфических осложнений (повреждение ВГН+гипопаратиреоз) до (1973–1987 гг.) и после (1991 г.) внедрения регулярной визуализации ВГН у каждого оперируемого больного. Примечание: ДТЗ – диффузный токсический зоб; РТЗ – рецидивный токсический зоб; УЭЗ – узловой эутиреоидный зоб; УТЗ – узловой токсический зоб; РЭЗ – рецидивный эутиреоидный зоб; РЩЖ – рак щитовидной железы; АИТ – аутоиммунный тиреоидит

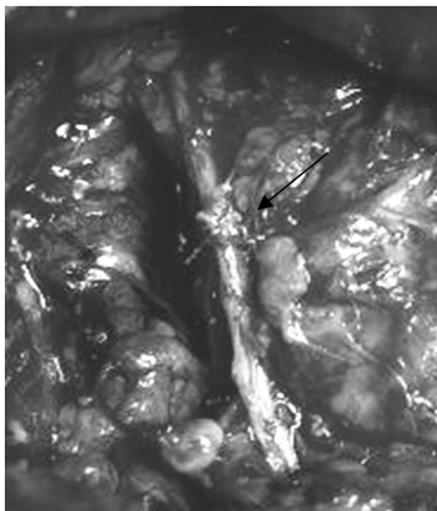


Рис. 8. Шов ВГН

Клинические признаки этого осложнения включают: одышку, удушье, стридор, битональный кашель, цианоз губ. Для диагностики пареза мышц гортани необходимо использовать непрямую, но, лучше, прямую ларингоскопию на операционном столе. Неподвижность обеих голосовых связок является следствием двусторонних повреждений ВГН. Наибольшую опасность представляет двусторонний аддукционный паралич, при котором связки становятся в медиальном положении и приводят к асфиксии.

Хирургическая тактика при выявлении двустороннего пареза гортани включала: интубацию трахеи, наркоз, ревизию ВГН, восстановление их непрерывности 3 периневральными микрошвами (рис. 8), контроль проводимости анастомоза, трахеостомию при двустороннем парезе (обычно временную) через нижний лоскут раны.

В нашем центре, из 25 больных, которым была выполнена трахеостомия, были деканюлированы 12 пациентов в сроки от 2 до 12 месяцев.

В настоящее время завершение операций на ЩЖ трахеостомией далеко не всегда грозит пациенту канюленосительством на всю жизнь. Восстановление непрерывности 23 ВГН вместе с консервативной терапией обеспечило нормализацию функции хотя бы одной голосовой связки в 17 (70,0%) наблюдениях. Использование различных видов ларингопластики избавило 11 пациентов от постоянной трахеостомии после операций на ЩЖ, выполненных в нашем и других регионах страны.

Лекарственная терапия включала: гормональные препараты (дексаметазон), антихолинэстеразные препараты (прозерин, нейромедин), витамины группы «В» (нейромультивит, мильгамма), отхаркивающие средства.

В случае технической невыполнимости первичного шва нерва, мы применяли другие методики: латерализация голосовой связки путем аритеноидопексии, хордаритеноидэктомия, в том числе с применением эндоскопической лазерной методики, для обеспечения достаточной для дыхания ширины (4–5 мм) голосовой щели.

Неожидаемые повреждения ВГН были обусловлены рядом причин: нарушением техники операции, рубцовыми изменениями окружающих ВГН тканей, повышенной кровоточивостью, аномалиями расположения гортанных нервов. Вполне *ожидаемо* было нарушение функции ВГН при его остром отделении от опухоли или диссекции из рубцовых сращений после попыток склерозирующей ликвидации узлов ЩЖ или при повторных операциях. В наиболее сложную ситуацию попадают и больной, и хирург, когда приходится оперировать на стороне одного сохранившегося ВГН. Проблему может решить лишь специальная техника хирургического вмешательства, заключающаяся в латеральном доступе к остаткам ЩЖ.

Наиболее надежным способом профилактики повреждений наружной ветви верхнего гортанного нерва и ветвей ВГН является их визуальный контроль в ходе операций на щитовидной и околощитовидной железах. Пути профилактики расстройства функции мышц гортани включают следующее.

1. Визуализация и тщательная препаровка ВГН как «золотой стандарт» при любых операциях на ЩЖ и околощитовидных железах.

2. Электрофизиологический мониторинг гортанного нерва как дополнение к его визуализации при повторных операциях, в особенности, если операция выполняется недостаточно опытным тиреоидным хирургом. Данный метод основан на регистра-

ции потенциала действия с области голосовых или трапециевидных мышц, вызванного электростимуляцией ВГН или добавочного нервов [1].

Таким образом, избежать повреждения гортанных нервов абсолютно у всех пациентов, по-видимому, невозможно, однако прецизионное выполнение операции в значительной степени снижает вероятность стойких нарушений голоса и дыхания. Если все же случилось повреждение двух ВГН и ревизия раны не позволила восстановить непрерывность нервов необходимо: а) реоперацию завершать трахеостомией через нижний лоскут раны; б) совместно с фонастром, ларингологом проводить консервативную восстановительную терапию как можно раньше; в) при неэффективности данных мероприятий на протяжении 6–12 месяцев — обеспечить для больного возможность реконструктивного хирургического лечения на ВГН и гортани.

КРОВОТЕЧЕНИЕ

Еще Ф. де Кервен (F. de Quervaine) писал, что когда хирург во время кровотечения теряет голову, больной теряет жизнь. Однако такие интраоперационные кровотечения в настоящее время практически не встречаются в хирургии ЩЖ. В нашем центре за последние 35 лет мы крайне редко сталкивались с опасными интраоперационными кровотечениями. Поэтому наибольшую опасность представляют *послеоперационные кровотечения* в ложе удаленной ЩЖ. Данный вид осложнений возникает относительно редко, — по данным литературы, частота его в настоящее время колеблется от 0,1 до 9,0%. При развившемся послеоперационном кровотечении пациенты никогда не погибают от кровопотери. В результате образования гематомы в области ложа ЩЖ, происходит ее распространение по межмышечным пространствам в средостение и область сосудисто-нервного пучка, что приводит к раздражению блуждающих нервов

с последующей рефлекторной остановкой сердечной деятельности и дыхания. При увеличении размеров гематомы, кроме того, наблюдается стремительное нарастание симптомов механической асфиксии. Здесь уместно привести высказывание знаменитого американского хирурга Д. В. Крайла, отмечавшего, что он никогда не видел смерти от кровотечения во время операции на ЩЖ, но наблюдал много вреда от неудачных попыток его остановить [2]. Поэтому особое внимание при вмешательствах на ЩЖ следует уделять надежности и безопасности гемостаза.

Таким образом, особенностью послеоперационных кровотечений при вмешательствах на ЩЖ является превалирование местных нарушений (асфиксия, патологические рефлекторные сигналы) над общими признаками кровопотери (анемией, падением артериального давления и т. д.).

С 1973 по 2012 год в центре оперированы 27253 пациента заболеваниями ЩЖ. Послеоперационное кровотечение, потребовавшее повторного вмешательства, развилось у 150 (0,58%) больных. Женщин было 116 (77,3%), мужчин — 34 (22,7%). Средний возраст составил $58,0 \pm 2,1$ года.

При анализе послеоперационных кровотечений было установлено, что наиболее часто они возникали после операций по поводу рецидивного токсического зоба — 1,25%, при первичных операциях по поводу диффузного токсического зоба (ДТЗ) — 1,07% и рака щитовидной железы (РЩЖ) — 0,82% (рис. 9). Это связано с интенсивностью кровоснабжения органа при токсических формах зоба, травматичность повторных хирургических вмешательств при рецидивном зобе и «запущенном» РЩЖ.

Непосредственными причинами послеоперационного кровотечения чаще всего являлось соскальзывание плохо наложенной лигатуры с артериального сосуда, со спавшейся неперевязанной вены, прорезывание лигатуры.

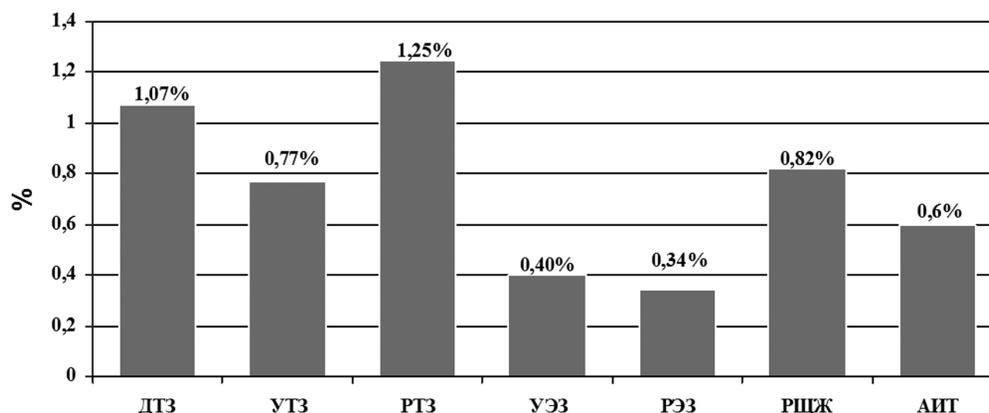


Рис. 9. Зависимость частоты послеоперационных кровотечений от характера патологии ЩЖ у 20113 больных (1973–2004 гг.)

Источником кровотечений являлись ветви нижней щитовидной артерии (38,4%), остаток ЩЖ (21,0%), ветви верхней щитовидной артерии (16,6%), сосуды мышц шеи (5,1%), подкожной клетчатки (5,1%). В 19 (13,8%) наблюдениях источник кровотечения установить не удалось.

Наиболее часто (73,4%) кровотечение возникало в течение первых 6 часов после операции и в интервале между 6 и 12 часами (20,0%).

Основными клиническими проявлениями кровотечения в послеоперационный период были: жалобы на удушье, страх смерти, беспокойство, осиплость голоса, припухлость в области шеи, цианоз лица и тахикардия, контурированность грудиноключичных мышц, скопление крови в вакуумном дренаже более чем 150 мл в первые часы после операции. Нередко (32,7%) наблюдалось стремительное нарастание симптомов механической асфиксии.

Опыт клиники показал, что при возникновении указанных признаков кровотечения рационально использовать следующую тактику лечения пациентов.

1. Разведение краев раны для свободного оттока крови наружу в палате, в перевязочной или операционной (в зависимости от тяжести дыхательной недостаточности).
2. Ингаляция кислорода.
3. Повторная интубация трахеи. В случае технических трудностей при интубации трахеи — инсуффляция кислорода с помощью ларингеальной маски.
4. Ревизия раны с полным разведением краев раны для тщательной ревизии ложа ЩЖ.
5. Гемостаз. Приемлема перевязка ствола нижней щитовидной артерии на протяжении (не повышает частоту послеоперационного гипопаратиреоза!).
6. Дренирование раны трубкой диаметром до 1 см.
7. При невозможности достичь гемостаза может быть использован гемостатический тампон на 5–6 дней.

Профилактика кровотечений заключается в хорошем знании анатомии шеи и ЩЖ, а также в правильно выбранной технике резекции ЩЖ. Она предполагает поочередную мобилизацию ЩЖ с наружной и внутренней сторон под визуальным контролем сосудов, возвратных нервов и околощитовидных желез. При сомнительном гемостазе следует перевязывать основной ствол нижней щитовидной артерии. Не стоит оставлять в ране много кровоостанавливающих зажимов, поскольку при дальнейших манипуляциях по удалению железы они нередко отрываются. А найти оборванные культы сосудов (особенно мелких) в операционной

ране весьма трудно. Впоследствии именно эти сосуды при повышении артериального и венозного давления могут быть источником послеоперационного кровотечения. Отрыв сосудов может также произойти при грубом вывихивании ЩЖ в рану, причем, кровотечение из них поначалу может оставаться незамеченным. Иногда отрыв вены Кохера вызывает массивное кровотечение, остановка которого при не удаленной доле ЩЖ бывает трудной и требует много времени.

Перед зашиванием раны следует тщательно проверить надежность гемостаза с помощью заполнения ложа железы раствором антисептика — в прозрачной жидкой среде легко увидеть даже небольшую струйку крови.

В настоящее время мы рекомендуем следующую лечебную схему, позволяющую значительно снизить частоту послеоперационных кровотечений.

1. Выполнять тщательный гемостаз (мелких вен и артерий диаметром до 0,5 мм), лигатурой, клипсами, 2-полюсной электро- или ультразвуковой коагуляцией.
2. Проводить тест с повышением артериального давления.
3. Предпринимать контрольное промывание раны после завершения гемостаза.
4. Уменьшать ложе ЩЖ путем фасциотрахеопексии.
5. Регулярно наблюдать за оперированным больным на протяжении первых 12 часов после операций и удаления дренажей из раны опытным хирургом.
6. Дренировать раны трубкой диаметром до 10 мм в случаях сомнительного гемостаза.

Локализовать возможный источник кровотечения в ложе ЩЖ помогал тест с повышением артериального давления (Лебединский К. М., Бестаев Г. Г., 2010). Тест проводился следующим образом: анестезиолог медленно внутривенно вводит 0,5 мл 1,0%-го раствора мезатона в разведении 1:300,0 на 0,9%-го физиологическом растворе под постоянным контролем артериального давления (АД) больного. Тест считался реализованным при повышении артериального давления до 125–130% от привычного для пациента АД, но не более. При проведении данного теста средний объем кровопотери в послеоперационном периоде по нашим данным составил $25,3 \pm 0,2$ мл, что было значительно ниже объема такового без проведения теста ($53,4 \pm 0,2$ мл).

Еще одним из методов профилактики кровотечения являлась разработанная в нашем центре (Патент на изобретение № 2469653) методика фасциально-го укрытия и уменьшения ложа ЩЖ париетальным листком четвертой фасции шеи путем его мобилиза-

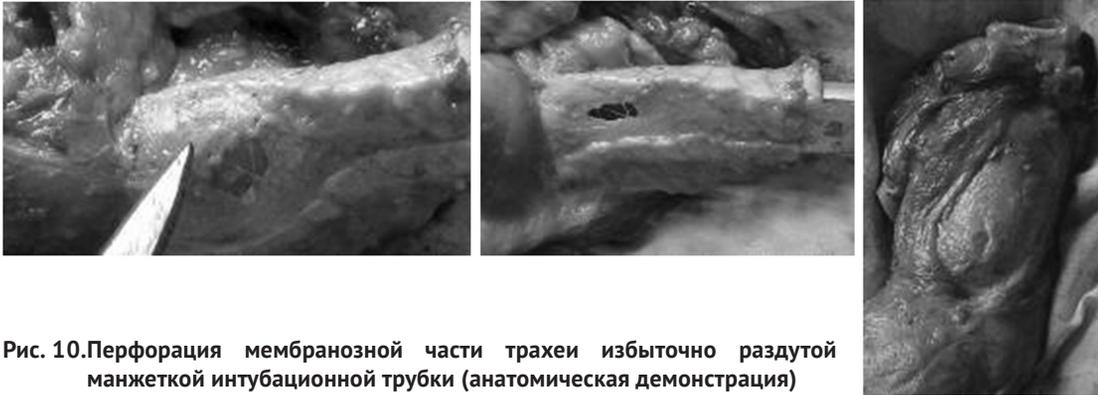


Рис. 10. Перфорация мембранозной части трахеи избыточно раздутой манжеткой интубационной трубки (анатомическая демонстрация)

ции и фиксации продольно к боковой поверхности трахеи. Особенность данной методики заключалась в том, что она позволяла уменьшить объем полости, оставшейся после резекции или удаления ЩЖ, в такой степени, чтобы обеспечить возникновение стойкого компрессионного эффекта в отношении мелких сосудов ложа ЩЖ.

В период 2005–2007 гг. типичные методы гемостаза при операциях на ЩЖ были применены у 2750 больных. При этом послеоперационное кровотечение в ложе ЩЖ наблюдалось в 0,36% с одним летальным исходом. В период 2008–2010 гг. при дополнении гемостаза фасциальным ушиванием ложа ЩЖ, были оперированы 826 больных. Послеоперационное кровотечение наблюдалось у 1 больного из артерии, кровоснабжающей короткие мышцы шеи. Таким образом, данная методика позволила снизить вероятность возникновения послеоперационного кровотечения с 0,36% до 0,16%.

Таким образом, все пациенты, перенесшие операцию на ЩЖ, нуждаются в тщательном наблюдении в течение первых часов после операции. При скоплении крови в вакуумном дренажном баллоне более 100 мл в течение первых 2–3 часов после операции и нарастания клинических симптомов асфиксии — необходима ревизия раны с целью остановки кровотечения.

Разрыв мембранозной части трахеи излишне растянутой манжеткой интубационной трубки мы наблюдали у 5 (0,02%) больных из 20981 оперированных по поводу болезней ЩЖ. Подобные сообщения в литературе нам не встретились. Анестезиологи вначале возражали против такого механизма повреждения трахеи. Но после демонстрации (рис. 10) разрыва мембранозной части трахеи растянутой манжеткой обычной интубационной трубки на 8 органокомплексах трахеи с пищеводом, изъятых у трупов через 12 часов после смерти, возражения прекратились.

В 3 из 5 наблюдений разрывы трахеи были выявлены в ходе операций — при мобилизации доли

ЩЖ или центральной лимфаденэктомии. На мембрану были наложены атравматичные швы с дополнительной фиксацией к линии швов мышц стенки пищевода. Герметичность шва контролировалась с помощью водной пробы. Ложе удаленной ЩЖ дренировалось обычным способом. В ходе и после операций больным вводились антибиотики. Осложнений в послеоперационном периоде не было.

Еще у одной пациентки через несколько часов после операции была замечена подкожная эмфизема на шее. Заподозрен разрыв мембранозной части трахеи, что было подтверждено при фибротрахеоскопии. Был обнаружен линейный разрыв мембраны длиной около 1 см на уровне 2–3 колец трахеи. Так как при наблюдении подкожная эмфизема не нарастала, не было эмфиземы средостения, проводилась антибиотикотерапия и дренирование ложа ЩЖ продлено на 3 дня.

За 7 лет до этого, в 1990 г., в аналогичном наблюдении эмфизема была выявлена лишь в конце вторых суток послеоперационного периода, в связи с чем под внутривенным обезболиванием края раны были разведены, обнаружен отрыв мембранозной части от 2–3 колец трахеи со стороны удаленной доли ЩЖ. К этому месту был подведен марлевой тампон и наложена разгрузочная трахеостома. Рана зажила вторичным натяжением без каких-либо других осложнений. Пациентка деканюлирована через 1 месяц после операции.

Приведенные наблюдения показали возможность и механизм такого редкого осложнения, связанного с операциями на ЩЖ, а также продемонстрировали варианты лечения в зависимости от времени его диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точное знание вариантов хирургической анатомии ЩЖ и окружающих ее органов, мобилизация тиреоидной ткани, начиная из бессосуди-

стой зоны между внутренним краем долей ЩЖ и гортани, а при повторных операциях — со стороны, где не было вмешательства, для обнаружения и сохранения ВГН, околотитовидных желез, надежный проверенный гемостаз позволяют предупредить угрожающие жизни и здоровью осложнения раннего послеоперационного периода.

Для своевременного обнаружения и проведения рациональных неотложных мероприятий при возникновении этих осложнений больные после операций на ЩЖ и шее должны быть под наблюдением персонала, имеющего достаточный опыт в этом специфическом разделе хирургии и онкологии (хирурга и медсестры), в первые 12 часов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околотитовидных желез. — СПб.: Вести, 2009. — 647 с.
2. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В. Российские приоритеты в тиреоидной хирургии XIX–начала XX веков. — СПб.: Типография Феникс, 2013. — 198 с.

URGENT SURGERY FOR THYROID DISEASES AND COMPLICATIONS OF EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Romanchishen A. F., Romanchishen F. A., Karpatsky I. V., Vabalayte K. V.

◆ **Resume.** The analysis of surgical treatment results of 27.253 patients with various diseases of thyroid cancer is performed in St. Petersburg, Endocrine Surgery and Oncology Center. A classification of urgent surgery for complications of disease (277/1.0%) or postoperative states that required reinterventions (246/0.9%) in period from 1973 to 2012 is developed. Altogether immediate and urgent operations are performed in 523 (1.9%) patients. Various thyroid diseases (cervical-retrosternal goiter, anaplastic carcinoma, strumitis, thyroiditis) or the progression of inflammation of the neck and / or mediastinum became a cause of neck compression and subsequently required urgent interventions in 277 (1.0%) cases. Complications of early postoperative period (mobility disorders of the vocal cords, postoperative bleeding, and rupture of the trachea) served as an occasion to emergency operations in 246 (0.9%) cases. The measures of prevention, prompt diagnosis and appropriate treatment of patients with life-threatening complications in thyroid surgery are examined.

◆ **Key words:** thyroid; surgical treatment.

◆ Информация об авторах

Романчишен Анатолий Филиппович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

Романчишен Филипп Анатольевич — канд. мед. наук. Клиника пластической и реконструктивной хирургии доктора Куприна. 194214, Санкт-Петербург, пр-т Энгельса, д. 71, корп. 2.

Карпатский Игорь Владимирович — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ikar122@post.ru.

Вабалайте Кристина Викторовна — ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vabalayte@bk.ru.

Romanchishen Anatoly Philippovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Hospital Surgery Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

Romanchishen Philipp Anatolievich — MD, PhD, Clinic of Plastic and Reconstructive Surgery Dr. Kuprina. 71–2, Engelsa prospect, St. Petersburg, 194214 Russia.

Karpatsky Igor Vladimirovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of General medical practice. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ikar122@post.ru.

Vabalayte Kristina Victorovna — Assistant Professor of Hospital Surgery Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vabalayte@bk.ru.



© С.А. Виндорф

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

Резюме. Изучение путей выявления «группы риска» и предотвращения формирования аддиктивного поведения у подростков посредством психопрофилактических и психокоррекционных мероприятий в связи с ростом числа несовершеннолетних с аддиктивным поведением. Психологическую работу с группой риска можно разделить на несколько этапов: диагностический, психопрофилактический, психокоррекционный, завершающий.

Ключевые слова: подростки группы риска; аддиктивное поведение; экспресс-диагностика; психопрофилактика; психокоррекция; наркозависимость.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С ПОДРОСТКАМИ ГРУППЫ РИСКА ПО ВОЗНИКНОВЕНИЮ НАРКОЗАВИСИМОСТИ

В последние годы отмечается рост наркологических заболеваний среди несовершеннолетних, продолжается омоложение наркопотребителей, часто наблюдается уменьшение (до 14 лет) возраста первой пробы [2, 4, 8, 10]. Актуальной является проблема изучения путей выявления «группы риска» и предотвращения формирования аддиктивного поведения у подростков посредством психопрофилактических и психокоррекционных мероприятий.

По мнению большинства авторов, одной из важнейших задач, которая должна быть решена в подростковом возрасте, является достижение автономии и независимости от родителей [1, 5, 9, 11, 12].

Ведущие отечественные и зарубежные специалисты сходятся во мнении, что реакция эмансипации является необходимым условием для достижения автономии и самостоятельности в подростковом возрасте [6, 7, 9, 13].

Многими исследователями реакция эмансипации считается одним из провоцирующих факторов отклоняющегося, аддиктивного поведения [3, 7, 8, 12].

Психологическую работу с группой риска можно разделить на несколько этапов.

На первом происходит выявление подростков группы риска по возникновению отклоняющегося поведения, в том числе и подростков, склонных к наркотизации.

Нами разработана самостоятельная психодиагностическая методика, позволяющая оценить выраженность и структуру подростковой реакции эмансипации — опросник «Выраженность реакции эмансипации у подростков» (ОВРЭП); содержит 38 утверждений, которые объединены в общий показатель выраженности реакции эмансипации и четыре шкалы, которые описывают одну из подструктур подростковой реакции эмансипации:

1. Конфронтация с родителями.
2. Протестная реакция на вторжение в личное пространство.
3. Реакция протеста против законов, правил и социальных норм.
4. Девиантное поведение как осложнение пубертатного кризиса.

Общий показатель выраженности реакции эмансипации является индикатором интенсивности протекания эмансипаторного процесса у подростка.

Технический результат, на достижение которого направлена методика ОВРЭП, состоит в повышении точности оценки подростковой реакции эмансипации за счет выявления структурных характеристик, и как следствие повышается точность оценки протекания подросткового кризиса.

УДК: 159.9.072:615.015.6-053.7

Методика может быть использована при исследовании особенности протекания пубертатного кризиса у подростков, для выявления характерных способов сепарации от родителей и становления собственной идентичности.

Опыт применения опросника ОВРЭП показал, что он эффективен для экспресс-диагностики группы риска по отклоняющемуся поведению в подростковом возрасте.

Эффективность метода определяется возможностью быстрой и разносторонней диагностики выраженности и структуры подростковой реакции эмансипации, выявления отклонений в протекании эмансипаторного процесса и оценки эффективности психопрофилактических и психокоррекционных мероприятий. Обследование, как правило, занимает не более 5–10 минут.

Эффективность методики подтверждается результатами ее применения при обследовании различных подростковых групп, в том числе страдающих поведенческими девиациями.

Была исследована клиническая группа из 90 подростков с аддиктивной патологией в возрасте 14–18 лет (средний возраст — 16,31 года, 33 женского и 57 мужского пола). В качестве нормативной группы использовалась выборка, состоящая из 400 социально адаптированных подростков в возрасте 14–18 лет (средний возраст — 15,94 года, 187 женского и 213 мужского пола), а также специально выделенная группа социально адаптированных подростков (98 человек, средний возраст 16,24 года, 39 женского и 59 мужского пола), имеющих опыт единичных проб наркотических веществ без признаков зависимости.

Результаты сравнительного изучения двух групп — наркозависимых и имеющих опыт употребления ПАВ подростков представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что статистически значимые различия между клинической группой и группой подростков, имеющих единичный опыт употребления наркотических веществ, наблюдаются по всем параметрам эмансипаторного профиля. Выраженность и показатели структуры реакции эмансипации выше в группе подростков, злоупотребляющих ПАВ.

То есть при психических и поведенческих нарушениях вследствие употребления ПАВ у подростков наблюдается чрезмерно выраженное протекание реакции эмансипации и изменение структуры эмансипаторного профиля. Вместе с тем наблюдаются и изменения в эмансипаторном профиле подростков, имеющих опыт употребления ПАВ.

При сравнении группы подростков, никогда не пробовавших наркотические вещества, и группы подростков с единичным опытом употребления наркотиков, статистически значимые различия ($p < 0,05$) получены по всем параметрам, за исключением шкалы «Протестная реакция на вторжение в личное пространство».

Необходимо отметить, что в структуре реакции эмансипации наркотизирующихся подростков и подростков, имеющих в анамнезе пробы наркотиков, показатели по шкале «Протестная реакция на вторжение в личное пространство» имеют наименьшие значения, тогда как у подростков без проб ПАВ наиболее выражен данный параметр.

Рисунок 1 демонстрирует эмансипаторные профили трех групп подростков: никогда не пробовавших наркотические вещества, имеющих единичный опыт ПАВ, наркотизирующихся.

Следовательно, у подростков с опытом употребления наркотических веществ происходит усиление выраженности реакции эмансипации за счет снижения интенсивности процесса по отстаиванию собственных границ и усиления протеста про-

Таблица 1

Распределение показателей опросника «Выраженность реакции эмансипации у подростков» в клинической группе и группе подростков с опытом употребления наркотических веществ (в Т-баллах)

Шкалы	Группы	Подростки с единичным опытом употребления ПАВ n=98	Подростки с наркотизацией n=90	Уровень значимости p
		M±m	M±m	
∑ОВРЭП		54,43±1,12	69,37±0,86	<0,0001
Конфронтация с родителями		51,62±1,18	65,80±1,07	<0,0001
Протестная реакция на вторжение в личное пространство		49,76±1,19	55,63±0,98	<0,001
Реакция протеста против законов, правил и социальных норм		52,12±1,05	59,22±0,96	<0,0001
Девиантное поведение как осложнение пубертатного кризиса		58,33±0,86	72,84±0,84	<0,0001

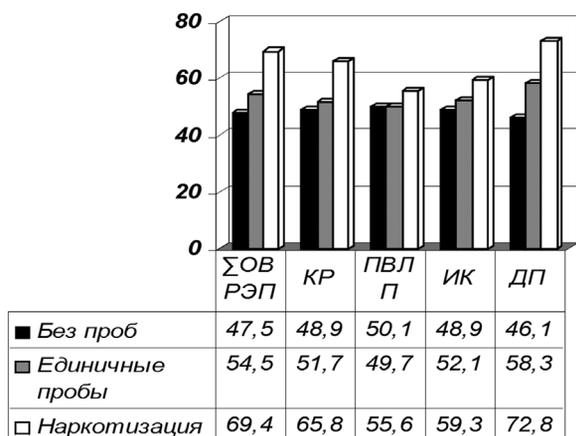


Рис. 1. Распределение показателей опросника «Выраженность реакции эмансипации у подростков» в группе подростков без опыта употребления ПАВ, с однократной пробой ПАВ, наркотицирующихся

тив социальных норм, законов, увеличения числа девиаций поведения. Обретение независимости не сопровождается усилением личностных границ, а выражается в «идеологической конфронтации» и отклоняющемся поведении.

По мере перехода от употребления ПАВ к зависимости от них происходит искажение эмансипаторного профиля за счет усиления инфантильных составляющих эмансипаторного процесса, который замедляется, что создает повышенную выраженность реакции эмансипации.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности опросника в качестве методики, применяемой для экспресс-диагностики подросткового контингента с целью выявления группы риска по возникновению поведенческих девиаций, в том числе и наркотизации.

На следующем этапе проводится непосредственная работа с выявленными подростками группы риска по возникновению аддиктивного поведения.

В связи с этим в качестве общих задач работы психокоррекционной и психопрофилактической с подростками группы риска по наркозависимости следует рассматривать:

- формирование конструктивных форм эмансипаторного процесса;
- гармонизацию характера семейных отношений.

При работе по формированию конструктивных форм эмансипаторного процесса в качестве непосредственных мишеней могут выступать: патологические спирали развития», низкая осмысленность жизни, неспособность строить временную и жизненную перспективу, низкий уровень целеполагания, несформированность собственной системы ценностей и жизненных ориентиров, чрезмерная подозрительность и агрессивность, несформиро-

ванность соответствующих возрасту личностных границ.

При работе по гармонизации семейных отношений мишенями должны являться: созависимый характер отношений в диаде подросток–родитель, дефицит способности к прямым, открытым контактам внутри семьи, высокий уровень агрессии и конфликтности, слабая автономия каждого из членов семьи, неадекватный уровень контроля, размытость семейных ролей, дисгармоничное отношение, как матери, так и отца к своему наркозависимому подростку.

Психокоррекционная работа в своей основе должна проводиться системно, то есть включать совокупность педагогических, социотерапевтических и клинко-психокоррекционных мероприятий.

Психопрофилактические мероприятия с группой риска должны заключаться в своевременном выявлении нарушений эмансипаторного процесса и работе по формированию конструктивных форм реакции эмансипации.

Завершающий этап включает повторную диагностику с целью оценки достигнутых изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин В.А. Психология детей и подростков.– СПб.: Изд. Михайлова В.А., 1998. – 379 с.
2. Восторкутов Н.В., Василевский В.Г. Патологическое агрессивное поведение у детей и подростков: комплексная оценка на этапах возрастного психологического развития // Рос. психиатр. журн. – 2000. – № 2. – С. 12–19.
3. Гульдман В.В., Корсун А.М. Поиск впечатлений как фактор приобщения подростков к наркотикам // Вопросы наркологии. – 1990. – № 2 – С. 40–44.
4. Егоров В.В., Седых С.Н. Патохарактерологическое исследование подростков, больных наркоманией // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения психических заболеваний. – Полтава, 1988. – С. 19–21.
5. Кернберг О. Тяжелые личностные расстройства: стратегии психотерапии. – М.: Класс, 2000. – 446 с.
6. Кон И.С. Психология ранней юности. – М.: Просвещение, 1989. – 255 с.
7. Личко А.Е. Подростковая наркология. – М.: Медицина, 1991. – 302 с.
8. Менделевич В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 328 с.
9. Психология подростка / под ред. А.А. Реана. – СПб.: Прайм-ЕВРО-ЗНАК, 2003. – 480 с.
10. Brook J.S., Whiteman M., Finch S., Cohen P. Longitudinally foretelling drug use in the late twenties:

- Adolescent personality and social- environmental antecedents // *J. Genet. Psychol.* – 2000. – Vol. 161. – N 1. – P. 37–51.
11. *Moon D.G., Jackson K.M., Fecht M.L.* Family risk: find resiliency factors, substance use, and the drug substance process in adolescence // *J. Drug Educat.* – 2000. – Vol. 30, N 4. – P. 373–398.
12. *Silberg J., Rutter M.* Genetic and environmental risk factors in adolescent substance use / J. Silberg // *J. of Child Psychology.* – 2003. – V. 44, N 5. – P. 664–676.
13. *Vacalahi H.F.* Adolescent substance use and family based risk and protective factors: A literature review/H.F. Vacalahi // *J. Drug Educat.* – 2001. – Vol. 31, N 1. – P. 29–44.

FEATURES OF PSYCHOLOGICAL WORK WITH TEENAGERS OF GROUP OF RISK ON DRUG ADDICTION EMERGENCED

Vindorf S.A.

◆ **Resume.** Studying of ways of identification of “group of risk” and prevention of formation of addictive behavior at teenagers by means of psychopreventive and psychocorrectional actions in connection with growth of number of minors with addictive behavior. Psychological work with group of risk can be divided into some stages: diagnostic, psychopreventive, psychocorrectional, finishing.

◆ **Keywords:** teenagers of group of risk; addictive behavior; express diagnostics; psychoprevention; psychocorrection; drug abuse.

◆ Информация об авторе

Виндорф Светлана Алексеевна – канд. психол. наук, старший преподаватель кафедры психотерапии и психосоматики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kulisveta@mail.ru.

Vindorf Svetlana Alekseevna – PhD, Senior teacher, Department of Psychosomatics and Psychotherapy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kulisveta@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 Редакцию 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 возмож-

ность 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 адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайтах: <http://nauka.gpma.ru> и <http://pediatr.gpma.ru>.

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).

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 переданные 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 режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) 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;

- 3) 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;

- 4) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 5) 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;

- 6) 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;

- 7) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

- 8) 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

Текст статьи готовится на любом IBM-совместимом компьютере в программе MS Word, записывается на CD, DVD, дискету или другой электронный носитель, распечатывается в двух экземплярах и предоставляется в редакцию. Текст должен быть напечатан 14 кеглем через полтора интервала, без переносов, поля не менее 25 мм, содержать ссылки на все приложенные рисунки и таблицы. Рекомендуемые разделы: введение, изложение основного материала (методика, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение (выводы), литература, ключевые слова (рус.), title, name, summary и key words (англ.). В конце статьи необходимо указать полные сведения об авторах на русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, степень, должность, место работы, почтовый адрес места работы и e-mail каждого автора).

Таблицы должны быть напечатаны на отдельной странице каждая, иметь номер и название. Все графы должны иметь заголовки и быть заполнены. Сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с ГОСТ-1-5-68. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в электронных точечных форматах tif (300–600 dpi, не менее 9 см шириной), bmp или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr), Adobe Acrobat (pdf). **Если Вы вставили рисунок в MS Word, не забудьте приложить исходный файл.**

Суммарный объем. Оригинальная статья — до 15 страниц (требования к тексту: см. текст статьи), обзор — до 25 страниц, краткое сообщение — до 5 страниц.

Статья должна иметь (на русском и английском языках):

1. **Заглавие**, точно отражающее содержание статьи.
2. **Фамилии, имена и отчества авторов.**
3. **Должность, звание, ученая степень каждого автора.**
4. **Полное название учреждений с почтовыми адресами и e-mail всех авторов.**

5. **Резюме** (половина стандартной страницы, **на русском и английском языках**). Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем. Статьям в разделе «Случай из практики» не требуется резюме, просьба указывать ключевые слова.

6. **Ключевые слова (на русском и английском языках):** от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся).

Список литературы составляется только по работам, цитированным в тексте. Все работы, упомянутые в тексте, должны быть включены в список.

Список должен быть выстроен в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

Номера цитат и ссылок в тексте статьи должны быть указаны в квадратных скобках. Они должны соответствовать номерам в пристатейном списке литературы.

Сокращения названий иностранных журналов должны соответствовать сокращениям, принятым в Index Medicus. Если у статьи до 4 авторов, то они указываются все. Если авторов более четырех, то указывают первых трех, а далее следует «и др.». При указании нескольких статей одного автора их необходимо выстраивать в алфавитном порядке соавторов или названий.

Ссылки на патенты, полезные модели и тому подобное в список литературы не включаются, их оформляют в виде сносок в конце страницы текста.

Сокращения: для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Ответственность за точность сведений в списке литературы несет автор.

Примеры библиографических описаний:

а) книга: *Федоров С. Н.* Имплантация искусственного хрусталика. — М.: Медицина, 1997. — 207 с.

б) автореферат диссертации: *Курьшева Н. И.* Особенности развития катаракты у больных первичной открыто-

угольной глаукомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 20 с.

в) методические рекомендации: *Абдулкадырова М. Ж., Ефимова М. Н., Якубова Л. В.* Глаукома с низким давлением: диагностика, клиника, лечение: Метод. рекомендации // МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 1996. — 14 с.

г) статья из сборника: *Каланходжаев Б. А.* Малые тоннельные разрезы в хирургии катаракты // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 2-я: Материалы. — Екатеринбург, 2001. — С. 25–26.

д) статья из журнала: *Большунов А. В., Ильина Т. С., Ермаков Н. В.* и др. Лазертерапия хронической буллезной кератопатии // Вестн. офтальмологии. — 1987. — № 6. — С. 38–40.

е) статья из иностранного журнала: *Epstein R. J., Fernandes A., Gammon J. A.* The correction of aphakia in infants with hydrogel extendedwear contact lenses // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95, N 8. — P. 1102–1106.

ж) тезисы в зарубежных сборниках: *Egorova E. V.* Surgical technology for prevention of posterior capsule opacification // Congress of the ESCRS, 19-th: Abstracts. — Amsterdam, 2001. — P. 226.

з) интернет-документы: *Медведев Б. Н., Прокунец А. Т.* Применение этилендиаминтетрауксусной кислоты в лечении лентовидной кератопатии. — 2008. — URL: http://www.ofthalmika.com/stat_lentovid.html (дата обращения: 17.09.08).

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

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.
Тел.: (812) 784-97-51(50), факс: (812) 784-97-51(50);
e-mail: nl@n-l.ru, scrcenter@mail.ru.

КВИТАНЦИЯ СБЕРБАНКА ДЛЯ ОПЛАТЫ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ «ПЕДИАТР»

Извещение	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»	
	Северо-Западный банк ОАО «Сбербанк России»	
	г. Санкт-Петербург	
	Р/с 40702810855240160863	
	К/с 30101810500000000653	
	БИК 044030653 КПП 780601001	
	Плательщик	
	Адрес с индексом и телефоном	
	Назначение платежа	Сумма
	Кассир	Ф.И.О.
Подпись плательщика		
Квитанция	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»	
	Северо-Западный банк ОАО «Сбербанк России»	
	г. Санкт-Петербург	
	Р/с 40702810855240160863	
	К/с 30101810500000000653	
	БИК 044030653 КПП 780601001	
	Плательщик	
	Адрес с индексом и телефоном	
	Назначение платежа	Сумма
	Кассир	Ф.И.О.
Подпись плательщика		

ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ КВИТАНЦИИ

1. В графе **Адрес с индексом и телефоном** указываются *Почтовый индекс, адрес по которому Вы хотите получить издания и контактный телефон.*
2. В графе **Ф.И.О.** указываются *Ваша фамилия, имя и отчество.*
3. В графе **Подпись плательщика** — *Ваша подпись.*
4. В графе **Назначение платежа** дописать период подписки
5. В графе **Сумма** указать стоимость подписки (стоимость полугодовой подписки, 2 номера — 350 рублей)

После оплаты, пожалуйста, сообщите о ней в редакцию.

ЕСЛИ У ВАС ВОЗНИКЛИ КАКИЕ-ЛИБО ВОПРОСЫ, МЫ БУДЕМ РАДЫ ОТВЕТИТЬ НА НИХ

**по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;
по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»**

*РЕД. М. Р. СПЕЙЧЕР,
С. Е. АНТОНАРАКИС, А. Г. МОТУЛСКИ*



**ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА
ПО ФОГЕЛЮ И МОТУЛСКИ.
ПРОБЛЕМЫ И ПОДХОДЫ**

*НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ПЕРЕВОДА
ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАМН, ПРОФЕССОР
В. С. БАРАНОВ*

СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. 1056 с.

Твердый переплет, полноцветная печать,
343 рисунка, 76 таблиц, мелованная бумага.

ISBN 978-5-94869-167-1

Книга является переводом последнего (4-го) одноименного всемирно известного руководства Ф. Фогеля и А. Мотулски. Только второе и пока единственное издание этого фундаментального труда издавалось на русском языке еще в 1989 г. С тех пор в генетике человека произошли поистине революционные события, связанные с расшифровкой генома человека, идентификацией и картированием его генов, появлением новых методов, новых научных и прикладных направлений. В отличие от предыдущих изданий книга подготовлена большим коллективом (80 человек) — специалистов мирового уровня по соответствующим разделам генетики.

Книга знакомит с современным состоянием и последними достижениями мировой науки по всем основным направлениям генетики человека, представляет несомненный интерес для генетиков, биологов, врачей, преподавателей, студентов университетов, медицинских вузов и педагогических институтов, для всех, интересующихся научными, медицинскими, философскими и социальными проблемами генетики человека в XXI веке — веке Геномики.

Розничная цена в издательстве 4700 р.

Полный список изданий можно запросить в издательстве.

ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПРОСИМ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л»

по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;

по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»