

2012

ТОМ III

Выпуск 3

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 образова-
тельное учреждение высшего
профессионального образования
«Санкт-Петербургская государствен-
ная педиатрическая медицинская
академия» Министерства
здравоохранения и социального
развития Российской Федерации,
ООО «Издательство Н-Л»

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

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

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

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

<http://www.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: Автовская ул., 17, 1-й этаж,

Санкт-Петербург, 198152;

тел./факс: (812) 784-97-51;

e-mail: nl@n-l.ru

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 13

Отпечатано с готовых диапозитивов

ООО «Издательство Н-Л»

в ООО «Светлица». Тираж 1000 экз.

Полное или частичное воспроизведе-
ние 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. И. Гордеев

Юридические проблемы в медицине критических состояний 3

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С. А. Евсеева, Т. Е. Бурцева, Г. Г. Дранаева, С. Н. Ганичев

Медицинское обслуживание детской популяции республики
Саха (Якутия): оценка удовлетворенности сельского населения 10

А. Н. Кожевников

Нарушения системы апоптоза у детей с ювенильным идиопатическим
артритом 13

Н. М. Летенкова

Проблемы диагностики миокардитов у детей 21

Ф. В. Рохлина, Г. А. Новик

Метотрекат как препарат выбора для лечения ювенильного
идиопатического артрита 27

М. С. Саввина, Т. Е. Бурцева, Г. Г. Дранаева, В. П. Шадрин,

Т. Е. Уварова, И. В. Солодкова, С. Л. Аврусин, Е. В. Синельникова,

В. Г. Часнык

О динамике массы и длины тела в раннем возрасте у детей различных
этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутии) 32

М. М. Смирнова, Н. Д. Савенкова, Л. В. Тыртова, О. П. Гурина

Частота аутоиммунного тиреоидита у детей с различными вариантами
гломерулонефрита 37

А. А. Степанова, Н. Д. Савенкова, Г. А. Новик, О. П. Гурина

Взаимосвязь проявлений поражения почек и концентрации белка-
предшественника амилоида SAA в сыворотке крови у пациентов
с ювенильным ревматоидным артритом 42

Н. Г. Калинин, А. С. Воробьев, Н. М. Летенкова

Гипербарическая оксигенация в реабилитации перинатальных
осложнений 48

Е. В. Федорова, А. С. Егоров, Т. Атмосова, С. Л. Аврусин,

А. Сантимов, С. Нехай, А. Гром, В. Г. Часнык

Мутация CCR5delta32 как фактор, определяющий системность и тяжесть
течения ювенильного идиопатического артрита 51

<i>И. А. Чикова, В. В. Авраменко, О. Л. Красногорская, О. В. Калашникова, Р. А. Насыров, В. Г. Часнык</i>	
Гонит в структуре ювенильного идиопатического артрита: описание сустава в терминах артроскопии как способ дифференциальной диагностики	57
<i>Н. В. Ширинбекова</i>	
Генетические аспекты тромбофилий у детей с пурпурой Шенлейна-Геноха	64
<i>Н. А. Суханова</i>	
Латентная инфекция верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой — данные иммуногистохимического исследования	67
<i>Е. А. Исупова</i>	
C825T полиморфизм гена <i>GNB3</i> у детей с бронхиальной астмой	71

◆ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Я. В. Панютин, С. И. Петрова, А. Н. Ялфимов, Ю. В. Пешехонова</i>	
Аспирационный хронический бронхит	75

◆ ОБЗОРЫ

<i>О. В. Барашева, Е. В. Плотникова, Н. П. Шабалов</i>	
Синдром гиперандрогении и его особенности в подростковом возрасте.....	79

◆ ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<i>Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов</i>	
Столетие открытия важнейшей социальной эндокринопатии современности и ее педиатрические аспекты.....	89

<i>А. З. Лихтшангоф</i>	
Роль обществ врачей-гомеопатов и последователей гомеопатии в развитии гомеопатической медицины в дореволюционной России.....	97

◆ ЛЕКЦИЯ

<i>М. К. Бехтерева, О. И. Ныrkова, А. Н. Сиземов</i>	
Кампилобактериоз	102

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов	110
---------------------------	-----

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 РАМН	д. м. н., профессор А. А. Баранов
чл.-корр. РАМН,	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. Сулова
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. И. Гордеев

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Рассмотрены состояния жизнедеятельности человека. Оценена роль врачебных ошибок в формировании ятрогенной патологии. На конкретных примерах подчеркивается значимость этических и юридических аспектов в медицине критических состояний, что становится актуальным для анестезиологов-реаниматологов.

Ключевые слова: медицина критических состояний; ятрогенная патология; этические и юридические аспекты.

ЮРИДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В МЕДИЦИНЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В жизнедеятельности человека различают три состояния.

Первое состояние — **ЗДОРОВЬЕ**, когда все функции организма уравновешены с внешней средой, и постоянство внутренней среды (гомеостаз) поддерживается нормальной ауторегуляцией, чутко реагирующей на изменение потребностей организма или внешних условий.

Второе состояние — **БОЛЕЗНЬ**. Болезнь возникает в ответ на агрессию, нарушающую гомеостаз, и имеет фазное течение:

I. Фаза адренергии и катаболизма.

II. Фаза равновесия.

III. Фаза анаболизма белка.

IV. Фаза анаболизма жира.

На последней фазе завершается реконвалесценция (выздоровление).

Третье состояние — **КРИТИЧЕСКОЕ**. Это крайняя степень любой, в том числе ятрогенной, патологии, когда патогенез, имевший место при болезни, сменяется танатогенезом, при котором требуется искусственное замещение или поддержание жизненно важных функций.

В медицине критических состояний (МКС) есть особенности, которые повышают юридическую и этическую ответственность врача [3, 7]. К ним относятся:

- экстремальность ситуации;
- дефицит психологического контакта с больным по причине раннего или младшего возраста, а также из-за нарушения сознания;
- наличие у больных ПОН;
- техницизм МКС, что способствует механоятрогении;
- инвазивность методов диагностики и лечения, а также преобладание фармакотерапии высокотоксичными препаратами, что способствует фармакоятрогении;
- многопричинность патологии, вынуждающая анестезиолога-реаниматолога (врача особой ответственности в МКС) привлекать к диагностике и лечению других специалистов; однако каждый из этих специалистов является потенциальным свидетелем в судебных разбирательствах и далеко не всегда — в пользу анестезиолога-реаниматолога.

В США, по данным Национального института здоровья, из-за врачебных ошибок ежегодно умирает 100 тысяч американцев, что превышает потери в результате ДТП, убийств, самоубийств и несчастных случаев на производстве. В России официальную статистику врачебных ошибок, которые приводят к гибели пациентов, никто не ведет, однако, по данным ОО «Лига защиты пациентов», ежегодно от врачебных ошибок умирает 50 тысяч человек. По неофициальным данным СМИ, «халтура и просчеты медиков убивают больше россиян, чем ДТП, а сами медики признают, что каждый третий диагноз — ошибочный» [2]. Показатель врачебных ошибок в Российском здравоохранении — 25 %, что значительно выше нормы ВОЗ — 9 % [1]. По информации СМИ, риск умереть от врачебной ошибки в 33 000 раз превышает возможность гибели в авиакатастрофе.

УДК: 614.251

На нижеприведенной схеме отражена структура врачебных ошибок с делением их на невиновные и виновные (рис. 1). Последние влекут за собой судебные разбирательства.

С конца 80-х годов прошлого столетия до начала XXI века интенсивно нарастает число исков против медицинских работников [5, 6].

Причины увеличения числа исков и экспертиз по врачебным делам:

1. Рост «врачебных» экспертиз можно связать с появившейся у населения реальной возможностью взыскать с ЛПУ немалые суммы в возмещение морального и материального ущерба. Эту возможность современное законодательство предоставляет пациенту или его родственникам в рамках уголовного и гражданского процессов.
2. Возрастание правовой грамотности населения.
3. Деятельность страховых компаний, стремящихся переложить выплату компенсаций на ЛПУ или отдельного врача.
4. Активизация деятельности адвокатов.
5. Появление института независимых экспертов.

По данным, приведенным в диссертационных исследованиях О. А. Быховской [1] и В. П. Шадрина [7], структура дефектов, квалифицированных как

правонарушения со стороны врачей-специалистов, выглядит следующим образом:

- дефекты в работе врачей анестезиологов-реаниматологов отмечены в 95,0 % случаев, из которых в 70 % они способствовали, а в 25 % привели к развитию летального исхода;
- дефекты в медицинском обслуживании у врачей скорой помощи повлияли на исход в 72,7 % случаев, причем в 9,1 % они привели к ухудшению здоровья, а в 63,6 % способствовали смерти;
- дефекты медицинской помощи у акушеров-гинекологов отмечены в 62,3 % случаев, в числе которых в 40,0 % случаев они способствовали, а в 22,3 % привели к летальному исходу;
- дефекты в работе хирургов (65,5 %) и терапевтов (58,8 %) привели к смерти в среднем в 55,9 % случаев.

Таким образом, самым юридически уязвимым контингентом врачей являются анестезиологи-реаниматологи — специалисты самого высокого медико-юридического риска, что логично, т. к. в отделение патологической анатомии или судебно-медицинской экспертизы больной, как правило, попадает из отделения реанимации.

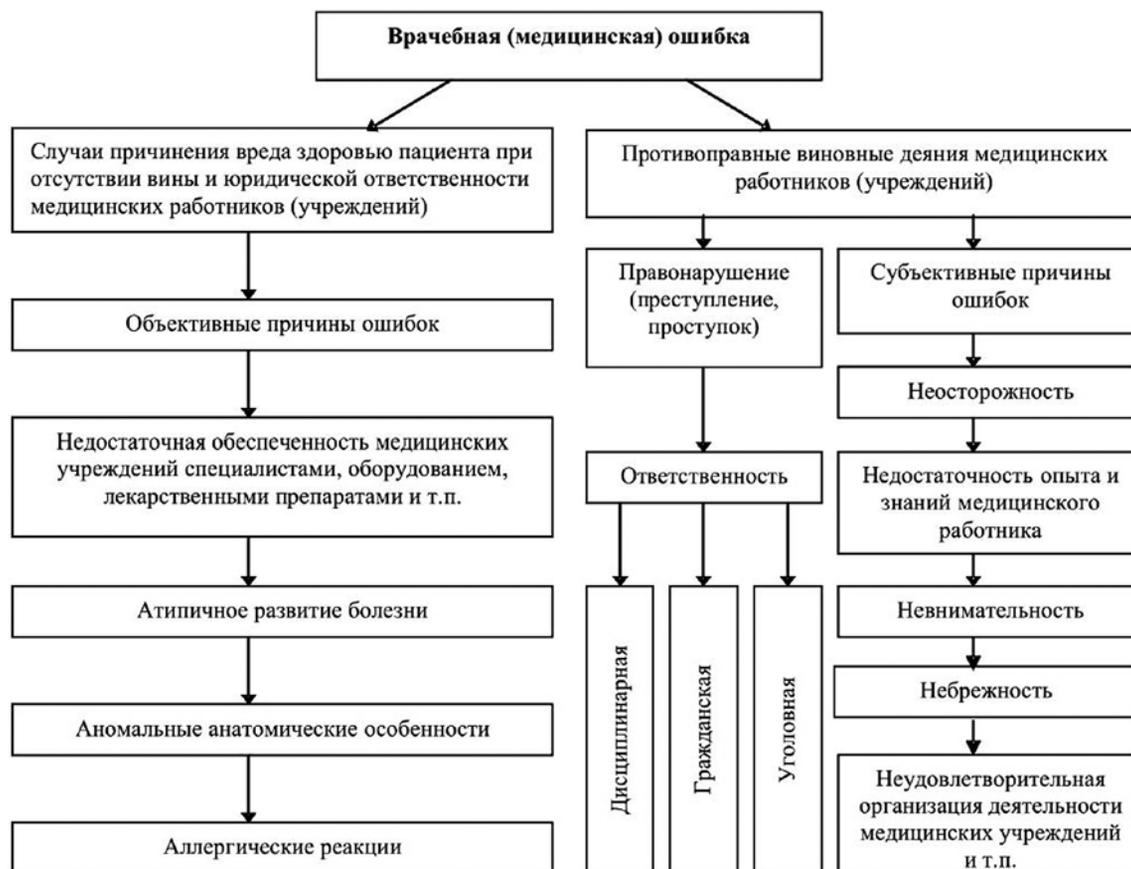


Рис. 1. Структура врачебных ошибок.

Перед тем как обсудить некоторые примеры из педиатрической медико-юридической практики МКС имеет смысл привести краткую юридическую справку в историческом аспекте и начать надо с судопроизводства.

СУДОПРОИЗВОДСТВО — это установленный законом порядок возбуждения, расследования, судебного рассмотрения и разрешения уголовных дел; подготовки судебного рассмотрения и разрешения гражданских дел. Как все области знания и практики оно имеет свою историю и свои проблемы.

Джонатан Свифт в своем бессмертном и вечно актуальном произведении «Путешествие Гулливера» очень четко обрисовал особенности судопроизводства Англии XVII века: «... Я (Гулливер) сказал, что у нас есть целая корпорация людей, смолоду обученных искусству доказывать при помощи пространств речей, что белое черно, а черное бело, соответственно деньгам, которые им за это платят. Эта корпорация держит в рабстве весь народ. ... Судьями у нас называются лица, на которых возложена обязанность решать всякого рода имущественные тяжбы, а также уголовные дела... Выступая всю жизнь против истины и справедливости, судьи эти с роковой необходимостью потворствуют обману, клятвopеступлению и насилию... Особым мастерством признается умение обвинить невиновного и оправдать виноватого... Судопроизводство над лицами, обвиняемыми в государственных преступлениях, отличается тем, что судья первым делом осведомляется о настроении власть имущих, после чего без труда приговаривает обвиняемого к повешению или оправдывает, строго соблюдая при этом букву закона...»[4].

Д. А. Медведев в самом начале своего президентства заявил о борьбе с коррупцией в правоохранительных органах. Ему потребовался правовой механизм, регулирующий отношения народа с властью и государством. Он понял, что у него такого механизма нет. Унаследованная им правоохранительная система давно вышла из-под контроля государства и живет своей собственной жизнью — коррупционной, клановой, карьеристской и прочей противозаконной... Сама себя эта система исправить уже не сможет; необходимо воздействие снаружи... (из материалов СМИ, XXI век) [2].

Однако и в нашем врачебном деле не всегда действия согласуются с классическим изречением Авла Корнелия Цельса: «*Officium medici sunt, ut cito, ut tuto, ut juscunde curet*» — «Долг врача лечить быстро, безопасно и приятно». Примером медико-юридических проблем могут послужить два следующих клинических примера:

I. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1:

Мальчик 4 лет, поступил в ЛПУ 24.09.07. в 8.00., умер 24.09.07. в 22.40.

Диагноз клинический заключительный:

Основной: «Хронический тонзиллит. Хронический аденоидит. Тонзилэктомия. Аденомотомия».

Осложнения: «Послеоперационное рецидивирующее кровотечение. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Пневмомедиастинум. Пневмоторакс. Острая сердечная недостаточность».

Сопутствующий: «Тимомегалия».

Оперативные вмешательства:

1. «Тонзилэктомия, аденомотомия»: 24.09.07. 10.55–11.10.
2. «Ревизия раны, тампонада + катетеризация периферической вены»: 24.09.07. 15.50–16.25.
3. «Ревизия послеоперационной раны, тампонада + катетеризация правой подключичной вены»: 24.09.07. 19.10–19.45.
4. «Пункция плевральной полости справа + дренирование по Бюлау»: 24.09.07. в 21.00.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: «Лимфоаденопатия: хронический тонзиллит, аденоидит (клинически); гиперплазия лимфатических узлов переднебоковых поверхностей шеи, брыжейки тонкой кишки, бифуркационных лимфатических узлов; гиперплазия селезенки, тимомегалия».

Осложнения основного заболевания: «Рецидивирующее кровотечение из области операционного поля. Пневмомедиастинум, двусторонний пневмоторакс. Острая сердечно-сосудистая недостаточность: жидкая кровь в полостях сердца, сосудах, полнокровие печени, головного мозга».

Сопутствующие заболевания: «Фиброэластоз эндокарда левого предсердия. Узелковое утолщение задней створки митрального клапана по свободному краю. Асцит (300 мл). Гиперплазия костного мозга».

Заключение судебно-медицинской комиссионной экспертизы:

- «Причиной смерти явилась остановка кровообращения в результате шока: гиповолемического геморрагического и кардиогенного рестриктивно-обструктивного, обусловленного напряженным пневмотораксом и пневмомедиастинумом...».
- «Кроме клинической картины, данных лабораторных исследований о шоке свидетельствуют и результаты патологоанатомического исследования: светло-фиолетовые трупные пятна, неравномерное кровенаполнение внутренних органов, парез сосудов микроциркуляторного русла, сладжи и тромбы в капиллярах, шунтирование кровотока в почках».

Ответы на вопросы, поставленные перед экспертами:

1. «Какова причина смерти?»

Ответ: «Прогрессирующий геморрагический гиповолемический шок в результате неостановлен-

ного кровотечения из операционной раны, осложненный ятрогенным рестриктивно-обструктивным кардиогенным шоком, который явился непосредственной причиной смерти».

Как следует из карты (табл. 1), диагноз геморрагического шока хирургического происхождения не должен был вызывать сомнений при маловероятном коагулопатическом генезе кровотечения.

2. «Имелись ли упущения в действиях медицинского персонала и в чем это выразалось?»

Ответ: «Упущения были и в диагностике, и в лечении:

2.1. Не поставлен диагноз геморрагического гиповолемического шока, который является сублетальным осложнением кровопотери и что неравнозначно диагнозу «Постгеморрагическая анемия тяжелой степени», которая относительно легко купируется.

2.2. Не поставлен диагноз рестриктивно-обструктивного кардиогенного шока на почве ятрогенных пневмоторакса и пневмомедиастинума, перешедших в напряженные в результате ИВЛ без дренирования.

2.3. Если бы диагноз геморрагического гиповолемического шока был поставлен вообще, а, тем более, своевременно, это было бы показанием к безотлагательной катетеризации центральной вены с адекватной инфузионно-трансфузионной терапией под контролем ЦВД, а также стимулом к более решительным действиям хирурга.

2.4. Если бы диагноз ятрогенных пневмоторакса и пневмомедиастинума, а также последовавшего за ними, как причинными факторами, рестриктивно-обструктивного кардиогенного шока был установлен вообще, и, тем более, своевременно, это было бы показанием к немедленному дренированию до начала ИВЛ».

3. «Каковы причины неправильных действий медицинского персонала и имели ли врачи возможность предвидеть и предотвратить опасность?»

Ответ: «Причиной неправильных действий, с одной стороны, и бездействия, с другой, была неосторожность (преступное легкомыслие) на грани с профессиональной безграмотностью (косвенный умысел), что нельзя объяснить неопытностью двух врачей анестезиологов-реаниматологов и ЛОР-хирурга, каждый из которых имеет высшую квалификационную категорию. При этом у врачей была возможность предвидеть опасность и ее предотвратить».

4. «Все ли способы диагностики шока использованы или какие-то нет (из показанных)?»

Ответ: «В диагностике гиповолемического шока и его стадий не были использованы даже такие простейшие критерии, как шоковый индекс Альговера, индекс циркуляции (gate-pressure product), время капиллярного наполнения, почасовой диурез и процент выведения жидкости через почки, ЦВД, расчет дефицита ОЦК по Нв, и не выполнен Rg-контроль для профилактики пневмоторакса после сава-катетеризации».

5. «Все ли меры приняты к установлению диагноза (консультации, консилиум и т.д.)?»

Ответ: «Ни анестезиологи-реаниматологи, ни ЛОР-хирург не прибегли к помощи консультантов — главных специалистов города, несмотря на то, что сами справиться с возникшими осложнениями не могли в течение 5 часов».

Для того, чтобы дать правовую оценку ситуации, необходимо определить следующее:

1) Имелись ли признаки состава преступления?

2) Имелись ли условия, при которых наступает уголовная ответственность?

Из 4 признаков состава преступления имели место все 4 [8]:

1. Неправильные действия/бездействие врачей.

2. Ущерб (вред) от действий или бездействия врачей.

3. Причинно-следственная связь между действием/бездействием и ущербом/ вредом.

Таблица 1

Карта клинико-лабораторного наблюдения за ребёнком (клинический пример № 1)

Показатель	10. 00	11. 00	15. 00	17. 00	19. 00	20. 00	22. 00
	ДОП	ИОП	ПОП (кровотечение)				
ЧСС	106	120	140	176	180	150	160
АДс	95	120	90	90	80	85	60
АДд	55	65	40	40	30	40	0
ШИ	1,1	1,0	1,2	1,96	2,25	1,76	2,67
Д %	Н	?	0	0	25	10	0
ОЦК %	Н	Н	> 90	70	60	70	60
Нв	115	?	106	80	100	?	?
Тр ‰	?	87	82	121	77	?	?
ПТИ	?	?	?	75	77	?	?
Ф-ген	?	?	?	2,0	3,0	?	?
ИТК				200	300	300	300
ИТР				ПВ	КППВ + ЭТИ		ИВЛ

4. *Вина* — (неосторожность в форме «преступного легкомыслия» на грани с «косвенным умыслом» — безграмотными действиями и/или бездействием).¹
Из трех условий наступления уголовной ответственности все 3 имели место:

1. Действия врачей были неправильными, противоречащими общепринятым в медицине.
2. Врачи на основании полученного образования и занимаемой должности должны были сознавать неправильность своих действий, причиняющих вред.
3. Неправильные действия способствовали прямо и косвенно смерти ребенка.

Итог:

- Врачам инкриминирована ст.109 ч.2 УК РФ, которая применяется к преступлениям средней тяжести (ПСТ) со сроком давности 6 лет со дня совершения преступления до дня вступления в силу приговора суда.
- Со дня трагического исхода прошло около 5 лет. За указанный период прошло несколько судебных, разбирательств без серьезных штрафных санкций.

II. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2:

Девочка 8 лет, поступила в НИИ 16.04.04. в 23.53., переведена в ЛПУ 17.04.04. в 8.00., где умерла 19.04. 07. в 8.30.

Диагноз направления в НИИ: «Менингококковая инфекция, менингококцемия»

Диагноз СМП: «Менингококковая инфекция, менингококцемия»

Диагноз при поступлении в НИИ и переводе в ЛПУ: «Тромбоцитопеническая пурпура? Лимфогрануломатоз?»

Диагноз при поступлении в ЛПУ: «Менингококковая инфекция, менингококцемия»

Заключительный клиничко-анатомический диагноз в ЛПУ: «Менингококковая инфекция, менингококцемия, серозный менингит, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек-набухание и дислокация головного мозга».

Из заключения судебно-медицинской комиссии экспертизы и последующих обсуждений на уровне главных специалистов: «Убедительных оснований для диагноза “менингококцемия” нет». По мнению профессора И. М. Воронцова, ребенок погиб от системного васкулита с сублетальным течением.

Ответы на вопросы, поставленные перед экспертами:

¹ Автор использовал предыдущие редакции признаков состава преступления, т. к. они представляются логичнее и понятнее читателю — не юристу, чем нынешние: «объект и объективная сторона, субъект и субъективная сторона преступления».

1. «С каким диагнозом поступила пациентка 16.04.04. в НИИ?»

Ответ: «Менингококцемия, шок 0».

2. «Должен ли был ребенок быть осмотрен врачом-инфекционистом в приемном покое с учетом диагноза направления, а также должен ли был врач-инфекционист назначить лечебно-диагностические мероприятия и сделать письменные записи о них в истории болезни?»

Ответ: «Должен был в обязательном порядке, т. к. больной инфекционный, а потому приоритетная роль в диагностике и терапии принадлежит врачу-инфекционисту, а не анестезиологу-реаниматологу. На деле получилось обратное: инфекционист дважды смотрел ребенка, но запись не оставил, лечение не назначил, в связи с чем пациенткой занимался анестезиолог-реаниматолог — врач, в обязанности которого прежде всего входит синдромологическая интенсивная терапия, в то время как нозологическая диагностика и лечение — компетенция инфекциониста».

3. «Имеются ли в представленной истории болезни НИИ данные осмотра пациентки врачом-инфекционистом и данные о назначенном этиотропном лечении?»

Ответ: «Нет!»

4. «Врач какой специальности назначает этиотропное лечение при диагнозе “менингококковая инфекция”?»

Ответ: «Врач-инфекционист, действующий *ex consilio* с врачом-реаниматологом».

5. «Имелись ли (исходя из клинических проявлений болезни) у врача-реаниматолога НИИ основания проводить дифференциальную диагностику между менингококковой инфекцией и тромбоцитопенической пурпурой?»

Ответ: «Нозологическая диагностика не является приоритетом врача-реаниматолога. Это — компетенция врача-инфекциониста, который, судя по истории болезни, этой диагностикой не занимался, т. е. устранился от оказания помощи. Тем не менее, тромбоцитопеническая пурпура входит в перечень заболеваний, требующих дифференциальной диагностики с менингококковой инфекцией».

6. «Адекватной ли была назначенная реаниматологом инфузионная терапия?»

Ответ: «Ребенок за 9 часов получил 700 мл инфузата, что в пересчете на сутки составило 70 мл/кг веса тела, и что абсолютно адекватно. Кроме того, пациентка получила 640 мл через рот (сладкий чай), что в сумме с инфузатом составило 1340 мл, т. е. 137 мл/кг — режим детоксикационной гипергидратации... Несколько избыточной оказалась нагрузка натрием — в пределах 10 ммоль/кг веса тела в пересчете на сутки, что показано при гипоосмолярной

дегидратации, но это не имело существенного значения в плане утяжеления состояния».

7. «Имелись ли абсолютные показания к люмбальной пункции у пациентки в ЛПУ?»

Ответ: «Показания были не абсолютные, а относительные — только для диагностики менингита. Однако были и противопоказания: геморрагический синдром, нестабильная гемодинамика, возможность дебюта ОНГМ...»

8. «Как повлияла проведенная люмбальная пункция на состояние ребенка?»

Ответ: «Пункция проведена до 12.00. В 12.10. осмотрена педиатром без каких-либо особых комментариев. Однако с 15.10. реаниматологом отмечено ухудшение состояния за счет неврологической симптоматики...».

(NB! Из текста приговора суда — путаница в показаниях по временным промежуткам LP: в частности, указывалось время до 13.00., а не до 12.00.)

Комментарий к вышеупомянутой «неврологической симптоматике».

После люмбальной пункции в ЛПУ описаны признаки церебральной дислокации, которые возникли вслед за продромой в виде головокружения у ребенка, до того находившегося в полном сознании от момента поступления в НИИ до перевода в ЛПУ, а также непосредственно перед LP (к тому же, имеют место явные признаки оформления дневников медкарты ЛПУ задним числом в ближайшем постпункционном периоде). Вскоре после LP возникли признаки церебральной дислокации:

- Потеря сознания.
- Тоническое напряжение конечностей с судорогами.
- Нарушение зрачковой моторики.
- Распад функции кровообращения и дыхания.
- Зрачки от узких до средней величины.

9. «Имелись ли технические дефекты при проведении люмбальной пункции в ЛПУ и если имелись, то как они повлияли на исход?»

Ответ: «Из записи в истории болезни следует, что пункция была выполнена *lege artis*».

10. «Адекватной ли была антибактериальная терапия в ЛПУ?»

Ответ: «Назначено 2 г левомецетина в/в, что составляет около 80 мг/кг веса тела (при сепсисе рекомендуется от 80 до 100 мг/кг). Однако при менингококцемии левомецетин является альтернативным препаратом в случае непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов, карбопименов которые рассматриваются как препараты выбора... Кроме того, без достаточных оснований, несмотря на относительную тромбоцитопению (37% при норме до 70%), возможную гипокальциемию, характерную для этих состояний, а также геморрагический синдром (возможно с ДВСК) и нестабильную гемодинамику, проводятся повторные сеансы гемосорбции (4 за сутки), что к тому же приводило к элиминации левомецетина и так назначенного в минимальной для менингококцемии дозе».

Для того, чтобы дать правовую оценку ситуации, необходимо определить следующее:

1) Имелись ли признаки состава преступления?

2) Имелись ли условия, при которых наступает уголовная ответственность?

Из 4 признаков состава преступления не было ни одного, за исключением, может быть, вины в виде преступной самонадеянности (легкомыслия), когда врач-реаниматолог решал вопросы из компетенции инфекциониста.

Ни одно из трех условий наступления уголовной ответственности не имело место.

Итог.

К врачам НИИ применена ст. 109 ч. 2 УК РФ, характеризующая преступления средней тяжести (ПСТ) со сроком давности 6 лет со дня совершения преступления до дня вступления в силу приговора суда.

Врачи осуждены 14.06.06. — через 2 г. 2 мес. после инкриминированного им преступления по преступной небрежности: врач, принявший ребенка в НИИ осужден на 2 года лишения свободы с запретом заниматься медицинской деятельностью в течение 2 лет; врач, осуществившая перевод ребенка для лечения в ЛПУ, осуждена на 1 год лишения свободы с запретом заниматься медицинской деятельностью в течение 2 лет. Обоим врачам после освобождения из мест заключения предъявлен дополнительный гражданский иск в виде значительного денежного штрафа за моральный ущерб.

ПРОФИЛАКТИКА ПРАВОНАРУШЕНИЙ И КОНФЛИКТОВ — ЧТО ДЕЛАТЬ?..

- Соблюдать дисциплину, субординацию и принципы служебной этики.
- Регистрировать в медицинских документах в строгом хронологическом порядке данные осмотра с аргументацией всех назначений и действий.
- Получать информированное согласие или отказ на обследование и лечение (ст. 20 ФЗ об основах охраны здоровья граждан РФ).
- Не вмешиваться в дела коллег, имеющих собственную юридическую ответственность, и не позволять этого по отношению к себе.
- Помнить, что в криминальных случаях врач освобожден от сохранения врачебной тайны.
- Помнить, что все медицинские документы, помимо лечебной, учебной и научной, имеют юридическую функцию.

- Помнить, что ЛКК не является последней инстанцией в клинических разборах.
- Помнить, что нельзя работать на нетестированном и/или изношенном оборудовании и использовать «кустарщину».
- Исключить профессиональное невежество, которое может квалифицироваться как преступная самонадеянность или косвенный умысел.
- Исключить неосторожные действия в виде преступной небрежности или легкомыслия.
- Ликвидировать правовую безграмотность.
- Соблюдать принципы деонтологии и гомилетики.
- Строго соблюдать ФЗ об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации [5, 6].

Использованные сокращения:

- ЛР — люмбальная пункция
 АДд — артериальное давление диастолическое
 АДс — артериальное давление систолическое
 Д% — процент диуреза по отношению к объему полученной жидкости
 ДВСК — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
 ДОП — дооперационный период
 ДТП — дорожно-транспортные происшествия
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИОП — интраоперационный период
 ИТК — инфузионно-трансфузионная коррекция
 ИТР — интенсивная терапия и реанимация
 КППВ — катетеризация правой подключичной вены
 ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
 МКС — медицина критических состояний
 Нв — гемоглобин
 НИИ — научно-исследовательский институт
 ОНГМ — отек-набухание головного мозга
 ООО «Медюркон» — общество с ограниченной ответственностью «Медико-юридическое консультирование»
 ОЦК% — процент объема циркулирующей крови от нормы
 ПВ — периферическая вена
 ПОН — полиорганная недостаточность
 ПОП — послеоперационный период
 ПТИ — протромбиновый индекс
 СМИ — средства массовой информации

◆ Информация об авторе

Гордеев Владимир Ильич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии. Генеральный директор фирмы МЕДЮРКОН. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vigor50@mail.ru.

- Тр%о — количество тромбоцитов на каждую тысячу эритроцитов
 Ф-ген — фибриноген
 ФЗ — федеральный закон
 ЦВД — центральное венозное давление
 ШИ — шоковый индекс Альговера
 ЭТИ — эндотрахеальная интубация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Быховская О.А.* Судебно-медицинская оценка дефектов оказания медицинской помощи в условиях крупного города: Дисс... к.м. н. — СПб. — 2002. — 156 с.
2. Газета «Завтра». — 2008. — № 25. — С. 1–2.
3. Комментарий к уголовному кодексу Российской Федерации / под ред. В.И. Радченко, А.С. Михлина. — М.: Издательство Проспект, 2008. — 699 с.
4. *Свифт Джонатан.* Путешествия Лемюэля Гулливера в некоторые отдаленные страны света сначала хирурга, а потом капитана нескольких кораблей. — М.: ОГИЗ, 1947. — 629 с.
5. *Дерягин Г.Б., Соловьев А.Г., Сидоров П.И.* Правовая ответственность медицинских работников. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 431 с.
6. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». — М.: ЭКСМО, 2012. — 158 с.
7. *Шадрин В.П.* Этические и медико-юридические проблемы в медицине критических состояний: Дисс... к.м. н. — СПб., 2006. — 147 с.
8. *Гордеев В. И., Александрович Ю. С.* Педиатрическая анестезиология-реаниматология. — СПб Медицинское издательство. — 2004. — С. 3–49.

LEGAL PROBLEMS IN EMERGENCY MEDICINE

Gordeev V. I.

◆ **Resume.** Human vital activity states have been revealed. The role of medical errors in development of iatrogenic pathology has been assessed. Clinical examples accentuate the role of ethical and legal aspects in emergency medicine thus pinpointing their significance in anesthesiology and resuscitation.

◆ **Key words:** emergency medicine; iatrogenic pathology; ethical and legal aspects.

Gordeev Vladimir Ilich — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head, Dept. of anesthesiology and resuscitation. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vigor50@mail.ru.



© С. А. Евсева¹, Т. Е. Бурцева²,
Г. Г. Дранаева², С. Н. Ганичев¹

¹ ГБОУ ВПО СПбГПМА

Минздравсоцразвития России;

² Якутский научный центр КМП СО

РАМН Министерства здравоохранения
Республики Саха (Якутия)

Резюме. Начало XXI века ознаменовалось модернизацией системы здравоохранения страны и реализацией масштабных общероссийских проектов по охране здоровья населения, в том числе, – приоритетного национального проекта «Здоровье». Для оценки результатов уже проведенных в рамках этих проектов мероприятий проведено анонимное анкетирование родителей, проживающих в 11 сельских районах Республики Саха (Якутия): Усть-Янском, Усть-Майском, Верхоянском, Алданском, Олекминском, Сунтарском, Абыйском, Таттинском, Усть-Алданском, Намском, Мегино-Кангаласском. Всего заполнено 1028 анкет. Анализ результатов анкетирования показал, что, в среднем, около 88 % опрошенных не удовлетворены состоянием медицинской службы на местах (отдаленные от районного центра поселки – 92,8 %, расположенные недалеко от районного центра – 63,5 %). Среди основных причин неудовлетворенности: отсутствие врачей узких специальностей (93,8 %), ветхость лечебно-профилактических учреждений (88,5 %), плохое лекарственное обеспечение (72,4 %).

Ключевые слова: анкетирование; удовлетворенность населения; медицинская помощь; дети; Якутия.

УДК: 614.253+316.653+571.56

МЕДИЦИНСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ): ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что различные регионы России существенно различаются по социально-экономическим, климато-географическим, медико-демографическим параметрам, по структуре оказания медицинской помощи, развитию связи и транспорта.

Организация специфической системы жизнеобеспечения населения на Крайнем Севере определяется наличием большого количества малонаселенных поселков, находящихся на значительном расстоянии от административных и медицинских центров, а также неразвитостью и сезонной зависимостью транспортной инфраструктуры. Основные проблемы организации системы здравоохранения Республики Саха (Якутия) обусловлены, в основном, именно этими территориальными и географическими особенностями. Возникает необходимость в организации малокомплектных лечебно-профилактических учреждений для обеспечения доступности медицинской помощи, формирования особой структуры для оказания скорой медицинской, в том числе и специализированной, а также санитарно-авиационной помощи, в организации выездной формы оказания медицинской помощи, как первичной, так и специализированной, в высоком уровне госпитализации населения [1–4]. Существующая в регионах Крайнего Севера система оказания консультативных медицинских услуг предполагает транспортировку больного или документации о нем в специализированные центры, а нередко — выезд специалистов для проведения консультации на местах, что в значительном числе случаев не имеет медицинской целесообразности и очевидно экономически невыгодно. Не решена проблема компенсации транспортных расходов для проведения консультации в удаленном от поселка медицинском центре, а большинство региональных и территориальных центров не имеют возможности предоставить пациенту и сопровождающему недорогое жилье.

В ходе национальных программ модернизации здравоохранения, в частности проекта «Здоровье», были сделаны попытки решить эти и множество других не менее важных проблем. Целью настоящего исследования была оценка удовлетворенности сельского населения уровнем оказания медицинской помощи детям, установленным в результате проведения мероприятий, проведенных в рамках национальных проектов и программ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анонимное анкетирование родителей, проживающих в 11 районах Республики Саха (Якутия): Усть-Янский, Усть-Майский, Верхоянский, Алданский, Олекминский, Сунтарский, Абыйский, Таттинский, Усть-Алданский, Намский, Мегино-Кангаласский. Всего заполнено 1028 анкет, в содержательной части состоящих из 76 вопросов, формирующих 4 блока данных (описание семьи, описание

частоты обращения за медицинской помощью, описание доступности медицинской помощи, описание личного отношения родителей к отдельным звеньям системы оказания медицинской помощи). Анкета, построенная по индуктивному в рамках каждого блока принципа, включала в себя 35 % дихотомических вопросов, 20% количественно-политомных, 45 % качественно-политомных.

Анкеты заполняли в индивидуальном очном режиме для одного родителя из каждой семьи (95 % — мать) при сплошном формировании выборки.

Таблица 1

Распределение респондентов по районам Республики Саха (Якутия)

Районы	Количество опрошенных
Усть-Янский	104
Усть-Майский	97
Верхоянский	129
Алданский	101
Олекминский	98
Сунтарский	86
Абыйский	31
Таттинский	100
Усть-Алданский	100
Намский	82
Мегино-Кангаласский	100
Итого	1028

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем 88,3 % опрошенных сельских жителей не удовлетворены объемом медицинских услуг на местах (63,5 % жителей самых ближних к районному центру населенных пунктов, 73,3 % жителей дальних населенных пунктов и 92,8 % жители отдаленных, труднодоступных населенных пунктов).

Респонденты считают, что основными причинами низкого качества медицинского обслуживания являются:

1. Отсутствие врачей-специалистов узкого профиля (93,8 % опрошенных).
2. Недостаточная оснащенность лечебно-профилактического учреждения населенного пункта медицинским оборудованием (92,8 %).
3. Неудовлетворительное состояние зданий медицинских учреждений (88,5 %).
4. Недостаточное количество медицинского персонала в поселках (82,1 %).
5. Отсутствие нужных лекарственных средств (72,4 %).
6. Низкая квалификация врача (39,8 %).
7. Дороговизна лекарств (36,6 %).
8. Недостаточность лабораторных методов исследования (16,3 %).
9. Неудовлетворительная организационно-методическая работа руководства центральных районных больниц (11,4 %).

Одной из проблем сельского здравоохранения является проблема доступности специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. Любопытно, что ассоциированные с транспортом финансовые и технические проблемы, затрудняющие оказание медицинской помощи детям, являются причиной неудовлетворенности существенно реже. В частности, на отсутствие возможности приехать на обследование или лечение в центральную районную больницу из-за весенней и осенней распутицы, из-за отсутствия дорог или из-за плохого состояния дорог в летнее время указали 36,2 % респондентов, на отсутствие денег на транспортные расходы — 34 % респондентов, на отсутствие транспорта — 24,8 % респондентов, на большую (8–10 часов) продолжительность поездки до медицинского учреждения — 23,7 % респондентов.

В последние годы лечебно-профилактические учреждения республики планомерно организуют выезды врачей в районы для обследования населения. Однако респонденты отметили, что многие не успевают показать ребенка всем необходимым врачам-специалистам из-за следующих причин: слишком короткий срок пребывания специалистов в поселке (52,0 %), слишком большие очереди к специалистам (20,0 %). Однако 94,1 % респондентов указали, что предпочитают приезд специалистов из Педиатрического центра Республиканской больницы №1 — Национального центра медицины (г. Якутск) осмотру местными районными специалистами.

По мнению анкетированных родителей, основные проблемы сельского здравоохранения на сегодняшний день:

1. Недостаток врачей «узких» специальностей (93,8 %).
2. Ветхость и неудовлетворительное техническое состояние лечебно-профилактических учреждений (88,5 %).
3. Плохая организация лекарственного обеспечения (72,4 %).

Подавляющее большинство сельских жителей согласно конституционного права хотели бы получать квалифицированную медицинскую помощь по месту жительства.

Объем и качество медико-социальной помощи населению на селе, прежде всего, зависят от удаленности от центральных районных больниц. По результатам нашего анализа установлено, что бездорожье, сезонная изоляция населения, большие расстояния до медицинских центров, в конечном счете, являются основными причинами неудовлетворенности сельских жителей качеством медицинского обслуживания детей.

В Усть-Янском районе достоверно более высокий уровень неудовлетворенности медицинской помощью зарегистрирован у жителей поселков Усть-Куйга (расстояние до ЦРБ 224 км, автомобильный транспорт, время в пути: 6–9 часов), поселка Тумат (до ЦРБ 363 км, зимой — автомобильный транспорт, время в пути 10 часов, в распутицу и летом — только вертолетом).

В Усть-Майском районе достоверно более высокий уровень неудовлетворенности медицинской помощью зарегистрирован у жителей поселка Солнечный (до ЦРБ 266 км, автомобильный транспорт зимой, водный транспорт летом, летом водный транспорт, время в пути — 8–10 часов). Из-за сложной транспортной схемы почти треть респондентов не имеют возможности приехать в центральную районную больницу.

Полученные результаты послужат основанием для разработки 2–3-этапной системы медицинского обслуживания детских популяций труднодоступных регионов Крайнего севера Республики Саха (Якутия), основанной на внедрении сетевой информационной поддержки и адресном распределении ресурсов здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров В. Л. Организация высокотехнологичных центров специализированной медицинской помощи в условиях Крайнего Севера (по материалам Республики Саха (Якутия)): Автореф. дис... доктора мед. наук. — М, 2003. — 35с.
2. Бурцева Т. Е. Этническая гетерогенность и природно-климатические условия как факторы планирования медицинской помощи детского населения Респу-

◆ Информация об авторах

Евсеева Сардана Анатольевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sarda79@mail.ru.

Бурцева Татьяна Егоровна — д. м. н., заместитель директора по науке. Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН. 677000, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Дранаева Галина Гавриловна — к. м. н. главный педиатр. Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия). 677011, г. Якутск, пр. Ленина, д. 30. E-mail: DGG2005@yandex.ru.

Ганичев Сергей Николаевич — заместитель главного врача по внебюджетной деятельности. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ganichew@gpma.ru.

блики Саха (Якутия): Автореф. дисс... доктора мед. наук. — СПб., 2010. — 42с.

3. Лясковик А. Ц. Научное обоснование концепции организации медицинской помощи детскому населению, проживающему в регионах Крайнего Севера с низкой плотностью населения: Автореф. дисс... доктора мед. наук. — СПб., 2004. — 40с.
4. Назаров В. И. Научно-организационные основы совершенствования лечебно-профилактической помощи сельским жителям Республики Саха (Якутия): Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М, 2003. — 23с.

CHILDREN'S HEALTHCARE SERVICES IN REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA): SATISFACTION ASSESSMENT OF INHABITANTS OF RURAL AREAS

Evseeva S. A., Burtseva T. E., Dranaeva G. G., Ganichev S. N.

◆ **Resume.** The beginning of the 21st century was marked with realization of several nationwide projects aimed on modernization of health care services in Russia, the so called «Health» — project being among them. To assess the results of the already performed activities 1028 questionnaires completed anonymously by parents living in 11 rural regions of Yakutia (Ust'-Yansky, Ust'-Majsky, Verkhoyansky, Aldansky, Olekminsky, Suntarsky, Abyjsky, Tattinsky, Ust'-Aldansky, Namsky, Megino-Kangalassky) have been analyzed. The results show that in average approximately 88 % of parents are not satisfied with local health care services (inhabitants of far distant from the nearest town settlements — 92.8 %, not so far — 63.5 %). Among the main causes of dissatisfaction: lack of specialists (93,8 %), dilapidation (88,5 %), poor supply with medicaments (72,4 %).

◆ **Key words:** questionnaire; people's satisfaction; health care; children; Yakutia.

Evseeva Sardana Anatol'evna — Postdoctoral research fellow. Chair of Hospital Pediatrics.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: sarda79@mail.ru.

Burtseva Tatyana Egorovna — doctor of med sci, Research Director. Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems of North of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 4 Sergelakhskoe shosse, 677000, Yakutsk. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Dranaeva Galina Gavrilovna — Head Pediatrician. Ministry for Healthcare of Republic of Sakha (Yakutia). 30 Lenin ave., 677011, Yakutsk, Russian Federation. E-mail: DGG2005@yandex.ru.

Ganichev Sergei Nikolaevich — Commercial Director. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ganichew@gpma.ru.

© А. Н. Кожевников

ГБОУ ВПО СПбГПМА

Минздравсоцразвития России

Резюме. Проведено исследование однонуклеотидного полиморфизма 4 экзона (*Arg72Pro* rs1042522) и инсерционно-делеционного полиморфизма 3 интрона (*PIN3 Ins16bp* rs17878362) гена *P53* у детей с ювенильным идиопатическим артритом с целью выявления влияния аллельных вариантов гена на течение и исход заболевания. Дети были разделены на несколько групп, учитывался пол, вариант суставного поражения, эффективность проводимого лечения и исход заболевания. Впервые была показана взаимосвязь распределения генотипов гена *P53* с олигоартикулярным и полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, влияние на течение и исход заболевания. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований взаимосвязи полиморфизма гена *P53* ювенильного идиопатического артрита у детей.

Ключевые слова: апоптоз; полиморфизм гена *P53*; ювенильный идиопатический артрит.

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ АПОПТОЗА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это часто встречающееся хроническое воспалительное заболевание суставов неуточненной этиологии, длительностью более 6 недель, развивающееся у детей не старше 16-летнего возраста, при исключении другой патологии суставов. Поражение суставов характеризуется преимущественно синовиальной гиперплазией с клеточной инфильтрацией, что приводит к деструкции хряща и костной ткани [1]. Один из патогенетических механизмов развития заболевания — это снижение чувствительности клеток к апоптозу, что приводит к пролиферации и гиперплазии синовиоцитов, поддержанию пула антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов, развитию хронического воспаления [17]. Ключевая роль в патогенезе артрита принадлежит клетке — синовиальный фибробласт (*RASF*) — широко представленной в синовиальной оболочке. *RASF* лишена поверхностных антигенов *HLA-DR*, но при определенных условиях она может приобретать функции иммунокомпетентной стволовой клетки, которая обладая богатым рецепторным аппаратом, способна синтезировать широкий спектр цитокинов, хемоаттрактантов и металлопротеаз, что приводит к деструкции подлежащих тканей [16, 24].

Апоптоз клеток — это защитный механизм организма, направленный на поддержание «чистоты» генома, клеточного баланса, играющий главную роль в регуляции процессов жизнедеятельности и старения. Нарушения системы апоптоза приводят к различным патологическим состояниям, в частности онко-пролиферативные процессы, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные нарушения [11]. Существуют два пути реализации программной клеточной гибели: первый — посредством активации системы мембранных рецепторов семейства *TNF* (*Fas/Apo-1/CD95*, *TNFR1*, *TRIAL*) с передачей сигнала через белкового посредника *FADD* и активацией системы каспаз; второй — внутренний путь активации процесса связан с проапоптотическим белком *P53*, белковыми молекулами семейства *BCL-2* и *цитохромом С*. Оба механизма находятся в тесной взаимосвязи, дополняя друг друга, тем самым минимизируя возможность сбоя процесса клеточной смерти. Центральным звеном данного процесса является белок *p53* (рис. 1).

TP53 — ядерный онкосупрессорный белок с молекулярной массой 43,7 кДа, кодируемый одноименным геном *P53*, находящимся на хромосоме 17q13.1. Основной моделью нарушения клеточного апоптоза являются структурные изменения гена *P53*. Многообразие функций (регуляция митотического цикла, репарация поврежденной ДНК, дифференцировка клеток и их гибель по типу апоптоза) делает этот одноименный белок одним из главных протеинов, ответственных за поддержание клеточного гомеостаза [29]. Базальный уровень белка *p53* в большинстве нормально функционирующих клеток крайне низок, концентрация его резко повышается при воздействии различных стрессорных факторов, что приводит к подавлению процессов клеточного деления путем индукции транскрипции генов *p21^{WAF1/CIP1}*, *bax*, *GADD45* и *hdm29*. Элиминация *p53* тесно связана с протеином *MDM2*, являясь одновременно продуктом данного белка, *MDM2* обеспечивает его расщепление в протеасомах 26S путем образования комплекса *p53-mdm2*, и блокирование основных его функций [12]. Активная молекула *p53* — это тетрамер, мономерная структура представлена N-концевой областью (1–73 аминокислот), где находится многокомпонентный трансактивационный (ТА) домен и

УДК: 616.72-002-053.2

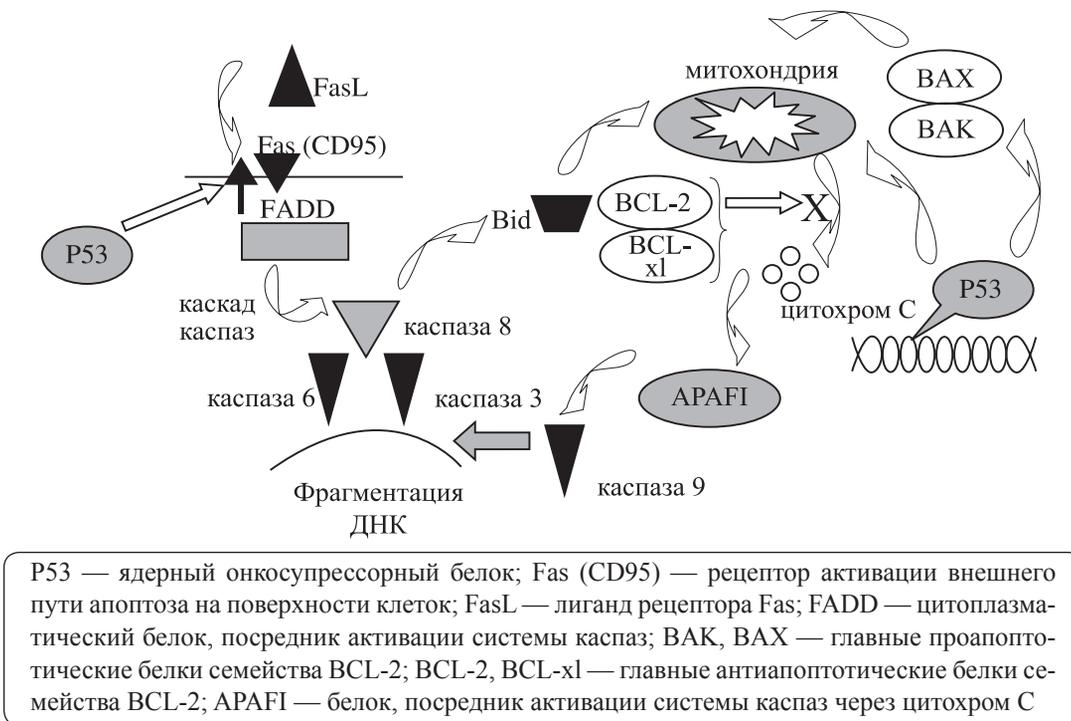


Рис. 1. Схема апоптоза

примыкающий к нему (63–97 аминокислот) богатый пролином SH3 домен, играющий главную роль в клеточном апоптозе. Именно в этом регионе расположен 72-й кодон, содержащий 5 повторяющихся аминокислотных последовательностей PxxP. Центральную часть белковой структуры (94–312 аминокислот) занимает участок, ответственный за узнавание и связывание специфических элементов ДНК, это наиболее функциональная часть белковой молекулы и на эту область приходится большинство точечных мутаций гена *P53*. Ближе к С-концу располагается олигомеризационный домен (325–355 аминокислот) и неструктурированный щелочной С-концевой домен (360–393 аминокислот) (рис. 2) [18, 19, 26].

Главная функция гена — поддержание стабильности генома и генетической однородности клетки.

Мутантный белок теряет главную охранительную функцию, что приводит к безудержному делению клеток. Участок гена, расположенный между экзонами 4 и 9, представляет собой наибольший интерес, так как порядка 80 % мутаций и полиморфных локусов сосредоточены именно в этом домене [15]. При этом в 4-м экзоне выявлен уникальный полиморфизм 72-го кодона, основанный на однонуклеотидной замене гуанина на цитозин, определяющий наличие аминокислоты аргинина или пролина в молекуле белка. Данный полиморфизм определяет функциональную активность белка *TP53* тем, что наличие аргинина усиливает апоптотический эффект белка, тогда как пролин приводит к замедлению клеточного цикла и снижению чувствительности клеток к апоптозу [14]. Морфологически снижение активно-



Рис. 2. Мономерная структура белка P53

сти апоптоза в синовиальной оболочке проявляется активной клеточной гиперплазией и пролиферацией, с высокой проникающей способностью клеток в подлежащий костный и хрящевой матрикс, и формирование клеточного паннуса [29]. Впервые данный полиморфизм гена *P53* был выявлен группой ученых в 1986 году в США, эти данные были опубликованы в журнале *Nucleic Acids Research* «Codon 72 polymorphism of the TP53 gene», где описывался полиморфизм 72 кодона с заменой аминокислоты аргинина на пролин идентифицируемый методом ПЦР [10].

В настоящее время значение аллельных вариантов гена *P53* как в эпидемиологии, так и патофизиологии хронических артритов остается до конца не ясным. В течение последнего десятилетия проводились исследования с целью изучения ассоциации между полиморфизмом *Arg72Pro* 4 экзона и риском хронических артритов у взрослых. В экспериментальных условиях было показано, что биохимическая активность белка клеточных линий *p53Pro* и *p53Arg* не эквивалентна, оба белка обладают антипролиферативными свойствами, однако более низкая способность подавления клеточного роста у линии клеток с белком *p53Pro*. Линия клеток с *p53Arg* обладает более быстрым эффекторным проапоптотическим действием за счет более высокой способности проникновения в митохондрии и высвобождением *цитохрома C* [14]. Выяснилось, что белок *p53Pro* способен более длительно задерживать клеточный цикл в фазе G1 и обладает более мощным репарационным механизмом [27]. Исследования модели коллаген-индуцированного артрита у мышей *p53-/-* и *p53+/-* показали, что более агрессивный характер течения заболевания отмечался в группе мышей *p53-/-*, проявляющийся гиперэкспрессией тканевых и сывороточных цитокинов *IL-1β* и *IL-6*, *MMP13*, более выраженной пролиферативной активностью синовиальных фибробластов и качественно низким уровнем клеточного апоптоза (*TUNEL*) [33].

Известно, что единичные мутации и полиморфизм в интронных участках способны регулировать экспрессию гена, а их сочетания могут приводить к снижению функциональной активности белка. Так, ассоциация полиморфизма гена *P53 Ins16bp 3in, in6 G/C* и *Arg72Pro 4ex* приводит к значительному снижению клеток к репарации ДНК и апоптозу [32].

В зарубежной литературе описаны работы по изучению влияния полиморфизма гена *P53* на течение и исход гемобластозов, злокачественных новообразований, псориаза и ревматических болезней. За последние 10 лет в мире проведено 4 крупных исследования популяций Италии, Германии, Северной Кореи и южной части Африки, по данным которых статистически значимых изменений соотношений по-

лиморфных аллелей здоровых и больных лиц с РА обнаружено не было, однако у лиц европеоидной расы с белком *p53Pro* течение заболевания носило более тяжелый характер с преобладанием эрозивной картины суставного поражения [20, 22, 23]. В единственном проведенном исследовании у детей с ювенильным хроническим артритом была показана достоверная значимость аллельных вариантов данного полиморфного участка гена в сравнении с группой здорового населения [28]. В Российской Федерации имеются работы по изучению взаимосвязи аллельных вариантов гена *P53* (полиморфизм *Arg72Pro*) и развития рака молочной железы и легких, псориаза, сахарного диабета I типа, различных лимфом и гломерулонефритам. В работе по изучению псориаза ассоциации между развитием заболевания и полиморфизмом гена не выявлено, однако обнаружено более тяжелое течение, сопровождающееся резистентностью к проводимой терапии у пациентов с генотипом *P53Pro23*. Не выявлена ассоциация между полиморфизмом и риском возникновения лимфобластного лейкоза у детей, однако обнаружена четкая закономерность влияния аллельных вариантов гена *P53* на течение и прогноз неходжкинских злокачественных лимфом [2–8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение взаимосвязи течения и исходов ювенильного идиопатического артрита у пациентов с различными вариантами гена *P53*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 95 детей с ювенильным идиопатическим артритом. Основные базы исследования: отделение ревматоидного артрита Научно-исследовательского детского ортопедического института им. Г. И. Турнера и педиатрическое отделение №3 Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, все дети соответствовали критериям Международного конгресса Ассоциации ревматологов, ILAR (Edmonton 2001, second revision 2004) [25]. Дети были разделены на несколько групп: первую группу составили 35 детей с картиной персистирующего олигоартрита (94 % девочки, 6 % мальчики); 30 детей с картиной серонегативного полиартрита составили вторую группу (80 % девочки, 20 % мальчики); системный артрит наблюдался у 10 исследуемых детей, которые составили третью группу (60 % мальчики, 40 % девочки); и 20 детей с ювенильным артритом с энтезопатией составили четвертую исследуемую группу (25 % девочек, 75 % мальчиков).

В зависимости от эффективности проводимой терапии мы разделили детей на две подгруппы: дети с «активным» артритом на фоне противоревмати-

Таблица 1

Частота генотипов по гену *P53* у детей страдающих ЮИА и в группе здоровых детей

		ЮИА (n = 95)		Здоровые дети (60)		
		абс	%	абс	%	
Ins/del16bp	del/del	70	73	45	75	p > 0,05
	ins/del	21	23	14	23	
	ins/ins	4	4	1	2	
Arg72Pro	Arg/Arg	43	45	29	51	p > 0,05
	Arg/Pro	45	47	23	46	
	Pro/Pro	7	8	6	8	

ческой терапии, и дети с «неактивным» артритом, либо достигшие клинко-медикаментозной (фармакологической) ремиссии. «Активный» артрит определялся, как наличие одного или нескольких суставов с признаками воспаления в виде отека/выпота, болезненности и ограничения функции на фоне лечения; «неактивный» артрит — это отсутствие всех клинко-лабораторных признаков суставного воспаления и увеита, совпадающее с нулевой активностью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), а достигшими полной клинко-медикаментозной ремиссии считались больные с «неактивным» артритом в течение минимум 6 мес. на фоне проводимого лечения [31, 32, 33]. Группу сравнения составили 60 здоровых детей, у которых распределение аллельных вариантов гена *P53* не отличались от ранее представленных данных в других исследованиях. Клинико-лабораторный комплекс исследования включал в себя определение степени воспалительной активности (СРБ, СОЭ, уровень форменных элементов крови), инструментальную оценку состояния костно-мышечной системы (ЭМГ, ЭНМГ, рентгенография, ультразвуковое сканирование и рентгенденситометрия), иммунологические маркеры заболевания (АНФ, РФ), а также определение характера поражения суставов на наличие эрозивного компонента с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Для оценки активности заболевания, эффективности проводимой терапии мы использовали критерии ACR_{pedi} [9].

Генетическое исследование проводилось на базе лаборатории молекулярной диагностики с расширенной группой экогенетики НИЦ ГОУВПО СПбГПМА. ДНК была выделена методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфизма *Arg72Pro* (rs1042522) и инсерционно-делеционного полиморфизма *Ins16bp* (rs17878362) гена *P53* проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом полученных фрагментов (ПЦР-ПДРФ анализ). Разделение продуктов ферментативного гидролиза проводилось в 7,5 % полиакриламидном геле (рис. 3, 4). Оценка результатов, сравнения частот аллельных вариантов гена *P53* между группой

детей страдающих артритом и группой здоровых детей, а также внутригрупповые сравнения проводились с помощью критерия Фишера, где $p < 0,01$ считалось статистически достоверным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования достоверных различий между детьми страдающими ЮИА и группой здоровых детей не получено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Однако последующий анализ генотипов детей с различными вариантами суставного поражения, показал значимость носительства генотипов с Pro на течение и исход артрита у девочек. Группу детей с персистирующим олигоартритом мы подразделили на две группы: первую составили 20 девочек с возрастом дебюта заболевания в препубертатном периоде (2–7 лет), вторую группу 15 детей (13 девочек и 2 мальчика) с началом олигоартрита в старшем возрасте (11–16 лет). В представленной таблице 2 приведены полученные данные распределения частот генотипов по гену *P53* у детей с различными вариантами ЮИА.

70 % девочек раннего возраста с «активным» олигоартритом (СОЭ 24 ± 9 , $ACR_{pedi} 30-50$) имели генотип Arg/Pro, при этом девочки, достигшие клинко-медикаментозной ремиссии ($ACR_{pedi} > 70$) в 80 % имели генотип Arg/Arg ($p < 0,01$). Достоверных отличий в частотах генотипов при анализе ins/del полиморфизма гена *P53* выявлено не было (рис. 5). 75 % детей старшего возраста с картиной олигоартрита, достигшие клинко-медикаментозной ремиссии (СОЭ 14 ± 7 , $ACR_{pedi} 70-90$) имели генотип Arg/Arg.

Все дети с полиартикулярным вариантом поражения имели «активный» артрит. 79 % девочек с высокой степенью активности заболевания (СОЭ 30 ± 12 , $ACR_{pedi} 30-50$) имели генотип Arg/Pro, на долю генотипа Arg/Arg приходится лишь 12,5 % ($p < 0,01$). В группе мальчиков аналогичной зависимости выявлено не было, несмотря на высокую степень активности заболевания, малую эффективность противоревматической терапии с формированием артроза, фиброзного анкилоза (СОЭ 34 ± 6 , $ACR_{pedi} 30$) (рис. 6).

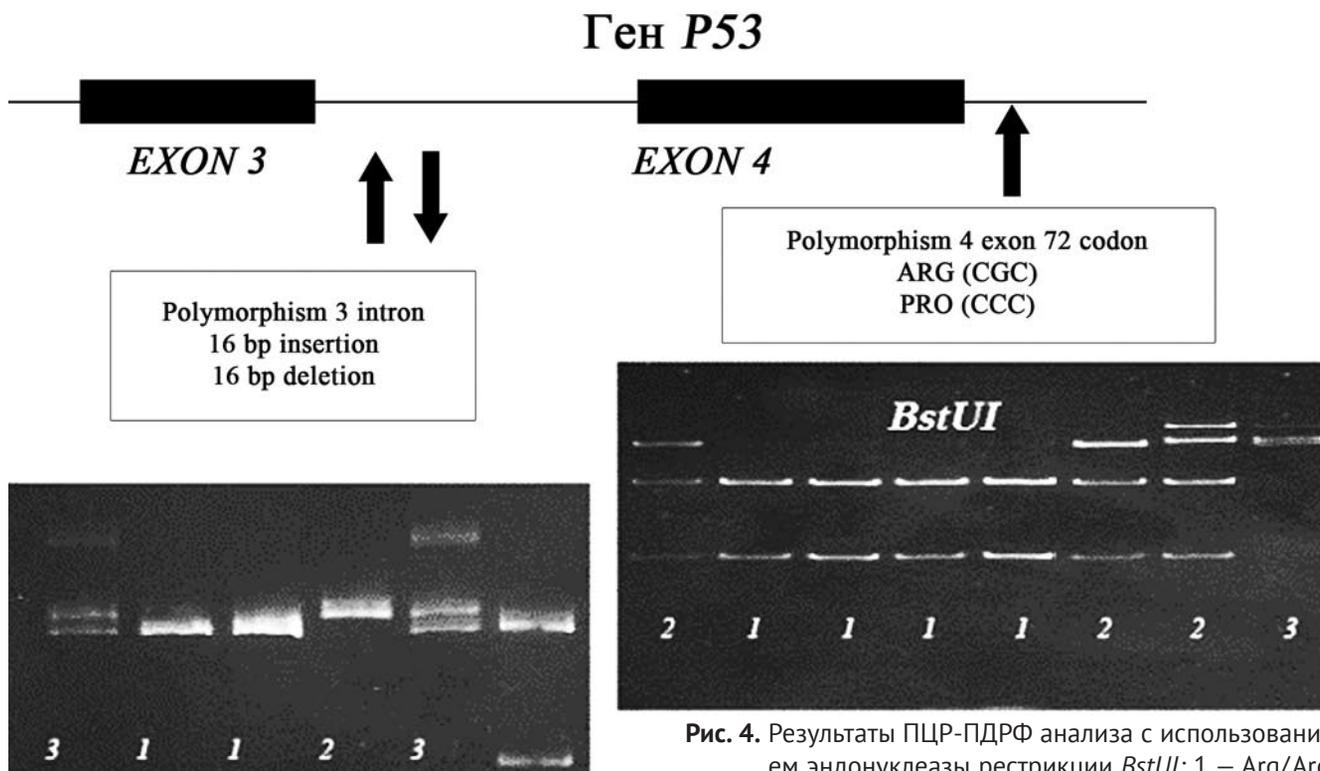


Рис. 3. Результаты аллель-специфической ПЦР на выявление гена *P53* интрона 3 ins/del 16 м.п. 1 – del/del (делеция), 2 – ins/ins (инсерция), 3 – ins/del (инсерция/делеция)

Рис. 4. Результаты ПЦР-ПДРФ анализа с использованием эндонуклеазы рестрикции *BstUI*: 1 – Arg/Arg нормальный гомозиготный генотип (полный гидролиз), 2 – Arg/Pro гетерозиготный генотип (частичный гидролиз), 3 – Pro/Pro мутантный гомозиготный гидролиз (отсутствие гидролиза)

Таблица 2

Распределение частоты генотипов по гену *P53* у детей с различными вариантами ЮИА

Полиморфизмы		Группы детей									
		Персистирующий олигоартрит у девочек раннего возраста (девочки 100 %)		Персистирующий олигоартрит детей старшего возраста		«Активный» полиартрит		Системный артрит		Ювенильный артрит с энтезопатией	
		активный	неактивный	активный	неактивный	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
		10 %	10 %	3 %	12 %	6 %	24 %	4 %	6 %	12 %	8 %
Arg 72	Arg/Arg	1 (10 %)	8 (80 %)	100 %	9 (75 %)	4 (66,7 %)	3 (12,5 %)	0	5 (83,3 %)	10 (83,3 %)	0
Pro	Arg/Pro	7 (70 %)	1 (10 %)	0	3 (25 %)	2 (33,3 %)	19 (79,2 %)	3 (75 %)	1 (16,7 %)	1 (8,3 %)	100%
4 exon	Pro/Pro	2 (20 %)	1 (10 %)	0	0	0	2 (8,3 %)	1 (25 %)	0	1 (8,3 %)	0
критерий Фишера		p < 0,01		p > 0,05		p < 0,01		p > 0,05		p < 0,01	
критерий χ^2		p < 0,01		-		p < 0,01		-		-	
ins/del	del/del	4 (40 %)	7 (70 %)	100 %	9 (75 %)	5 (83,3 %)	11 (45,8 %)	2 (50 %)	5 (83,3 %)	10 (83,3 %)	0
16 bp	ins/del	6 (60 %)	3 (30 %)	0	3 (25 %)	1 (16,7 %)	12 (50 %)	2 (50 %)	1 (16,7 %)	2 (16,7 %)	100 %
3 intron	ins/ins	0	0	0	0	0	1 (4,2 %)	0	0	0	0
критерий p		p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

В группе детей с системным артритом, достоверных различий выявлено не было.

В группе детей страдающих ювенильным артритом с энтезопатией все девочки имели гаплотип Arg/Pro + ins/del, при этом течение заболевания не носило столь агрессивный характер (ACRpedi 70–90) (рис. 7).

Был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей, наличие эрозивного суставного компонента и исхода ЮИА в зависимости от генотипа *P53*, исключение составили дети с системным артритом (табл. 3).

Достоверных различий показателей СОЭ и СРБ у детей с ЮИА мы не получили. Однако выявлены

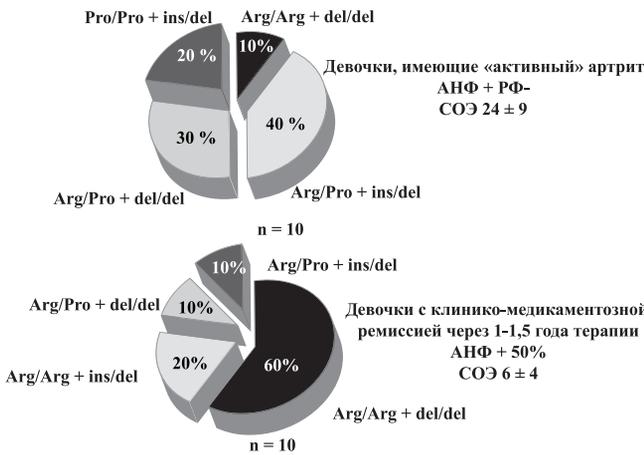


Рис. 5. Распределение гаплотипов гена P53 у детей с персистирующим олигоартритом (100 % девочки)

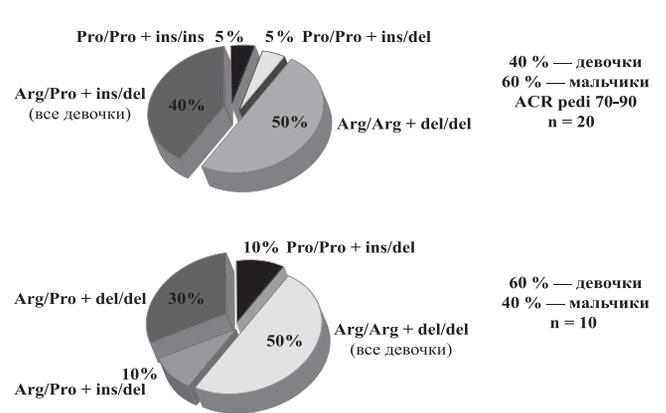


Рис. 7. Распределение гаплотипов у детей с ЮИА с энтезопатией и у детей с системным артритом

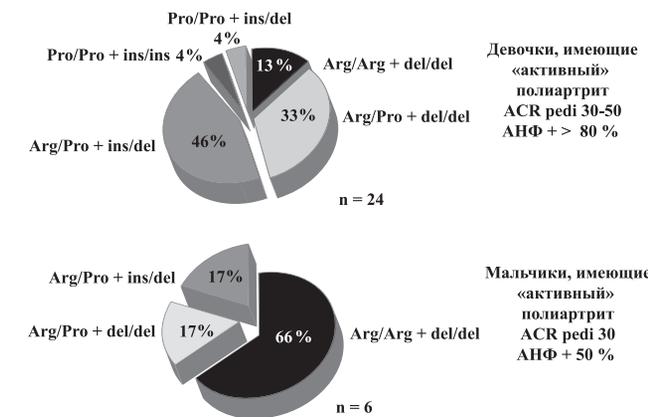


Рис. 6. Распределение гаплотипов у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА

достоверные различия частоты эрозивного суставного поражения в зависимости от генотипа P53. Так, у детей с генотипом Arg/Pro или Pro/Pro эрозивный процесс наблюдался в 2 раза чаще, чем у детей с генотипом Arg/Arg (p < 0,01). У детей с аллелем Pro обнаружена более частая предрасположенность к такому неблагоприятному исходу заболевания, как

фиброзный анкилоз, и более низкая способность к выходу в клинико-лабораторную ремиссию.

В этом исследовании мы проанализировали различные варианты течения ЮИА в зависимости от носительства генотипов по гену P53. Девочки с олигоартикулярным и полиартикулярным вариантом заболевания, имеющие аллель Pro, страдают более тяжелым вариантом суставного поражения в отличие от гомозиготных носителей Arg. Девочки с генотипом Arg/Arg независимо от аллельных вариантов ins/del полиморфизма имеют относительно благоприятный вариант суставного поражения в сравнении с девочками, имеющими генотип Arg/Pro или Pro/Pro. Полученные данные указывают на значимость аллельных вариантов экзонных участков гена P53 на течение и варианты исхода заболевания. Аналогичных данных в пользу полиморфизма интронных участков получено не было.

Таким образом, наши результаты могут указывать на важный патогенетический механизм развития суставного воспаления, а именно возможный дефект системы апоптоза (за счет наличия полиморфизма Arg72Pro), способствующий удлинению сроков течения заболевания, более агрессивному характеру поражения суставов и развитию неблагоприятных исходов.

Таблица 3

Сравнительный анализ лабораторных показателей, эрозий и исхода заболевания у детей с ЮИА (n = 85)

Показатели \ Генотип	Arg/Arg (n = 38)	Arg/Pro (n = 41)	Pro/Pro (n = 6)	Достоверность
СОЭ мм/ч	23,6 ± 11,3	25,2 ± 12,4	26,5 ± 16,5	p > 0,05
СРБ мг/л	12,3 ± 11,1	12,1 ± 11,5	6,3 ± 4	p > 0,05
Эрозии %	32 %	63 %	67 %	p < 0,01
Фиброзный анкилоз %	8 %	17 %	17 %	p > 0,05
Ремиссия %	52 %	32 %	33 %	p > 0,05

Дети с системным артритом были исключены. Эрозивное поражение визуализировалось с помощью МРТ и/или КТ суставов. Фиброзный анкилоз определялся как тотальный артроз сустава с полной потерей движения, рентгенологически соответствующий IV стадии по Штейнбрюкеру

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Рук. для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общ. Ред. А. А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — 360 с.
2. Гервас П. Ф., Литвяков Н. В., Стахеева Н. М. и др. Влияние полиморфизма генов апоптоза и репарации на эффективность неоадьювантной химиотерапии злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. — 2009. — №4. — С. 41–47.
3. Казначеев К. С., Белявская В. А., Ляхович В. В. и др. Варианты полиморфных изменений генов p53, XRCC1 и XPD у детей с острым лимфобластным лейкозом // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — прил. 2. — С. 47–53.
4. Петросян Э. К., Ильенко Л. И., Цыгин А. Н. и др. Влияние полиморфизма гена p53 на течение и исходы хронического гломерулонефрита у детей и подростков // Педиатрия. — 2006. — №5. — С. 4–7.
5. Поспелова Т. И., Воевода М. И., Воропаева Е. Н. и др. Значение конституциональных полиморфизмов гена p53 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — прил. 3. — С. 56–63.
6. Спицина Е. В., Якунина Н. Ю., Чудакова Д. А. и др. Ассоциация полиморфизма маркеров Pro72Arg и C(-594)CC гена p53 с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа I в русской популяции г. Москвы // Молекулярная биология. — 2007. — Т. 41, № 6. — С. 989–993.
7. Хайрутдинов В. Р., Суспицын Е. Н., Буслев К. Г. и др. Особенности распределения аллелей 72 кодона гена p53 у больных псориазом // Материалы юбилейной научной конференции молодых ученых Северо-Западного региона. Медицинский академический журнал. — 2004. — Т. 4., № 3., Прил. 5. — С. 72–73.
8. Чердынцева Н. В., Слонимская Е. М., Белявская В. А. и др. Исследование связи полиморфизма генов онкосупрессора p53, гена хемокинового рецептора CCR5 и их сочетаний с риском развития и прогрессированием рака молочной железы // Молекулярная медицина. — 2007. — №1. — С. 23–31.
9. Albornoz M. A. ACR formally adopts improvement criteria for juvenile arthritis (ACR pediatric 30) // ACR News. — 2002. — № 21. — P. 3.
10. Ara S., Lee P. S. Y., Hansen M. F. et al. Codon 72 polymorphism of the TP53 gene // Nucleic Acids Research. — 1990. — Vol. 18, N 16. — P. 4961.
11. Arends M. J., Morris R. G., Wyllie A. H. Apoptosis. The role of the endonuclease // Am. J. Pathology. — 1990. — Vol. 136(3). — P. 593–608.
12. Che'ne P. Inhibition of the p53-MDM2 interaction: targeting a protein-protein interface // Molecular Cancer Research. — 2004. — Vol. 2. — P. 20–28.
13. Choisy-Rossi C., Reisdorf P., Yonish-Rouach E. The p53 tumor suppressor gene: structure, function and mechanism of action // Results and problems in cell differentiation. — 1999. — Vol. 23, N 1. — P. 45–72.
14. Dumont P., Leu J., Della Pietra III A. C. et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential // Nature Genetics. — 2003. — Vol. 33. — P. 357–365.
15. Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B. et al. P53 mutations in human cancers // Science. — 1991. — Vol. 253(5015). — P. 49–53.
16. Huber L. C., Distler O., Tarter J. et al. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — P. 669–675.
17. Gay S., Gay R. E., Koopman W. J. Molecular and cellular mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis: two cellular mechanisms explain joint destruction? // Annals of the Rheumatic Diseases. — 1993. — Vol. 52. — P. 39–44.
18. Kristen K., Walker A., Levine A. J. Identification of a novel p53 functional domain that is necessary for efficient growth suppression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 15335–15340.
19. Laptenko O., Prives C. Transcriptional regulation by p53: one protein, many possibilities // Cell Death Differentiation. — 2006. — Vol. 13. — P. 951–961.
20. Lee Y. H., Kim Y. R., Ji J. D. et al. P53 codon 72 polymorphism and rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2001. — Vol. 28(11). — P. 2392–2394.
21. Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342 — P. 763–769.
22. Macchioni P., Nicoli D., Casali B. et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 in Italian rheumatoid arthritis patients // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007. — Vol. 25(3). — P. 416–421.
23. Moodley D., Mody G. M., Chuturgoon A. A. et al. Functional analysis of the p53 codon 72 polymorphism in black South Africans with rheumatoid arthritis — a pilot study // Clin. Rheumatol. — 2010. — Vol. 29 — P. 1099–1105.
24. Muller-Ladner U., Ospelt C., Gay S. et al. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Synovial fibroblasts // Arthritis Research & Therapy. — 2007. — Vol. 9. — P. 223.
25. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // J. Rheumatol. — 2004. — №31. — P. 390–392.

26. Sakamuro D., Sabbatini P., White E. et al. The polyproline region of p53 is required to activate apoptosis but not growth arrest // *Oncogene*. – 1997. – Vol. 15. – P. 887–898
27. Sallivan A., Syed N., Gasco M. et al. Polymorphism in wildtype p53 modulates response to chemotherapy *in vitro* and *in vivo* // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – P. 3328–3337.
28. Taubert H., Thamm B., Meye A. et al. The p53 status in juvenile chronic arthritis and rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 122. – P. 264–269.
29. Vogelstein B., Kinzler K. W. P53 function and dysfunction // *Cell*. – 1992. – Vol. 70. – P. 523–526.
30. Wallace C. A., Ruperto N., Giannini E. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31 – P. 2290–2294.
31. Wallace C. A. Current management of juvenile idiopathic arthritis // *Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2006. – Vol. 20, N 2. – P. 279–300.
32. Wu X., Zhao H., Amos C. I. et al. p53 genotypes and haplotypes associated with lung cancer susceptibility and ethnicity // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94 (9). – P. 681–690.
33. Yamanishi Y., Boyle D. L., Pinkoski M. J. et al. Regulation of joint destruction and inflammation by p53 in collagen-Induced arthritis // *American Journal of Pathology*. – 2002. – Vol. 160. – P. 123–130.

DISTURBANCE OF THE APOPTOSIS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Kozhevnikov A. N.

◆ **Resume.** We investigated of single nucleotide polymorphism in *exon 4* (*Arg72Pro* rs1042522) and insertion-deletion polymorphism in *intron 3* (*PIN3 Ins16bp* rs17878362) of *P53* gene in children with juvenile idiopathic arthritis in order to identify the influence of allelic variants on the course and outcome of the disease. The children were divided into several groups by the sex, different variants articular lesion, effectiveness of the treatment and outcome of disease. Was first shown the relationship of distribution of genotypes of the gene *P53* with oligoarticular and polyarticular variant of juvenile idiopathic arthritis, the impact on the course and outcome of the disease. The findings suggest the need for further research the relationship of polymorphism of *P53* gene of juvenile idiopathic arthritis in children.

◆ **Key words:** apoptosis; p53 gene polymorphism; juvenile idiopathic arthritis.

◆ Информация об авторах

Кожевников Алексей Николаевич – очный аспирант. Кафедра педиатрии имени профессора И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России». 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Infant_doc@mail.ru.

Kozhevnikov Alexey Nikolaevich – Post-graduate at the pediatric department n. a. professor I.M. Vorontsov postgraduate education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 194100, St. Petersburg, Litovskay str., 2. E-mail: Infant_doc@mail.ru.

© Н. М. Летенкова

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России.

Резюме. Диагностика миокардитов — одна из актуальных проблем кардиологии. В детском возрасте это заболевание может протекать бессимптомно или под видом других патологий. Современные методы диагностики: УЗИ сердца, МРТ, эндомикардиальная биопсия позволяют уточнить характер поражения миокарда. Однако первоначальная диагностика опирается на анамнез и совокупность клинических признаков. В статье описаны варианты течения миокардитов у детей, возможности выявления их в педиатрической практике, углубленное обследование. Приводятся клинические примеры.

Ключевые слова: миокардит; сердечная недостаточность; кардиомиопатия.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ МИОКАРДИТОВ У ДЕТЕЙ

Воспалительные поражения миокарда — одна из самых трудных и противоречивых проблем кардиологии — как взрослой так и детской.

С появлением и развитием новых методов диагностики — инвазивных (эндомикардиальной биопсии) и неинвазивных (ультразвуковых, рентгенологических, ангиографических, иммунологических и др.) удалось расшифровать механизмы поражения миокарда, закономерности течения заболевания, однако вопросы остаются. Современные зарубежные гайдлайны по миокардитам отсутствуют. В декабре 2011 года опубликован проект национальных рекомендаций по миокардитам, однако он не касается детских особенностей.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что миокардит в детском возрасте может протекать под маской других заболеваний, иметь совершенно неспецифические проявления и вызвать жизнеугрожающие нарушения ритма сердца и даже внезапную смерть. Миокардит — самая частая причина появления сердечной недостаточности (СН) у ребенка, не имевшего до этого какой-либо патологии сердца.

Большинство авторов определяет миокардит как поражение сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции.

СТАТИСТИКА

Частоту миокардитов определить трудно из-за большой вариабельности клинических проявлений. По мнению ряда авторов [4, 7, 9], большинство миокардитов имеет бессимптомное течение (субклинические формы). В Канаде распространенность миокардитов у детей составляет 0,5 случаев на 10 000 неотложных визитов в госпиталь.

В США миокардит был отмечен у 0,3% детей, поступивших в педиатрический территориальный центр за 23-летний период. За это же время по данным аутопсии миокардит был подтвержден в 1,15% случаев, т. е. почти в 4 раза чаще [3]. Это подтверждает положение о том, что значительная часть случаев не диагностируются.

Как причина внезапной смерти у подростков миокардит выявлен в 17% случаев. При внезапной смерти у молодых спортсменов миокардит находится на одном из первых мест.

ЭТИОЛОГИЯ

Чаще всего миокардиты имеют вирусную природу. При этом, если раньше на первом месте по частоте и тяжести поражения находилась группа коксаки-вирусов, то в настоящее время чаще определяется парвовирус В19, группа герпес-вирус 6 типа и Эбштейн–Барр [7].

Кроме вирусных поражений, у детей нужно помнить о бета-гемолитическом стрептококке, который вследствие своей кардиотропности, также может вызвать миокардит, обусловленный токсинами, в том числе и с поражением проводящей системы сердца. Поражается преимущественно интерстиций. Кардиомиоциты страдают опосредованно.

Миокардиты могут встретиться при кишечной инфекции (сальмонеллез), иметь грибковую природу, а также диагностироваться в составе аутоиммунных ревматических болезней (СКВ, ЮРА, васкулитов и др.). Однако именно вирусные поражения составляют основную проблему.

УДК: 616.127-002]-053.2]-07

Патогенез вирусных поражений миокарда включает в себя прямое разрушение КМЦ с возникновением некрозов и развитие вслед за этим иммунологического процесса, призванного очистить миокард от возбудителя. Именно выраженность этой второй фазы патогенеза определяет дальнейшее течение и прогноз. При неадекватном иммунном ответе происходит неполное очищение миокарда от вируса, длительное персистирование возбудителя в тканях, хронизация воспаления. Продолжающееся разрушение клеток иммунопатологической природы вызывает дилатацию полости левого желудочка (иногда и правого), хроническую сердечную недостаточность. Различия между хроническим миокардитом и ДКМП — очень сложны.

Если поражение ограничивается только проводящей системой сердца, то не возникает ни дилатации полостей, ни явной СН. Мы видим прогрессирующее нарушение ритма и проводимости.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Диагностика миокардита у детей трудна, как указывалось раньше, из-за неспецифичности признаков и вариабельности течения. Однако, по выражению Mandell [6], для того, что бы диагностировать миокардит — нужно его предполагать.

Несмотря на отсутствие утвержденных в настоящее время диагностических критериев миокардита, главный признак любого поражения миокарда — сердечная недостаточность — всегда должен быть в центре внимания педиатра. При этом воспаление в большей степени затрагивает левый желудочек, поэтому такие симптомы как кашель, одышка (особенно, при физической нагрузке), обструкция — могут быть проявлением левожелудочковой СН. У детей младшего возраста респираторный дистресс — наиболее частый начальный симптом миокардита [4]. На втором месте по частоте находится гастроинтестинальный синдром: рвота, диарея, абдоминальные боли, анорексия. Это может быть признаком правожелудочковой СН (застой в системе *v. Portae*) или результатом действия этиотропного вируса. Как следствие сердечной недостаточности отмечаются признаки гипоперфузии: раздражительность, сонливость, эпизоды бледности, холодные конечности, гипер- или гипотермия, синкопы. Может отмечаться кардиомегалия, обусловленная дилатацией левого желудочка (ЛЖ), однако она возникает не сразу. Как правило, миокардит в младшем возрасте имеет тяжелое течение, однако неспецифичность указанных симптомов является причиной его запоздалой диагностики. Кардиомегалия в младенческом

возрасте требует дифференциальной диагностики поражений миокарда с другими патологиями, прежде всего с врожденными пороками сердца и аномальным отхождением коронарных сосудов.

У старших детей клинические симптомы также неспецифичны: боли в области грудины, одышка, перебои в сердце. Могут быть головокружения, слабость, синкопальные состояния. Вместе с тем, эти жалобы могут быть выражены слабо, в связи с чем подросток не обращается к врачу, что приводит к поздней диагностике или случайному выявлению заболевания при врачебном осмотре, рентгенологическом или ЭКГ-обследовании [2], а у большинства — не диагностируется. При физикальном обследовании можно отметить ригидную тахикардию, патологическую аритмию, приглушение тонов сердца, ритм галопа, функциональный атонический шум на верхушке. Тахикардия неизвестной природы может быть единственным признаком [8]. Сердечная недостаточность может проявляться одышкой при нагрузке, цианозом и похолоданием конечностей, потливостью. Кардиомегалия, как правило, отсутствует. Очень важной является связь перечисленных жалоб и признаков с перенесенным острым заболеванием. Появление таких жалоб является поводом для госпитализации и исключения миокардита.

В зарубежной литературе по клиническому течению миокардиты делят на острый, фульминантный и хронический [1, 7, 9].

Фульминантный (*fulminant* — скоротечный) миокардит (ФМ) — воспалительный процесс, возникающий в миокарде и вызывающий острую СН, часто с кардиогенным шоком [9]. Показано, что пациенты с ФМ при адекватной терапии имеют лучший отдаленный прогноз [5]. При своевременной терапии (борьба с сердечной недостаточностью) большинство больных с ФМ выздоравливают, не отмечено хронизации процесса и перехода в ДКМП.

В отличие от этого, острый миокардит имеет менее определенное начало симптомов, менее тяжелые гемодинамические расстройства и более вариабельную степень миокардиального воспаления. Большинство из них заканчивается выздоровлением [9] — полным или «с дефектом», т. е. остаточными нарушениями ритма и проводимости, остаточной непрогрессирующей дилатацией ЛЖ. Часть миокардитов приобретает хроническое течение или переходит в ДКМП (по данным Yamini Durani с соавт., от 12 до 40 %).

Инструментальная диагностика миокардита включает в себя ЭКГ в динамике, суточное ЭКГ-мониторирование, УЗИ сердца, в ряде случаев —

МРТ с контрастированием. Золотым стандартом диагностики считается эндокардиальная биопсия.

Изменения ЭКГ неспецифичны: могут быть блокады, экстрасистолы, другие нарушения ритма, нарушение процессов реполяризации, снижение вольтажа комплекса QRS. Очень важный признак у детей — ригидная тахикардия. Суточное мониторирование может выявить эти признаки чаще.

ЭХО-КГ позволяет определить размеры полостей и оценить сократительную способность миокарда. Для диффузных миокардитов характерна дилатация левого желудочка (ЛЖ) и снижение сократительной способности миокарда. При этом надо помнить, что нормальные показатели фракции выброса (EF) и фракции укорочения (FS) не исключают очаговых поражений. Необходимо тщательно выявлять зоны гипокинезии. Важной является оценка диастолической функции ЛЖ, поскольку при ряде поражений наряду с систолой (а иногда и раньше) страдает диастола.

Имеет значение толщина стенок ЛЖ. Показано, что при фульминантном миокардите появляется утолщение стенки ЛЖ, м/ж перегородки, которое довольно быстро исчезает [7, 9]. При этом дилатация полостей отсутствует.

Важна также диагностика наличия жидкости в полости перикарда и дифференциальная диагностика между перикардитом и выпотом, связанным с сердечной недостаточностью.

Эндомиокардиальная биопсия

Со времени введения морфологических критериев Далласа в 1986 году эндокардиальная биопсия (ЭМБ) входит в стандарт диагностики поражений миокарда. Кроме подтверждения (или отрицания) воспалительной инфильтрации для диагностики имеет значение ее клеточный состав. В 90% случаев она является лимфоцитарной, но может быть выявлена эозинофильная или гигантоклеточная инфильтрация, что, безусловно, имеет большое значение для диагноза. Однако рутинная биопсия имеет низкую чувствительность и специфичность, особенно при очаговых поражениях [3, 7, 9]. Ценность биопсии значительно повысилась после внедрения в практику методов непосредственного обнаружения вирусного генома в биоптате (ПЦР). Доказательства длительной вирусной персистенции в миокарде являются плохим прогностическим признаком и позволяют выделить больных, которые не ответят на иммуносупрессивную терапию [7]. Целесообразным считается проведение иммуногистохимического анализа биоптатов [1, 9]. С помощью моноклональных антител идентифицируются Т-лимфоциты, макрофаги, на-

туральные киллеры, HLA-антигены класса II на антиген-презентирующих иммунных клетках. Наличие этих клеток в биоптате в количестве более 14 лейкоцитов в 1 кв. мм считается доказательством иммунного воспаления.

По результатам исследования: наличие или отсутствие вирусного генома, подтверждение или отрицание иммунного воспаления — планируется терапия: противовирусная, иммуносупрессивная или просто симптоматическая [7].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием — ценный метод диагностики заболеваний сердца. Он позволяет получить изображение сердца и других тканей и сосудов, находящихся в движении, через костный каркас грудной клетки.

С его помощью можно оценить размеры полостей, сократительную способность миокарда, его кровоснабжение, очаговые изменения.

К сожалению, в младшем возрасте использование метода ограничено необходимостью находиться неподвижно во время обследования и, следовательно, необходимостью давать наркоз. Однако для детей старшего возраста он может стать перспективным для оценки поражений миокарда в том числе и в динамике, поскольку является неинвазивным, безвредным и информативным.

Очень привлекательным является применение этого обследования перед биопсией миокарда для более прицельного взятия биоптатов.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Обнаружение вирусов.

Безусловно, важным является выявление этиологического фактора, в первую очередь, вирусов. Однако положительные результаты обследования сыворотки крови не доказывают причастность этого возбудителя к поражению миокарда, а просто являются доказательством присутствия этой инфекции в организме. Считалось, что идеальным для диагностики миокардита является определение вируса с помощью ПЦР в трахеальном аспирате и в эндокардиальных биоптатах. Однако в последнее время и это подвергается сомнению. В ряде случаев, возможно присутствие вируса в миокарде и без воспаления [9]. Тем не менее, в реальной жизни, доказательства присутствия вируса в организме, наряду с другими признаками, склоняют врача в пользу диагностики миокардита.

Доказательства повреждения кардиомиоцитов. Кардиоселективные ферменты и белки являются индикаторами поражения миокарда и в детском возрасте, когда инфаркт мало вероятен, могут подтвердить миокардитическое поражение.

- сердечный тропонин Т и тропонин I обладают абсолютной специфичностью к сердечной мышце, высокой чувствительностью, дают возможность диагностировать даже микроскопические зоны некроза. У детей уровень кардиального тропонина Т наиболее чувствительный индикатор миокардиального поражения.
- креатининкиназа — МВ, которая относится к ранним маркерам острого повреждения миокарда.

В некоторых исследованиях указывается на значимость повышения уровня аспартатамино-трансферазы (АсАТ) в сыворотке; ее повышенный уровень отмечен у 85 % детей с вирусным миокардитом [4].

Для подтверждения воспалительного и иммунопатологического процесса определяют маркеры воспаления (фибриноген, СРБ, адгезивные молекулы, интерлейкины и др.) и иммунологические тесты (ЦИК, кардиальный антиген, ИГ — М, А, G, антитела к миокарду и др.). Однако, чувствительность этих методов не велика.

Определение антикардиальных антител.

В 60 % при миокардитах могут быть обнаружены антитела против сократительного миокарда, протеинов, вовлеченных в энергетический метаболизм, и переносчиков, ионных каналов и транспортеров, рецепторов сарколеммы. Циркулирующие кардиальные антитела против тяжелых цепей миозина могут играть ключевую роль как клинический и патогенетический маркер и могут иметь прогностическое значение.

Таким образом, с помощью современных методов можно доказать воспалительный процесс в миокарде. Однако, для практической работы педиатра главным в диагностике является анализ клинических признаков в динамике, их связь с перенесенной инфекцией.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Приводим клинический случай миокардита с диффузным поражением.

Девочка Б. в возрасте 3 месяцев поступила в реанимационное отделение ДГБ № 1 17.09.2004 г. с признаками резкого нарушения дыхания. Девочка от первой беременности, родилась доношенной, с признаками гемолитической болезни новорожденных, по поводу которой получила заменное переливание крови. К 3 месяцам была клинически здорова, по физическим параметрам соответствовала возрасту. Заболела внезапно, на третий день после вакцинации ВСГ: резкое беспокойство, удушье, цианоз. В первые часы была госпитализирована. Об-

ективно: состояние тяжелое. ЧД 90, ЧСС около 200. Цианоз кожных покровов, резкое снижение тонуса, слабый крик. Печень +3 см из-под реберной дуги, селезенка +2 см. Рентгенологически выраженная кардиомегалия, диффузное усиление легочного рисунка. При УЗИ: дилатация полости левого желудочка (EDDLV 44 мм), резкое снижение сократительной способности миокарда (EF 15%), митральная регургитация I степени. На ЭКГ: синусовая тахикардия 180, диффузное нарушение процессов реполяризации. Через несколько дней отмечена транзиторная брадикардия 80 в 1 мин с последующей нормализацией ЧСС. В крови обнаружен антиген энтеровируса 69 типа. В течение 10 дней находилась на отделении интенсивной терапии. Наряду с признаками СН IIБ–III отмечалась неврологическая симптоматика — центральная и периферическая (поражение п. Facialis), поражение почек в виде макрогематурии и легких (двусторонняя пневмония). В связи с этим заболевание расценено как генерализованная энтеровирусная инфекция с поражением сердца, легких, почек и нервной системы — центральной и периферической. При наблюдении в катамнезе в течение 4 лет отмечено полное восстановление сократительной способности миокарда при сохранении некоторой дилатации ЛЖ (EDDLV 36–37 мм) и диффузного нарушения процессов реполяризации на ЭКГ. По физическим параметрам девочка полностью соответствует возрасту. Продолжает оставаться под наблюдением.

Несмотря на отсутствие углубленного обследования в виде определения кардиоспецифических ферментов, МРТ, ЭМБ, диагноз миокардита, с учетом динамики заболевания, можно считать доказанным. Нельзя исключить внутриутробный характер поражения.

Приводим клинический пример случая миокардита с минимальным поражением.

Девочка А. 9 лет в марте 2009 года перенесла ОРВИ. В конце марта — начале апреля — ухудшение самочувствия, появление жалоб на слабость, плохую переносимость привычной физической нагрузки. При осмотре: границы сердца в норме, приглушение первого тона, экстратон в систолу, склонность к тахикардии (ЧСС 88–90).

На ЭКГ — ухудшение процессов реполяризации в левых грудных отведениях (отрицательная динамика по сравнению с ЭКГ, сделанной 2 мес назад). ЭХО-КГ без патологии. В анализе крови — относительный лимфоцитоз. Обследование на вирусы проведено не полностью. Данных за наличие другой инфекции не получено. Предположительно был выставлен диагноз: миокардит. Назначена

терапия аспирином в дозе 0,2 на год жизни в течение месяца, метаболическая терапия. Через месяц отмечена положительная динамика по ЭКГ (улучшение процессов реполяризации в левых грудных отведениях), нормализация самочувствия. Однако, сохранялись сглаженные и отрицательные зубцы Т в V3–V4. Нормализация ЭКГ отмечена только в сентябре 2009 года, после дополнительного обследования и лечения. В крови сохранялся относительный лимфоцитоз. Обнаружено небольшое повышение ЛДГ. Остальные показатели были в норме.

Получено доказательство вирусной природы заболевания (М-РСК: обнаружен антиген ЕСНО 6). Девочка получила курс противовирусной терапии (циклоферон и амиксин), повторный курс метаболической терапии. При наблюдении в катамнезе — здорова.

Таким образом, в данном случае, с большой долей вероятности, имел место маломанифестный миокардит энтеровирусной природы, закончившийся выздоровлением.

ТЕРАПИЯ

Подробный анализ терапии не является задачей этой статьи. Лечение сердечной недостаточности — главное при ее выраженности. Этиотропная (противовирусная) при доказательстве инфекции — является обязательной и сочетается с лучшим прогнозом. Применение глюкокортикоидов, иммуносупрессоров — дискуссионно. Использование метаболической терапии, имеющей целью улучшение энергетики клеток — оправдано.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Какие-либо стандарты наблюдения ребенка, перенесшего миокардит, отсутствуют. Ребенок, перенесший тяжелый миокардит с диффузным поражением в раннем возрасте, должен наблюдаться на протяжении всего детства. Тяжелые разрушения кардиомиоцитов («поля опустошения») в отдаленном будущем могут проявиться снижением массы миокарда и, соответственно, уменьшением толерантности к нагрузке. Следовательно, такому ребенку необходимо тщательное УЗИ сердца и нагрузочные ЭКГ-пробы в пубертатном периоде. В результате повреждения проводящей системы могут возникнуть нарушения ритма и проводимости, которые также являются поводом для динамического наблюдения (ЭКГ, суточное ЭКГ-мониторирование, нагрузочные и медикаментозные пробы) весь период роста сердца. Частота обследования определяется возрастом и видом аритмии.

При субклиническом, маломанифестном миокардите и даже предположительном последующем наблюдении имеет целью определить, формируется ли дилатация левого желудочка (переход в ДКМП). Длительность такого наблюдения должна составлять не менее года.

Особенно осторожным нужно быть при решении вопроса о физической нагрузке. Допуск к основной группе занятий физкультурой и, особенно, к занятиям в спортивной секции, должен решаться после комбинированного обследования (УЗИ, ЭКГ с физической нагрузкой, суточное ЭКГ-мониторирование).

После выздоровления от острого миокардита в течение нескольких месяцев необходимо ограничение физической нагрузки. Степень ограничения диктуется состоянием функции ЛЖ. При продолжающемся нарушении функции требуется особый образ жизни, ограничение в жидкости и соли и недопущение применения НПВС [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика миокардитов у детей представляет для клинициста сложную задачу и должна опираться на оценку признаков, подозрительных на сердечную недостаточность, появившихся после острой инфекции. Изменения ЭКГ, ЭХО-КГ, повышение кардиоспецифических ферментов, подтверждение вирусной природы заболевания в этой ситуации являются поводом выставить ребенку диагноз миокардит, хотя бы предположительно. Такой ребенок должен быть госпитализирован или взят под наблюдение в амбулаторных условиях с ограничением физической нагрузки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии / Под ред. М. А. Школьниковой и Е. А. Алексеевой. — Москва: 2011. — 503 с.
2. Левина Л. И., Щеглова Л. В. Инфекционные миокардиты у подростков // Медлайн-экспресс. — 2006. — № 7 (189). — С. 25–33.
3. Durani Y., Giordano K., Goudie B. W. Myocarditis and Pericarditis in Children // Pediatric Clinics of North America. — 2010. — Vol. 57, issue 6.
4. Freedman S. B., Haladyn J. K., Floh A. et al. Pediatric Myocarditis: Emergency Department Clinical Findings and Diagnostic Evaluation // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120, N 6. — 1278–1285.
5. Gupta S., Markham D. W., Drazner M. H., P. P. A. Mammen, Fulminant Myocarditis // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. — 2008. — Vol. 5, N 11. P. 693–706.

6. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / G. Mandel, R. Dolin, J. Bennett. — 7th ed. — Elsevier, 2009. — 4320 с.
7. *Schultz J. C., Hilliard A. A., Cooper L. T., Rihal C. S.* Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis // Mayo Clinic Proceedings. — 2009. — Vol. 84, N 11. — P. 1001–1009.
8. *Tammy L.* Viral myocarditis in children // Critical Care Nurse. — 2008. Vol. 28. — P. 42–63.
9. *Wai Hong Wilson Tang.* Myocarditis. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/156330-overview> (дата доступа: 15.05.2012).

THE DIAGNOSTIC PROBLEMS OF MYOCARDITIS IN CHILDREN

Letenkova N.M.

◆ **Resume.** The diagnostic of myocarditis is one of the current problems in cardiology. Pediatric patients have asymptomatic course of this disease or clinical simulation of the other pathology. The modern diagnostic methods such as echocardiography, magnetic resonance tomography (MRT), endomyocardial biopsy can help to define more exactly the nature of myocardial affecting. However, the initial diagnostics is based on the case history and clinical presentation of the disease. The variants of myocarditis clinical course in children, possibility their detection in pediatric practice, advanced examination and clinical cases are described in this article.

◆ **Key words:** myocarditis; heart failure; cardiomegaly.

◆ Информация об авторе

Летенкова Нина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии имени проф. И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nilet@mail.ru.

Letenkova Nina Michailovna — MD, PhD, Assistant Professor at the Department of Pediatrics named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. SPbGPMA of Health Ministry of Russia. 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. E-mail: nilet@mail.ru.

© Ф. В. Рохлина,
Г. А. Новик

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России.

Резюме. Выбор препарата для базисной терапии ювенильного идиопатического артрита является актуальной проблемой. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат. В этой статье представлен обзор литературы об опыте применения метотрексата у детей, а также предварительные результаты исследования по оценке эффективности терапии на основании определения концентрации метотрексата в крови у детей.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; метотрексат; базисная терапия; концентрация метотрексата.

МЕТОТРЕКСАТ КАК ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний в детском возрасте. В большом числе случаев дети с ЮИА устойчивы к терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), внутрисуставным инъекциям и физиотерапии [7]. Для лечения ЮИА используется несколько групп препаратов: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессивные препараты и биологически активные вещества, полученные генно-инженерным путем. Применение НПВС и ГК способствует быстрому купированию болевого синдрома и воспалительного процесса в суставах, улучшению функции, но не способствует предотвращению прогрессирования деструкции суставов и инвалидизации больных.

Известно, что иммуносупрессивная и биологическая терапии приостанавливают развитие инвалидизации пациентов, которая может возникнуть из-за прогрессирования деструкции суставов и системных проявлений. Иммуносупрессивная терапия должна быть дифференцированной, длительной и непрерывной, начинаться сразу после верификации диагноза в течение первых 3–6 месяцев болезни [1].

Препаратом выбора можно считать метотрексат (МТХ) [7] — цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты.

МТХ оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах, не обладающих заметной гематологической токсичностью. Несмотря на это, при приеме метотрексата рекомендовано проводить клинико-лабораторный мониторинг, который необходим для предупреждения побочных эффектов [6]. По данным различных авторов, около 70% пациентов получающих терапию МТХ входят в ремиссию по заболеванию.

В 1988 году МТХ был разрешен FDA (Food and Drug Administration, USA) для лечения ревматоидного артрита [6]. В настоящее время МТХ является основным препаратом в лечении ЮИА [7]. Популярные терапевтические рекомендации по назначению МТХ основаны на рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в 1992 году. В ходе исследования сравнивались группы пациентов с устойчивым к терапии артритом: получающие низкую дозу МТХ (10 мг/м²/неделя), получающие очень низкую дозу МТХ (5 мг/м²/неделя) и получающие плацебо. Результатом исследования стало повышение дозы МТХ у «плохоотвечающих» на терапию пациентов, так как уже появился длительный опыт применения МТХ. Отчеты еще одного исследования поддерживают использование высоких доз МТХ (25–30 мг/м² или 0,8–1 мг/кг) у пациентов ЮИА не отвечающих на стандартную дозу (10–15 мг/м² или 0,3–0,5 мг/кг) [10]. Однако только одно исследование среди детей сравнило эффективность высоких доз (30 мг/м²) МТХ со средней дозой МТХ (15 мг/м²) [8]. Никакой разницы в эффективности и токсичности не было замечено. Более того, это исследование включило только детей с ЮИА, которые до исследования уже имели опыт терапии стандартной дозой МТХ без эффекта. Современные тенденции раннего и агрессивного лечения артритов сопровождаются практическим использованием высоких начальных доз МТХ, как попытка предотвратить поздние осложнения и нетрудоспособность, несмотря на

УДК: 616.72-002-053.2

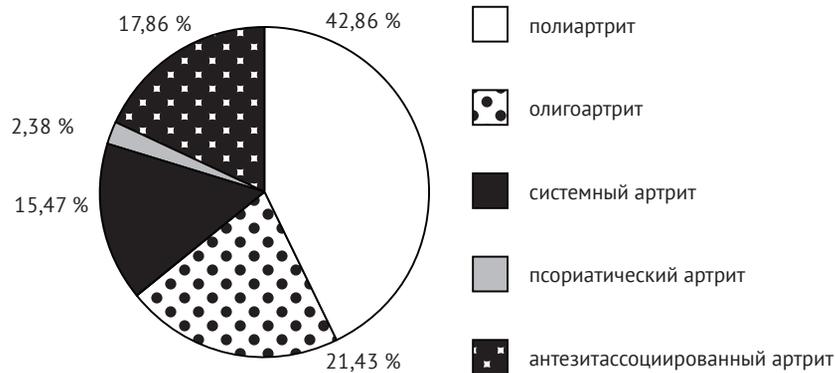


Рис. 1. Группы детей с ЮИА, согласно международной классификации

отсутствие объективных клинических исследований, сравнивающих токсичность и эффективность при начальной высокой дозе и стандартной дозе МТХ для поддержки такой практики. Поэтому ученые не могут прийти к единому мнению, с какой дозы стоит начинать терапию МТХ у детей с ЮИА [3].

Ретроспективные данные о терапии метотрексатом у детей и подростков впервые были опубликованы в 1986 году. В мета-анализе Giannini et al. сравнили МТХ (5–10 мг/м²/нед.) с пенициламином, гидроксихлорокином и ауранофином. Только при применении МТХ в дозе 10 мг/м²/неделю была отмечена положительная динамика по сравнению с плацебо. Эффективность терапии метотрексатом у детей была оценена контролируемым исследованием, которое показало, что метотрексат несколько эффективнее лефлуномида. В ходе исследования дети, в том числе подростки, в возрасте 3–17 лет, получали лефлуномид или метотрексат в течение 16 недель. Группа, получающая МТХ, дала лучший ответ на терапию [7].

По рекомендациям Американского колледжа ревматологии по лечению ювенильного ревматоидного артрита 2011 года, больным получающим терапию МТХ необходимо проводить клинический анализ крови, АЛТ, АСТ, определять уровень креатинина в сыворотке крови, перед назначением терапии, а также через 1 месяц после первого введения. При повышении дозы необходимо контролировать показатели крови через 1–2 месяца после изменения дозировки. При нормальном течении заболевания и стабильной дозе МТХ, рекомендовано повторять анализ крови 1 раз в 3–4 месяца [4].

Рекомендованная начальная доза МТХ при пероральном приеме 10–15 мг/м²/неделю, при парентеральном введении 15–20 мг/м²/неделю (для расчета площади поверхности тела (ППТ) можно использовать формулу — ППТ = (рост × вес/3600), где ППТ — это площадь поверхности тела (м²), рост — рост (см), вес — масса тела (кг), а также

для определения ППТ можно использовать специальные таблицы) (табл. 1)

Для достижения лучшего эффекта от терапии метотрексатом рекомендуется комбинирование с НПВС, а также с биологическими препаратами [7]. В 2011 году в Финляндии Kalle J. Aaltonen с коллегами, было проведено большое исследование по применению анти-ФНО препаратов у детей с различными формами ЮИА. Результатом этого исследования стал вывод, что при комбинации препаратов анти-ФНО с МТХ эффективность значительно выше, чем после применения этих препаратов по отдельности [2].

Нами проводится исследование, в которое в настоящий момент включено 84 ребенка — 52 (61,9%) девочки и 32 (38,1%) мальчика с различными формами ювенильного идиопатического артрита: полиартрит — 36 детей (42,86%), олигоартрит — 18 детей (21,43%), системный вариант артрита — 13 детей (15,47%), псориатический артрит — 2 ребенка (2,38%), антезитассоциированный артрит — 15 больных (17,86%) (рис. 1). У 14 детей (16,67%) из 84, включенных в исследование, диагностирован увеит, у половины (7 пациентов) увеит выявлен в дебюте заболевания.

Все дети, включенные в исследование, получают базисную терапию метотрексатом в дозе 15 мг/м² в течение 3 месяцев и более. У 32 пациентов (38,1%) к терапии МТХ добавлена биологически активная терапия (тоцилизимуб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, абатацепт), 11 пациентов (13,1%) получают в дополнение к терапии МТХ сульфасалазин (ССЗ), 24 ребенка (28,57%) — циклоспорин А (ЦсА), 30 детей (35,71%) — получают преднизолон или метилпреднизолон (в таблетках или в виде пульс-терапии). Обращает внимание, что у 36 (42,86%) пациентов наблюдается положительный эффект от монотерапии МТХ, не требующий назначения дополнительной терапии (рис. 2)

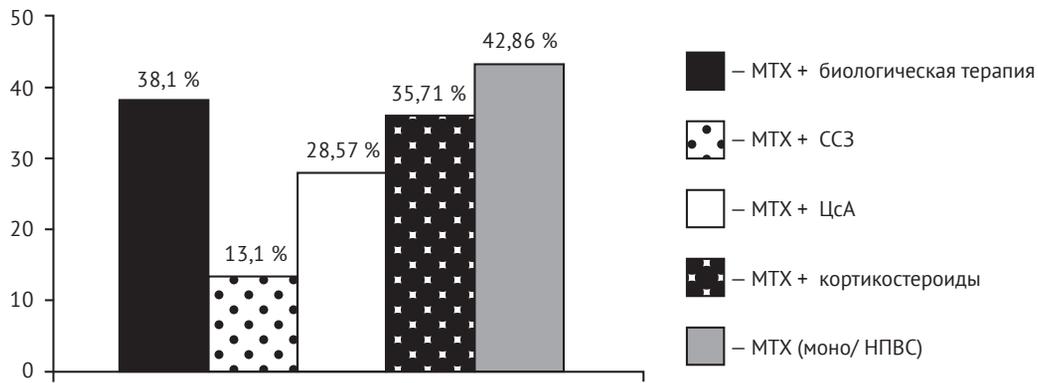


Рис. 2. Препараты используемые для терапии ЮИА (MTX – метотрексат, ССЗ – сульфасалазин, ЦсА – циклоспорин А, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства)

Таблица 1

Расчет площади поверхности тела

рост \ вес	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180
10	0,47	0,49	0,50	0,51	0,53	0,54	0,55	0,57	0,58	0,59	0,60	0,61	0,62	0,63	0,65	0,66	0,67	0,68	0,69	0,70	0,71
12	0,52	0,53	0,55	0,56	0,58	0,59	0,61	0,62	0,63	0,65	0,66	0,67	0,68	0,70	0,71	0,72	0,73	0,74	0,75	0,76	0,77
14	0,56	0,57	0,59	0,61	0,62	0,64	0,65	0,67	0,68	0,70	0,71	0,72	0,74	0,75	0,76	0,78	0,79	0,80	0,81	0,82	0,84
16	0,60	0,61	0,63	0,65	0,67	0,68	0,70	0,71	0,73	0,75	0,76	0,77	0,79	0,80	0,82	0,83	0,84	0,86	0,87	0,88	0,89
18	0,63	0,65	0,67	0,69	0,71	0,72	0,74	0,76	0,77	0,79	0,81	0,82	0,84	0,85	0,87	0,88	0,89	0,91	0,92	0,94	0,95
20	0,67	0,69	0,71	0,73	0,75	0,76	0,78	0,80	0,82	0,83	0,85	0,87	0,88	0,90	0,91	0,93	0,94	0,96	0,97	0,99	1,00
22	0,70	0,72	0,74	0,76	0,78	0,80	0,82	0,84	0,86	0,87	0,89	0,91	0,92	0,94	0,96	0,97	0,99	1,00	1,02	1,03	1,05
24	0,73	0,75	0,77	0,80	0,82	0,84	0,86	0,88	0,89	0,91	0,93	0,95	0,97	0,98	1,00	1,02	1,03	1,05	1,06	1,08	1,10
26	0,76	0,78	0,81	0,83	0,85	0,87	0,89	0,91	0,93	0,95	0,97	0,99	1,01	1,02	1,04	1,06	1,07	1,09	1,11	1,12	1,14
28	0,79	0,81	0,84	0,86	0,88	0,90	0,92	0,95	0,97	0,99	1,01	1,02	1,04	1,06	1,08	1,10	1,12	1,13	1,15	1,17	1,18
30	0,82	0,84	0,87	0,89	0,91	0,94	0,96	0,98	1,00	1,02	1,04	1,06	1,08	1,10	1,12	1,14	1,15	1,17	1,19	1,21	1,22
32	0,84	0,87	0,89	0,92	0,94	0,97	0,99	1,01	1,03	1,05	1,07	1,10	1,12	1,14	1,15	1,17	1,19	1,21	1,23	1,25	1,26
34	0,87	0,90	0,92	0,95	0,97	1,00	1,02	1,04	1,06	1,09	1,11	1,13	1,15	1,17	1,19	1,21	1,23	1,25	1,27	1,29	1,30
36	0,89	0,92	0,95	0,97	1,00	1,02	1,05	1,07	1,10	1,12	1,14	1,16	1,18	1,20	1,22	1,24	1,26	1,28	1,30	1,32	1,34
38	0,92	0,95	0,97	1,00	1,03	1,05	1,08	1,10	1,13	1,15	1,17	1,19	1,22	1,24	1,26	1,28	1,30	1,32	1,34	1,36	1,38
40	0,94	0,97	1,00	1,03	1,05	1,08	1,11	1,13	1,15	1,18	1,20	1,22	1,25	1,27	1,29	1,31	1,33	1,35	1,37	1,39	1,41
42	0,97	1,00	1,02	1,05	1,08	1,11	1,13	1,16	1,18	1,21	1,23	1,25	1,28	1,30	1,32	1,34	1,37	1,39	1,41	1,43	1,45
44	0,99	1,02	1,05	1,08	1,11	1,13	1,16	1,19	1,21	1,24	1,26	1,28	1,31	1,33	1,35	1,38	1,40	1,42	1,44	1,46	1,48
46	1,01	1,04	1,07	1,10	1,13	1,16	1,19	1,21	1,24	1,26	1,29	1,31	1,34	1,36	1,38	1,41	1,43	1,45	1,47	1,50	1,52
48	1,03	1,06	1,10	1,13	1,15	1,18	1,21	1,24	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,39	1,41	1,44	1,46	1,48	1,51	1,53	1,55
50	1,05	1,09	1,12	1,15	1,18	1,21	1,24	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,39	1,42	1,44	1,47	1,49	1,51	1,54	1,56	1,58
52	1,07	1,11	1,14	1,17	1,20	1,23	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,40	1,42	1,45	1,47	1,50	1,52	1,54	1,57	1,59	1,61
54	1,10	1,13	1,16	1,19	1,22	1,25	1,28	1,31	1,34	1,37	1,40	1,42	1,45	1,47	1,50	1,52	1,55	1,57	1,60	1,62	1,64
56	1,12	1,15	1,18	1,22	1,25	1,28	1,31	1,34	1,37	1,39	1,42	1,45	1,48	1,50	1,53	1,55	1,58	1,60	1,63	1,65	1,67
58	1,14	1,17	1,20	1,24	1,27	1,30	1,33	1,36	1,39	1,42	1,45	1,47	1,50	1,53	1,55	1,58	1,61	1,63	1,65	1,68	1,70
60	1,15	1,19	1,22	1,26	1,29	1,32	1,35	1,38	1,41	1,44	1,47	1,50	1,53	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,68	1,71	1,73
62	1,17	1,21	1,24	1,28	1,31	1,34	1,38	1,41	1,44	1,47	1,50	1,52	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,76
64	1,19	1,23	1,26	1,30	1,33	1,37	1,40	1,43	1,46	1,49	1,52	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,76	1,79
66	1,21	1,25	1,28	1,32	1,35	1,39	1,42	1,45	1,48	1,51	1,54	1,57	1,60	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82
68	1,23	1,27	1,30	1,34	1,37	1,41	1,44	1,47	1,51	1,54	1,57	1,60	1,63	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82	1,84
70	1,25	1,29	1,32	1,36	1,39	1,43	1,46	1,50	1,53	1,56	1,59	1,62	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82	1,84	1,87
72	1,26	1,30	1,34	1,38	1,41	1,45	1,48	1,52	1,55	1,58	1,61	1,64	1,67	1,70	1,73	1,76	1,79	1,82	1,84	1,87	1,90
74	1,28	1,32	1,36	1,40	1,43	1,47	1,50	1,54	1,57	1,60	1,63	1,67	1,70	1,73	1,76	1,78	1,81	1,84	1,87	1,90	1,92
76	1,30	1,34	1,38	1,42	1,45	1,49	1,52	1,56	1,59	1,62	1,66	1,69	1,72	1,75	1,78	1,81	1,84	1,87	1,89	1,92	1,95
78	1,32	1,36	1,40	1,43	1,47	1,51	1,54	1,58	1,61	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,80	1,83	1,86	1,89	1,92	1,95	1,97
80	1,33	1,37	1,41	1,45	1,49	1,53	1,56	1,60	1,63	1,67	1,70	1,73	1,76	1,80	1,83	1,86	1,89	1,91	1,94	1,97	2,00

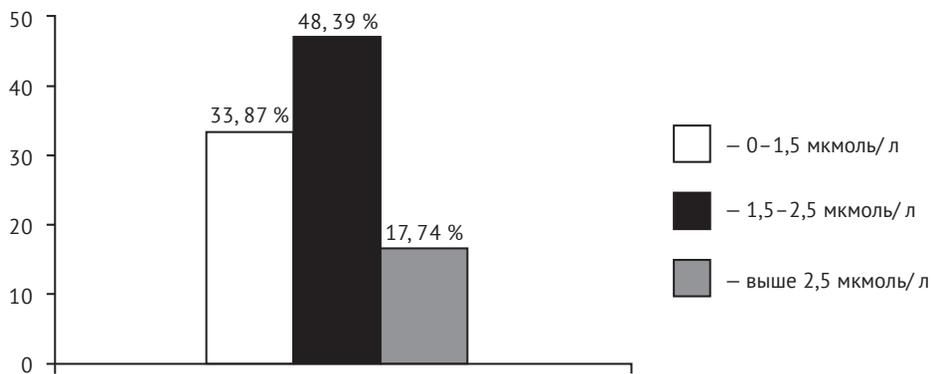


Рис. 3. Распределение больных с ЮИА по группам в соответствии с концентрацией МТХ в крови

В ходе нашего исследования 62 детям, получающим МТХ, проводилось определение концентрации метотрексата. Полученные результаты можно разделить на 3 основные группы: низкая концентрация (до 1,5 мкмоль/л), средняя концентрация (1,5–2,5 мкмоль/л) и высокая концентрация (выше 2,5 мкмоль/л). В процентном отношении группа детей с концентрацией МТХ от 0 до 1,5 мкмоль/л это 21 ребенок (33,87%), от 1,5 до 2,5 мкмоль/л — 30 детей (48,39%) и в группу выше 2,5 мкмоль/л вошло 11 пациентов (17,74%) (рис. 3).

Carol A. Wallace с соавторами разработали критерии неактивной болезни и 2 типов клинической ремиссии болезни. Неактивная болезнь — это отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, связанной с ЮИА, отсутствие обострения увеита, нормальное

СОЭ или СРБ и объективный осмотр, подтверждающий отсутствие активной болезни. Клиническая ремиссия медикаментозная — это состояние неактивной болезни в течение не менее 6 месяцев. Клиническая ремиссия безмедикаментозная — это состояние неактивной болезни в течение 12 месяцев и более после отмены терапии [9].

В группе детей с концентрацией метотрексата от 0 до 1,5 мкмоль/л всего 10 (47,62%) пациентов находятся в состоянии неактивной болезни. В группе пациентов с концентрацией метотрексата от 1,5 до 2,5 мкмоль/л — 22 ребенка (73,33%) с неактивной болезнью, а в группе с высокой концентрацией (выше 2,5 мкмоль/л) 7 пациентов (63,64%) соответствуют критериям неактивной болезни (рис. 4).

Среди 84 детей, включенных в настоящий момент в исследование, по индексу активности заболевания DAS3–55 (65,48%) находятся в ремиссии

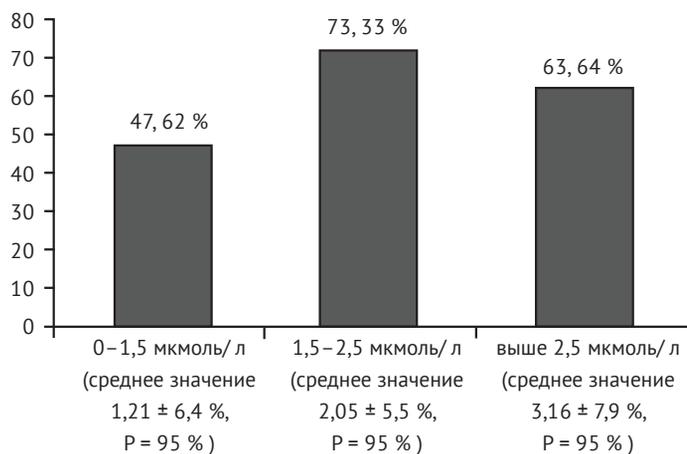


Рис. 4. Отношение детей в состоянии неактивной болезни к общему количеству больных в группах с различной концентрацией метотрексата в крови

(показатель DAS3 $\leq 1,6$), 22 (26,19%) пациента имеют 1-ю степень активности (показатель DAS3 $\leq 2,4$), 6 (7,14%) детей — со 2-й степенью активности (2,4 DAS3 $\leq 3,7$) и всего лишь у 1 (1,19%) ребенка определяется 3-я степень (DAS3 $\uparrow 3,7$) активности заболевания. Индекс DAS3 высчитывается по формуле DAS3 = 0,54 \times RAI + 0,065 \times swollen joints (max 44) + 0,33 \times ln (СОЭ мм/ч) + 0,024 и активно используется в практике врачей ревматологов для оценки активности заболевания [5].

Проведенное исследование показывает эффективность использования метотрексата (МТХ) у детей больных ЮИА и дает основания для использования МТХ как препарата выбора при лечении различных форм ЮИА. Также в ходе исследования было выявлено, что среди детей с концентрацией МТХ выше 1,5 мкмоль/л значительное количество находится в состоянии неактивной болезни. Можно предположить, что при определении концентрации МТХ всем больным с ЮИА, мы сможем прогнозировать эффективность терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // Лечащий врач. — 2011. — № 8 Коллоквиум Педиатрия
2. Aaltonen K., Virkki L., Malmivaara A. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis // Plos ONE. — 2012. — Vol. 7, Issue 1. — P. 1–14
3. Becker M. L., Rose C., Cron R. et al. Effectiveness and Toxicity of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis: Comparison of 2 Initial Dosing Regimens // J. Rheumatol. — 2010. — P. 870–875
4. Beukelman T., Patkar N., Saag K. et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. — 2011. — P. 465–482
5. Fransen J., Stucki G., Van Riel P. Rheumatoid Arthritis Measures // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). — 2003. — Vol. 49, N. 5S. — P. 214–224
6. Khan Z.A., Tripathi R., Mishra B. Methotrexate: a detailed review on drug delivery and clinical aspects // Expert Opin. Drug Deliv. — 2012. — Vol. 9 (2). — P. 151–169/
7. Niehues T., Lankisch P. Recommendations for the Use of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis // Pediatric Drugs. — 2006. — P. 347–356.
8. Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50. — P. 2191–2201
9. Wallace C. A. Current management of juvenile idiopathic arthritis // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. — 2006. — P. 279–300
10. Wallace C.A., Sherry D. D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 19. — P. 1604–160.

METHOTREXATE AS DRUG OF CHOICE FOR TREATMENT JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Rokhlina F. V., Novik G. A.

◆ **Resume.** The choice of drug for the basic treatment of juvenile idiopathic arthritis is an urgent problem. The drug of choice is currently the methotrexate. This article provides an overview of the literature on the experience of methotrexate in children, as well as preliminary results of a study evaluating the effectiveness of therapy based on the determination of the concentration of methotrexate in the blood of children.

◆ **Key words:** juvenile idiopathic arthritis; methotrexate; basic treatment; concentration of methotrexate.

◆ Информация об авторах

Рохлина Фаина Валерьевна — аспирант кафедры педиатрии им. профессора И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: faina.rokhlina@gmail.com.

Новик Геннадий Айзикович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ga_novik@mail.ru.

Rokhlina Faina — Postgraduate Student, Department of Pediatrics named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. SPbGPMA of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: faina.rokhlina@gmail.com.

Novik Gennadiy — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Pediatrics Dept. named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. SPbGPMA of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ga_novik@mail.ru.

© М. С. Саввина¹, Т. Е. Бурцева²,
Г. Г. Дранаева², В. П. Шадрин²,
Т. Е. Уварова², И. В. Солодкова¹,
С. Л. Аврусин¹, Е. В. Синельникова¹,
В.Г. Часнык¹

¹ ГБОУ ВПО СПбГПМА

Минздравсоцразвития России;

² Якутский научный центр КМП СО РАМН

Резюме. С целью анализа динамики массы и длины тела детей раннего возраста различных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутия) и оценки целесообразности учета этнической принадлежности при формировании региональных стандартов физического развития исследованы характеристики детей в возрасте от рождения до 3 лет. Всего исследованы 121285 детей обоего пола, из них, 44579 детей — славяне (преимущественно русские), 71703 — саха (якуты), 5003 — дети чукчей, юкагиров, эвенов, эвенков, долган, объединенных в группу коренных малочисленных народностей Севера. Этническая принадлежность определялась самоидентификацией с учетом фенотипа и места проживания. Результаты показали, что масса тела при рождении у всех детей одинакова, в дальнейшем у русских мальчиков и девочек до 3 лет в целом она ниже, чем у детей саха для большинства возрастных групп, и ниже на уровне тенденции, чем у детей коренных жителей. Длина тела русских мальчиков и девочек при рождении и до возраста 2 месяцев достоверно меньше, чем у детей саха. С возраста 3–4 месяцев длина тела начинает выравниваться, и начиная с возраста семи месяцев длина тела девочек, а с 12 месяцев — и мальчиков становится существенно или на уровне тенденции больше, чем длина тела детей саха и коренных жителей. Полученные результаты не могут быть объяснены только различием образа жизни и режима питания. Они свидетельствуют о целесообразности формирования этнически ориентированных региональных стандартов физического развития.

Ключевые слова: дети; ранний возраст; физическое развитие; этнические группы; региональные стандарты.

УДК: 616-053.2/-054]-056.23+ 571.56

О ДИНАМИКЕ МАССЫ И ДЛИНЫ ТЕЛА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИИ)

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что при правильном подходе к интерпретации результатов скрининга физического развития детей могут быть выявлены общие закономерности развития человека в конкретный период времени и в конкретных условиях, определены позитивные и негативные тенденции, и своевременно обнаружены отрицательные изменения в состоянии здоровья детской популяции [1, 6, 8].

Постоянно осуществляемое динамическое наблюдение за изменением антропометрических показателей, развитием растущего организма ребенка необходимо для выявления индивидуальных особенностей его развития. Кроме того, оно является основой для оценки наличия как самой патологии, так и вероятности ее развития у индивида и/или совокупности индивидов. Известно, что уровень физического развития детей в значительной мере определяется экологическими, социально-экономическими и этническими факторами, управляющими развитием изучаемой популяции [2], причем определяющими элементами являются сила воздействия фактора, длительность его воздействия, а также возраст и пол ребенка [11, 9, 1].

В последние десятилетия достаточно устойчиво регистрируются негативные тенденции в динамике характеристик физического развития детей, проживающих в северных регионах нашей страны [4, 3, 5, 7].

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ динамики массы и длины тела детей раннего возраста различных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутия) и оценка целесообразности учета этнической принадлежности при формировании региональных стандартов физического развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализируются рост и масса тела детей, проживающих в Республике Саха (Якутия), в возрасте от рождения до 3 лет. Всего исследованы 121 285 детей обоего пола, проживающих в населенных пунктах всех улусов Республики. Из них 44 579 детей — славяне (преимущественно русские), 71 703 ребенка — саха (якуты), 5 003 ребенка — дети чукчей, юкагиров, эвенов, эвенков, долган, объединенных в группу коренных малочисленных народностей Севера. Количество детей в каждой из возрастных групп представлено в таблицах 1 и 2. При построении таблиц и графиков для первых 12 месяцев жизни интервалы составляли 1 месяц, а возраст округляли до ближайшего месяца, для возраста, начиная с 15 месяцев интервалы составляли 3 месяца, а возраст округляли до ближайшей точки отсчета. Этническая принадлежность определялась самоидентификацией с учетом фенотипа и места проживания. Рост и массу тела определяли общепринятыми методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Представленные данные свидетельствуют о том, что масса тела при рождении детей русских, саха и коренных жителей одинакова

Таблица 1.

Масса тела (вес) $\pm S$ и численность (n) возрастных групп мальчиков (м) и девочек (ж) среди русских, саха и коренных жителей Республики Саха (Якутия)

Шрифтом выделены достоверные различия показателей

Возраст (мес)	Русские		Саха		Коренные	
	м	ж	м	ж	м	ж
0	3,6 \pm 0,7 n = 940	3,5 \pm 0,7 n = 1072	3,6 \pm 0,8 n = 1053	3,6 \pm 0,8 n = 1224	3,7 \pm 0,9 n = 82	3,6 \pm 0,8 n = 101
1	4,1 \pm 0,9 n = 1569 <i>p < c p = 0,00</i>	3,9 \pm 0,8 n = 1512 <i>p < c p = 0,00</i>	4,2 \pm 1,0 n = 2079	4,1 \pm 0,9 n = 2104	4,2 \pm 0,9 n = 144	4,1 \pm 1,7 n = 160
2	4,8 \pm 1,1 n = 1246 <i>p < c p = 0,00</i>	4,7 \pm 1,1 n = 1118 <i>p < c p = 0,00</i>	5,0 \pm 1,2 n = 2089	5,0 \pm 1,2 n = 1894	4,6 \pm 1,0 n = 120	4,6 \pm 1,0 n = 122
3	5,6 \pm 1,2 n = 701 <i>p < c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,03</i>	5,5 \pm 1,2 n = 598 <i>p < c p = 0,00</i>	5,8 \pm 1,4 n = 1450	5,9 \pm 1,3 n = 1224 <i>c > k p = 0,00</i>	5,2 \pm 1,1 n = 61	5,3 \pm 1,1 n = 57
4	6,6 \pm 1,2 n = 427 <i>p < c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,01</i>	6,6 \pm 1,3 n = 387 <i>p < c p = 0,00</i> <i>p < k p = 0,01</i>	7,0 \pm 1,4 n = 988 <i>c > k p = 0,00</i>	6,8 \pm 1,3 n = 909	6,1 \pm 1,5 n = 32	5,9 \pm 1,4 n = 47
5	7,2 \pm 1,2 n = 374 <i>p < c p = 0,00</i>	7,2 \pm 1,1 n = 310 <i>p < c p = 0,01</i>	7,6 \pm 1,4 n = 860	7,4 \pm 1,3 n = 748	7,4 \pm 1,3 n = 41	6,9 \pm 1,9 n = 47
6	7,8 \pm 1,3 n = 310 <i>p < c p = 0,00</i>	7,6 \pm 1,2 n = 253 <i>p < c p = 0,03</i>	8,2 \pm 1,4 n = 706	7,8 \pm 1,3 n = 588	7,8 \pm 1,4 n = 38	7,9 \pm 1,8 n = 54
7	8,2 \pm 1,3 n = 278 <i>p < c p = 0,05</i>	7,9 \pm 1,4 n = 221	8,4 \pm 1,3 n = 626	8,0 \pm 1,3 n = 518	8,0 \pm 1,4 n = 48	8,3 \pm 1,7 n = 42
8	8,6 \pm 1,3 n = 249	8,1 \pm 1,4 n = 214	8,7 \pm 1,3 n = 572	8,3 \pm 1,3 n = 440	8,2 \pm 1,1 n = 35	8,5 \pm 1,4 n = 39
9	8,7 \pm 1,3 n = 195	8,4 \pm 1,5 n = 250	9,0 \pm 1,3 n = 444	8,5 \pm 1,3 n = 554	8,4 \pm 1,2 n = 51	8,7 \pm 1,7 n = 32
10	9,2 \pm 1,3 n = 175	8,6 \pm 1,6 n = 205	9,3 \pm 1,4 n = 370	8,7 \pm 1,4 n = 369	8,8 \pm 1,1 n = 69	9,0 \pm 1,6 n = 51
11	9,9 \pm 1,3 n = 152	9,0 \pm 1,8 n = 192	10,1 \pm 1,4 n = 320	9,1 \pm 1,5 n = 323	9,6 \pm 1,5 n = 47	9,3 \pm 1,7 n = 39
12	10,2 \pm 1,4 n = 2184 <i>p < c p = 0,00</i>	9,3 \pm 1,5 n = 2075	10,6 \pm 1,5 n = 3662	9,4 \pm 1,5 n = 3547	10,4 \pm 1,2 n = 292	9,6 \pm 1,4 n = 269
15	11,0 \pm 1,5 n = 1702 <i>p < c p = 0,00</i>	9,8 \pm 2,1 n = 970	11,6 \pm 1,5 n = 2660	10,1 \pm 1,8 n = 1500	11,3 \pm 1,3 n = 213	10,0 \pm 1,7 n = 130
18	11,6 \pm 1,6 n = 979 <i>p < c p = 0,00</i>	10,5 \pm 1,6 n = 1289 <i>p < c p = 0,00</i>	12,2 \pm 1,7 n = 1507	10,8 \pm 1,6 n = 1934	12,0 \pm 1,3 n = 102	10,7 \pm 1,6 n = 121
21	12,2 \pm 1,7 n = 1131 <i>p < c p = 0,00</i> <i>p < k p = 0,00</i>	11,9 \pm 3,9 n = 1335 <i>p < c p = 0,00</i>	13,0 \pm 2,0 n = 1991	12,3 \pm 2,2 n = 2150	12,8 \pm 1,7 n = 122	12,2 \pm 2,0 n = 152
24	13,2 \pm 1,7 n = 1289 <i>p < c p = 0,00</i> <i>p < k p = 0,00</i>	12,9 \pm 3,6 n = 1460 <i>p < c p = 0,00</i>	13,8 \pm 1,9 n = 2329	13,2 \pm 3,4 n = 2249	13,6 \pm 1,5 n = 154	13,1 \pm 1,8 n = 168
27	13,7 \pm 1,8 n = 1865 <i>p < c p = 0,00</i>	13,3 \pm 3,3 n = 2021 <i>p < c p = 0,00</i>	14,1 \pm 3,1 n = 3090	13,7 \pm 4,5 n = 3041	13,9 \pm 1,7 n = 191	13,5 \pm 1,9 n = 222
30	14,0 \pm 1,9 n = 2121 <i>p < c p = 0,00</i>	13,7 \pm 3,1 n = 2261 <i>p < c p = 0,00</i>	14,4 \pm 3,0 n = 3359	14,0 \pm 4,3 n = 3307	14,2 \pm 1,8 n = 212	13,9 \pm 2,0 n = 237
33	14,2 \pm 2,0 n = 2224 <i>p < c p = 0,00</i>	13,8 \pm 3,1 n = 2303 <i>p < c p = 0,00</i>	14,5 \pm 3,1 n = 3395	14,2 \pm 4,3 n = 3290	14,4 \pm 1,9 n = 210	14,0 \pm 2,0 n = 232
36	14,4 \pm 2,0 n = 2148 <i>p < c p = 0,00</i>	14,0 \pm 3,2 n = 2274 <i>p < c p = 0,00</i>	14,7 \pm 3,1 n = 3187	14,4 \pm 5,2 n = 3053	14,6 \pm 1,9 n = 199	14,2 \pm 1,9 n = 218

Таблица 2.

Длина тела (рост) $\pm S$ и численность (n) возрастных групп мальчиков (м) и девочек (ж) среди русских, саха и коренных жителей Республики Саха (Якутия)

Шрифтом выделены достоверные различия показателей

Возраст (мес)	Русские		Саха		Коренные	
	м	ж	м	ж	м	ж
0	51,9 \pm 1,8 n = 940 <i>p < c p = 0,03</i>	51,7 \pm 1,9 n = 1072 <i>p < c p = 0,00</i>	52,1 \pm 1,8 n = 1053	52,0 \pm 1,8 n = 1224	52,2 \pm 1,9 n = 82	52,1 \pm 1,9 n = 101
1	54,1 \pm 2,3 n = 1569 <i>p < c p = 0,00</i>	53,8 \pm 2,3 n = 1512 <i>p < c p = 0,00</i>	54,6 \pm 2,3 n = 2079	54,2 \pm 2,3 n = 2104	54,4 \pm 2,3 n = 144	54,1 \pm 2,3 n = 160
2	57,0 \pm 2,5 n = 1246 <i>p < c p = 0,00</i>	56,9 \pm 2,6 n = 1118 <i>p < c p = 0,00</i>	57,6 \pm 2,7 n = 2089	57,4 \pm 2,7 n = 1894	56,8 \pm 2,4 n = 120	56,6 \pm 2,4 n = 122
3	60,0 \pm 2,7 n = 701 <i>p > k p = 0,04</i>	59,9 \pm 2,5 n = 598 <i>p < c p = 0,00</i>	60,2 \pm 2,6 n = 1450	60,4 \pm 2,6 n = 1224 <i>c > k p = 0,01</i>	59,3 \pm 2,2 n = 61	59,5 \pm 2,4 n = 57
4	63,2 \pm 2,5 n = 427	63,1 \pm 2,7 n = 387 <i>p > k p = 0,03</i>	63,5 \pm 2,6 n = 988	63,4 \pm 2,5 n = 909	62,7 \pm 2,9 n = 32	62,1 \pm 2,2 n = 47
5	65,3 \pm 2,5 n = 374	65,5 \pm 2,6 n = 310	65,5 \pm 2,6 n = 860	65,3 \pm 2,5 n = 748	65,0 \pm 2,5 n = 41	64,8 \pm 2,6 n = 47
6	67,2 \pm 2,6 n = 310	67,3 \pm 2,5 n = 253	67,3 \pm 2,5 n = 706	67,0 \pm 2,4 n = 588	67,0 \pm 2,0 n = 38	67,2 \pm 2,8 n = 54
7	68,3 \pm 2,7 n = 278	68,3 \pm 2,4 n = 221 <i>p > c p = 0,01</i>	68,2 \pm 2,5 n = 626	67,8 \pm 2,4 n = 518	68,0 \pm 2,0 n = 48	68,0 \pm 2,8 n = 42
8	69,8 \pm 2,8 n = 249	69,7 \pm 2,7 n = 214 <i>p > c p = 0,01</i>	69,6 \pm 2,7 n = 572	69,1 \pm 2,6 n = 440	69,5 \pm 2,3 n = 35	69,2 \pm 2,2 n = 39
9	71,1 \pm 2,4 n = 195	70,5 \pm 3,0 n = 250 <i>p > c p = 0,00</i>	71,0 \pm 2,5 n = 444	69,7 \pm 2,8 n = 554	70,5 \pm 2,0 n = 51	70,0 \pm 2,8 n = 32
10	72,4 \pm 2,6 n = 175	71,5 \pm 2,9 n = 205 <i>p > c p = 0,01</i> <i>p > k p = 0,03</i>	72,1 \pm 2,6 n = 370	70,8 \pm 2,6 n = 369	71,7 \pm 2,9 n = 69	70,5 \pm 2,9 n = 51
11	73,3 \pm 2,6 n = 152	72,7 \pm 3,1 n = 192	72,9 \pm 2,6 n = 320	72,5 \pm 3,0 n = 323	72,9 \pm 3,8 n = 47	72,3 \pm 2,7 n = 39
12	75,7 \pm 2,7 n = 2184 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,00</i>	74,3 \pm 2,7 n = 2075 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,00</i>	75,4 \pm 2,7 n = 3662	73,8 \pm 2,8 n = 3547	75,2 \pm 2,5 n = 292	73,7 \pm 2,6 n = 269
15	80,1 \pm 2,4 n = 1702 <i>p > k p = 0,01</i>	78,1 \pm 2,8 n = 970 <i>p > k p = 0,01</i>	79,6 \pm 2,4 n = 2660 <i>c > k p = 0,03</i>	77,8 \pm 2,8 n = 150	79,0 \pm 2,4 n = 213	77,3 \pm 2,8 n = 330
18	83,1 \pm 2,6 n = 979 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,05</i>	81,6 \pm 2,6 n = 1289 <i>p > k p = 0,05</i>	82,6 \pm 2,2 n = 1507	81,3 \pm 2,8 n = 1934	81,7 \pm 2,3 n = 102	79,9 \pm 2,6 n = 121
21	85,4 \pm 4,1 n = 1131 <i>p > k p = 0,05</i>	85,0 \pm 4,6 n = 1335 <i>p > c p = 0,05</i> <i>p > k p = 0,05</i>	85,1 \pm 4,3 n = 1991	84,7 \pm 4,8 n = 2150	84,5 \pm 4,1 n = 122	84,5 \pm 4,7 n = 152
24	89,8 \pm 3,5 n = 1289 <i>p > c p = 0,01</i> <i>p > k p = 0,04</i>	88,6 \pm 3,9 n = 1460 <i>p > c p = 0,00</i>	89,5 \pm 3,4 n = 2329	88,1 \pm 3,8 n = 2249	89,0 \pm 3,5 n = 154	88,4 \pm 3,8 n = 168
27	91,7 \pm 4,1 n = 1865 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,00</i>	90,4 \pm 4,4 n = 2021 <i>p > c p = 0,00</i>	91,1 \pm 4,1 n = 3090	89,9 \pm 4,5 n = 3041	90,8 \pm 4,0 n = 191	90,0 \pm 4,3 n = 222
30	93,3 \pm 4,1 n = 2121 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,00</i>	92,2 \pm 4,2 n = 2261 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,00</i>	92,4 \pm 4,2 n = 3359	91,5 \pm 4,4 n = 3307	92,1 \pm 4,2 n = 212	91,3 \pm 4,2 n = 237
33	93,9 \pm 4,3 n = 2224 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,01</i>	92,8 \pm 4,2 n = 2303 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,01</i>	93,0 \pm 4,3 n = 3395	92,1 \pm 4,3 n = 3290	93,1 \pm 4,2 n = 210	92,0 \pm 4,0 n = 232
36	94,8 \pm 4,1 n = 2148 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,01</i>	93,8 \pm 4,2 n = 2274 <i>p > c p = 0,00</i> <i>p > k p = 0,00</i>	94,1 \pm 4,1 n = 3187	93,2 \pm 4,1 n = 3053	94,1 \pm 4,0 n = 199	92,9 \pm 3,9 n = 218

(табл. 1). Уже через месяц после рождения масса тела русских детей — как мальчиков, так и девочек — становится достоверно меньше, чем масса тела детей саха. Эта закономерность на уровне существенных различий сохраняется для обоих полов до возраста 6 месяцев, затем — на уровне тенденции до возраста 1 года, затем эти различия устойчиво становятся существенными до возраста 3 лет.

Существенных различий массы тела детей коренных жителей и детей саха не было зарегистрировано за исключением возраста 3 месяцев (девочки, достоверно больше у саха, мальчики больше у саха на уровне тенденции) и 4 месяцев (мальчики, достоверно больше у саха, девочки больше у саха на уровне тенденции). Таким образом, масса тела русских мальчиков и девочек, в возрасте от рождения до 3 лет в целом достоверно ниже, чем у детей саха для большинства возрастных групп, и ниже на уровне тенденции, чем у детей коренных жителей.

При этом и длина тела русских мальчиков и девочек при рождении и до возраста 2 месяцев достоверно меньше, чем у детей саха. С возраста 3–4 месяцев длина тела начинает выравниваться, и начиная с возраста семи месяцев длина тела девочек, а с 12 месяцев — и мальчиков становится существенно или на уровне тенденции больше, чем длина тела детей саха и коренных жителей.

Полученные результаты весьма трудны для интерпретации. Попытки объяснить их только этнической принадлежностью некорректны, поскольку обследованные этнические группы имеют существенные различия в образе жизни и в режиме питания. Вместе с тем, только различия питания и образа жизни также очевидно не могут объяснить выявленные различия. На это указывает и ассоциированная с этнической принадлежностью устойчивая разнонаправленность различий динамики массы и длины тела, начиная с возраста приблизительно 12 месяцев: при сохранении у русских детей достоверно более низкой, чем у детей саха, массы тела, длина их тела становится существенно больше при том, что при рождении и в течение первых месяцев жизни она была существенно меньше.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о наличии достаточно устойчивых ассоциированных с этнической принадлежностью закономерностей динамики длины и массы тела у детей в возрасте от рождения до 3 лет, постоянно проживающих в Республике Саха (Якутия). Это является основа-

нием для разработки этнически ориентированных региональных нормативов физического развития. Для выявления природы выявленных закономерностей необходимо проведение дополнительных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А. А. Проблемы роста и развития здорового ребенка: теоретические и научно-практические проблемы // Российский педиатрический журнал. — 1999. — №2. — С. 4–6.
2. Беляков В. А., Попова И. В., Жуков В. Н. Влияние вида вскармливания на физическое развитие детей 1-го года жизни // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 64.
3. Кривошеков С. Г., Гребнева Н. Н. Характеристика морфологических особенностей и функционального состояния организма подростков в условиях адаптации к Северу // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 2. — С. 93–98.
4. Прахин Е. И., Грицинская В. Л. Сопряженность показателей физического, биологического и психического развития в общей характеристике состояния здоровья детей северных регионов Сибири // Педиатрия. — 1997. — № 6. — С. 67–69.
5. Саввина Н. В. Механизм реализации сохранения и укрепления здоровья детей школьного возраста: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 2006. — 48.
6. Стандарты индивидуальной оценки физического развития детей в возрасте от рождения до семи лет Республики Саха (Якутия) // Захарова Н. М., Ханды М. В., Мунхалова Я. А. — Якутск, 2003. — 45с.
7. Уварова Е. В., Богданова Е. А., Гуркин Ю. А. Репродуктивное здоровье девочек подростков // Симпозиумы в рамках итоговой коллегии Минздрава России. — М., 2002. — С. 54–55.
8. Узунова А. Н., Лопатина О. В., Косарева Л. И. Особенности антропометрических показателей детей старшего школьного возраста г. Челябинск // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 80–82.
9. Ханды М. В. Динамика роста и развития сельских детей республики Саха (Якутия) за 70 лет / Гигиена и санитария. — 1997. — № 4. — С. 30–31.
10. Эверстова А. В. Влияние дисбаланса макро- и микроэлементов на морфо-функциональные показатели детского населения дошкольного возраста алмазной провинции Республики Саха (Якутия): Автореф. дисс... докт. мед. наук. — М., 2008. — 123 с.
11. Ямпольская Ю. А. Научные основы стандартизации исследований и оценки физического развития детей и подростков в России // Российский педиатрический журнал. — 1999. — № 5. — С. 10–13.

ON DYNAMICS IN BODY MASS AND LENGTH IN BABIES OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS – INHABITANTS OF REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Savvina M. S., Burtseva T. E., Dranaeva G. G., Shadrin V. P., Uvarova T. E., Solodkova I. V., Avrusin S. L., Sinel'nikova E. V., Chasnyk V. G.

◆ **Resume.** To analyze the dynamics of body mass and length of babies of different ethnic groups – inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) and to assess the expediency to use regional ethnic standards of physical development 121 285 babies aged 0 – 36 months have been studied. Among them: 44 579 Slavs (mostly Russian), 71 703 Sakha (Yakuts), 5 003 Chukchi, Yukagirs, Evens, Evenks, Dolgans (natives). Ethnicity was registered after self-identification taking into account the phenotype and place of living. The results showed that the average body mass at birth doesn't

◆ Информация об авторах

Саввина Майя Семеновна – аспирант. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: maya_savvina@mail.ru.

Бурцева Татьяна Егоровна – д. м. н., заместитель директора по науке. Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН. 677000, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Дранаева Галина Гавриловна – к. м. н., главный педиатр. Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия). 677011, г. Якутск, пр. Ленина, 30. E-mail: DGG2005@yandex.ru.

Шадрин Виктор Павлович – к. м. н., старший научный сотрудник. Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН. 677000, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Уварова Т. Е. – к. м. н., старший научный сотрудник. Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН. 677000, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Солодкова Ирина Владимировна – к. м. н., доцент. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Аврусин Сергей Львович – к. м. н., доцент. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Синельникова Елена Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой. Кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sinelnikovae@gmail.com.

Часнык Вячеслав Григорьевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chashyk@gmail.com.

depend on ethnicity. In the further life until 3 years of age the body mass of Russian boys and girls is significantly lower than that of Sakha babies and tends to be lower than that of natives for most age groups. The average body length of Russian boys and girls at birth and till the age of 2 months is lower than that of Sakha babies. Beginning from the age of 3– 4 months the average body length becomes even in different ethnic groups. Beginning from the age of 7 months for girls and 12 months for boys the average body length of Russian babies is higher than of that of Sakha and natives. The results cannot be explained only by the known ethnic differences in lifestyle and food. They suggest the need for regional ethnic standards of physical development.

◆ **Key words:** babies; early age; physical development; ethnicity; regional standards.

Savvina Maya Semenovna – postdoctoral research fellow. Chair of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: maya_savvina@mail.ru.

Burtseva Tatyana Egorovna – doctor of med sci, Research Director. Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems of North of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 4 Sergelakhskoe shosse, 677000, Yakutsk. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Dranaeva Galina Gavrilovna – Head Pediatrician. Ministry for Healthcare of Republic of Sakha (Yakutia). 30 Lenin ave., 677011, Yakutsk, Russian Federation. E-mail: DGG2005@yandex.ru.

Shadrin Victor Pavlovich – senior researcher. Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems of North of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 4 Sergelakhskoe shosse, 677000, Yakutsk. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Uvarova T. E. – senior researcher. Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems of North of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 4 Sergelakhskoe shosse, 677000, Yakutsk. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Solodkova Irina Vladimirovna – Associate Professor. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Avrusin Sergei Lvovich – Associate Professor. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Sinel'nikova Elena Vladimirovna – Professor, Head of the Chair. Chair of Radiology and Biomedical Visualization, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: sinelnikovae@gmail.com.

Chasnyk Vyacheslav Grigor'evich – Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: chashyk@gmail.com.

© М. М. Смирнова,
Н. Д. Савенкова,
Л. В. Тыртова,
О. П. Гурина

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Представлена частота развития аутоиммунного тиреоидита при гормоночувствительном нефротическом синдроме, первичном и вторичном гломерулонефрите у детей. Выявлена высокая частота развития аутоиммунного тиреоидита при вирусассоциированном гломерулонефрите и вторичном гломерулонефрите при системных васкулитах.

Ключевые слова: гломерулонефрит; нефротический синдром; аутоиммунный тиреоидит; герпес-вирусы; вирусассоциированный гломерулонефрит.

ЧАСТОТА АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

ВВЕДЕНИЕ

Исследование тиреоидного статуса при нефротическом синдроме (НС), первичном и вторичном гломерулонефрите (ГН) является общей клинической проблемой педиатрической нефрологии и эндокринологии.

В исследовании, проведенном Я. И. Иллехом (1996), показано повышение титра антител к тиреоглобулину при различных вариантах гломерулонефрита у детей [2].

При аутоиммунном тиреоидите (АИТ) могут развиваться различные формы гломерулонефрита, наиболее частый вариант — мембранозная нефропатия с НС [10, 18]. Так же описаны случаи развития у пациентов с АИТ мембранозно-пролиферативного ГН с НС [6, 8]. М. Nishiki (1999) сообщил о пациенте с аутоиммунным тиреоидитом и IgA-нефропатией, у которого впоследствии развился гормоночувствительный НС и саркоидоз [16].

Приводятся сообщения о сочетании АИТ с нефротическим синдромом с минимальными изменениями у взрослых [11, 17], особенностью данных случаев является наличие также другого аутоиммунного заболевания — инсулинозависимого сахарного диабета или саркоидоза. Описаны клинические случаи одновременного или последовательного развития АИТ и гормоночувствительного НС у детей [4, 23]. D. B. Kuzmanovska et. al. (2001) сообщили о мальчике с нефротическим синдромом с минимальными изменениями, у которого в последующем развился АИТ и витилиго [12].

В основе данных ассоциаций могут лежать различные иммунные механизмы. Во-первых, иммунокомплексный процесс. В почках могут откладываться или образовываться *in situ* иммунные комплексы, содержащие антитела к антигенам щитовидной железы. Данные иммунные комплексы выявлены в почечном биоптате у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и мембранозной нефропатией [9, 19, 20], болезнью Грейвса и мембранозной нефропатией [21]. Так же возможны такие иммунные механизмы, как распространение антигенной детерминанты (эпитопа) и полиреактивность патогенных аутоантител. Распространение антигенной детерминанты может быть в пределах одной молекулы, например тиреоглобулина, или среди различных молекул, возможно включая антигены, которые экспрессируются в гломерулах. Распространение эпитопа продемонстрировано при Хейман-нефрите [20]. В основе ассоциаций иммунных заболеваний может лежать Т-клеточная дисфункция. Известно, что центральную роль в патогенезе гормоночувствительного НС играет дисфункция Т-лимфоцитов [3, 7], так же как и при АИТ [1]. V. Tasic (2009) предполагает, что в основе сочетания гормоночувствительного НС и АИТ лежит дисфункция в Т-клеточном звене иммунитета [23].

Опубликованы результаты исследований о повышенной частоте аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при системных заболеваниях соединительной ткани [13, 22, 28]. J. J. Scott (2005) описал клинический случай возникновения аутоиммунного тиреоидита у девочки с СКВ и люпус-нефритом [22], J. J. Masor (1994) сочетание тиреоидита Хашимото и гранулематоза Вегенера [15]. I. Lazurova et al. (2009)

УДК: 616.441-002]-053.2

в группе пациентов с СКВ и ревматоидным артритом выявили аутоиммунный тиреоидит в 24 % [13].

В отечественной литературе отсутствуют сведения о результатах сравнительной оценки функции щитовидной железы у детей с гормоночувствительным НС, первичным и вторичным гломерулонефритом, о частоте аутоиммунного тиреоидита при ассоциированных ГН (герпес 1, 2, 4, 5 типов).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту развития аутоиммунного тиреоидита у детей с вирусассоциированным гломерулонефритом, первичным гломерулонефритом без вирусной ассоциации, гормоночувствительным нефротическим синдромом и вторичным гломерулонефритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 111 пациентов с гормоночувствительным НС (45), первичным (53) и вторичным (13) гломерулонефритом. Методом твердофазного ИФА выполнено определение уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), Т3 общего и свободного, Т4 общего и свободного, антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), проведено УЗИ щитовидной железы.

Ассоциация ГН с герпес-вирусной инфекцией (1, 2, 4, 5 типов), подтверждена на основании обнаружения в почечном биоптате вирусного антигена методом иммуногистохимии с использованием моноклональных антител, иммуносерологического, молекулярно-биологического методов.

Диагноз аутоиммунного тиреоидита ставился на основании повышения уровня антител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину, характерных изменений ткани щитовидной железы по результатам УЗИ [1]. Транзиторными аутоиммунными нарушениями щитовидной железы считали изолированное повышение титра АТ к ТПО или АТ к ТГ до 2 раз выше нормы с нормализацией при динамическом обследовании в сочетании с неизменной эхоструктурой щитовидной железы.

В исследование включено 45 детей и подростков с гормоночувствительным НС в возрасте от одного года до 18 лет, средний возраст $9,4 \pm 4,0$ лет. Среди больных отмечено преобладание мальчиков, соотношение 1,8:1. Средний возраст детей к началу заболевания составил $4,6 \pm 3,3$ лет. При оценке наследственного анамнеза отягощенная наследственность по заболеваниям почек выявлена у 2 детей, по эндокринной патологии у 4, в том числе по патологии щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксикоз) у 3.

Дебют НС у 45 пациентов характеризовался полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС в 100 % и сохранной функцией почек, гормоночувствительностью, отсутствием артериальной гипертензии, гематурии.

У 5 из 45 пациентов (11,1 %) с гормоночувствительным НС диагностирован аутоиммунный тиреоидит. Из них в стадии ремиссии на фоне поддерживающей глюкокортикоидной терапии 2 девочки и 2 мальчика пубертатного возраста с рецидивирующим течением НС с развитием гормонозависимости и токсичности (экзогенный синдром гиперкортицизма). У 1 пациента АИТ диагностирован в анамнезе в периоде стойкой ремиссии в пубертатном периоде, при контрольном обследовании через 5 лет показатели функции щитовидной железы соответствовали норме.

У одного пациента пубертатного возраста с рецидивирующим течением НС выявлены изменения ультрасонографической структуры щитовидной железы при отсутствии АТ к ТПО и ТГ. Структурные изменения в ткани щитовидной железы могли быть следствием либо йоддефицита, либо проявлением ранних аутоиммунных серонегативных нарушений.

С первичным ГН обследовано 53 пациента в возрасте от 1,5 до 18 лет, средний возраст $12,4 \pm 4,4$ лет. При распределении пациентов по полу установлено равное соотношение мальчиков и девочек (1:1). Возраст к моменту дебюта составил от 0,5 лет до 16 лет ($8,9 \pm 4,8$ лет), давность заболевания ГН на момент обследования от 3 мес до 16 лет.

Из сопутствующей почечной патологии следует отметить наличие почечных кист у 4 детей, агенезию почки у 1, пузырно-мочеточниковый рефлюкс у 1, двусторонний нефрокальциноз у 1. Отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям почек выявлен у 6 детей, по эндокринной патологии у 7, в том числе по заболеваниям щитовидной железы у 3.

У 53 пациентов установлены клинические варианты первичного ГН: с НС у 9; НС с гематурией и/или АГ у 19; с гематурией и/или протеинурией у 19; с гематурией и/или протеинурией и АГ у 6. По результатам прижизненной биопсии почки у 36 детей диагностированы следующие морфологические варианты: мезангиопролиферативный ГН у 17 (в том числе IgA-нефропатия у 6), мембранозно-пролиферативный у 8, мембранозный ГН у 2, фокально-сегментарный гломерулосклероз у 9. Ассоциация ГН с герпес-вирусной инфекцией (1, 2, 4, 5 типов), установлена в 18 случаях (33,9 %).

Из 53 детей с первичным ГН аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 10 (18,9 %): у 5 из 18 детей с вирусассоциированным ГН (27,8 %), у 5 из 35 детей с ГН без ассоциации с вирусной инфекцией (14,3 %). В 2 случаях отмечен исход АИТ

в гипотиреоз, назначена заместительная терапия L-тироксинами. В 2 случаях АИТ диагностирован у детей с ГН и почечными кистами.

Из 10 пациентов с АИТ в 5 случаях установлены следующие морфологические варианты ГН: мезангиопролиферативный ГН (2), мембранозно-пролиферативный ГН (1), мембранозный ГН (1), ГН с ФСГС (1). Из 10 пациентов аутоиммунный тиреоидит диагностирован до дебюта ГН у 1, одновременно с ГН у 3 и в течение заболевания ГН у 6.

Транзиторные аутоиммунные нарушения выявлены у 4 из 53 пациентов (7,5%), из них у 2 из 18 с вирусассоциированным ГН (11,1%), 2 из 35 при ГН без ассоциации с вирусной инфекцией (5,7%).

В 2 случаях выявлены изменения ультразвукографической структуры щитовидной железы при отсутствии АТ к ТПО и ТГ, что может быть следствием йоддефицита или ранних аутоиммунных серонегативных нарушений.

С вторичным ГН при системных васкулитах обследовано 13 пациентов в возрасте от 8 до 18 лет, средний возраст $14,9 \pm 2,4$ лет. При распределении пациентов по полу установлено преобладание девочек (4:1). Возраст пациентов к началу заболевания составлял от 5 лет до 15,5 лет, в среднем $13,0 \pm 3,2$ лет. Длительность заболевания к моменту обследования составила от 3 месяцев до 7,5 лет. Отягощенная наследственность по заболеваниям почек выявлена у 2 детей, по эндокринной патологии у 1.

Из 13 пациентов диагностирован ГН при системной красной волчанке (СКВ) у 3, при ANCA-ассоциированном васкулите у 4, пурпуре Шенляйна-Геноха у 2, не уточненном васкулите у 4. Биопсия почки выполнена 8 пациентам.

У 6 из 13 пациентов с вторичным ГН выявлено развитие аутоиммунного тиреоидита с эутиреозом, из них 2 с СКВ, 1 с пурпурой Шенляйна-Геноха, 1 с ANCA-ассоциированным васкулитом, 2 с не уточненным васкулитом. Из 6 пациентов с АИТ у 4 выявлена герпес-вирусная инфекция (1, 2, 4, 5 тип): у 2 с СКВ (4, 5 тип), у 1 с ANCA-ассоциированным васкулитом (5 тип), у 1 с пурпурой Шенляйна-Геноха (1, 2 тип).

Таким образом, аутоиммунный тиреоидит диагностирован при гормоночувствительном НС у 5 из 45 детей (11,1%), при первичном ГН у 10 из 53 (18,9%), из них при вирусассоциированном ГН у 5 из 18 (27,8%), при ГН без ассоциации с вирусной у 5 из 35 (14,3%), при вторичном ГН при системных васкулитах у 6 из 13 (46,2%). Данные представлены на рисунке 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили частоту АИТ при гормоночувствительном нефротическом синдроме, первичном и вторичном гломерулонефрите у 11 детей.

Нами выявлена высокая частота АИТ у пациентов с вирусассоциированным гломерулонефритом. Обсуждать полученные результаты затруднительно, так как результатов аналогичных исследований в литературе не опубликовано.

В нашем исследовании у 5 из 45 детей с гормоночувствительным НС диагностирован АИТ, развившийся после дебюта НС. Панее Aleixandre Blanquer F. et al. (2004), Tasic V. et al. (2009), Kuzmanovska D. B. et al. (2001) также опубликовали сообщения о сочетании гормоночувствительного нефротического синдрома и АИТ у детей [4, 23, 12].

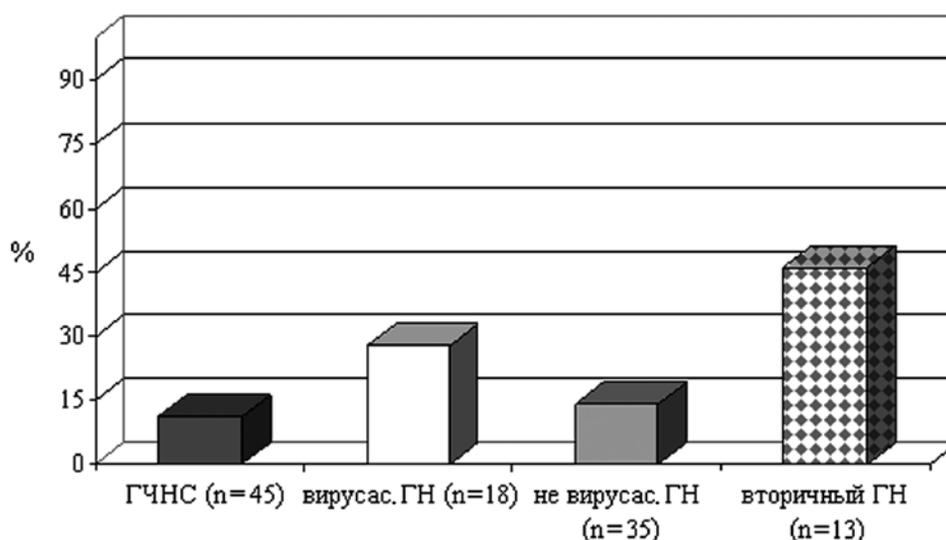


Рис. 1. Частота аутоиммунного тиреоидита у пациентов с гормоночувствительным НС, вирусассоциированным и без вирусной ассоциации первичным ГН, вторичным ГН

В нашем исследовании выявлено сочетание АИТ с различными морфологическими вариантами ГН: мезангиопролиферативным (2), мембранозно-пролиферативным (1), мембранозным (1), ФСГС (1). J. M. Pena Porta J. et al. (2008), O. Dizdar et al. (2004), S. Gurkan et al. (2007), M. Nishiki (1999) также описали ассоциацию гломерулонефрита и АИТ у детей и взрослых [18, 6, 8, 16].

Нами получена высокая частота развития АИТ при вторичных гломерулонефритах при системных васкулитах, что согласуется с данными литературы (Scott J. J., Raghupathy P., 2005; Lazúrová I. Et al., 2009; Antonelli A., Fallahi P et al., 2010) [22, 13, 5]. J. J Scott (2005) описал клинический случай возникновения аутоиммунного тиреоидита у девочки с СКВ и люпус-нефритом [22]. В нашем исследовании у 6 из 13 пациентов диагностирован АИТ, в том числе у 2 девочек с СКВ и люпус-нефритом.

ВЫВОДЫ

Сравнительное исследование свидетельствует о более высокой частоте развития аутоиммунного тиреоидита у пациентов с вирусассоциированным (герпес 1, 2, 4, 5 типов) ГН и вторичным ГН при системных васкулитах в отличие от пациентов с гормоночувствительным нефротическим синдромом, первичным гломерулонефритом без вирусной ассоциации ($p < 0,05$).

В связи с высоким риском развития аутоиммунного тиреоидита у детей с вирусассоциированным (герпес 1, 2, 4, 5 типов) и вторичным гломерулонефритом рекомендовано определять антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе, проводить ультразвуковое исследование щитовидной железы с целью ранней диагностики АИТ и проведения дифференцированной терапии.

Рекомендовано совместное педиатром-нефрологом и эндокринологом ведение больных с гормоночувствительным нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом, имеющих нарушение тиреоидного статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
2. Иллек Я. И., Зайцева Г. А., Тарасова Е. Ю. Функция щитовидной железы при различных клинических вариантах гломерулонефрита у детей // Урология и нефрология. – 1996. – № 1. – С. 12–15.
3. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. / Под ред. А. В. Папаян, Н. Д. Савенковой. – СПб.: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. – 600 с.
4. Alexandre Blanquer F., Navarro Navarro C., Velasco Garcia R., Jover Cerda J. Simultaneous corticosteroid-sensitive nephrotic syndrome and Hashimoto's thyroiditis // An Pediatr (Barc). – 2004. – Vol. 61, N 2. – P. 191–192.
5. Antonelli A., Fallahi P., Mosca M. et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus // Metabolism. – 2010. – Vol. 59, N 6. – P. 896–900.
6. Dizdar O., Kahraman S., Genctoy G. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis // Nephrol Dial Transplant. – 2004. – Vol. 19, N 4. – P. 988–989.
7. Grimbert P., Audard V., Remy P., Lang P., Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 18. – P. 245–248.
8. Gurkan S., Dikman S., Saland M. J. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis // Pediatr Nephrol. – 2009. – Vol. 24, N 1. – P. 193–197.
9. Iglesias P., Di Ez J. Thyroid dysfunction and kidney disease // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 160. – P. 503–515.
10. Illies F., Wingen A. M., Bald M., Hoyer P. F. Autoimmune thyroiditis in association with membranous nephropathy // J. Pediatr Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 17, N 1. – P. 99–104.
11. Kagiya S., Tsuruta H., Tominaga M. et al. Minimal-change nephrotic syndrome and acute renal failure in a patient with aged onset insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis // Am. J. Nephrol. – 1999. – Vol. 19, N 3. – P. 369–372.
12. Kuzmanovska D. B., Shahpazova E. M., Kocova M. J. et al. Autoimmune thyroiditis and vitiligo in a child with minimal change nephrotic syndrome // Pediatr Nephrol. – 2001. – Vol. 16, N 12. – P. 1137–1138.
13. Lazúrová I., Benhatchi K., Rovenský J. et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis // Ann. N-Y Acad. Sci. – 2009. – Vol. 1173. – P. 211–216.
14. Mahjoub S., Ben Dhia N., Achour A. et al. Primary hypothyroidism and glomerular involvement // Ann Endocrinol (Paris). – 1991. – Vol. 52, N 4. – P. 289–292.
15. Masor J. J., Gal A. A., LiVolsi V. A. Case report: Hashimoto's thyroiditis associated with Wegener's granulomatosis // Am. J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 308, N 2. – P. 112–114.
16. Nishiki M., Murakami Y., Yamane Y., Kato Y. Steroid-sensitive nephrotic syndrome, sarcoidosis and thyroiditis – a new syndrome? // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – Vol. 14, N 8. – P. 2008–2010.
17. Nishimoto A., Tomiyoshi Y., Sakemi T. et al. Simultaneous occurrence of minimal change glomerular disease, sar-

- coidosis and Hashimoto's thyroiditis // *Am. J. Nephrol.* – 2000. – Vol. 20, N 5. – P. 425–428.
18. *Pena Porta J. M., Gonzalez Igual J., de Vera Floristan C. V.* Autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, and nephrotic syndrome caused by membranous nephropathy // *Nefrologia.* – 2008. – Vol 28, N 5. – P. 572–573.
19. *Ronco P., Debiec H.* Pathophysiological lessons from rare associations of immunological disorders // *Pediatr Nephrol.* – 2009. – Vol 24, N 1. – P. 3–8.
20. *Ronco P., Debiec H.* Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men // *Seminars in immunopathology.* – 2007. – Vol. 29, N 4. – P. 445–458
21. *Shima Y., Nakanishi K., Togawa H. et al.* Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen // *Pediatr Nephrol.* – 2009. – T. 24, N 3. – P. 605–608.
22. *Scott J. J., Raghupathy P.* Presence of Thyroid Antibodies in a Child with Systemic Lupus Erythematosus // *Indian Pediatr.* – 2005. – Vol. 42, N 2. – P. 191–193.
23. *Tasic V., Angjeleska M., Ristoska-Bojkovska N. et al.* Autoimmune thyroiditis in a child with steroid-dependent nephrotic syndrome // *Eur. J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 168, N 2. – P. 229–231.

FREQUENCY OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN CHILDREN WITH DIFFERENT VARIANTS OF GLOMERULONEPHRITIS

Smirnova M. M., Savenkova N. D., Tyrtova L. V., Gurina O. P.

◆ **Resume.** We present the incidence of autoimmune thyroiditis with steroidsensitiv nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulonephritis in children. We reveal the high incidence of autoimmune thyroiditis at virusassociated glomerulonephritis and secondary glomerulonephritis at systemic vasculitis.

◆ **Key words:** autoimmune thyroiditis; glomerulonephritis; nephrotic syndrome; herpes viruses; virusassociated glomerulonephritis.

◆ Информация об авторах

Смирнова Мария Михайловна – ассистент кафедры факультетской педиатрии.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: smirnoffmary@mail.ru.

Савенкова Надежда Дмитриевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: savenkova@NS12254.spb.edu.

Тыртова Людмила Викторовна – д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии, заведующая эндокринологическим отделением Клиники.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dr-tyrtova @yandexl.ru.

Гурина Ольга Петровна – к. м. н., с. н. с., научный руководитель лаборатории патологии иммунного надзора научно-исследовательского центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Smirnova Maria Mihailovna – Assistant of the department of faculty pediatric.

SPbGPMA of Health Ministry of Russia. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: smirnoffmary@mail.ru.

Savenkova Nadezda Dmitrievna – MD, professor, head of the department of faculty pediatric. SPbGPMA of Health Ministry of Russia. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia.

2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: savenkova@NS12254.spb.edu.

Tyrtova Lyudmila Viktorovna – MD., professor, head of the Department of polyclinic pediatric. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: dr-tyrtova @yandex.ru.

Gurina Olga Petrovna – MD., PhD, scientific chief of the immunological pathology laboratory of the immune supervision of the St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation.

© А. А. Степанова,
Н. Д. Савенкова,
Г. А. Новик, О. П. Гурина

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. ЦЕЛЬ. Оценить изменения в анализах мочи у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), сопоставить полученные данные с уровнем сывороточного белка-предшественника амилоида (SAA) в крови у пациентов с ЮРА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследованы 60 детей с ЮРА. Определена концентрация SAA в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). РЕЗУЛЬТАТЫ. У 29 из 60 больных (48,3 %) диагностирована протеинурия, из них у 28 пациентов суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома (менее 1 г/м²/сут) У 1 больного с установленным ревматоидным амилоидозом почек протеинурия достигала 33 г/сут. Повышенная концентрация SAA в крови ($292,3 \pm 30,9$ нг/мл) выявлена у 56 из 60 пациентов с ЮРА (93,3 %). Из 31 пациента с ЮРА, не имеющего протеинурию, у 28 (90,3 %) выявлен повышенный уровень SAA в крови ($205,7 \pm 44,3$ нг/мл). Из 29 больных с ЮРА, имеющих протеинурию, у 28 (96,6 %) зафиксировано повышение концентрации SAA ($378,8 \pm 36,7$ нг/мл). ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с ЮРА в 93,3 % установлено повышение концентрации SAA в крови. Выявлено, что концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем у пациентов с ЮРА, не имеющих протеинурию.

Ключевые слова: дети; ювенильный ревматоидный артрит; поражение почек; протеинурия; сывороточный белок-предшественник амилоида SAA; АА-амилоидоз.

УДК: 616.72-002.77-053.2

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И КОНЦЕНТРАЦИИ БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА SAA В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) представляет собой системное хроническое заболевание соединительной ткани с преимущественно аутоиммунным патогенезом, развивающееся у детей до 16 лет, характерным проявлением которого является артрит. Патологический процесс сочетается у ряда больных с выраженными внесуставными проявлениями [1–3].

В практике ревматологических школ разных стран существуют три термина и соответствующие им классификации: Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) (Американская коллегия ревматологов, ACR), Ювенильный хронический артрит (ЮХА) (Европейская лига против ревматизма, EULAR), Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (Международная лига ревматологических ассоциаций, ACR) [1, 2, 4, 7, 8, 33].

В отечественной педиатрической ревматологии применяется термин ювенильный ревматоидный артрит, для постановки диагноза используются Восточно-Европейские диагностические критерии ЮРА, которые включают в себя 16 клинико-рентгенологических и лабораторных признаков [1, 2, 7, 8, 9]. Лечение ЮРА направлено на замедление процессов деструкции суставного хряща и предупреждение развития осложнений заболевания [12, 23].

Протеинурию или нефротический синдром при ЮРА у детей объясняют развитием мембранозной нефропатии при использовании в терапии НПВС, проявлениями ревматоидного васкулита, развитием ревматоидного амилоидоза почек [11].

ЮРА считается одной из основных причин развития вторичного АА-амилоидоза почек [1, 5, 9, 11, 12, 29, 31]. Амилоидоз характеризуется отложением в тканях нерастворимого фибриллярного гликопротеида — амилоида. Белок фибрилл амилоида при АА-амилоидозе образуется макрофагами из сывороточного белка-предшественника-SAA в результате его неполного расщепления [6, 13, 17, 18, 21]. В норме концентрация белка SAA в крови не превышает 10–15 нг/мл [19, 25, 32]. В условиях хронического воспалительного процесса происходит усиленный синтез SAA и его концентрация в крови может увеличиться в 100–1000 раз и длительное время поддерживаться на высоком уровне, что повышает интенсивность образования фибрилл АА-амилоида в тканях [16, 17, 25, 26, 30].

В клинической картине ревматоидного амилоидоза почек прослежены несколько стадий: латентная стадия, проявляющаяся транзиторной протеинурией, протеинурическая стадия и стойкий нефротический синдром с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность [15, 28, 29]. Диагноз амилоидоза почек подтверждается морфологически. Наиболее достоверным методом является исследование биоптатов почки. Частота выявления амилоидоза в этом случае достигает 90–100 % [13].

Для лечения вторичного АА-амилоидоза рекомендуют пожизненное проведение терапии колхицином. Перспективным методом профилактики и лечения АА-амилоидоза при ЮРА в настоящее

время считается применение селективных ингибиторов фактора некроза опухоли- α (инфликсимаб) [9, 14, 22].

Цель исследования: оценить изменения в анализах мочи у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, сопоставить полученные данные с уровнем сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ЮРА, проанализировать изменения концентрации SAA в зависимости от длительности течения основного заболевания, от периода ЮРА, от коррекции терапии ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 60 пациентов (18 мальчиков и 42 девочки) с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА).

Пациенты с ЮРА распределены по группам в зависимости от давности основного заболевания, от активности ЮРА, от наличия протеинурии по данным суточных анализов мочи на белок.

Определена концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA — Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) в условиях специализированной лаборатории клинической иммунологии НИЦ СПбГПМА. Оценены динамика общих анализов мочи, суточная протеинурия, уровень общего белка, альбумина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст 60 пациентов с ЮРА на момент обследования составил от 1 года 6 месяцев до 17 лет (средний возраст $9,3 \pm 0,5$ лет).

Давность от начала заболевания ЮРА к моменту катамнеза составила от 3 месяцев до 16 лет ($5,1 \pm 0,5$ лет). Из 60 пациентов у 33 (55,0 %) длительность ЮРА составила менее 5 лет ($1,9 \pm 0,3$ лет), у 27 больных (45,0 %) давность заболевания достигала 5 лет и более ($8,9 \pm 0,5$ лет).

На момент обследования у 23 детей констатирован неактивный ЮРА (активность 0 степени), у 37 больных — активный ЮРА (I–III степень активности).

Терапия ЮРА проводилась в соответствии с международными стандартами и включала в себя нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные препараты (включая пульс-терапию метилпреднизолоном), антимаболизит — метотрексат, ингибитор кальцинейрина — циклоспорин, ингибитор синтеза пиримидинов — лефлуномид, биологические агенты (абатацепт, этанерцепт, тоцилизумаб, инфликсимаб).

У 31 из 60 больных (51,7 %) изменения в анализах мочи не установлены. У 29 детей (48,3 %) выявлена протеинурия, из них у 28 суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома (до $0,4$ г/м²/сут).

У 1 больного с установленным по данным биопсии от 2010 г. ревматоидным амилоидозом почек на фоне длительного течения системной формы ЮРА (давность ЮРА к моменту катамнеза — 14 лет) выявлены протеинурия 33 г/м²/сут, гипопропротеинемия ($43,0$ г/л), гипоальбуминемия ($19,7$ г/л), снижение СКФ до 40 мл/мин. Максимальная концентрация SAA в крови пациента составляла 828 нг/мл.

Из 60 пациентов при давности ЮРА менее 5 лет протеинурия выявлена у 14 детей (23,3 %), при длительности ЮРА 5 лет и более протеинурия диагностирована у 15 больных (25,0 %). Протеинурия выявлена у 12 из 23 больных с неактивным ЮРА (52,2 %), у 17 из 37 пациентов с активным ЮРА (45,9 %).

Уровни общего белка и альбумина сыворотки крови у 59 из 60 обследованных больных соответствовали норме ($73,6 \pm 0,6$ и $32,7 \pm 0,5$ г/л соответственно).

У 59 из 60 обследованных пациентов с ЮРА нарушения функции почек по пробе Реберга не выявлены (СКФ по клиренсу эндогенного креатинина $121,5 \pm 4,2$ мл/мин).

Повышенная концентрация SAA в крови ($292,3 \pm 30,9$ нг/мл) установлена у 56 из 60 пациентов с ЮРА (93,3 %).

Из 31 пациента с ЮРА, не имеющего протеинурию, зафиксированы у 3 больных (9,7 %) концентрация SAA в пределах нормы, у 28 (90,3 %) повышенный уровень SAA в сыворотке крови ($205,7 \pm 44,3$ нг/мл). Из 29 больных с ЮРА, имеющих протеинурию, у 1 пациента (3,4 %) установлена нормальная концентрация SAA, у 28 (96,6 %) зафиксировано повышение концентрации SAA в крови ($378,8 \pm 36,7$ нг/мл). При сравнительном исследовании установлено статистически значимое различие: концентрация SAA в крови 28 пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию ($378,8 \pm 36,7$ нг/мл), достоверно выше, чем уровень SAA ($205,7 \pm 44,3$ нг/мл) у 28 больных, не имеющих протеинурию ($p < 0,01$).

Из 33 пациентов с давностью ЮРА менее 5 лет у 31 (93,9 %) установлено повышение концентрации SAA в крови; из 27 больных с длительностью ЮРА 5 лет и более повышенный уровень SAA наблюдался у 25 детей (92,6 %). У 14 пациентов, имеющих протеинурию при давности ЮРА менее 5 лет, обнаружено повышение концентрации SAA в крови в

Таблица 1

Повышение концентрации SAA в крови у пациентов с ЮРА

Группы пациентов с ЮРА	Повышение SAA у всех пациентов, нг/мл	Повышение SAA у пациентов с протеинурией, нг/мл
ЮРА	292,3 ± 30,9 (n* = 56)	378,8 ± 36,7 (n* = 28)
Длительность ЮРА < 5 лет	275,7 ± 42,0 (n* = 31)	360,5 ± 46,7 (n* = 14)
Длительность ЮРА ≥ 5 лет	312,8 ± 46,2 (n* = 25)	397,0 ± 57,9 (n* = 14)
Неактивный ЮРА	250,8 ± 52,1 (n* = 20)	318,3 ± 55,0 (n* = 11)
Активный ЮРА	315,3 ± 38,4 (n* = 36)	417,9 ± 47,7 (n* = 17)

n* — количество пациентов с повышенным уровнем SAA в крови

100 %; из 15 больных с протеинурией при длительности ЮРА 5 лет и более у 14 (93,3 %) концентрация SAA превысила норму.

Из 23 детей с неактивным ЮРА у 20 (87,0 %) зафиксирована повышенная концентрация SAA; из 37 пациентов с активным ЮРА высокий уровень SAA констатирован у 36 детей (97,3 %). Из 12 больных с неактивным ЮРА, имеющих протеинурию, у 11 (91,7 %) концентрация SAA превысила норму; у 17 детей с активным ЮРА и протеинурией в 100 % выявлен высокий уровень SAA.

Уровни повышения концентрации SAA в рассмотренных группах пациентов с ЮРА представлены в таблице 1.

Проведено сравнительное исследование концентраций SAA в крови пациентов в зависимости от длительности течения ЮРА, от периода ЮРА. Не установлено статистически значимого различия уровней SAA как среди всех пациентов в указанных группах, так и среди пациентов, имеющих протеинурию.

У 6 обследованных больных проведена оценка концентрации SAA в сыворотке крови в динамике.

Выявлено понижение уровня SAA в крови пациентов на фоне проведения терапии метотрексатом (3 больных) и биологическими агентами (3 пациента). Полученные данные представлены на рисунке 1.

Корреляции между концентрацией SAA и уровнем общего белка и альбумина сыворотки крови, а также между SAA и степенью протеинурии у обследованных пациентов не установлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлены результаты оценки концентрации сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в крови 60 пациентов с ЮРА в возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет и сопоставления полученных данных с клиническими проявлениями поражения почек у обследованных пациентов.

Установлено повышение концентрации SAA в крови пациентов с ЮРА в 93,3 % случаев. Полученный результат можно объяснить тем, что SAA является белком острой фазы, относящимся к α-глобулинам. В ряде исследований подтверждена роль SAA как одного из чувствительных маркеров активности системного воспалительного процес-

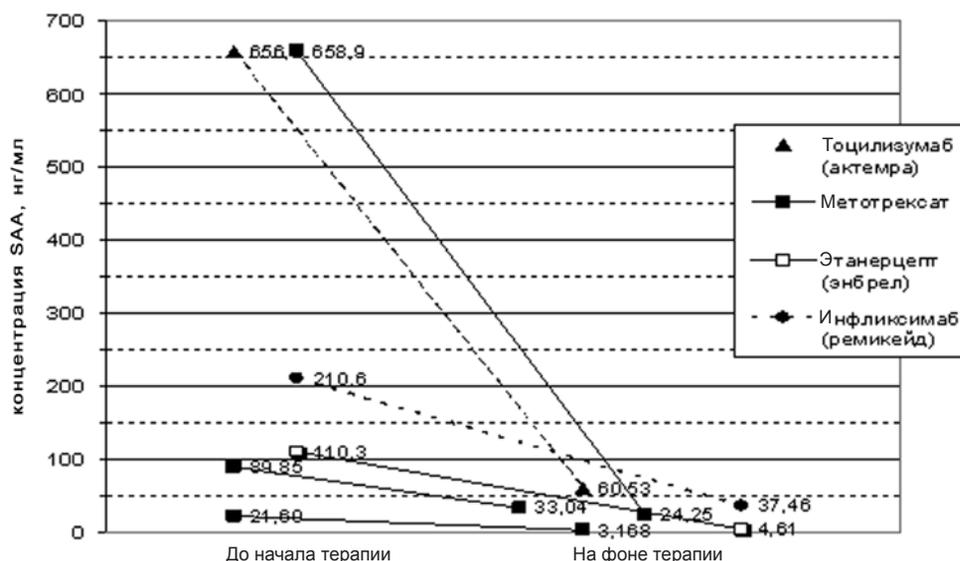


Рис. 1. Динамика концентрации SAA в крови у пациентов с ЮРА на фоне терапии основного заболевания различными препаратами

са, особо подчеркнута выраженная вариабельность показателей концентрации SAA в крови пациентов с ревматоидным артритом [16, 25, 27, 32]. G. Cunnae et al. (2000) показали, что уровень SAA у взрослых пациентов с ревматоидным артритом значительно превышает показатели SAA при других типах артрита [16].

Согласно полученным нами результатам, концентрация SAA в крови пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем у больных с ЮРА, не имеющих протеинурию. Установленные данные обращают на себя внимание в связи с тем, что по данным литературы, в условиях хронического воспалительного процесса концентрация SAA в крови длительное время поддерживает на высоком уровне, при этом инициируется процесс образования фибрилл АА-амилоида в тканях и развитие вторичного АА-амилоидоза почек [10, 17, 21, 27, 30]. В ряде исследований показано, что в клинических проявлениях ревматоидного амилоидоза почек наиболее ранней является латентная стадия, характеризующаяся транзиторной протеинурией, часто не достигающей степени нефротического синдрома, которая может быть не выявлена при однократном нефрологическом обследовании пациента с артритом. [15, 28]. Это согласуется с данными R. Koivuniemi et al. (2008), которые в результате исследования 369 образцов материала аутопсии взрослых пациентов с ревматоидным артритом установили, что только в 56 % у пациентов с диагностированным по данным аутопсии ревматоидным амилоидозом почек ранее выявлялась протеинурия, а амилоидоз диагностирован до аутопсии лишь в 37 % случаев [20]. Мы полагаем, что у пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию и повышенную концентрацию SAA в крови, высокая вероятность наличия ранней стадии вторичного АА-амилоидоза почек.

Существует мнение, что вероятность возникновения АА-амилоидоза увеличивается при давности основного заболевания более 5 лет [12, 30]. В результате нашего исследования мы не выявили более высокого уровня SAA у больных с ЮРА при давности заболевания более 5 лет. Но, по полученным нами данным, прослежена тенденция к повышению концентрации SAA в крови при давности ЮРА 5 лет и более, как у всех обследованных пациентов с ЮРА, так и среди больных с ЮРА, имеющих протеинурию. Наше наблюдение не подтверждает утверждения о том, что при длительности ЮРА более 5 лет повышается вероятность наличия процесса амилоидогенеза.

В ряде экспериментальных исследований показано, что SAA как белок острой фазы воспаления и маркер активности воспалительного процесса можно сравнивать с С-реактивным белком (СРБ) [10,

16, 25]. В нашем исследовании мы не установили статистически значимого различия концентраций SAA у пациентов с активным и неактивным ЮРА. Это может быть связано с выраженной чувствительностью реакции SAA в случае наличия минимального воспалительного процесса, на фоне которого отсутствует повышение активности других маркеров воспаления (лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ и др.), и диагностируется 0 степень активности заболевания. Наше предположение согласуется с данными G. Cunnae et al. (2000), которые в своем исследовании установили, что уровень SAA у взрослых пациентов с ревматоидным артритом имеет наиболее сильную корреляцию с клиническими показателями активности заболевания в сравнении с СРБ и СОЭ [16].

Данные литературы и собственное исследование демонстрируют значительные изменения концентрации SAA в крови пациентов с ЮРА и наличие связи этих показателей с клиническими проявлениями поражения почек у обследованных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ЮРА в 93,3 % установлено повышение концентрации SAA в сыворотке крови. Выявлена статистически достоверная связь уровня SAA в сыворотке крови и протеинурией у пациентов с ЮРА: концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем у пациентов с ЮРА, не имеющих протеинурии.

На фоне проведения терапии метотрексатом и биологическими агентами в крови 6 пациентов с ЮРА выявлено понижение концентрации SAA.

Пациентам с ЮРА, имеющим протеинурию и повышенную концентрацию SAA в крови, целесообразно проведение биопсии почки с целью ранней морфологической диагностики вторичного АА-амилоидоза почек или мембранозной нефропатии, ассоциированной с терапией нестероидными противовоспалительными препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф.* Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. — М.: ВЕДИ, 2007. — 308 с.
2. *Алексеева Е. И., Шахбазян И. В.* Ювенильный ревматоидный артрит // Кардиология и ревматология детского возраста / Самсыгина Г. А., Щербакова М. Ю., ред. — М.: ИД Медпрактика-М, 2004. — 744 с.
3. *Баранов А. А., Баженова Л. К.*, ред. Детская ревматология. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
4. *Воронцов И. М., Дубко М. Ф., Летенкова Н. М. и др.* Ювенильные артриты. Опыт диагностики, кли-

- нического группирования и терапии // Вестник Педиатрической академии. – 2004. – С. 13–19.
5. Кочубей Л. Н., Виноградова О. М., Серов В. В., Васильева Н. А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Тер. Архив. – 1993. – №6. – С. 48–54.
 6. Малоч А. В., Хасабов Н. Н. и др. Нефрология детского возраста / ред. В. А. Таболин, С. В. Бельмер, И. М. Османов. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – С. 519–538
 7. Насонов Е. Л., ред. Ревматология: Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.
 8. Новик Г. А., Абакумова Л. Н., Летенкова Н. М. и др. Ювенильные артриты – опыт диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2008 – №4. – с. 23–27.
 9. Папаян А. В., Савенкова Н. Д., ред. Клиническая нефрология детского возраста.. – СПб: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. – 600 с.
 10. Рамеев В. В., Козловская Л. В., Малинина Е. А. и др. Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинговании течения системного амилоидоза // Клиническая нефрология. – 2009. – С. 55–62.
 11. Савенкова Н. Д., Папаян А. В. Нефротический синдром в практике педиатра. – СПб: Эскулап, 1999. – 256 с.
 12. Саркисова И. А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2006. – №8(1). – С. 15–26.
 13. Шишкин А. Н. Амилоидные болезни // Медицина XXI век. – 2008. – №9(10). – С. 44–51.
 14. Blank N., Lorenz H. M. Diagnostics and therapy of AA amyloidosis // Pathologie. – 2009. – Vol. 30, N 3. – P. 219–225.
 15. Chevrel G., Jenvrin C., McGregor B., Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide // Rheumatology. – 2001. – Vol. 40. – P. 821–825.
 16. Cunnane G., Grehan S., Geoghegan S. et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis // Journal of Rheumatology. – 2000. – Vol. 27. – P. 58–63.
 17. De Beer F. C., Mallya R. K., Fagan E. A. et al. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis // Lancet. – 1982. – Vol. 2. – P. 231–234.
 18. Falk R. H., Comenzo R. L., Skinner M. The systemic amyloidoses // The New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol. 25. – P. 898–909.
 19. Hijmans W., Sipe J. D. Levels of the serum amyloid A protein (SAA) in normal persons of different age groups // Clin. exp. Immunol. – 1979. – Vol. 35. – P. 96–100.
 20. Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R. et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis // Amyloid. – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 262–268.
 21. Husebekk A., Skogen B., Husby G., Marhaug G. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo // Scandinavian Journal of Immunology. – 1985. – Vol. 21. – P. 283–287.
 22. Kuroda T., Wada Y., Kobayashi D. et al. Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36, N 11. – P. 2409–2415.
 23. Kwang N. K. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis // Korean J Pediatr. – 2010. – Vol. 53, N 11. – P. 936–941.
 24. Lannergård A., Friman G., Ewald U. et al. Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults // Acta Paediatr. – 2005. – Vol. 94, N 9. – P. 1198–1202.
 25. Li T. W., Zheng B. R., Huang Z. X. et al. Screening disease-associated proteins from sera of patients with rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study // Chinese Medical Journal. – 2010. – Vol. 123, N 5. – P. 537–543.
 26. Migita K., Eguchi K., Tsukada T. et al. Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis // Laboratory Investigation. – 1996. – Vol. 75. – P. 371–375.
 27. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis // Mod. Rheumatol. – 2008. – Vol. 18, N 2. – P. 109–118.
 28. Okuda Y., Takasugi K., Oyama T. et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases // Ryumachi. – 1994. – Vol. 34. – P. 939–946.
 29. Potysova Z., Merta M., Tesar V. et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre // Int Urol Nephrol. – 2009. – Vol. 41. – P. 941–945.
 30. Rocken C., Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis // Virchows Arch. – 2002. – Vol. 440. – P. 111–122.
 31. Tuglular S., Yalcinkaya F., Paydas S. et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2002. – Vol. 17. – P. 2003–2005.
 32. Wilkins J., Gallimore J. R., Tennent G. A. et al. Rapid Automated Enzyme Immunoassay of Serum

Amyloid A // Clin. Chem. – 1994. – Vol. 40, N 7. – P. 1284–1290.

33. *Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim*. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis // Korean. J. Pediatr. – 2010. – Vol. 53, N 11. – P. 921–930.

RELATIONSHIP BETWEEN PRESENTATIONS OF RENAL INVOLVEMENT AND CONCENTRATION OF SERUM AMYLOID A PROTEIN SAA IN SERA IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Stepanova A. A., Savenkova N. D., Novik G. A., Gurina O. P.

◆ **Resume.** THE AIM The purpose of the investigation is to estimate concentrations of serum amyloid A protein (SAA) in sera of children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA), to compare SAA concentration with pathology of urine analyses. PATIENTS AND METHODS. 60 children with JRA were examined. In sera of patients SAA concentration was measured by an enzyme linked immunosorbent assay. Dynamics

of clinical urine analyses, proteinuria, serum protein, serum albumin, glomerular filtration rate (GFR) (creatinine clearance method) were estimated. RESULTS. 29 of 60 patients (48,3 %) had proteinuria, 28 from them had proteinuria less than 1g/m²/24h. One patient with rheumatoid renal amyloidosis had proteinuria up to 33g/ m²/24h. Increased serum SAA concentration (292,3±30,9 mg/l) was revealed in 56 of 60 children (93,3 %). Of 31 patients with JRA without proteinuria in 28 (90,3 %) was observed increased SAA concentration (205,7 ± 44,3 mg/l). Of 29 patients with proteinuria in 28 (96,6 %) was diagnosed increased serum SAA concentration (378,8 ± 36,7 mg/l). SAA concentration in 28 patients with proteinuria was authentically higher than SAA in sera of 28 patients without proteinuria. CONCLUSION. In patients with JRA in 93,3 % increased serum SAA concentration was diagnosed. The results revealed that serum SAA concentration in patients with JRA and proteinuria was higher than in patients without proteinuria.

◆ **Key words:** children; juvenile rheumatoid arthritis; kidney involvement; proteinuria; serum amyloid A protein SAA; AA amyloidosis.

◆ Информация об авторах

Степанова Арина Александровна – аспирант кафедры факультетской педиатрии.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ariwka@list.ru.

Савенкова Надежда Дмитриевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: savenkova@NS12254.spb.edu.

Новик Геннадий Айзикович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ga_novik@mail.ru.

Гурина Ольга Петровна – научный руководитель лаборатории патологии иммунного надзора.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Stepanova Arina Aleksandrovna – post-graduate student of the department of faculty pediatrics.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ariwka@list.ru.

Savenkova Nadezda Dmitrievna – MD, professor, head of the department of faculty pediatrics.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: savenkova@NS12254.spb.edu.

Novik Gennadiy – MD, professor, head of the department of pediatrics named by professor I. M. Voroncov post-graduate education.

SPbGPMA of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ga_novik@mail.ru.

Gurina Olga Petrovna – MD, PhD, scientific chief of the immunological pathology laboratory of the immune supervision of the St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation.

© Н. Г. Калинин¹, А. С. Воробьев²,
Н. М. Летенкова²

¹ Детская городская клиническая
больница № 5 имени Н. Ф. Филатова,
Санкт-Петербург;

² ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Перинатальные осложнения могут приводить к кислородному голоданию тканей, метаболическим нарушениям и, как следствие, к нарушению последующего развития различных органов, особенно, центральной нервной системы (ЦНС). Стандартное послеродовое лечение новорожденных с высоким риском поражения ЦНС подчас недостаточно эффективно. В качестве дополнительной терапии авторы использовали метод гипербарической оксигенации. Было пролечено 25 детей в возрасте от 10 месяцев до 9 лет с задержками психомоторного и речевого развития, аутизмом. Были получены положительные результаты. Данной публикацией авторы хотят восстановить авторитет незаслуженно забытого метода реабилитации в педиатрии.

Ключевые слова: новорожденные; перинатальные осложнения; гипербарическая оксигенация.

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Наблюдаемый прогресс современной медицины привел к значительному снижению детской смертности во время родов, что связано с улучшением организации ухода за матерью и ребенком в предродовом, родовом и постнатальном периодах. Имеются огромные успехи в выхаживании недоношенных детей. Они привели к существенному улучшению выживания детей, страдающих физическими недостатками, имеющих серьезные последствия перинатальных осложнений. Для таких детей дальнейшее их психофизическое развитие остается серьезной проблемой. Таким образом, сегодня поставлена задача гарантировать не только выживание новорожденного, но и максимально способствовать осуществлению будущего нормального развития ребенка. Все перинатальные осложнения в раннем неонатальном периоде могут приводить к расстройствам центральной и регионарной гемодинамики, тканевой перфузии, кислородному голоданию тканей и выраженным метаболическим нарушениям, что может явиться основой повреждения последующего развития различных органов. Особенно выраженные изменения происходят в тканях головного мозга, клетки которого наиболее чувствительны к недостатку кислорода. Стандартное послеродовое интенсивное лечение и последующая реабилитация новорожденных с высоким риском поражения центральной нервной системы (ЦНС) бывают подчас малоэффективными и недостаточными. У детей формируются различные повреждения ЦНС: от церебрального паралича до умственного дефекта, приводящие к инвалидизации. Такая же проблема существует у новорожденных после перенесения черепно-мозговой травмы и острой нейроинфекционной патологии. Таким образом, поиск новых путей предотвращения развития у таких детей органических поражений ЦНС и последующей интеллектуальной недостаточности является весьма актуальным. Перинатальный период характеризуется ускоренным ростом и интенсивным формированием мозговых тканей. Своевременное эффективное вмешательство в мозговое развитие новорожденного с высоким риском поражения ЦНС является оправданным. Важнейшим компонентом физиологического развития мозга является кислород. Известно, что 50 % всего поступившего в организм кислорода у детей в перинатальном периоде потребляется именно головным мозгом. Учитывая приведенные обстоятельства, использование оксигенотерапии в патологии новорожденных и недоношенных детей (кювезы) имеет большое значение. Кислородотерапия под повышенным давлением в барокамере (гипербарическая оксигенация — ГБО) у детей раннего возраста стала применяться с 80-х годов прошлого века [1, 5]. Вклад отечественной научной школы в этом вопросе неоспорим. Благодаря работам академика С. Н. Ефруни и его последователей из Москвы, а также профессора А. Н. Леонова из Воронежа [6], был систематизирован опыт применения ГБО, изучен механизм действия ГБО на организм человека. В итоге А. Н. Леонов [6] предложил современную адаптационно-метаболическую теорию ГБО, или так называемую теорию «гипероксического саногенеза», систематизирующую многообразные влияния ГБО на организм человека. Оказывается, что это действие не ограничивается только коррекцией гипоксии. В результате работ вышеуказанных научных школ на основании накопленного клинического опыта применения ГБО были сформулированы 11 основных клинико-физиологических эффектов ГБО [3, 6].

УДК: 615.835.3+616.8]-053.3

1. Нормализация энергетического баланса клетки (биоэнергетический эффект).
2. Активизация биосинтетических и репаративных процессов, мобилизация стволовых клеток костного мозга (репаративный эффект).
3. Предупреждение образования токсических метаболитов и активирование их разрушения в результате активизации микросомального окисления через цитохром Р- 450 (детоксикационный эффект).
4. Регулирование функциональной и метаболической активности клетки (стимулирующий и ингибирующий эффект).
5. Самостоятельный антибактериальный эффект, а также потенцирование терапевтической активности отдельных антибактериальных препаратов.
6. Потенцирование действия диуретических, антиаритмических, антибактериальных, цитостатических препаратов, а также снижение активности некоторых гипотензивных и наркотических препаратов (фармакодинамический эффект).
7. Деблокирование инактивированного гемоглобина, миоглобина и цитохромоксидазы при отравлении угарным газом (СО) и метгемоглобинообразователями (деблокирующий эффект); при отравлении СО кислород под повышенным давлением выступает, по сути, как антидот, замещая СО в железосодержащих соединениях.
8. Стимулирование или подавление активности иммунной системы (иммунокорректирующий эффект).
9. Повышение радиочувствительности клеток злокачественных опухолей (радиомодифицирующий эффект).
10. Снижение черепно-мозгового давления, улучшение мозгового кровотока в зоне поражения.
11. Уменьшение объема газов, находящихся в кишечнике и сосудах (компрессионный эффект при парезе кишечника и воздушной эмболии).

Исследования С. А. Байдина [4], Б. Д. Байбородова [2] показали, что результативность лечения ГБО новорожденных и детей раннего возраста тем очевиднее, чем раньше было начато лечение. На большом клиническом материале (1 700 новорожденных, перенесших гипоксию и различные варианты постгипоксических последствий) Б. Д. Байбородов в 70–80-е годы прошлого века [1], применяя ГБО, показал, как данный метод лечения существенно предотвращает развитие у детей с перинатальной патологией детского церебрального паралича, задержки психомоторного и речевого развития, минимальной церебральной дисфункции, а также синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью. При этом ни у одного из этой большой группы пролеченных детей автор не зарегистрировал ни одного случая осложнений ГБО (баротравма легких, внутреннего уха).

В последние два года (2010–2011) в отделении ГБО ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова было пролечено 25 детей в возрасте от 10 месяцев до 9 лет с последствиями патологии перинатального периода: с задержками психомоторного и речевого развития, аутизмом. В родах у наблюдаемых детей отмечались признаки гипоксии плода, у некоторых детей длительная желтуха новорожденных, имелись недоношенные дети и дети с внутриутробной инфекцией. У нескольких детей родители отмечали резкое ухудшение развития ребенка после профилактических прививок. Среди детей младшего возраста имелись пациенты, которые до 3-летнего возраста не могли удерживать головку в вертикальном положении, переворачиваться, ползать, сидеть, говорить. Почти у всех детей отмечались мышечная слабость, отставание в массе тела (гипотрофия до 3-й степени). Все наблюдаемые дети имели признаки грубой задержки развития с неврологической симптоматикой: экзофтальм, косоглазие, нистагм, положительный симптом Бабинского, признаки повышения внутричерепного давления. У детей после 3 лет отставание психомоторного развития проявлялось неустойчивой походкой, многим требовалась поддержка при ходьбе; существенно отставало речевое развитие: речь невнятная, односложная, скудный запас слов, что затрудняло общение таких детей со сверстниками. Практически все дети имели плохой сон с криком по ночам. Все дети были капризными, гипервозбудимыми, агрессивными; у всех отмечалось снижение памяти, внимания. Школьную программу наблюдаемые дети усваивали с трудом. У некоторых детей отсутствовал или был недостаточным познавательный интерес к окружающему миру: интерес к игровой деятельности, желание рассматривать картинки и книжки. Детей характеризовала скудность эмоций, улыбок; они легко впадали в истерическое состояние.

Все дети получили курс ГБО от 15 до 25 сеансов в барокамере ОКА-МТ при режиме изопрессии в 1,1–1,5 ата по 40 минут, большинство детей проходили повторный курс оксигенобаротерапии. У всех детей даже после первого курса лечения отмечалась положительная динамика. У детей, которые еще не говорили, стали появляться речевые звуки; у уже говорящих — стал прогрессивно увеличиваться словарный запас, речь становилась более внятной, они научились говорить предложениями. Пациенты, кто не мог удерживать головку в вертикальном положении, стали уверенно ее удерживать; кто не мог самостоятельно сидеть — научился это делать; после лечения у детей раннего возраста стала улучшаться опора на ноги; кто не умел ходить, смог осуществить ходьбу с поддержкой; больные самостоятельно стали налаживать общение с другими детьми. Дети школьного возраста стали более

спокойными, у них появился интерес к музыке, отдельным предметам; значительно улучшилось внимание и память, что стали отмечать родители и учителя.

Таким образом, наши наблюдения подтверждают эффективность ГБО в реабилитации перинатальной патологии, что еще ранее было установлено Б. Д. Байбородовым в 80–90-е годы прошлого столетия. В дальнейшем в период тяжелых социальных перемен в стране, износа имеющейся в то время медицинской техники, экономических трудностей замены старой техники на новую, а также вероятно нельзя пройти и мимо психосоциальной причины — возникновения у части медицинской общественности настороженности, если не страха, относительно данной методики, обусловленных в тот период несколькими чрезвычайными ситуациями, — все вышеуказанное привело к некоторому забвению данного метода лечения в 1990-е и 2000-е годы. Данной публикацией авторы хотят восстановить авторитет незаслуженно забытого метода реабилитации в педиатрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байбородов Б. Д. Гипербарическая оксигенация гипоксических состояний у новорожденных // Гипербарическая оксигенация / Тез. докл. II Всесоюзного симпозиума «гипербарическая оксигенация, клиническое применение и техника безопасности». — М., 1975. — С. 178.
2. Байбородов Б. Д. Постгипоксические нарушения мозгового кровообращения // Руководство по гипербарической медицине / Под ред. С. А. Байдина, А. Б. Граменицкого, Б. А. Рубинчика — М.: Медицина, 2008. — С. 169–170.
3. Байдин С. А., Киселев С. О. II Гипербарическая оксигенация в восстановительной медицине и спорте. Возможности и перспективы применения гипербарической оксигенации в восстановительной медицине и реабилитологии // Гипербарическая физиология и медицина. — 2006. — № 6. — С. 9–16.
4. Байдин С. А. // Руководство по гипербарической медицине / Под ред. С. А. Байдина, А. Б. Граменицкого, Б. А. Рубинчика — М.: Медицина, 2008. — 560 с.
5. Исаков Ю. В., Михельсон В. А., Анохин М. И. Оксигенотерапия и гипербарическая оксигенация у детей. — М.: Медицина, 1981. — 224 с.
6. Леонов А. Н. Естественно-научные элементы гипербарической медицины // Гипербарическая физиология и медицина. — 1997. — № 1. — С. 14–21.
7. Леонов А. Н. Элементы научной теории гипербарической медицины // Журн. теорет. и практ. мед. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 7–16.

THE ROLE OF HYPERBARIC OXYGENATION IN PERINATAL COMPLICATIONS REHABILITATION

Kalin N. G., Vorobjov A. S., Letenkova N. M.

◆ **Resume.** Perinatal complications may lead to the oxygen deprivation of tissue, metabolic disorders, and consequently to the disturbance in following development of different organs, especially central nervous system (CNS). Standard postpartum treatment of newborns with high risks of CNS damage frequently has not sufficient effect. The authors use hyperbaric oxygenation as a method of adjunctive therapy. The 25th children at the age of 10 months to 9 years with psychomotor and speech retardation and autism were treated. The positive results were received. In this article the authors intend to restore the authority of hyperbaric oxygenation as a method of therapy which was undeservedly forgotten.

◆ **Key words:** newborn; perinatal complications; hyperbaric oxygenation.

◆ Информация об авторах

Калин Николай Гаврилович — заведующий отделением гипербарической оксигенации. Детская городская клиническая больница №5 г. Санкт-Петербурга. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134. E-mail: nilet@mail.ru.

Воробьев Александр Сергеевич — к. м. н., доцент каф. педиатрии имени проф. И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nilet@mail.ru.

Летенкова Нина Михайловна — к. м. н., доцент каф. педиатрии имени проф. И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nilet@mail.ru.

Kalin Nikolai Gavrilovich — Chief of hyperbaric oxygenation department. Saint-Petersburg Children's City Clinical Hospital №5. 192289, Saint-Petersburg, Bucharestskaia, 134. E-mail: nilet@mail.ru.

Vorobjov Alexander Sergeevich — Ph.D., assistant professor of pediatrics postgraduate education SPbGPMA of Health Ministry of Russia. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: nilet@mail.ru.

Letenkova Nina Michailovna — Ph.D., assistant professor of pediatrics postgraduate education SPbGPMA of Health Ministry of Russia. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: nilet@mail.ru.

© Е. В. Федорова¹, А. С. Егоров¹,
Т. Ammosova², С. Л. Аврусин¹,
А. Сантимов¹, С. Нехай², А. Гром³,
В. Г. Часнык¹

¹ ГБОУ ВПО СПбГПМА

Минздравсоцразвития России;

² Howard University, Washington, USA;

³ Cincinnati Children's Hospital, USA.

Резюме. Предполагается, что неодинаковая распространенность в различных этнических группах HLA-генотипа и мутации CCR5-Δ32, приводящей к нарушению адгезивных свойств кодируемого белка CCR5, является одной из причин неодинаковой распространенности ювенильного ревматоидного артрита в различных популяциях. Результаты исследования 234 образцов ДНК (QIAamp Mini Kit) пациентов с системными формами ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) не позволили выявить отличий распространенности мутации у больных системной формой ЮИА, у пациентов с синдромом макрофагальной активации и в популяции в целом. Наши результаты не позволяют считать доказанной протективную роль мутации CCR5-Δ32 относительно сЮИА, что может быть обусловлено возможной взаимосвязью с HLA-генотипом либо с прочими факторами, ассоциированными с этнической принадлежностью. Вместе с тем, это может быть расценено, как дополнительное свидетельство целесообразности выделения сЮИА в качестве самостоятельного заболевания.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит; мутация; CCR5delta32; этничность.

УДК: 616.72-002.77-053.2

МУТАЦИЯ CCR5delta32 КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ СИСТЕМНОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит неустановленной причины, продолжительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [11].

Существуют три основные международные классификации идиопатического артрита: классификация Американской коллегии ревматологов (АКР), которая использует термин ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), классификация Европейской лиги против ревматизма, которая использует термин ювенильный хронический артрит (ЮХА), классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций, использующая термин ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (табл. 1).

ЮИА — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость ЮИА составляет 2–16 случаев на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Смертность составляет 0,5–1 % [1] (табл. 2).

Системный ЮИА составляет 10–20 % всех ЮИА и отличается клинически от других форм ярким проявлением внесуставных черт, таких как лихорадка, сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и полисерозит. 2/3 смертности при ЮИА возникает из-за системной формы [12].

Около 5–8 % пациентов с системным ЮРА развивают синдром макрофагальной активации (МАС). Синдром характеризуется внезапным началом, длительной лихорадкой, панцитопенией, гепатоспленомегалией, печеночной недостаточностью, коагулопатией и геморрагическими проявлениями, неврологической симптоматикой [13].

В патогенезе ювенильного ревматоидного артрита играют роль как генетические, так и средовые факторы. Описано множество ассоциаций между ювенильным ревматоидным артритом и полиморфизмом HLA. Однако ассоциации с HLA являются только частью общей наследственной предрасположенности к ЮРА, предполагаются и другие, не-HLA различия, также влияющие на восприимчивость к ювенильному ревматоидному артриту.

В патогенезе ювенильного ревматоидного артрита играют роль, в частности, Т-клетки. Синовит при ЮРА характеризуется инфильтрацией Т-клетками, плазматическими клетками, макрофагами и пролиферацией клеток синовиальной ткани. Миграция провоспалительных клеток в синовиальную оболочку обусловлена хемокинами, которые выборочно привлекают Th1-клетки. Эти Т-клетки характеризуются продукцией ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-β [9].

Хемокины регулируют движение лимфоцитов, активируя клеточную подвижность и молекулы адгезии [8].

CCR5 (С-С рецептор хемокина 5, англ. С-С chemokine receptor type 5) — белок человека, кодируемый геном CCR5. CCR5 является членом подкласса рецепторов бета-хемокинов, класса интегральных мембранных белков. Ген CCR5 расположен на коротком плече 3-й хромосомы. CCR5-Δ32 представляет собой делецию 32 пар оснований, приводящую к нарушению адгезивных свойств кодируемого ею белка CCR5 Т-клеток [5].

Таблица 1

Классификации ювенильного идиопатического артрита

ACR (Американская коллегия ревматологов)	EULAR (Европейская лига против ревматизма)	ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций)
<ul style="list-style-type: none"> • Ювенильный ревматоидный артрит • Системный • Полиартикулярный • Олиго (пауци-) артикулярный 	<ul style="list-style-type: none"> • Ювенильный хронический артрит • Системный • Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+) • Полиартикулярный (РФ-) • Олиго(пауци-)артикулярный • Олиго → Полиартикулярный • Ювенильный анкилозирующий спондилит • Ювенильный псориатический артрит 	<ul style="list-style-type: none"> • Ювенильный идиопатический артрит • Системный • Полиартикулярный РФ- • Полиартикулярный РФ+ • Олигоартикулярный • Персистирующий • Распространившийся • Псориатический артрит • Энтезитный артрит • Другие артриты

В 1997 г. исследователи обнаружили протективное действие к ВИЧ гомозиготности по делеции в 32 bp (bp — пара оснований) в гене хемокинового рецептора CCR5 [Zimmerman P. et al., 1997]. Делеция части гена CCR5 приводит к невозможности присоединения вируса ВИЧ к Т-клетке. В гетерозиготном состоянии эта мутация сильно уменьшает шанс инфицирования клетки ВИЧ, в гомозиготном приводит к полной невозможности инфицирования ВИЧ.

CCR5 представляет собой белок адгезии и является рецептором, сопряженным с G белком. Белок CCR5 экспрессируется преимущественно Т-клетками, макрофагами, дендритными клетками и клетками микроглии [14]. Его функция заключается в накоплении Т-хелперов 1 в синови, где они аккумулируются и продуцируют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-2 и ИНФ- γ , что приводит к развитию синовита и деструкции сустава. CCR5 присоединяет различные провоспалительные хемокины, включающие CC хемокины, такие как CCL5 (воспалительный макрофагальный белок 1a), CCL4 (воспалительный макрофагальный белок b), CCL5 (регулятор роста, активации, секреции Т-клеток). Эти хемокины были обнаружены в высокой концентрации

в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом, что дало предположение о селективном накоплении CCR5+ Т-клеток в синовиальной жидкости в ответ на присутствие данных хемокинов [10].

Было отмечено, что количество CCR5 на поверхности клетки устанавливает интенсивность Т-клеточной миграции к синовиоцитам и их стимуляцию CCL5. Уровень CCR5 экспрессии может влиять на воспалительный эффект Т-клеток в синовиальной жидкости, облегчая их накопление и повышая их ответ на хемокины. Возможно, количество CCR5 на поверхности клетки может являться предиктором активности заболевания [5].

В 1998 году было предположено, что мутация CCR5delta32 является протективным фактором в развитии ревматоидного артрита (РА). Hinks et al. предположили связь между геном CCR5 и ювенильным идиопатическим артритом. Было предположено, что CCR5delta32 имеет протективную роль в развитии ЮИА [9].

Интерес именно к этому гену не случаен, поскольку кодируемый им рецептор CCR5 ассоциирован с Th-1-иммунным ответом при многих аутоиммунных заболеваниях.

Таблица 2

Распространенность и ежегодный прирост ревматоидного артрита в популяции разных стран (Alamanos Y. et al., 2005)

Популяция	Распространенность (%)	Ежегодный прирост (%)
США в целом	0,9–1,1	0,02–0,07
США коренные	5,3–6,0	0,09–0,89
Великобритания	0,8–1,10	0,02–0,04
Финляндия	0,8	0,03–0,04
Швеция	0,5–0,9	
Норвегия	0,4–0,5	0,02–0,03
Нидерланды	0,9	0,05
Дания	0,9	
Ирландия	0,5	
Испания	0,5	
Франция	0,6	0,01
Италия	0,3	
Греция	0,3–0,7	0,02
Болгария	0,9	

Распределение в популяциях мутации гена рецептора CCR5 имеет четко выраженный этнический и расовый характер [7].

Этот ген встречается у 20 % людей белой расы [Garred P., 1998]. У афроамериканцев в популяции до 6 % гетерозигот, у испанцев до 7 %, у азиатов менее 1 %. Среди африканцев, тайландцев, японцев и корейцев практически не встречаются гетерозиготы по делеции в гене CCR5 [McNicholl J. et al., 1997]. Северная Африка — 2 %, CCR5D32 не встречается в центральной и западной Африке [2].

Мутация CCR5-Δ32 в гетерозиготном состоянии встречается в Европе с частотой 5–14 % [12]. В Северной Европе она встречается чаще. В центральной и западной Европе средняя частота составляет 10 %, на юге — меньше, например, Португалия и Греция — 4–6 %. Наивысшие в мире частоты CCR5-Δ32 отмечены у поморов (33 %, из них 3 % — в гомозиготном состоянии). У русских в целом и украинцев частоты этой мутации в среднем составляют 21 % [2].

Неравномерность распространения CCR5D32 в Европе связывали с климато-географическими факторами. Ранние исследования Stephens et al. сводились к предположению о том, что данная мутация возникла не из-за дрейфа генов, а появилась внезапно. До сих пор многие авторы обсуждают вопрос о том, что Черная Чума 1348 года является причиной возникновения данной мутации [3].

Преобладание CCR5-положительных синовиальных мононуклеарных клеток среди пациентов с различными типами артритов предполагает, что CCR5 играет важную роль в синовиальном воспалении. У детей с ювенильным ревматоидным артритом синовиальные Т-клетки экспрессируют более высокий уровень CCR5. Делеция в 32 положении открытой рамки считывания (экзон 3) гена кодирующего CCR5 (CCR5-Δ32) исследовалась на предмет ассоциации с ревматоидным артритом у взрослых с противоречивыми результатами. Гомозиготность по CCR5-Δ32 приводит к отсутствию экспрессии CCR5 на поверхности клетки. Эта аллель ассоциирована с защитой от ревматоидного артрита у взрослых. Prahalad S. et al. (2006) проверяли гипотезу, что генетические вариации CCR5 ассоциированы с восприимчивостью к ЮРА [9]. Результаты показали, что два варианта (CCR5-1835T и CCR5-Δ32) гена, кодирующего CCR5 ассоциированы с ювенильным ревматоидным артритом, особенно у детей с дебютом заболевания в возрасте ранее 6 лет. Они обладают защитным эффектом в отношении заболевания. CCR5-Delta32 был значительно ниже у пробандов с ранним началом ювенильного ревматоидного артрита [9].

Целью исследования Lindner E. et al. (2007) было установить, ассоциирован ли полиморфизм CCR5Delta32 с ревматоидным артритом и ювенильным идиопатическим артритом в норвежской популяции. 853 пациента с ревматоидным артритом, 524 пациента с ювенильным идиопатическим артритом и 658 контрольных типировали на CCR5Delta32 полиморфизм. Частота аллели CCR5Delta32 составила 11,5 % у контрольных, 10,4 % у пациентов с ревматоидным артритом и 9,7 % у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Данные результаты не подтвердили связь между аллелью CCR5Delta32 и ревматоидным артритом и ювенильным идиопатическим артритом у норвежцев [6].

Scheibel I. et al. (2008) изучали, ассоциирован ли полиморфизм CCR5Delta32 с ювенильным идиопатическим артритом и ревматоидным артритом у бразильских пациентов. В исследовании принимали участие 203 пациента с ревматоидным артритом, 101 пациент с ювенильным идиопатическим артритом и 104 здоровых. Частота Delta32 аллели была выше у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (9,4 %) как в сравнении с контрольными (3,8 %), так и с пациентами с ревматоидным артритом (3,2 %). В группе ювенильного идиопатического артрита CCR5Delta32 аллель наблюдалась в 4,1 % случаев олигоартрита, в 11,2 % при полиартрите (9,5 % при РФ-негативном и 33,3 % при РФ-позитивном) и в 25 % при системном варианте ювенильного идиопатического артрита. Результаты данного исследования предполагают, что при ювенильном идиопатическом артритом, в отличие от ревматоидного артрита CCR5Delta32 не обладает защитным эффектом, а напротив, может быть фактором, ассоциированным с более тяжелыми формами заболевания [15].

Учитывая противоречивые результаты поиска связи CCR5Δ32 с ювенильным идиопатическим артритом (в одном исследовании сообщается о протективной связи CCR5Δ32 с ювенильным идиопатическим артритом [9], другое не выявляет связи [6], а третье обнаруживает, что CCR5Δ32 связан с восприимчивостью к ювенильному ревматоидному артритом [15]) Hinks A. et al. (2010) изучали связь CCR5Δ32 с ювенильным идиопатическим артритом в британской популяции. CCR5Δ32 был типирован у 1054 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и 3129 здоровых контрольных. CCR5Δ32 оказался значительно ассоциирован с защитой от развития ювенильного идиопатического артрита в данной британской популяции. Интересно, что наиболее выраженный защитный эффект был обнаружен в группе РФ-положительного полиартри-

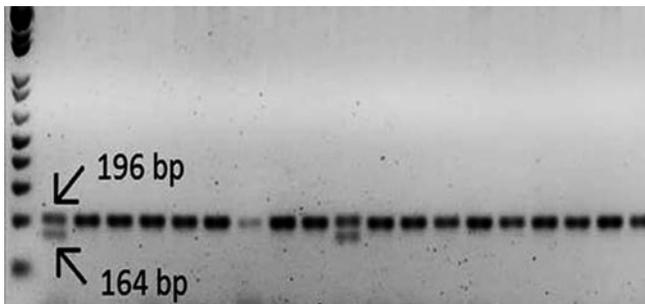


Рис. 1. Гель-документирование результатов ПЦР с праймерами

тического варианта, хотя существенной разницы в частоте аллели среди всех подтипов не наблюдалось. Мета-анализ всех опубликованных ранее исследований подтвердил защитную связь CCR5Δ32 с ЮИА. CCR5Δ32 определяет число рецепторов на поверхности Т-клеток, и, предполагается, что уровень CCR5 экспрессии может влиять на миграцию провоспалительных клеток в синовиальную оболочку, и, таким образом, на восприимчивость к ювенильному идиопатическому артриту [5].

Целью нашего исследования была попытка оценить протективную роль мутации CCR5-Δ32 у детей различной этнической принадлежности, страдающих системным ювенильным ревматоидным артритом (сЮРА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проанализировано 234 образца ДНК пациентов с системными формами ЮИА. 210 образцов было предоставлено отделением ревматологии детского госпиталя Цинциннати (Огайо, США) в виде выделенной ДНК. Из них 175 пациентов — североамериканцы, 20 — латиноамериканцы, 12 — афроамериканцы, 1 — коренной житель Америки, 1 — азиат и 1 — мультирасовый представитель. 24 образца получены из клиники педиатрии №3 Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии в виде высушенной на фильтровальной бумаге крови. ДНК была выделена с использованием QIAamp Mini Kit (QIAGEN) в соответствии с прилагаемым протоколом. Диагноз был установлен в соответствии с критериями ILAR, все пациенты были информированы и дали согласие на участие в исследовании. У 25 пациентов течение ЮИА было осложнено синдромом макрофагальной активации.

С целью идентификации делеции CCR5 delta32 применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) с применением праймеров: CCR5-D32-F: 5'CTTCATTACACCTGCAGTC3', CCR5-D32-R: 5'TGAAGATAAGCCTCACAGCC3' при следующих

условиях: 95°-5' × 1; 95°-15» → 55°-15» → 72°-60» × 40; 72°-10' × 1 → 4°- ∞; продукты реакции были разделены в 2%-м агарозном геле в течение 1,5 часов; гель-документирование проводилось с помощью Gel Doc XR Plus (Bio-Rad, США) (рис. 1).

Для оценки полученных данных использовались методы статистического описания, а также методы проверки статистических гипотез.

Результаты исследования представлены в таблице 3.

По результатам проведенного исследования распространенность гетерозиготной формы CCR5 delta32 среди пациентов с системными формами ревматоидного артрита составила 16 %. При этом мутация CCR5 delta32 не была выявлена среди латиноамериканцев, афроамериканцев, что может быть обусловлено малым числом пациентов (20 и 12 соответственно) и низкой распространенностью данной мутации в этих этнических группах. Среди североамериканцев, выходцев из Европы, распространенность гетерозигот по CCR5 Δ32 составила 16 %; у пациентов из России эта величина равна 21 %. Распространенность гетерозигот CCR5d32 среди пациентов с MAC составила 17 %. Среди обследованных больных ЮИА не было выявлено носителей делеции гена хемокинового рецептора CCR5 в гомозиготном состоянии (CCR5del32/CCR5del32).

ВЫВОДЫ

Предполагается, что неодинаковая распространенность в различных этнических группах HLA-генотипа и мутации CCR5-Δ32, приводящей к нарушению адгезивных свойств кодируемого белка CCR5, является одной из причин неодинаковой распространенности ювенильного ревматоидного артрита в различных популяциях. Предпосылками к тому, что мутация CCR5del32 может иметь значение в определении подверженности к этому заболеванию, явились наблюдения, показавшие, что делеционный полиморфизм CCR5 кроме этнической специфичности обнаруживает также популяционное и географическое разнообразие. Но сообщения о роли делеции гена хемокинового рецептора CCR5 в восприимчивости к ЮИА достаточно противоречивы.

Результаты исследования не выявили отличий распространенности мутации у больных системной формой ЮИА, у пациентов с MAC и в популяции в целом.

Наши результаты не позволяют считать доказанной протективную роль мутации CCR5-Δ32 относительно системного ЮРА, что может быть обусловлено возможной взаимосвязью с HLA-генотипом либо с прочими факторами, ассоциированными с этниче-

Таблица 3

Результаты определения мутации CCR5 delta32 у пациентов с системными формами ревматоидного артрита в различных популяциях

Группа	Всего пациентов	CCR5/CCR5	CCR5/CCR5Δ32	CCR5Δ32/CCR5Δ32
Северо-американцы	175	147	28	0
Русские	24	19	5	0
Латино-американцы	20	20	0	0
Афро-американцы	12	12	0	0
Коренные жители Америки	1	1	0	0
Азиаты	1	1	0	0
Мультирасовый предствавитель	1	1	0	0

ской принадлежностью. Вместе с тем, это может быть расценено, как дополнительное свидетельство целесообразности выделения системного ЮРА в качестве самостоятельного заболевания [12]. Данная проблема требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М., 2006. – P. 120–121.
2. *Arenzana-Seisdedos F., Parmentier M.* Genetics of resistance to HIV infection: Role of co-receptors and co-receptor ligands // *Seminars in Immunology* 18. – 2006. – P. 387–403.
3. *Cohn S. K., Weaver L. T.* The Black Death and AIDS: CCR5-Δ32 in genetics and history // *Q. J. Med.* – 2006. – Vol. 99. – P. 497–503.
4. *Hinks A., Martin P., Flynn E. et al.* Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A, Worthington J, Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis // *Genes Immun.* – 2010. – Vol. 11, N 7. – P. 584–589.
5. *Hinks A., Martin P., Flynn E., Packham J.* Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis // *Genes and Immunity.* – 2010. – N 11. – P. 584–589.
6. *Lindner E., Nordang G. B., Melum E. et al.* Lack of association between the chemokine receptor 5 polymorphism CCR5delta32 in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis // *BMC Med Genet.* – 2007. – Vol. 12, N 8. – P. 33.
7. *Novembre J., Galvani A. P., Slatkin M.* The Geographic Spread of the CCR5 D32 HIV-Resistance Allele // *PLoS Biology.* – www.plosbiology.org. – 2005. – Volume 3, Issue 11. – e339.
8. *Pokorny V., McQueen F., Yeoman S. et al.* Evidence for negative association of the chemokine receptor CCR5 d32 polymorphism with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 487–490.
9. *Prahalad S., Bohnsack J. F., Jorde L. B. et al.* Association of two functional polymorphisms in the CCR5 gene with juvenile rheumatoid arthritis // *Genes Immun.* – 2006. – Vol. 7, N 6. – P. 468–475.
10. *Prahalad S.* Negative association between the chemokine receptor CCR5-Δ32 polymorphism and rheumatoid arthritis: A meta-analysis // *Genes Immun.* – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 264–268.
11. *Prakken B., Albani S., Martini A.* Juvenile idiopathic arthritis // *The Lancet.* – 2011. – Vol. 377, Issue 9783. – P. 2138–2149.
12. *Ramanan A. V., Grom A. A.* Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? // *Rheumatology.* – 2005. – Vol. 44. – P. 1350–1353.
13. *Ravelli A., Martini A.* Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet.* – 2007. – P. 767–78.
14. *Ødum N., Bregenholt S., Eriksen K. W. et al.* The CC-chemokine receptor 5 (CCR5) is a marker of, but not essential for the development of human Th1 // *Tissue Antigens.* – 1999. – Vol. 54. – P. 572–577.
15. *Scheibel I., Veit T., Neves A. G. et al.* Differential CCR5Delta32 allelic frequencies in juvenile idiopathic arthritis subtypes: evidence for different regulatory roles of CCR5 in rheumatological diseases // *Scand. J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 37, N 1. – P. 13–17.

MUTATION CCR5DELTA32 AS A DETERMINANT OF SYSTEM ONSET AND SEVERITY OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Fedorova E. V., Egorov A., Ammosova T., Avrusin S. L., Santimov A., Nekhai S., Grom A., Chasnyk V. G.

◆ **Resume.** It is suspected that the prevalence in different ethnic groups of HLA-genotype and of mutation CCR5delta32 – factors which alter adhesion of protein CCR5 – are the causes of different prevalence of juvenile idiopathic arthritis in different ethnic populations. Our results, based on the analysis of 234 DNA-samples (QIAamp Mini Kit) drawn from patients with soJIA didn't reveal any differences in prevalence of mutation in patients with soJIA, in patients with soJIA + MAS and in total population. Our results do not support the idea of protective role of the mutation CCR5delta32 against soJIA, which conclusion can be explained also by probable association of soJIA with HLA-genotype or other factors of ethnicity.

At the same time it can be considered as an additional evidence of expediency of sJIA being an original disease different from the rest of JIA group of diseases.

◆ **Key words:** system onset juvenile idiopathic arthritis; mutation; CCR5delta32; ethnicity.

◆ Информация об авторах

Федорова Елена Владимировна – аспирант. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: detymedic@mail.ru.

Егоров Андрей – аспирант. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: andrew_doc.80@mail.ru.

Аммосова Татьяна – научный сотрудник. Лаборатория протеомики. Университет Говарда. 20001, Вашингтон, США. E-mail: snekhai@howard.edu.

Аврусин Сергей Львович – к. м. н., доцент. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Сантимов Андрей – аспирант. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.santimoff@gmail.com.

Нехай Сергей – к. м. н., доцент. Центр серповидноклеточной анемии. Университет Говарда. 20001, Вашингтон, США. E-mail: snekhai@howard.edu.

Гром Алексей – доцент, педиатрическое отделение. Детский госпиталь Цинциннати. 3333, Цинциннати, США. E-mail: alexei.grom@cchmc.org.

Часнык Вячеслав Григорьевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chashyk@gmail.com.

Fedorova Elena Vladimirovna – postdoctoral research fellow. Chair of Hospital Pediatrics, State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: detymedic@mail.ru.

Egorov Andrei – postdoctoral research fellow. Chair of Hospital Pediatrics, State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: andrew_doc.80@mail.ru.

Ammosova Tatyana – Research Fellow. Laboratory of Proteomics, Howard University. 1840 7th St., NW. HURB1 Suite 202, Washington DC 20001, USA. E-mail: snekhai@howard.edu.

Avrusin Sergei Lvovich – Associate Professor. Chair of Hospital Pediatrics, State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Santimov Andrey – postdoctoral research fellow. Chair of Hospital Pediatrics, State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: a.santimoff@gmail.com.

Nekhai Sergei – Associate Professor. Center for Sickle Cell Disease, Howard University. 1840 7th St., NW. HURB1 Suite 202, Washington DC 20001, USA. E-mail: snekhai@howard.edu.

Grom Alexei – Associate Professor. UC Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital. 13333, Burnet Avenue, Cincinnati, Ohio 45229-3026, USA. E-mail: alexei.grom@cchmc.org.

Chasnyk Vyacheslav Grigor'evich – Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: chashyk@gmail.com.

© И. А. Чикова, В. В. Авраменко,
О. Л. Красногорская,
О. В. Калашникова, Р. А. Насыров,
В. Г. Часнык

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России.

Резюме. С целью изучения возможности использования описываемых при артроскопии изменений синовиальной оболочки для дифференциальной диагностики хронического моноартрита коленного сустава исследовано 16 мальчиков и 13 девочек (средний возраст $11,8 \pm 4,1$ лет, средний возраст дебюта суставного синдрома – $9,9 \pm 4,7$ лет). Всем пациентам кроме стандартного лабораторно-инструментального обследования было выполнено артроскопическое исследование коленного сустава с выполнением биопсии синовиальной оболочки. Проводилась визуальная оценка синовиальной гиперплазии и гиперемии синовиальной оболочки, а также микроскопическое исследование. По результатам клинко-артроскопического обследования пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, у которых имели место не только клинические, но и эндоскопические проявления синовита, пациенты со вторичным синовитом на фоне травматического повреждения структур сустава. В первой группе выявлена положительная достоверная корреляция между степенью гиперемии и гиперплазии синовиальной оболочки ($r = 0,72, p < 0,000$), между степенью гиперплазии и типом гиперплазии ($r = -0,55, p < 0,000$), между гиперплазией и характером течения ($r = 0,42, p = 0,04$) гонита и степенью рентгенологических изменений по индексу Штейнброекера ($r = 0,48, p < 0,05$), тогда как во второй группе подобная корреляция отсутствовала. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой информативности артроскопии при дифференциальной диагностике рецидивирующего моноартрита на фоне минимальной лабораторной активности у детей.

Ключевые слова: синовиальная оболочка; артроскопия; моноартрит; дифференциальная диагностика.

УДК: 616.72-002.77-053.2

ГОНИТ В СТРУКТУРЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА: ОПИСАНИЕ СУСТАВА В ТЕРМИНАХ АРТРОСКОПИИ КАК СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, ювенильный идиопатический артрит представляет собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний суставов, развивающихся у детей до 16 лет, имеющих хроническое прогрессирующее течение, оказывающее влияние на качество жизни ребенка и с большой вероятностью приводящее к ранней инвалидизации [7]. В большинстве случаев данных, полученных обычными инструментальными методами исследования, такими как рентгенография, ультразвуковая диагностика, компьютерная и магнитно-резонансная томография, достаточно для правильной оценки характера поражения сустава. Однако в некоторых случаях даже комплексное использование этих методов диагностики не может предоставить достаточное количество информации, необходимой для уточнения диагноза артрита, степени повреждения структур сустава, проведения дифференциальной диагностики артрита. Наиболее полную картину внутренних структур сустава удается достичь путем проведения артроскопии [4]. Применение артроскопии позволяет визуально оценить изменения в полости сустава, провести дифференциальную диагностику между хроническим воспалением и вторичным реактивным воспалением, развившимся на фоне травматических изменений, выполнить биопсию синовиальной оболочки для определения специфики воспаления. Характерные морфологические признаки помогают уточнить природу многих заболеваний (опухолевые клетки при онкологических заболеваниях, гранулемы соответствующего типа при туберкулезе и саркоидозе, гистиоциты и многоядерные гигантские клетки при ретикулогистиоцитозе, гигантские и ксантомные клетки с наличием гемосидерина при виллонодулярном синовите), а также обнаружить инфекционные агенты [2]. Синовиальную оболочку оценивают различными способами, так S. Lindblad и E. Hedfords регистрировали утолщение синовиальной оболочки, формирование ворсин, увеличение плотности сосудистой сети и выраженность гиперемии синовиальной оболочки по четырехбалльной системе [13]. Аналогичный подход был предложен A. Zschabitz [18]. В работе A. C. Paus, J. A. Pahle оценивали не только выраженность, но и распространенность патологического процесса [16]. Большое внимание уделяется особенностям сосудистого рисунка и процессу ангиогенеза. Так, U. Fiocco, L. Cozzi, J. D. Canete указывают на характерные особенности сосудистого рисунка при серонегативных спондилоартритах по сравнению с ревматоидным артритом и доказали, что ангиоматоз синовиальной оболочки, развивающийся на ранних стадиях ревматоидного артрита, является прогностически неблагоприятным фактором развития полиартикулярного поражения, прогрессирования заболевания и ранней инвалидизации [1, 5, 6, 9]. В результате исследований синовиальной оболочки показаны гистологические различия синовиальной оболочки при разных типах артрита: ревматоидном артрите, спондилоартропатии и остеоартрите [3]. Также выявлены различия при разных подтипах ревматоидного артрита, при псориатическом артрите [12]. Для дифференциальной

диагностики ранних артритов использовалось иммуногистохимическое исследование синовиальной оболочки [11, 14]. Использование методов иммуногистохимии позволяет изучать иммунные межклеточные и молекулярные взаимодействия на уровне синовиальной оболочки. С точки зрения дифференциальной диагностики и выбора терапии наиболее интересно обнаружение провоспалительных цитокинов таких как фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-17, а также металлопротеиназ-ферментов, участвующих в разрушении матрикса [8, 10, 15]. Степень экспрессии металлопротеиназ в суставной жидкости коррелирует со степенью поражения хряща, формированием эрозий и перестройкой матрикса, так активность матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) четко связана со степенью активности артрита, тогда как ММП-1, ММП-8 и ММП-9 отвечают за деградацию хряща [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения синовиальной оболочки у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 29 детей, имеющих клинику моноартикулярного поражения, 16 мальчиков и 13 девочек, госпитализированных в хирургическое отделение № 2 или педиатрическое отделение № 3 Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Средний возраст пациентов составил $11,8 \pm 4,1$ лет, средний возраст дебюта суставного синдрома — $9,9 \pm 4,7$ года. Пациенты были осмотрены ревматологом и ортопедом. Выполнялись рутинные лабораторные обследования, иммунологическое тестирование. Для визуализации объема внутрисуставных изменений применялись методы ультразвукового исследования, компьютерное и магнитно-резонансное томографическое исследование с использованием протоколов.

Всем пациентам было выполнено артроскопическое исследование коленного сустава с выполнением биопсии синовиальной оболочки из разных отделов сустава. Основанием для выполнения артроскопии являлись хронические моноартриты, торпидные к проводимой терапии, необходимость исключения микобактериальной инфекции сустава, подозрение на виллонодулярный синовит, изменения в суставе по результатам магнитно-резонансной томограммы, а также подозрения на травматические и посттравматические изменения

коленного сустава, аномалии развития. Артроскопия выполнялась из двух стандартных доступов с применением оптики Karl Storz 30° с системой видеодокументирования AIDA, под общей или регионарной анестезией. Осмотр проводился по стандартной методике: визуализировалось состояние связочного и менискового аппаратов, хрящевого покрова, наличие свободных внутрисуставных тел, а также оценивались степень и тип гиперплазии, степень гиперемии синовиальной оболочки, форма ворсин. Для оценки степени синовиальной гиперплазии и гиперемии использовалась балльная система, предложенная рядом авторов [2], в соответствии с которой 1 балл — «незначительная степень», 2 балла — «умеренные изменения», 3 балла — «выраженные изменения», 4 балла — «резко выраженные изменения» признака. Для биопсии использовались участки максимально измененной синовиальной оболочки. Проводилось микроскопическое исследование синовиальной оболочки с применением окрасок гематоксилином и эозином.

Статистические исследования выполнены при помощи пакета программ для персонального компьютера Microsoft Excel и пакета статистических программ SPSS 17.0. Использовались методы описательной статистики, критерий Стьюдента, критерий Фишера, χ^2 критерий, коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинко-артроскопического обследования пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты, у которых имели место не только клинические, но и эндоскопические проявления синовита. В большинстве случаев это были пациенты с моноартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Также в эту группу были отнесены пациенты, у которых хронический синовит был выявлен при артроскопическом исследовании, тогда как клинически, до выполнения артроскопии, моноартрит расценивался как вторичный, на фоне предполагаемой хирургической патологии (болезнь Кенига, болезнь Левена, разрывы менисков, повреждение связок). Данная группа была представлена 23 детьми (12 мальчиков и 11 девочек). Особенностью данной группы являлась сравнительно невысокая частота лабораторной воспалительной активности, повышенные СОЭ и/или уровень СРБ отмечался всего у 8/23 детей (34,8 %). Данная группа также была иммунологически неактивной, так, всего у 2/23 детей (8,7 %) был положительный антинуклеарный фактор в невысоком титре (1/160), что соответствует уровню находок в здоровой по-



Рис. 1. Веретеновидная гиперплазия синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

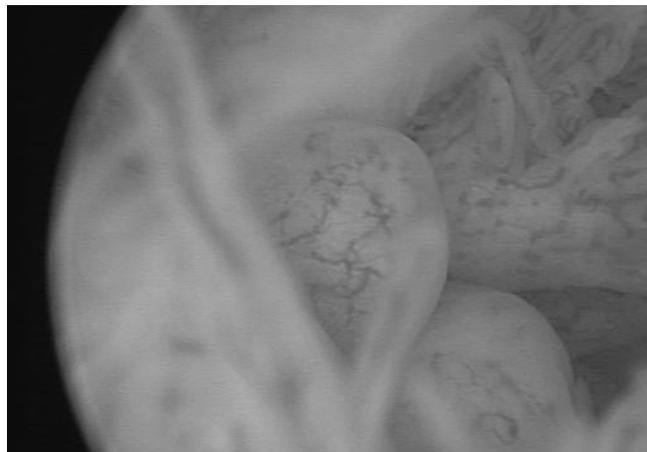


Рис. 3. Ангиоматоз синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

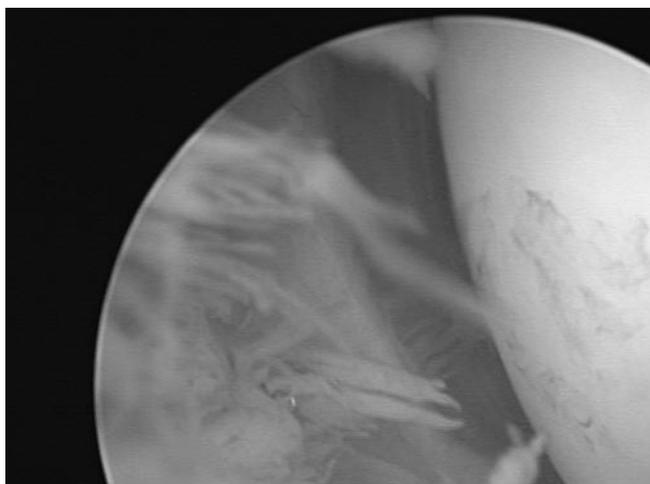


Рис. 2 Ворсинчатая гиперплазия синовиальной оболочки, эрозия в области мышелка бедренной кости



Рис. 4. Ворсинчатая гиперплазия синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

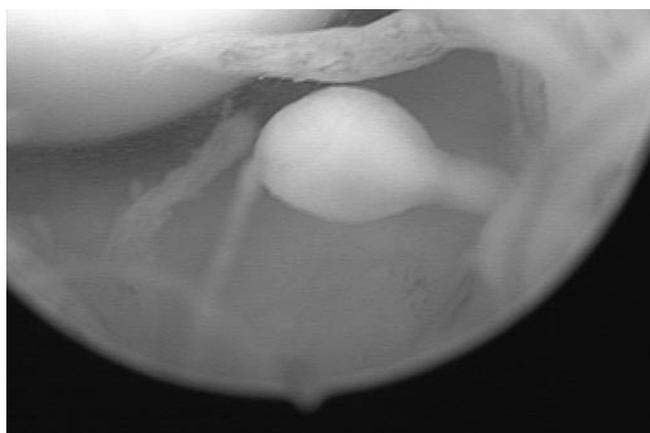


Рис. 5. Булавовидная гиперплазия синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

пуляции, ревматоидный фактор был отрицательным у всех детей. Таким образом, большая часть пациентов этой группы имела признаки артрита, не сопровождаемые воспалительными изменениями в анализах крови. Синовит в этой группе часто носил хроническое, рецидивирующее течение и требовал длительной противоревматической терапии. Основанием для проведения артроскопии в этой группе детей явилось упорное хроническое течение артрита, не сопровождаемое иммунологической и воспалительной активностью. У двух пациентов был выявлен увеит, серонегативный по антинуклеарному фактору, что также требовало изучения морфологии синовиальной оболочки для исключения ювенильного саркоидоза (синдрома Blau). Характер изменений синовиальной оболочки представлен на фотографиях 1–5.

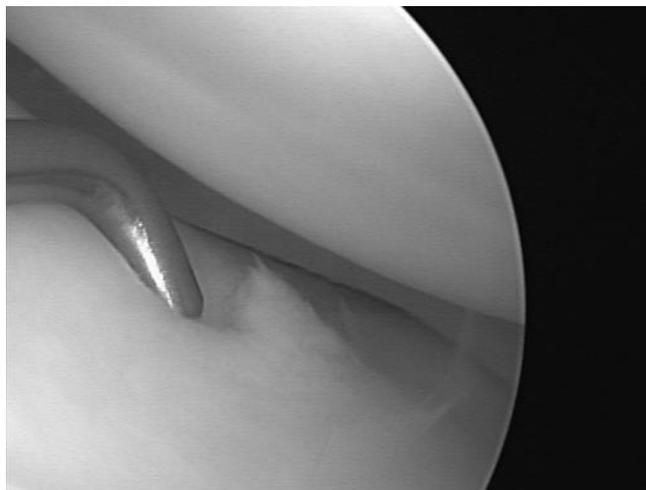
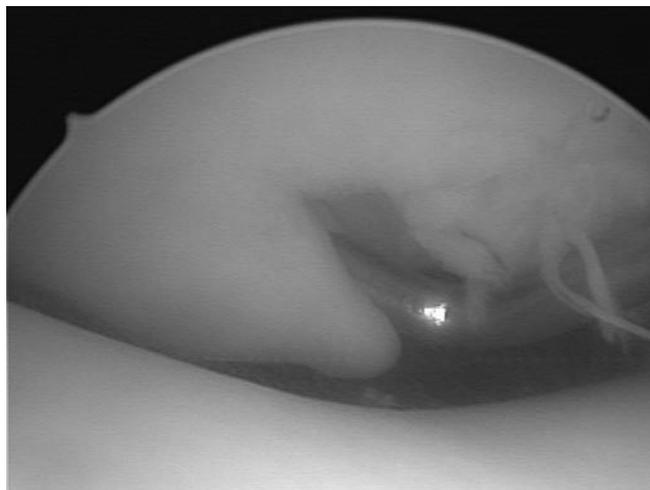


Рис. 6–7. Веретенновидная гиперплазия синовиальной оболочки у пациента с ювенильным идиопатическим артритом

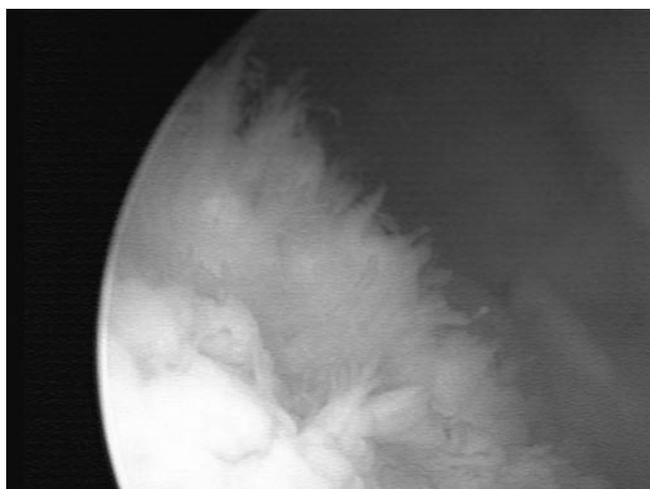


Рис. 8. Вторичные изменения синовиальной оболочки у пациента с хондромаляцией мыщелка большеберцовой кости

Вторую группу составили 6 детей (4 мальчика и 2 девочки), у которых синовит имел вторичный (реактивный) характер, на фоне травматических повреждений структур коленного сустава. У этих детей синовит носил моноциклическое течение — после устранения причины клиника артрита купировалась, не рецидивировала и не требовала применения противоревматической терапии. Изменения синовиальной оболочки в данной группе представлены на фотографиях 6–10.

Несмотря на невысокую воспалительную активность, пациенты первой группы имели достоверно меньший возраст дебюта, более низкий уровень гемоглобина и более высокие уровни СРБ, СОЭ, а также большую продолжительность артрита по сравнению со второй группой (табл. 1). По всей видимости, преобладание пусть и невысокой воспалительной активности было причиной преобладания



Рис. 9–10. Образование хондромных тел в синовиальной оболочке при синовиальном хондроматозе

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов первой и второй группы

Параметр	Первая группа	Вторая группа	p
Возраст, г.	11,2 ± 4,4	13,8 ± 2,2	0,01
Возраст дебюта, г.	8,9 ± 4,9	13,1 ± 1,8	0,0003
Длительность моноартрита, мес.	24,4 ± 35,0	5,3 ± 8,1	0,006
Гемоглобин, г/л	129,2 ± 15,3	141,7 ± 13,6	0,017
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,2 ± 2,2	6,5 ± 2,7	0,08
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	382,5 ± 152,2	198,0 ± 99,5	0,11
СОЭ, мм/час	10,8 ± 14,6	4,6 ± 2,1	0,02
СРБ, мг/дл	9,1 ± 13,1	2,3 ± 0,6	0,005

Таблица 2

Изменения синовиальной оболочки у детей первой и второй группы

Параметр	Первая группа n = 23	Вторая группа	χ ² , p	
Синовиальная гиперплазия	«незначительная» – 1 балл «умеренная» – 2 балла «выраженная» – 3 балла «резко выраженная» – 4 балла	2 (8,7 %) 3 (13,0 %) 10 (43,5 %) 8 (34,8 %)	2 (33,3 %) 3 (50,0 %) 1 (16,7 %) 0 (0,0 %)	χ ² = 8,2 p = 0,05
Синовиальная гиперемия	«незначительная» – 1 балл «умеренная» – 2 балла «выраженная» – 3 балла «резко выраженная» – 4 балла	3 (13,0 %) 6 (26,1 %) 14 (60,9 %) 0 (0,0 %)	3 (50,0 %) 0 (0,0 %) 3 (50,0 %) 0 (0,0 %)	χ ² = 4,8 p = 0,09

«выраженной» и «резко выраженной» гиперплазии синовиальной оболочки, тогда как во второй группе преобладали «незначительная» и «умеренная» гиперплазия синовиальной оболочки (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа в первой группе выявлена положительная достоверная корреляция между степенью гиперемии и гиперплазии синовиальной оболочки ($r = 0,72$, $p < 0,000$), между степенью гиперплазии и типом гиперплазии ($r = -0,55$, $p < 0,000$), а также гиперплазией и характером течения ($r = 0,42$, $p = 0,04$), тогда как во второй группе подобная корреляция отсутствовала. Степень гиперплазии синовиальной оболочки коррелировала с прогрессирующим характером течения артрита ($r = 0,44$, $p < 0,05$) и степенью рентгенологических изменений — индекс Штейнброекера ($r = 0,48$, $p < 0,05$) в первой группе. Во второй группе подобных изменений выявлено не было. Предикторами гиперплазии синовиальной оболочки в основной группе явились возраст пациента ($p = 0,046$), возраст дебюта суставного синдрома ($p = 0,042$) и функциональный класс артрита ($p = 0,045$).

ВЫВОДЫ

Выявленные в ходе исследования закономерности позволяют считать целесообразным проведение диагностической артроскопии детям с рецидивирующим течением артрита на фоне минимальной лабораторной активности. При этом даже само описание структур сустава в терминах артроскопии является достаточно информативным для проведения дифференциальной диагно-

стики и прогнозирования течения гонита. Проведение гистологических исследований биоптатов, полученных из локусов, идентифицированных по артроскопическим описаниям, как характерные, позволит существенно снизить варибельность гистологических описаний, что приведет к улучшению дифференциальной диагностики моноартритов у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каратеев Д. Е., Раденска-Лоповок С. Г., Насонова В. А., Иванова М. М. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинико-морфологические сопоставления. // Тер. Арх. — 2003 — № 5 — С. 12–20.
2. Лялина В. В., Шехтер А. Б. Артроскопия и морфология синовиов. — М.: Наука, 2007.
3. Baeten D., Demetter P., Cuvelier C. et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — Vol. 59. — P. 945–953.
4. Baeten D., Van den Bosch F., Elewaut D. et al. Needle Arthroscopy of the Knee with Synovial Biopsy Sampling: Technical Experience in 150 Patients // Clin Rheum. — 1999. — Vol. 18. — P. 434–441.
5. Baeten D., Kruithof E., De Rycke L. et al. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthritis // Arthritis. Res. Ther. — 2005. — Vol. 7. — P. 359–369.
6. Canete J. D., Rodrigues J. R., Salvador G. et al. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in

- chronic arthritis: A systematic survey of 100 cases // *Semin. Arthr. Rheum.* – 2003. – Vol. 32, N 6. – P. 378–387.
7. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 5th ed. – Philadelphia: W. B. Saunders, 2005.
 8. Farahat M. N., Yanni G., Poston R. et al. Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1993. – Vol. 52. – P. 870–875.
 9. Fiocco U., Cozzi L. Vascular changes in psoriatic knee joint synovitis // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28, N 11. – P. 2480–2486.
 10. Konig A., Gillitzer R., Glockner J. et al. Inflammatory infiltrate and interleukin-8 expression in the synovium of psoriatic arthritis: an immunohistochemical and mRNA analysis // *Rheumatol. Int.* – 1997. – Vol. 17. – P. 159–168.
 11. Kraan M. C., Haringman J. J., Post W. J. et al. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis // *Rheumatology*. – 1999. – Vol. 38. – P. 1074–1080.
 12. Kruithof E., Baeten D., De Rycke L., Vandooren B. et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis // *Arthritis. Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. 569–580.
 13. Lindblad S, Hedfors E. Intraarticular variation in synovitis – local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated // *Arthr. Rheum.* – 1985. – Vol. 28. – P. 977–986.
 14. Lindqvist E., Saxne T. Cartilage macromolecules in knee joint synovial fluid. Markers of the disease course in patients with acute oligoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – Vol. 56. – P. 751–753.
 15. Nistala K., Moncrieffe H., Newton K. R., Varsani H. Interleukin-17-Producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers // *Arthritis & Rheum.* – 2008. – Vol. 3. – P. 875–887.
 16. Paus A. C, Pahle J. A. Arthroscopic evaluation of the synovial lining before and after open synovectomy of the knee joint in patients with chronic inflammatory joint diseases // *Scand. J. Rheumatol.* – 1990. – Vol. 19. – P. 193–201.
 17. Tchetverkov I., Ronday H. K., van El B. et al. MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheum. arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 881–883.
 18. Zschabitz A, Neurath M. Correlative histologic and arthroscopic evaluation in rheumatoid knee joints // *Surg. Endosc.* – 1992. – Vol. 6. – P. 277–282.

KNEE INFLAMMATION IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: JOINT DESCRIPTION IN TERMS OF ARTHROSCOPY AS A METHOD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

Chikova I. A., Avramenko V. V., Krasnogorskaya O. L., Kalashnikova O. V., Nasyrov R. A., Chasnyk V. G.

◆ **Resume.** To reveal the expediency of arthroscopy in differential diagnostics of knee inflammation 16 boys and 13 girls with monoarthritis have been studied (mean age 11.8 ± 4.1 years, mean age of the diseases onset 9.9 ± 4.7 years). Besides routine clinical and laboratorial examination, knee arthroscopy with synovial biopsy was performed in all patients. Visual examination of synovial hyperplasia and hyperemia and microscopic examination was performed. Analysis of clinical features of the disease and the results of arthroscopy helped to classify all patients into 2 groups: those who had primary synovitis and those who had secondary associated with joint traumatic damage synovitis. In patients with primary synovitis correlation was revealed between synovial hyperplasia and hyperemia ($r = 0.72$, $p < 0.000$), between the level of hyperplasia and the type of hyperplasia ($r = -0.55$, $p < 0.000$), between hyperplasia and the arthritis course ($r = 0.42$, $p = 0.04$), between the hyperplasia level and the X-ray Steinbrocker stage of functional status, which was not revealed in children with secondary synovitis. The results suggest the high expediency of arthroscopy for differential diagnostics of recurrent monoarthritis with minimal laboratory signs of inflammation in children.

◆ **Key words:** synovial tissue; arthroscopy; monoarthritis; differential diagnostics.

◆ Информация об авторах

Чикова Ирина Александровна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздрава-соцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: irinachikova@gmail.com.

Chikova Irina Alexandrovna – Assistant professor at the Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, 2 Litovskaya street, 194100, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: irinachikova@gmail.com

Авраменко Владислав Валерьевич – Заведующий хирургическим отделением №2. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Vlad.dok@mail.ru.

Красногорская Ольга Леонидовна – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru.

Калашникова Ольга Валерьевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Koira7@yandex.ru.

Насыров Руслан Абдуллаевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Часнык Вячеслав Григорьевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chashyk@gmail.com.

Avramenko Vladislav Valer'evich – Head of the Surgical Department № 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, 194100, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: Vlad.dok@mail.ru.

Krasnogorskaya Olga Leonidovna – Associate Professor at the Department of Pathology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, 194100, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru.

Kalashnikova Olga Valerievna – MD, Assistant Professor of the department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, 194100, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: Koira7@yandex.ru.

Nasyrov Ruslan Abdullaevich – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head, Anatomic Pathology Dept. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russian Federation Ministry of Health and Welfare. 194100, St. Petersburg, Litovskaya Str., 2. E-mail: rrm99@mail.ru

Chasnyk Vyacheslav Grigor'evich – MD, PhD, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, 194100, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: chashyk@gmail.com.

© Н. В. Ширинбекова

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. В статье приводятся данные сравнительного анализа клинико-генетических маркеров у больных с пурпурой Шенлейн-Геноха и здоровых детей. По результатам проведенного исследования, наличие аллеля А гена бета цепи фибриногена и аллеля А2 гена *GP1IIa*, возможно, является фактором риска развития тромботических осложнений у детей с пурпурой Шенлейн-Геноха, имеющих в структуре кожного синдрома некротический компонент, что следует учитывать при проведении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: тромбофилия; дети; пурпура Шенлейн-Геноха.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРОМБОФИЛИЙ У ДЕТЕЙ С ПУРПУРОЙ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА

Пурпура Шенлейн-Геноха (ПШГ) является одним из наиболее часто встречающихся системных васкулитов с образованием IgA-иммунных депозитов и преимущественным поражением микрососудов кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта, почек у детей и лиц молодого возраста. Данное заболевание характеризуется пальпируемой пурпурой, артралгиями и болями в животе, в большинстве случаев имеет благоприятный исход и заканчивается полным выздоровлением. Но иногда может осложняться желудочно-кишечными и легочными кровотечениями, развитием нефрита и редко неврологической симптоматикой [5]. Пурпура Шенлейн-Геноха возникает внезапно и в большинстве случаев имеет доброкачественное течение с последующим регрессом заболевания в течение 2–4 недель. Восстановление почечной функции может идти более длительно [2]. Точная этиология данного заболевания не известна. Предполагается, что иммунокомплексный механизм имеет наибольшее значение при ПШГ, который рассматривают как опосредуемое IgA-содержащими циркулирующими иммунными комплексами и активированными компонентами системы комплемента асептическое воспаление микрососудов с дезорганизацией эндотелия сосудистых стенок и развитием микротромбоваскулита [9].

Одной из причин развития тромбоваскулита при данной патологии можно предположить наличие наследственной тромбофилии, которая в той или иной степени может способствовать более тяжелому течению заболевания. Потенциально наиболее опасны абдоминальный и почечный синдромы. Первый связан с тромбированием мелких сосудов стенки кишечника и может осложниться ее перфорацией и инвагинацией, определяя urgency возникшей ситуации. Почечный синдром обусловлен асептическим воспалением почечных сосудов и их тромбированием, что сопровождается микро- либо макрогематурией [1].

Существуют единичные работы по изучению генетических маркеров тромбофилий при ПШГ [3, 4]. Однако их роль в патогенетическом механизме микротромбоваскулитной реакции при ПШГ у детей остается малоизученной. Между тем изучение этого вопроса представляется нам весьма важным, так как позволит не только улучшить диагностику гемостазиологических нарушений, развивающихся у детей с иммунокомплексным микротромбоваскулитом, но и проводить патогенетически обоснованные методы коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования — провести сравнительный анализ клинико-анамнестического, лабораторного и молекулярно-генетического исследования у детей пурпурой Шенлейн-Геноха.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследован 41 ребенок: 21 мальчик и 20 девочек, находившихся на лечении в гематологическом отделении ДГБ №1 г. Санкт-Петербурга. Возраст обследованных составил от 2 до 17 лет (средний возраст 8,2 года). Диагностику ПШГ осуществляли на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных. В зависимости от течения заболевания были сформированы две группы: I группа — дети с острым течением ПШГ (23 пациента); II группа — дети с рецидивирующим течением (18 пациентов). В качестве контрольной была выбрана группа из практически здоровых детей (20 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст 12,5 лет).

УДК: 616.151.5-053.2

Выделение ДНК осуществляли модифицированным фенольно-хлороформным методом из лейкоцитов периферической крови. Молекулярно-генетическое исследование включало тестирование генов, кодирующих компоненты плазменного звена гемостаза: инсерционно-делеционного полиморфизма 4G/5G гена *PAI-1*, мутации фактора V Лейден G1691A (*FVL*), мутации G20210A гена протромбина (G20210A FII), полиморфизм –455 G/A гена бета цепи фибриногена (–455 G/A *FGB*); гена кодирующего компонент тромбоцитарного рецептора, опосредующего процесс агрегации тромбоцитов: полиморфизм P1A1A2 (Leu33Pro) гена *GpIIIa* мембраны тромбоцита и гена компонента, вовлеченного в патогенез эндотелиальной дисфункции: полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*).

Определения мутации Лейден, мутации G20210A протромбина и полиморфизма C677T *MTHFR* осуществляли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с помощью набора реагентов «ТромбоГЕН» (ООО «ГЕН», Россия).

Идентификацию I/D полиморфизма 4G/5G–675 гена *PAI-1* определяли методом проведения ПЦР с последующим электрофоретическим разделением в 2 % агарозном геле [7].

Идентификацию аллелей генов –455 G/A *FGB* и P1A1A2 *GpIIIa* проводили при помощи ПЦР с последующим рестрикционным анализом [6, 8].

Обработка результатов исследования проведена с использованием следующих методов статистической обработки: критерий χ^2 , критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов не отличалось в группах детей с ПШГ и контрольной группе и соответствовало распределению Харди-Вайберга. Различий в распределении аллелей и генотипов в зависимости от пола также найдено не было.

Мутация Лейден в группе контроля и группе ПШГ не была обнаружена.

Генотип GA мутации + 20210 G/A гена протромбина, обнаружен у одного пациента из группы с острым течением ПШГ.

При анализе полиморфизмов P1A1A2 (Leu33Pro) гена *GpIIIa* рецептора мембраны тромбоцита и –455 G/A гена *FGB* были найдены отличия в распределении генотипов и аллелей у детей с наличием (1) и без (2) некротического компонента в структуре кожного синдрома.

Генотип A1A2 и аллель A2, достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался в группе детей с некротическим компонентом в отличие от детей без некротического компонента (рис. 1). Других отличий в распределении генотипов и аллелей данного полиморфизма в группах найдено не было.

Генотип GG и GA в первой группе встречался в 50 % и 28,6 %, а во второй в 70 % и 30 % случаев и не имел статистически значимой разницы. Генотип AA достоверно чаще (21,4 %, $p < 0,05$) встречался в группе детей имеющих некротический компонент, в отличие от детей без некротических элементов, где данный генотип не был обнаружен (рис. 2).

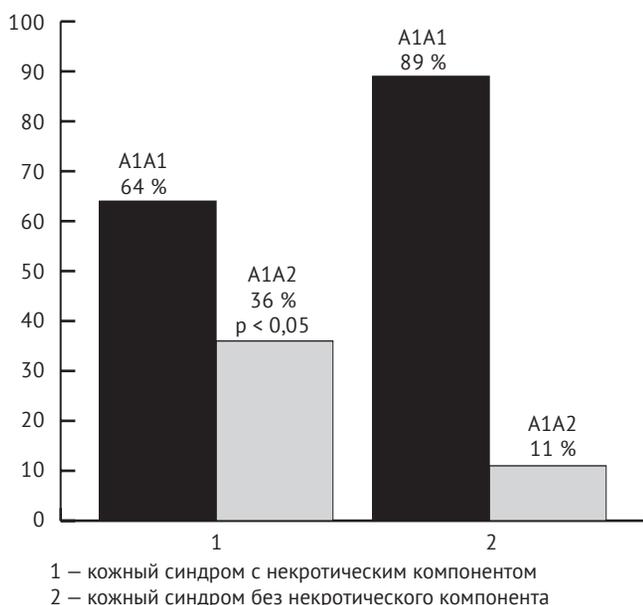


Рис. 1. Распределение генотипов P1 A1A2 гена *GpIIIa* у детей ПШГ

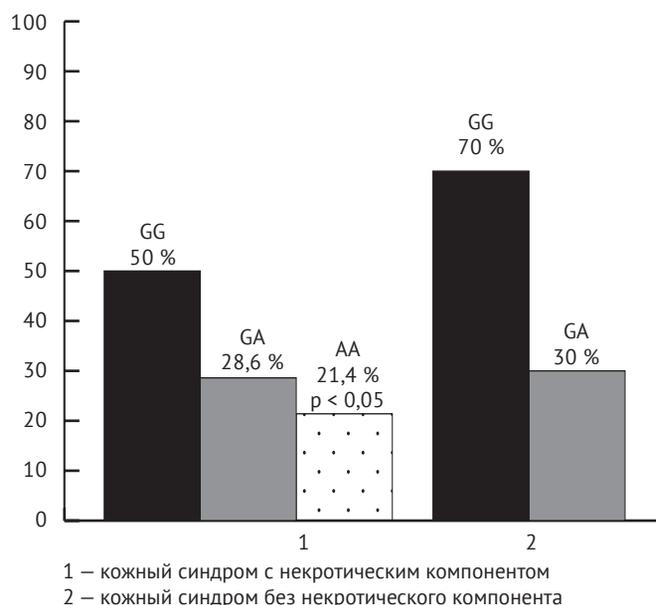


Рис. 2. Распределение генотипов –455G/A полиморфизма гена *FGB* у детей ПШГ

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования, наличие аллеля А гена бета цепи фибриногена и аллеля А2 гена *GpIIIa* является фактором риска развития некрозов кожи у детей с ПШГ, что следует учитывать при проведении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кривошеев О. Г., Семенкова Е. Н., Гуляев С. В. Абдоминальные ката строфы при системных васкулитах // Клиническая медицина. – 2002. – № 8. – С. 65–68.
2. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
3. Dagan E., Brik R., Broza Y., Gershoni-Baruch R. Henoch-Schönlein purpura: polymorphisms in thrombophilia genes // *Pediatr Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, № 8. – P. 1117–1121.
4. Emre S, Sirin A, Ergen A et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with Henoch-Schönlein purpura // *Pediatr Int.* – 2011. – Vol. 53, N 3. – P. 358–362.
5. Gedalia A. Henoch-Schönlein purpura // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2004. – Vol. 6, № 3. – P. 195–202.
6. Mannucci P M, Mari D, Merati G. et al. Gene polymorphisms predicting high plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins. A study in centenarians // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, N 4. – P. 755–759.
7. Mansfield M. W., Stickland M. H., Grant P. J. Plasminogen activator inhibitor-1 PAI-1 promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes // *Thrombosis and Haemostasis.* – 1995. – Vol. 74. – P. 1032–1034.
8. Newman P. J., Valentin N. Human platelet alloantigens: recent findings, new perspectives // *Thromb Haemost.* – 1995. – Vol. 74, N 1. – P. 234–239.
9. Rostoker G. Schönlein-henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management // *Bio-Drugs.* – 2001. – Vol. 15, № 2. – P. 99–138.

GENETIC ASPECTS OF THROMBOPHILIA IN CHILDREN WITH HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA

Shirinbekova N. V.

◆ **Resume.** The article shows a comparative analysis of clinical and genetic markers of patients with Henoch-Schönlein purpura and healthy children. According to the results of the study, the presence of allele A *FGB* and allele A2 gene *GpIIIa* probably is a risk factor of thrombotic complications in children with Henoch-Schönlein purpura with the structure of skin necrosis syndrome components that should be taken into account in anticoagulant and antiplatelet therapy.

◆ **Key words:** thrombophilia; children; Henoch-Schönlein purpura.

◆ Информация об авторах

Ширинбекова Наталья Валерьевна – аспирант кафедры педиатрии им. И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрав РФ. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: docnata78@mail.ru.

Shirinbekova Natalya Valeryevna – postgraduate student at the department of pediatrics named by Vorontsov I. M. postgraduate education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: docnata78@mail.ru.

© Н. А. Суханова

ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрав РФ

ЛАТЕНТНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ – ДАННЫЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Резюме. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении бронхиальной астмы, сохраняется большой процент детей с неконтролируемым течением бронхиальной астмы. У детей с бронхиальной астмой определяется в 45 % наличие латентной инфекции ВДП, которая влияет на течение заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма; латентная инфекция; дети; неконтролируемое течение.

Бронхиальная астма (БА) относится к гетерогенным заболеваниям как с точки зрения этиологического фактора, так и по патогенезу заболевания. Гетерогенность рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей, обусловленная различными патогенетическими формами заболевания, подразумевает использование как различных подходов к профилактике, так и к лечению БА [7].

С 90-х годов XX века число детей с БА с 4 % возросло до 8–10 % в настоящее время [1]. Так же известно, по данным GINA пересмотра 2011 года, что сейчас в мире 300 млн людей страдают БА [6].

Доказано, что у взрослых и детей более 80 % случаев обострения бронхиальной астмы обусловлено вирусными инфекциями дыхательных путей [9].

В международных рекомендациях Консенсуса по БА у детей PRACTALL (2008) предложено разделять БА на фенотипы, основываясь на основном триггере обострения [6]. Это может быть аллерген, физическая нагрузка или респираторная инфекция. Возможно сочетание нескольких фенотипов.

По статистике, ежегодно в мире регистрируется более миллиарда случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) [9, 11]. Так же в структуре инфекционных болезней у детей удельный вес ОРИ достигает 90 % [3, 10]. Известно, что у 80–85 % детей и у 75 % взрослых обострения БА связаны с ОРИ [3, 4, 6]. При этом доказано, что 25–30 % детей являются носителями латентной инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) [2, 8].

И, несмотря на успехи в диагностике и лечении БА, сохраняется большой процент детей с неконтролируемым течением БА.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы у детей с наличием латентной инфекцией верхних дыхательных путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 100 детей с БА в возрасте от 3 до 18 лет, которые находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении ДГБ № 2. Всем детям выполнено иммуногистохимическое исследование материала, взятого с небных миндалин, на наличие антигена вируса Эпштейна-Барр, антигена герпес-вируса 1-го и 2-го типов, ЦМВ-вируса, *Chlamydia pneumoniae*.

Из рисунка 1 видно, что у 45 % детей нами выявлена латентная инфекция ВДП. Чаще других определялся антиген *Chlamydia pneumoniae* (16 % детей). Так же определялись антигены ЦМВ-инфекции (11 %), вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (9 %), вируса Эпштейна-Барр (5 %), а у 4 % детей выявлено сочетание 2 и более антигенов инфекций.

У всех детей с эозинофильным фенотипом риноцитогаммы антигены инфекционных агентов ВДП не выявлены (*Chlamydia pneumoniae*, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, ЦМВ-вирус

УДК: 616.9+616.248-053.2

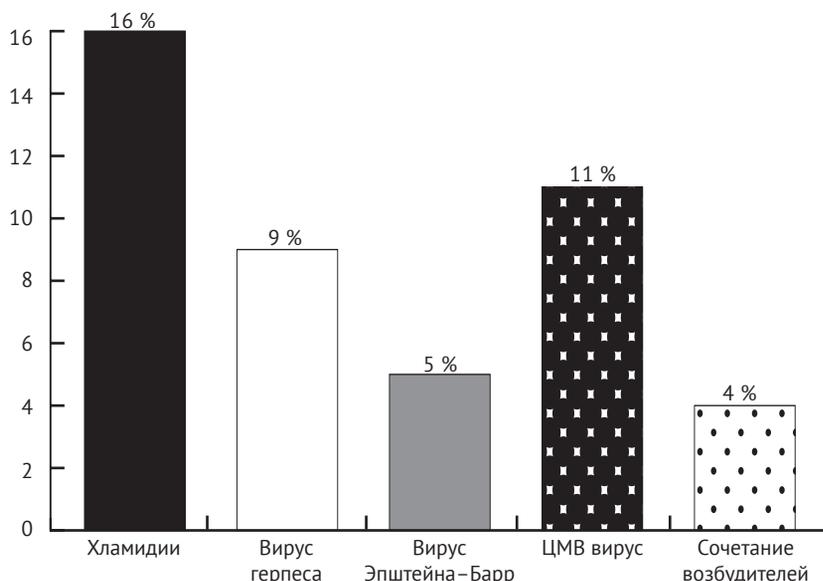


Рис. 1. Распределение латентной инфекции у обследованных детей с БА

и вирус Эпштейна-Барр). В то время как у 42% с нейтрофильным и у 44% с пауцигранулоцитарным фенотипами определялся тот или иной антиген изучаемых нами возбудителей определялся. (рис. 2). В этих случаях с учетом клинко-лабораторных данных мы полагали о развитии латентной инфекции.

О наличии того или иного антигена свидетельствовала положительная иммуногистохимическая окраска, выявляемая в виде темно-коричневых гранул на поверхности и внутри клеток [5].

Использование многомерной статистической процедуры, выполняющей сбор данных, содержащих информацию о выборе объектов, и затем упорядочивающая объекты в сравнительно однородные группы (кластеры), позволило выделить 3 кластера:

Для 1-го кластера характерно:

- нормальные показатели ФВД;
- индукция интерферона альфа и уровень γ -интерферона были изменены у 95% детей;
- не определялось латентной инфекции ВДП (75%);

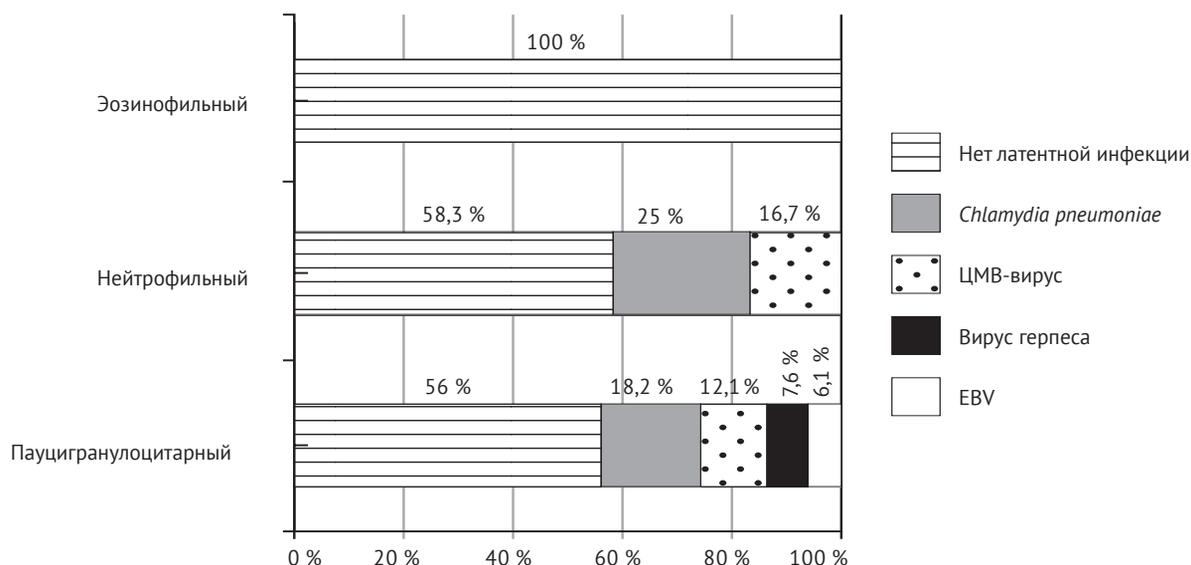


Рис. 2. Спектр латентной инфекции верхних дыхательных путей и вариант риноцитогаммы (%)

- в 75 % был полный контроль течения заболевания;
- более позднее формирование БА;
- преимущественно низкие и средние дозы ИГКС для контроля БА;
- достоверно преобладал пауцигранулоцитарный фенотип риноцитогаммы.

Для 2-го кластера характерно:

- снижение показателей ФВД (ОФВ1);
- индукция интерферона альфа и уровень γ -интерферона не были изменены;
- у 75 % детей определялась латентная инфекция ВДП;
- в 22 % был полный контроль течения заболевания;
- более раннее формирование БА;
- у 77 % использовались средние и высокие дозы ИГКС для достижения контроля БА;
- достоверно выше определялся нейтрофильный фенотип риноцитогаммы.

Для 3-го кластера характерно:

- низкие показатели ФВД (ОФВ1);
- изменение субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с БА;
- латентная инфекция ВДП (60 %);
- у 22 % имели полный контроль течения заболевания;
- более позднее появление БОС;
- преимущественно средние и высокие дозы ИГКС для контроля БА;
- нейтрофильный, эозинофильный и пауцигранулоцитарный варианты риноцитогаммы встречались в равных соотношениях.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования охарактеризованы особенности течения БА у детей с латентной инфекцией ВДП. Получены следующие выводы:

1. Более раннее формирования БОС в группе с латентной инфекцией ВДП.
2. В иммунном статусе при латентной инфекции угнетение синтеза интерферона — преимущественно за счет угнетения индукции интерферона.
3. Дозы ИГКС для достижения купирования обострения используются больше в группе больных БА в сочетании с латентной инфекцией ВДП.
4. При наличии латентной инфекции ВДП чаще определяется неконтролируемое течение БА. Таким образом, латентная инфекция ВДП мо-

жет явиться одной из причин неконтролируемого течения БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология / под редакцией А.А. Баранова и Р.М. Хаитова: Союз педиатров России. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 24 с.
2. Быков А.С., Воробьев А.А., Зверев В.В. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. — 2-е изд. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — С. 201–254.
3. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей // Пульмонология. — 2007. — № 4. — С. 106–111.
4. Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Роль иммуотропной терапии в повышении эффективности лечения герпес-вирусных инфекций // Terra medica nova: всероссийский журнал для врачей всех специальностей. — 2009. — № 1. — С. 17–22.
5. Насыров Р.А. Об итогах развития патоморфологии инфекционных заболеваний // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 71–74.
6. Новик Г.А. Бронхиальная астма у детей / под редакцией И.М. Воронцова. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2009. — 230 с.
7. Огородова Л.М. Тяжелая БА у детей [Электронный ресурс] // Consilium-Medicum. — 2001. — Т. 3, № 9. — URL: http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/01_09c/25.shtml (Дата доступа: 15.09.2012).
8. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. — М.: Мир, 2006. — 320 с.
9. Романенко Э.Е., Батуро А.П., Улиско И.Н. Сравнительная характеристика микрофлоры слизистых верхних дыхательных путей при бронхиальной астме и персистирующем аллергическом рините // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2005. — № 2. — С. 61–65.
10. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 7–10.
11. Харломова Ф.С., Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 3–10.

LATENT INFECTION OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA — DATA IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH

Sukhanova N.A.

◆ **Resume.** Despite progress in the diagnosis and treatment of bronchial asthma, there is a great percentage of children

with uncontrollable course of bronchial asthma. In children with bronchial asthma is defined in 45% of the presence of latent infection var, which influences the course of the disease.

◆ **Key words:** bronchial asthma; latent infection; children; the uncontrolled flow.

◆ Информация об авторах

Суханова Надежда Анатольевна – ассистент кафедры оториноларингологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздрава-соцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nadezhdamed@mail.ru.

Sukhanova Nadezhda Anatolievna – Assistant Professor of the Department of otorhinolaryngology. SPbGPMMA of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: nadezhdamed@mail.ru.

© Е. А. Исупова

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России**С825Т ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *GNB3* У ДЕТЕЙ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Резюме. Сравнение распределения частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* в группе больных БА выявило преобладание аллеля Т в группе мальчиков с БА, по сравнению девочками (31 % против 20 %, $p = 0,04$). При оценке функции внешнего дыхания установлено, что в группе носителей генотипа СС показатели ПСВ были выше, а СРб ниже, чем в другой группе ($p = 0,03$ и $0,04$ соответственно). Также установлена яркая взаимосвязь носительства генотипа ТТ у детей с лекарственной аллергией ($p = 0,002$).

Ключевые слова: бронхиальная астма; С825Т полиморфизм гена *GNB3*.

Бронхиальная астма (БА) до настоящего времени является общемировой проблемой, имеющей высокую медико-социальную значимость (неуклонный рост заболеваемости, ограничения повседневной активности, увеличение числа госпитализаций и смертельных исходов).

Распространенность аллергической бронхиальной астмы в мире колеблется от 1 % до 18 %, оставляя в среднем около 6 % [2]. В России, по разным данным, распространенность среди взрослого населения колеблется от 2,2 [7] до 5–7 %, а в детской популяции этот показатель составляет около 10 % [3], причем примерно у половины больных бронхиальная астма развивается до 10 лет [4]. С середины 1980-х годов отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой. Так, в Европе с 1992 по 2002 годы заболеваемость среди детей увеличилась в 4 раза [1]. По статистическим данным Министерства здравоохранения РФ, число больных бронхиальной астмой ежегодно увеличивается в среднем на 7 %.

Большое количество научных работ посвящено поиску генов-«кандидатов» на роль в развитии БА, так как не вызывает сомнения тот факт, что в развитии БА имеет большое значение генетическая предрасположенность. Так, была показана ассоциация более ста генов с предрасположенностью к развитию астмы и восприимчивостью к терапии [8]. Одним из таких генов является ген *GNB3*, кодирующий β3 субъединицу G-белка (guanine nucleotide-binding proteins) — ключевого компонента в передаче сигнала внутри клетки (рис. 1) [6]. Он образует группу так называемых G-протеин связанных рецепторов (GPCRs — G-protein-coupled receptors). К этой группе рецепторов относятся как адренорецепторы, так и холинорецепторы, являющиеся мишенью для всех групп вегетотропных препаратов, широко используемых при симптоматической терапии БА (β2-адреномиметики и М-холинолитики, антилейкотриеновые препараты).

Полиморфизм С825Т (С→Т) обусловлен заменой цитозина (С) на тимин (Т) в 825 положении нуклеотидной последовательности 10 экзона гена *GNB3*, что приводит к сплайсингу с делецией нуклеотидов с 498 по 620, что, в свою очередь, ведет к потере 41 аминокислоты в структуре белка и образованию сплайс-варианта *GNB3-s*, который, по-видимому, приводит к возрастанию активности рецептора. Существуют работы, посвященные изучению С825Т полиморфизма гена *GNB3* у взрослых пациентов с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом [3, 9, 10]. В детской популяции и при бронхиальной астме подобные исследования ранее не проводились.

Целью данной работы стало определение частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* в группе больных БА в зависимости от пола и тяжести заболевания и сравнение их с распределением генотипов и частот аллелей в группе здоровых детей и подростков г. Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 49 девочек и 226 мальчиков в возрасте 13 ± 5 лет, которые имели верифицированный диагноз БА. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести. Первую группу составили 66 человек (23 %) с легким течением БА,

УДК: 575.1+616.248-053.2

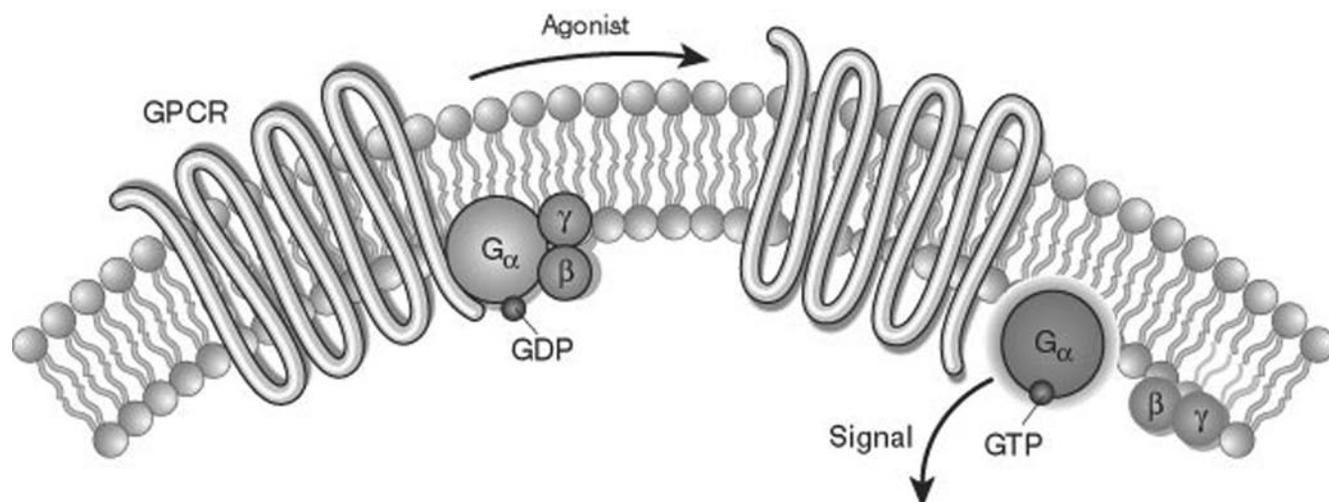


Рис. 1. Активация GPCR по Li J. et al. [6]

В покое α -субъединица G-белка (большой круг) связана с GDP (гуаниндифосфатом), β - и γ -субъединицами (маленькие круги) и рецептором (петли). После стимуляции лигандом (agonist) состояние рецептора изменяется, α -субъединица диссоциирует от рецептора и β - γ -субъединиц, а GDP превращается в GTP (гуанинтрифосфат), который в свою очередь приводит к активации α -субъединицы. Именно α -субъединица, являясь вторичным посредником, запускает каскад внутриклеточных взаимодействий

вторую группу составили 103 человека (43 %) с БА средней тяжести, в третью группу вошли 106 человек (34 %) с тяжелой БА. В стадии ремиссии заболевания находилось 98 детей (43,8 %), в стадии обострения — 126 (56,3 %). Для изучения распределения генотипов и частот аллелей С825Т полиморфизма гена *GNB3* в популяции была выбрана группа практически здоровых детей и подростков (69 девочек и 76 мальчиков в возрасте 13 ± 5 лет) г. Санкт-Петербурга. Генотипирование было осуществлено методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) [10]. Для оценки различий в распределении генотипов использовался критерий χ^2 . Для сравнения выборок данных использовались следующие методы: анализ таблиц сопряженности, где оценивались критерий Пирсона Хи-квадрат (χ^2) (Pearson Chi-square) для оценки номинальных переменных, заданных таблицами сопряженных признаков типа $N \times M$; двусторонний критерий Фишера

(Fisher Exact Test) для таблиц 2×2 ; непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) использовался для сравнения медиан двух выборок, если распределение хотя бы одной из них существенно отличалось от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования мы провели сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* в группе больных с БА и в группе здоровых детей в зависимости от пола (табл. 1).

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* больных с БА с распределением таковых среди детей не выявил статистически значимых различий как в общих группах, так и в группах, разделенных по полу ($p > 0,5$). Однако в группе детей с БА выявлено преобладание аллеля Т у мальчиков ($p = 0,04$).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* у детей в зависимости от пола

Аллели	Пациенты с БА			Здоровые дети		
	мальчики	девочки	общая группа	мальчики	девочки	общая группа
СС	106 (46,5 %)	30 (63,8 %)	136 (49,5 %)	31 (42,5 %)	31 (45,6 %)	62 (44,0 %)
СТ	102 (44,7 %)	15 (31,9 %)	117 (42,5 %)	33 (45,2 %)	33 (48,63 %)	66 (46,8 %)
ТТ	20 (8,8 %)	2 (4,3 %)	22 (8,0 %)	9 (12,3 %)	4 (5,9 %)	13 (9,2 %)
С	0,69	0,80	0,70	0,65	0,70	0,67
Т	0,31*	0,20	0,30	0,35	0,30	0,33

* $p < 0,05$

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* у детей в зависимости от степени тяжести и в общей группе здоровых детей

Аллели	Общая группа больных с БА			Здоровые дети
	Легкая БА	БА средней тяжести	Тяжелая БА	
СС	29 (46,8 %)	61 (51,3 %)	46 (48,9 %)	62 (44,0 %)
СТ	36 (50,0 %)	51 (42,9 %)	35 (37,2 %)	66 (46,8 %)
ТТ	2 (3,2 %)	7 (5,9 %)	13 (13,8 %)	13 (9,2 %)
С	0,72	0,73	0,67	0,67
Т	0,28	0,27	0,33	0,33

Далее мы провели анализ распределения частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* внутри групп больных, выделенных на основе значения тяжести БА (табл. 2).

Сравнение распределения частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* групп больных с БА, выделенных по значению тяжести течения, не выявило статистически значимых различий в распределении генотипов между группами.

Следующим этапом оценивалось соотношение различных генотипических вариантов с особенностями показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у детей с БА. Получены статистически значимые различия по показателям пиковой скорости выдоха (ПСВ) и среднесуточной проходимости бронхов (СПб) у детей с БА (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) у детей с БА в зависимости от генотипов *GNB3*

Аллели	N	Среднее	Стандартная ошибка	Стандартное отклонение	U-критерий Манна-Уитни
СС	136	454,282	9,1382	129,8778	0,03
СТ + ТТ	89	419,950	27,0647	342,3441	

Так, средние показатели ПСВ были выше у обладателей генотипа СС в сравнении с носителями генотипов СТ и ТТ ($p = 0,03$).

Таблица 4

Показатели среднесуточной проходимости бронхов (СПб) у детей с БА в зависимости от генотипов *GNB3*

Аллели	N	Среднее	Стандартная ошибка	Стандартное отклонение	U-критерий Манна-Уитни
СС	65	245,98	23,002	185,446	0,04
СТ + ТТ	61	313,38	24,103	188,249	

В тоже время у детей с генотипами СТ и ТТ зафиксированы более высокие показатели СПб ($p = 0,04$).

При сопоставлении полиморфизма гена *GNB3* с наличием сопутствующей аллергической патологии выявлена следующая закономерность (табл. 5).

Лекарственная аллергия достоверно чаще встречалась у носителей генотипа Т825Т гена *GNB3* (С825Т) (17,4 % против 3,6 % $p = 0,002$).

Таблица 5

Распределение частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* у детей с БА в зависимости от наличия или отсутствия лекарственной аллергии

Аллели	Нет лекарственной аллергии	Лекарственная аллергия
СС	111 (50,5 %)	62 (43,5 %)
СТ	101 (45,9 %)	66 (39,1 %)
ТТ	8 (3,6 %)	13* (17,4 %)
С	0,73	0,63
Т	0,27	0,37
* $p < 0,05$		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение распределения частот аллелей и генотипов С825Т полиморфизма гена *GNB3* в группе больных БА с распределением частот аллелей и генотипов в группе здоровых детей не выявило статистически значимых различий ($p = 0,18$, $p = 0,09$). Однако при этом обращает на себя внимание преобладание аллеля Т в группе мальчиков с БА, по сравнению девочками (31 % против 20 %, $p = 0,04$). При оценке функции внешнего дыхания установлено, что в группе носителей генотипа СС показатели ПСВ были выше, а СПб ниже, чем в другой группе ($p = 0,03$ и $0,04$ соответственно). Также установлена яркая взаимосвязь носительства генотипа ТТ у детей с лекарственной аллергией ($p = 0,002$).

В связи с выявленными находками целесообразно дальнейшее изучение данного полиморфизма в сочетании с полиморфными вариантами генов адренергических рецепторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1.
2. Овчаренко С. И. Бронхиальная астма: диагностика и лечение // РМЖ. – 2002. – Т. 10. – № 17.
3. Черняк Б. А., Воржева И. И. Агонисты beta2-адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 10.

4. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. – 1985.
5. Brand E., Wang J. G., Herrmann S. M., Staessen J. A. An epidemiological study of blood pressure and metabolic phenotypes in relation to the Gbeta3 C 825T polymorphism // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 729–737.
6. Li J. et al. The Molecule Pages database // *Nature.* – 2002. – Vol. 420. – P. 716–717
7. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma // *Allergy* – 2004. – Vol. 59, N 5. – P. 487 – 478.
8. Ober C., Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery // *Genes. Immun.* – 2006. – Vol. 7, N 2. – P. 95–100. DOI:10.1038/sj.gene.6364284. PMID 16395390.
9. Siffert W., Roskopf D., Siffert G. et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 18. – P. 45–48.
10. Siogi K., Kokubo Y., Mannami T. et al. Association between hypertension and α -adducin, β 1-adrenoreceptor, and G-protein β 3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study // *Hypertens. Res.* – 2004. – Vol. 27. – P. 31–37.

C825T POLYMORPHISM OF THE *GNB3* GENE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Isupova E. A.

◆ **Resume.** Bronchial asthma (BA) is a serious public problem throughout the world. It is known that genetic factors participate in formation and treatment of BA. We evaluated the association of the *GNB3* C825T polymorphism with BA. In our study we determined the frequency of polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene in patients with BA (275) and in healthy children (145), randomly sampled from Saint-Petersburg population. Comparison of distribution of frequencies alleles and genotypes of C825T polymorphism *GNB3* in group of patients BA reveal prevalence allele T in boys with BA, in comparison with girls (31 %, against 20 %, $p = 0.04$). At an assessment of function of external breath it is established that in group of CC genotype the indicators of PSV were above, and SPb is lower, than in other group ($p = 0.03$ and 0.04 respectively). There was a statistically significant difference in genotypes distribution between the group with medicinal allergy ($p = 0.002$).

◆ **Key words:** bronchial asthma; C825T polymorphism of *GNB3* gene.

◆ Информация об авторах

Исупова Евгения Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии.
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: miaposta@list.ru.

Isupova Evgeniya Alekseevna – Post-graduate at the department of hospital pediatrics.
Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia.
2 Litovskaya street, 194100, Russian Federation.
E-mail: miaposta@list.ru.



© Я. В. Панютина,
С. И. Петрова, А. Н. Ялфимов,
Ю. В. Пешехонова

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Клиническое наблюдение больной с хроническим бронхиолитом, возникшем в связи с аспирацией агрессивной жидкостью. Девочка одного года четырех месяцев упала в канализационную яму загородного дома. Госпитализирована в крайне тяжелом состоянии с клиникой острой сердечнососудистой и легочной недостаточности. У больной сформировалась хроническая обструктивная болезнь легких с хронической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. Период наблюдения три года десять месяцев.

Ключевые слова: хронический бронхиолит; аспирация.

АСПИРАЦИОННЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИОЛИТ

Облитерирующий бронхиолит — полиэтиологическое хроническое заболевание мелких дыхательных путей, морфологической основой которого является концентрическое сужение или полная облитерация просвета бронхиол. В детском возрасте чаще встречается постинфекционный бронхиолит, вызванный аденовирусом, РС-вирусом, вирусами парагриппа, кори, коклюша, цитомегаловируса, герпеса, микоплазмой, легионеллой, пневмоцистой и др. [1, 2, 5]. Среди причин описан облитерирующий бронхиолит, связанный с аспирацией. Впервые облитерирующий бронхиолит, вызванный аспирацией был описан в 1908 г. у девочки 2,5 лет. Девочка погибла через 8 недель от прогрессирующих дыхательных расстройств. Возможно развитие облитерирующего бронхиолита, ассоциированного с аспирацией желудочного сока, аспирацией мекония у новорожденных [3, 4].

Представляем клиническое наблюдение больной после аспирации (падение в канализационную яму загородного дома).

Больная Т., 15.04.07 г. р., наблюдается в СПбГПМА с сентября 2008 года с диагнозом: Хронический бронхиолит с облитерацией. Состояние после утопления. ХДН 2-й степени. Легочная гипертензия 1-й степени.

Девочка от нормально протекавшей беременности, роды срочные. На первом году росла и развивалась по возрасту.

В возрасте 1 года 4 месяцев упала в канализационную яму, находилась под водой более 2 минут, первые реанимационные мероприятия проводили родители, в стационар (ЦРБ, Украина) доставлена через 40 минут после падения в яму. При поступлении в стационар состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности 3-й степени, одышки смешанного типа.

По тяжести состояния находилась на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 5 дней, эпизод пневмоторакса на 7-й день госпитализации. В стационаре постоянно получала а/б терапию широкого спектра действия, системные гормоны, мукоактивную терапию, и на 43-й день заболевания в тяжелом, но стабильном состоянии госпитализирована в СПбГПМА с диагнозом: «Состояние после утопления. Двусторонняя аспирационная пневмония, ДН 3-й ст. Правосторонний пневмоторакс. Постгипоксическая энцефалопатия. Отек головного мозга. Кардит».

При поступлении в СПбГПМА 26.09.08 г. (44-е сутки после падения) клиника дыхательной недостаточности 2-й степени по обструктивному типу, признаки нарушения микроциркуляции. Грудная клетка с признаками формирования бочкообразной деформации. При перкуссии — коробочный оттенок звука. Дыхание жесткое, мозаичное проведение звука, с обеих сторон обилие сухих свистящих хрипов на выдохе и крепитация. Печень + 3 см. На рентгенограмме органов грудной клетки определяется диффузное усиление легочного рисунка с преимущественной локализацией в прикорневых и паравертебральных зонах, нечеткость его за счет интерстициальных изменений. В верхней доле слева отмечаются субсегментарные ателектазы в сегментах 2 и 3. С обеих сторон в сегментах 2 и 3 отмечается снижение пневматизации,

УДК: 616.233-053.2.

на фоне которой прослеживается деформированный легочный рисунок.

Со 2-го месяца заболевания в клинике доминируют признаки дыхательной недостаточности 2-й степени по обструктивному типу. В легких при аускультации сохраняется мозаичность проведения дыхания, в динамике с ослаблением проведения дыхания в базальных отделах, постоянно выслушиваются мелкопузырчатые хрипы и крепитация. К концу второго месяца болезни появился «инспираторный писк».

С лечебно-диагностической целью проведена фибробронхоскопия — выявлен двусторонний гнойный эндобронхит, в посеве *Ps. Aeruginosa* 10^5 КОЕ/мл, *Candida albicans* 10^5 КОЕ/мл. В анализах крови эритроциты $5,2-5,44 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 120–154 г/л, ЦП 0,7–0,78, тромбоциты $184-452 \times 10^9$ /л, лейкоциты $7,1-15,5 \times 10^9$ /л, ПЯ 1–2 %, СЯ 35–64 %, СОЭ 2–8 мм/час.

При проведении многослойной спиральной компьютерной томографии высокого разрешения с введением контрастного вещества определяется ателектаз верхней доли справа, ателектаз S 1–4 слева. В проекции S 9 справа воздушная полость $19 \times 16 \times 13$ мм.

Признаки неравномерной воздушности с обширными участками вздутия легочной ткани, мелкие внутривидольковые буллы. Имеются субплеврально расположенные буллы с обеих сторон (рис 1).

С 3-го месяца болезни на фоне относительной стабилизации клинической картины (ЧД 36–44 в мин, ЧСС до 150 в мин, клиника бронхиальной обструкции, ДН 2-й степени) отмечалось стойкое снижение показателей насыщения крови кислородом до 74 %, $pO_2 < 65$ мм рт. ст., и постепенное повышение $pCO_2 > 50$ мм рт. ст., что свидетельствовало о необходимости постоянной респираторной поддержки. При ЭХО КГ признаков повышения давления в легочной артерии нет, расчетное давление в легочной артерии (РДЛА) не превышает 20 мм. рт. ст.

За период госпитализации получала антибактериальную терапию по чувствительности высеваемой флоры, а также системные глюкокортикоиды (метилпреднизолон 16 мг/сутки) с постепенным снижением дозировки и переходом на альтернирующую схему длительностью четыре месяца, бронхолитическую терапию (ипратропиум бромид+фенотерол), мукоактивные препараты (карбоцистеина лизиновая

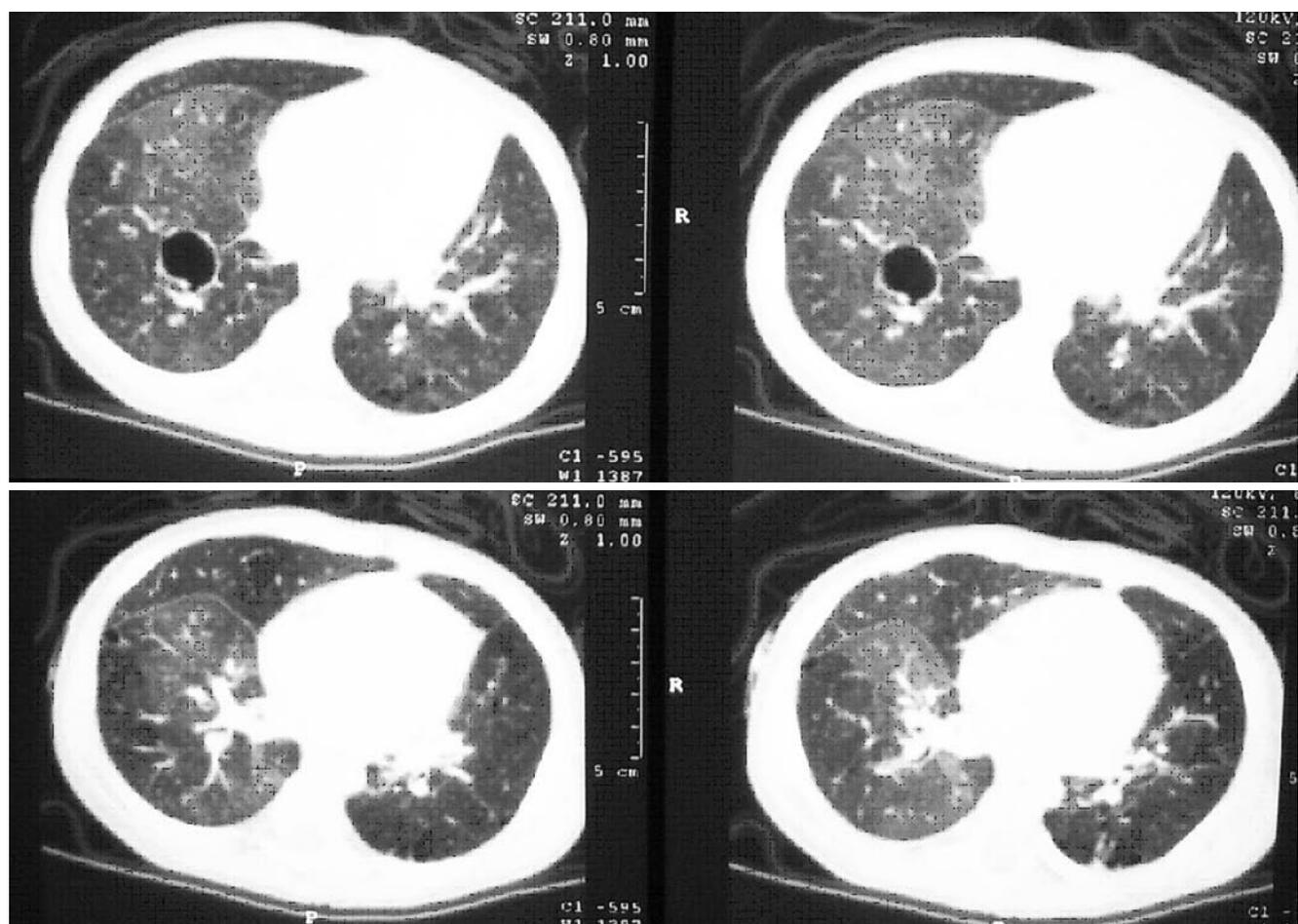


Рис. 1. Компьютерная томография легких пациентки Т., 2007 г. р., на 3-м месяце заболевания

соль, амброксол гидрохлорид), препараты ингибиторы АПФ (капотен 1 мг/кг веса).

Ребенок выписан домой на 4-м месяце заболевания с рекомендациями: кислородотерапия (использование кислородоконцентратора в режиме 1,5 л в мин по 16–18 часов в сутки), системные глюкокортикоиды по альтернирующей схеме, бронхолитические (ипратропиум бромид+фенотерол через небулайзер) и мукоактивные препараты. КОС pH — 7,38, pO₂ — 51,7 мм рт. ст., pCO₂ — 49 мм рт. ст., Sat O₂ 78,7 %.

В феврале 2009 г. (6 месяцев от начала заболевания) на фоне присоединившегося ОРЗ ухудшение состояния — резкое нарастание БОС. Тахикардия до 200 в мин, ЧД до 60 в мин. При обследовании признаки формирования легочного сердца: легочная гипертензия (по данным ЭХО КГ расчетное давление в легочной артерии — 36 мм рт. ст.), расширение правых отделов сердца (на ЭКГ P — pulmonale). В повторных посевах мокроты — эрадикация *Ps.aeruginosae*; высев *Haemofilus haemoliticus* в 10⁴ КОЕ/мл.

В период госпитализации получала постоянную кислородоподдержку (16 часов в сутки 3–4 л/мин), антибактериальную терапию по чувствительности посевов мокроты (лендацин по 800 мг 1 раз в день 10 дней, амикацин в/м, максипим — по 500 мг 2 раза в сутки 14 дней); метилпреднизолон а дозе 16 мг по альтернирующей схеме; капотен в дозе 3 мг/кг и верошпирон — длительно; учитывая тромбоцитоз и признаки гиперкоагуляции (укорочение АПТВ, гиперфибриногенемия) антикоагулянтная и антиагрегантная терапия (фраксипарин, курантил), муколитическая терапия (карбоцистеина лизиновая соль).

В результате лечения отмечена положительная динамика — на рентгенограмме без инфильтративных изменений, признаки вздутия, ярко выраженная бочкообразная деформация грудной клетки.

За период с мая до сентября 2009 года постепенно повысилась толерантность к физической нагрузке,

снизилась дыхательная недостаточность. Показатели КОС в мае 2009 года: pH — 7,35, pCO₂ — 44,8 мм рт. ст., pO₂ — 68,9 мм рт. ст., Sat O₂ — 91 %.

С июня 2009 года девочка без кислородной поддержки, Sat O₂ 90–95 %, ЭКГ без признаков легочного сердца, РДЛА не более 25 мм рт. ст. При аускультации сохраняются постоянно ослабление дыхания над базальными сегментами слева, непостоянно влажные мелкопузырчатые хрипы и крепитация.

На контрольном КТ (рис. 2) исследовании в апреле 2010 — двусторонние фиброателектазы в S 2 обоих легких. Нарушения бронхиальной проходимости. Двусторонние буллезные изменения.

В январе 2012 года девочка проходила контрольное обследование в аллергопульмонологическом отделении СПбГПМА. Находится без кислородоподдержки. Sat 92–94 % в покое. При минимальной физической нагрузке Sat до 88–90 %. Признаки хронической дыхательной недостаточности 1-й степени (участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания при физической нагрузке, деформация грудной клетки, дистантные хрипы). На контрольном КТ-исследовании — улучшение в динамике. Сохраняются ателектазы в S 2 обоих легких. Двусторонние буллезные изменения. Бронхиальная проходимость в динамике улучшилась.

Ребенок находится на постоянной терапии ингаляционными кортикостероидами (будесонид по 1000 мкг в сутки) и бронхолитическими препаратами (ипратропиум бромид + фенотерол через небулайзер). По результатам ЭХО КГ давление в легочной артерии соответствует возрастной норме.

ОБСУЖДЕНИЕ

У ребенка после аспирации агрессивной жидкостью сформировался бронхиолит с облитерацией, легочной гипертензией с формированием легочного сердца.

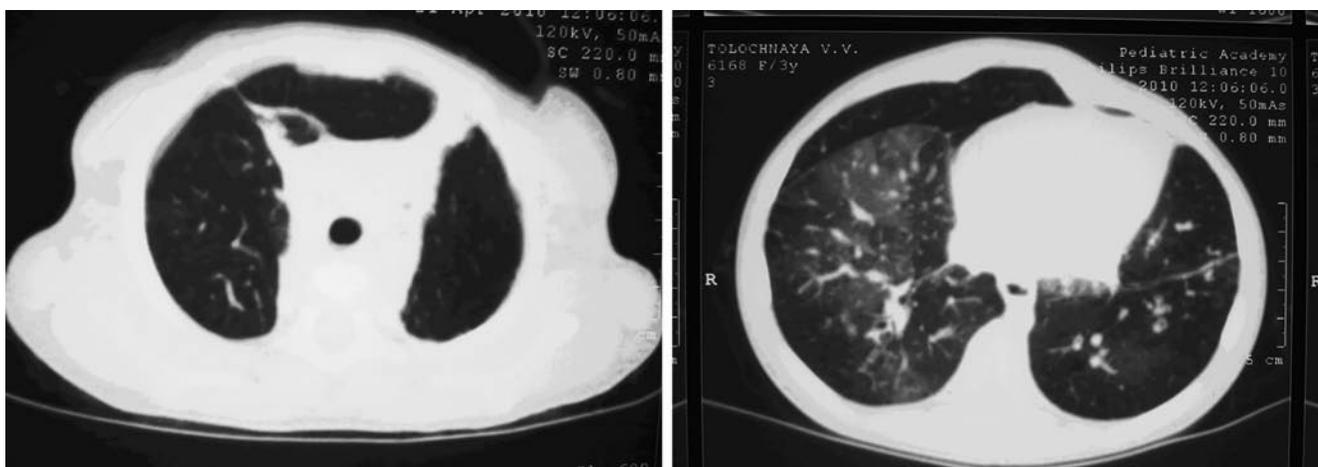


Рис. 2. Компьютерная томография легких пациентки Т., 2007 г. р., через 1 год 9 месяцев после аспирации

Неблагоприятным фактором в начале заболевания послужило постоянное выделение *Pseudomonas aeruginosae*. В процессе лечения на фоне антибактериальной терапии, проводившейся строго по чувствительности, отмечен значительный рост резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам, в том числе с антисинегнойной активностью (цефтазидим) [3, 4].

Процесс альвеоляризации легочной ткани, возможный у детей до 3-летнего возраста и способствующий улучшению бронхолегочной патологии нашей пациентки, так же замедляется на фоне имеющегося инфекционного процесса.

Наращение гипоксических изменений по лабораторным показаниям характеризует прогрессирование облитерации бронхиол, что подтверждается усилением гиперинфляции (по рентгенограммам и увеличением объема грудной клетки) у нашей пациентки, а также большой объем повреждения легочной ткани является высоким риском исхода в хроническую обструктивную болезнь легких.

Обсуждать данный клинический случай затруднительно, так как аналогичных наблюдений не опубликовано [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diehl J. L., Gisselbrecht M., Meyer G., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with chlamydial infection // Eur. Respir. J. – 1996 – Vol.9. – P. 1320–1322.
2. Jeon J. S., Yi H. A., Ki S. Y. et al. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with adenovirus. Korean // J. Intern. Med. – 1997. – Vol. 12. P. 70–74.
3. Llibre J. M., Urban A., Garcia E. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with acute Mycoplasma pneumoniae infection // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 25. – P. 1340–1342.
4. Watanabe K., Senju S., Wen F-Q. et al. Factors related to the relapse of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // Chest. – 1998. – Vol. 114. – P. 1599–1606.
5. Watson D., Fadem J. J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia cured by standard dose inhaled triamcinolone // South. Med. J. – 1995. – Vol. 88. – P. 980–983.

ASPIRATIONAL CHRONIC BRONCHIOLITIS (A CLINICAL CASE)

Paniutina I. V., Petrova S. I., Ial'fimov A. N., Peshekhonova Yu. V.

◆ **Resume.** Clinical supervision of the patient with chronic bronchiolitis, arisen in connection with aspiration of aggressive liquid. The girl of 1 year and 4 months has fallen in a sewer hole of a country house. It is hospitalized in extremely grave condition with clinic sharp of heart and pulmonary insufficiency. At the patient chronic obstructive pulmonary disease with chronic respiratory insufficiency and a pulmonary hypertension was generated. The period of supervision is three years and ten months.

◆ **Key words:** chronic bronchiolitis; aspiration.

◆ Информация об авторах

Панютина Яна Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: panutina@mail.ru.

Петрова Светлана Ивановна – к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dmsvetlana1@yandex.ru.

Ял'фимов Анатолий Николаевич – к. м. н., доцент, заведующий отделением лучевой диагностики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Radiology@mail.ru.

Пешехонова Юлия Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, заведующая 2-м педиатрическим отделением. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, Литовская, 2. E-mail: peshekhonova@mail.ru

Paniutina Iana Viktorovna – MD, PhD, Assistant Professor at the Department of faculty pediatric. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St.-Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: panutina@mail.ru.

Petrova Svetlana Ivanovna – MD, PhD, Associate Professor at the Department of faculty pediatric. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St.-Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: dmsvetlana1@yandex.ru.

Ial'fimov Anatoly Nikolaevich – MD, PhD, Associate Professor. Managing branch of beam diagnostics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St.-Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: Radiology@mail.ru.

Peshekhonova Yuliya Vladimirovna – MD, PhD, Assistant Professor at the Department of faculty pediatric, managing 2 pediatric branch. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: peshekhonova@mail.ru



© О. В. Барашева¹,
Е. В. Плотникова¹,
Н. П. Шабалов²

¹ ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России;
² ФГБОУ ВПО ВМедА им. С. М. Кирова
Минобороны России

Резюме. В статье обобщены последние данные литературы по проблеме синдрома гиперандрогении и особенностях его течения у подростков. Изложены основные клинико-лабораторные характеристики различных этиопатогенетических вариантов синдрома гиперандрогении, отражены результаты российских и зарубежных исследователей по этой проблеме, представлены современные подходы в диагностике и лечении данного синдрома.

Ключевые слова: гиперандрогения; гирсутизм; вирилизация; синдром поликистозных яичников; неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников; 21-гидроксилазная недостаточность; подросток; тестостерон; индекс свободных андрогенов; дегидроэпиандростерона сульфат; дигидротестостерон; андрогеновый рецептор.

СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГАЦИИ И ЕГО ОСОБЕННОСТИ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Синдром гиперандрогении (СГА) — симптомокомплекс, развивающийся в женском организме вследствие избытка андрогенов или усиления их эффектов в тканях-мишенях [5]. Являясь результатом серьезных нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники, гиперандрогения может сопровождаться гирсутизмом, нарушением менструального цикла, невынашиванием беременности, бесплодием, патологией метаболических процессов: гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (ИР) [8, 27]. Нередко гирсутизм является клиническим симптомом синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). По данным ряда исследователей СПКЯ выявляют у 4–12 % женщин репродуктивного возраста [58], возрастая до 18–20 % среди пациенток с бесплодием и до 70 % в структуре эндокринного бесплодия [7, 8]. Намного реже, чем гирсутизм, встречается вирилизация, но в основе ее могут быть серьезные патологические процессы, такие как малигнизация. Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (НКВГКН) признана наиболее частой причиной адrenaловой гиперандрогении [47]. Клинические проявления при этом заболевании могут быть минимальны, а наступившая беременность служит провоцирующим фактором, выявляющим скрытую дисфункцию стероидогенеза, в связи с чем своевременная диагностики НКВГКН важна для репродуктивного здоровья. Ко всему сказанному нужно добавить, что симптомы гиперандрогении являются причиной глубоких переживаний у многих пациенток [47, 52].

Проблема гиперандрогенных нарушений касается не только женщин фертильного возраста, но и девочек-подростков. Пубертат относят критическому периоду в развитии женского организма, так как на его фоне генетические и средовые факторы способствуют манифестации различных нейроэндокринных синдромов [1, 7]. Следовательно, для оптимального подхода к решению ряда проблем репродуктологической и эндокринной гинекологии необходимо раннее выявление нарушений эндокринной системы у девочек в период полового созревания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СГА

Распространенность гирсутизма среди подростков Центрального федерального округа России по данным на 2003 год составила 7 % [19]. Исследования, проведенные в США, выявили, что от 2 до 8 % женского населения имеют гирсутизм, причем нет различий в распространенности среди представительниц европеоидной и негроидной расы [39]. В целом считается довольно сложным проведение оценки распространенности гирсутизма в общей популяции [52]. Частота СГА в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 3% [16]. Частота НКВГКН вследствие 21-гидроксилазной (21-Г) недостаточности в общей популяции очень высока — до 0,3 %. В некоторых этнических

УДК: 618.11-008.6-053.7

группах этот ферментативный дефект встречается еще чаще: 1,6 % в Югославии, 1,9 % — в Испании, 3,7 % — у евреев западной Европы (Ashkenazi). По данным популяционного исследования в США, частота НКВГКН составила 1 % среди разнородного населения Нью-Йорка [47].

КЛИНИКА СГА

Клинические проявления чрезмерного влияния андрогенов в женском организме многочисленны, но основным поводом для обращения к врачу все же является избыточный рост терминальных волос с распределением их по мужскому типу, то есть гирсутизм. Этот термин нередко путают с понятием гипертрихоз — избыточный рост волос в индифферентных зонах (предплечье, голень) [27]. Наиболее объективным способом оценки степени тяжести гирсутизма является полуколичественный метод с использованием шкалы Ферримена-Голлвея [33]. Сумма баллов, соответствующая выраженности оволосения в андрогензависимых зонах, называется «гормональным числом». «Гирсутное число» дополнительно учитывает степень выраженности оволосения в индифферентных зонах и суммируется к «гормональному числу». Значение «гормонального числа» определяет степень гирсутизма. Не существует абсолютных границ, определяющих степень гирсутизма по шкале Ферримена-Голлвея. «Гормональное число» от 5–6 до 12–14 баллов отражает легкую степень гирсутизма [52, 11].

Вирилизация представляет собой широкий спектр симптомов наряду с гирсутизмом, предполагающих выраженный избыток андрогенов. К ним относят признаки маскулинизации (клиторомегалия, снижения тембра голоса, повышение мышечной массы), фронтально-височную алопецию, усиление либидо или же признаки дефеминизации в постпубертатном периоде (атрофия молочных желез, изменение телосложения, вторичная аменорея). Гирсутизм с признаками вирилизации требует незамедлительного обследования, направленного на поиск или исключение опухолевого процесса. [52] При преждевременном появлении аксиллярных и лобковых волос (до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков), также необходимо исключить вирилизирующие опухоли [23].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СГА В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Гирсутизм у подростков с СГА диагностируется в большинстве случаев после менархе, в связи с пубертатным усилением функции гипоталамо-гипофизарной системы. В литературе существует описательный термин «перименархеальный дебют»

СГА. На начальных стадиях формирования СГА гирсутизм минимален или совсем отсутствует. Часто у подростков с СГА гирсутизм сочетается с угревой сыпью и себореей [14, 18]. Одним из клинических признаков СГА является нарушение менструальной функции преимущественно по типу олиго- и опсоменореи. В связи с особенностями становления менструальной функции в период пубертата, существуют определенные сложности в оценке функции яичников и менструального ритма. Это связано с тем, что формирование овуляторного цикла у девочек происходит лишь спустя определенное время после менархе (1,5–2 года), а термин «хроническая ановуляция» у девушек употребляется редко [14]. По данным испанских исследователей, маркерами гиперандрогенной ановуляции у девочек-подростков являются: ИР, повышенный индекс свободных андрогенов ($ИСА = \text{Тестостерон общий} / \text{ГСПС}^1 \times 100$), увеличение окружности талии. Эти показатели чаще всего выявлялись у девочек с нерегулярными менструальными циклами [55]. Считается, что в период пубертата, ускорение темпов физического развития, опережение костного возраста по отношению к паспортному и преждевременное закрытие зон роста следует учитывать в пользу понятия «гиперандрогения» [1]. И хотя для физиологии пубертата характерна ИР, обусловленная повышенной продукцией гормона роста (инсулин в этот период необходим как важный митогенный фактор для нормального физиологического развития и созревания органов и тканей репродуктивной системы), но если секреция инсулина возрастает до эстрогенизации, повышен риск ранней манифестации метаболического синдрома [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ СГА

До настоящего времени нет единой классификации СГА. Многообразие вариантов клинических проявлений данного синдрома обусловлено различными нарушениями биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенов, конституциональными особенностями чувствительности рецепторов к андрогенам, относительным дефицитом эстрогенов, функциональными нарушениями системы кора-гипоталамус-гипофиз-яичники/надпочечники. Часто в клинической практике используется классификация, в основе которой выделяют две основные формы СГА: опухолевую и неопуховую, или функциональную. Функциональную гиперандрогению в зависимости от причины нарушений подразделяют на: яичниковую, надпочечниковую, смешанную, рецепторную (обусловленную повышением

¹ Глобулин связывающий половые стероиды.

периферической чувствительности тканей к андрогенам), транспортную (развивающуюся вследствие нарушения связывания тестостерона с белками крови и повышение вследствие этого концентрации свободных андрогенов) и ятрогенную [2]. При этом гиперандрогения, развившаяся при ряде заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и других эндокринных желез, выделяется как отдельная подгруппа. Патогенез синдрома гиперандрогении неопухолевого генеза представлен на схеме 1.

Сходство клинических симптомов при СГА различного генеза усложняет поиск ее причины. Это связано с филогенетической общностью яичников и коры надпочечников, схожим спектром синтезируемых ими андрогенов, а также обоюдной зависимостью функции этих желез от центральной регуляции (кора-гипоталамус-гипофиз).

ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ СГ

СГА опухолевого генеза. На первом этапе диагностического поиска необходимо определить, имеют ли место вирилизующий синдром, который в большинстве случаев присутствует при опухолях яичников и надпочечников [42]. Повы-

шение уровня общего тестостерона более 150 нг/дл (5,2 нмоль/л), свободного тестостерона выше 2 нг/дл (0,07 нмоль/л), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) выше 700 мкг/дл (19 мкмоль/л) также требует незамедлительного обследования, чтобы исключить андроген-секретирующие опухоли [42, 43]. Надо учитывать, что при надпочечниковых карциномах может быть значимо повышен в крови уровень как тестостерона, так и андростендиона (А4). Тестостерон образуется, как правило, в результате экстраовариальной конверсии А4, ДГЭА и ДГЭА-С [37]. Французский консенсус по гиперандрогении у женщин предполагает на первом этапе диагностического поиска проводить исследование уровня тестостерона и ДГЭА-С. Если уровень ДГЭА-С больше 600 мкг/дл, — вероятен диагноз андрогенпродуцирующая опухоль надпочечников. Если ДГЭА-С в норме, а уровень тестостерона в 2 раза превышает норму — диагноз в этом случае колеблется между гипертекозом яичников, как правило связанным с инсулинорезистентностью, и андроген-продуцирующей опухолью яичников. На следующем этапе диагностики проводятся визуализирующие методы исследова-

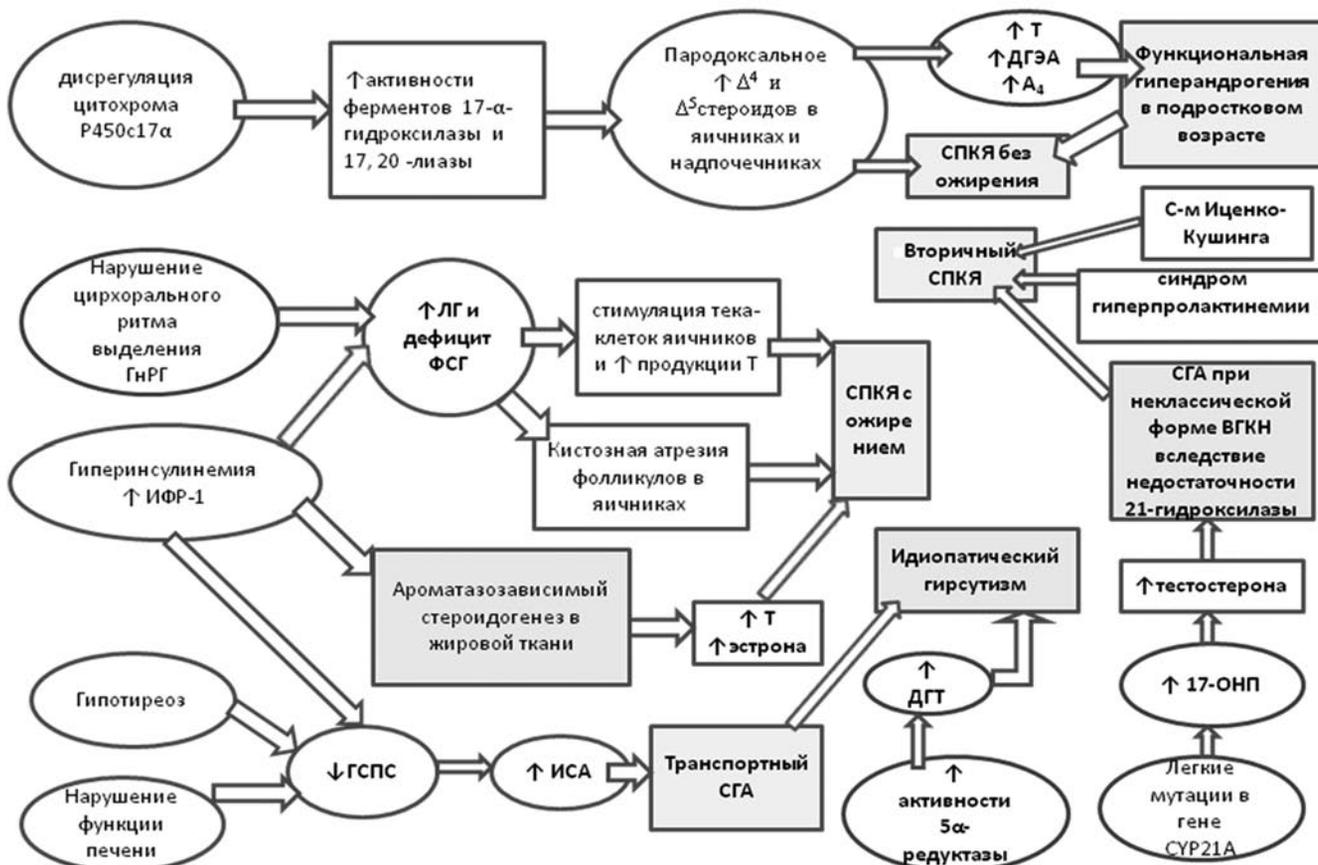


Схема 1. Патогенез синдрома гиперандрогении неопухолевого генеза

ния: ультразвуковое исследование (УЗИ) яичников и надпочечников, магнитно-резонансная томография надпочечников [53]. В ряде случаев показано проведение малой и большой дексаметазоновых проб [12, 37].

Надпочечниковая гиперандрогения неопухолевого генеза. НКВГКН вследствие недостаточности 21-Г. У девочек с НКВГКН при рождении признаки пренатальной вирилизации отсутствуют, наружные гениталии сформированы по женскому типу. Нередко заболевание манифестирует в препубертатном периоде с клиники преждевременного аденоархе: может наблюдаться преждевременное пубархе, ускорение роста и костного возраста на 2 и более SD [22]. Симптомы умеренной вирилизации могут появляться с пубертатного возраста (маскулинизация телосложения, клиторомегалия), гирсутизм I–II степени, нарушения менструального цикла [11]. По данным зарубежных работ, гирсутизм у подростков с НКВГКН наблюдается приблизительно в 60 % случаев, олигоменорея составляет 54 % и угревая сыпь 33 % [44]. Многие исследователи полагают, что клиническая картина при НКВГКН заметно не отличается от таковой при других неопухолевых вариантах СГА [11, 32, 38, 47]. В зависимости от степени недостаточности 21-Г снижается уровень секреции кортизола. По принципу «обратной связи» увеличивается выработка адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом, приводящая к гиперплазии коры надпочечников и активации синтеза андрогенов, так как ферментативного блока на пути их синтеза при ВГКН нет [3]. Происходит накопление промежуточного продукта стероидогенеза — 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП). Диагностика 21-Г недостаточности в ряде случаев должна включать оценку не только базального уровня 17-ОНП, но и стимулированного [11, 32, 38, 47]. Так, при базальном уровне 17-ОНП от 2 до 5 нг/мл рекомендуется проводить АКТГ-стимуляционный тест в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла. Препарат АКТГ (Synacten-Depot) вводят внутримышечно в дозе 0,2 мг/м², но не более 0,25 мг; взятие крови для исследования стимулированных уровней осуществляют через 1 час и 10–12 часов после введения препарата. Диагностическим является повышение уровня 17-ОНП (базального, либо АКТГ-стимулированного) выше 10 нг/мл [22, 32]. В отдельных случаях может помочь проведение молекулярно-генетического исследования гена *CYP21A2*.

НКВГКН при недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-ГСД) и 11-гидроксилазы.

Из-за редкости этих двух форм ВГКН — нет точной оценки их распространенности. Большинство случаев НКВГКН вследствие недостаточности 3β-ГСД основывается на относительном повышении Δ5 стероидов, таких как прегненолон, ДГЭА и ДГЭА-С, а не на генетическом исследовании [41, 59]. Известно лишь несколько отдельных докладов о НКВГКН вследствие недостаточности 11-гидроксилазы (P450c11) [35]. Это заболевание может протекать без артериальной гипертензии и манифестировать лишь синдромом преждевременного аденоархе [15].

Неопухолевая гиперандрогения овариального генеза. СПКЯ является классическим типом неопухолевой гиперандрогении яичникового генеза, которой в зарубежной литературе соответствует название — функциональная яичниковая гиперандрогения [27]. В настоящее время диагноз СПКЯ устанавливается на основании наличия двух из трех критериев: гиперандрогения, хроническая ановуляция, эхографические признаки поликистозных яичников [61]. Ультразвуковая семиотика поликистозных яичников включает либо 12 фолликулов и более, имеющих диаметр 2–9 мм, либо увеличение овариального объема (>10 см³). При наличии доминантного фолликула (>10 мм) или желтого тела, ультразвуковое исследование (УЗИ) необходимо повторить во время следующего менструального цикла [24]. Оценка маркера-индикатора (ЛГ²/ФСГ³ > 2) предлагается в качестве дополнительного критерия СПКЯ [61].

СПКЯ в подростковом возрасте можно предположить, если у пациентки имеются нерегулярные менструации, акне, гирсутизм, ожирение и признаки ИР, такие как пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans). Нередко у девушек выявляют гормональные маркеры гиперандрогении и поликистозные яичники по УЗИ, что позволяет поставить диагноз. Однако некоторые подростки не имеют клинических симптомов и гормональных доказательств гиперандрогении, несмотря на поликистозные яичники [46, 49]. Для диагностики СПКЯ у девочек предложено учитывать наличие 4 из 5 критериев [4, 29]:

1. Олигоменорея или аменорея через 2 года после менархе.
2. Клиническая гиперандрогения: выраженные акне, гирсутизм.
3. Биохимическая гиперандрогения: повышение уровня тестостерона плазмы > 50 нг/дл, превышение соотношения ЛГ/ФСГ > 2.

² ЛГ — лютеинизирующий гормон.

³ ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

4. ИР/гиперинсулинемия: абдоминальное ожирение, черный акантоз, нарушение толерантности к глюкозе.
5. Поликистозные яичники по данным УЗИ: увеличение объема яичников более 10 мл, а также признаки поликистозного изменения последних (12 и более фолликулов диаметром до 9 мм, распределенных, в основном, по периферии, с возможным уплотнением стромы и капсулы гонады)

Более тяжелые формы функциональной яичниковой гиперандрогении и HAIR-AN-синдрома, как правило наследуемые, и представлены нарушениями углеводного обмена [27].

СГА при других эндокринных заболеваниях. СГА при гипотериозе. Гиперандрогения обусловлена снижением уровня ГСПС при гипотриоксинемии и, соответственно, повышением фракции свободного тестостерона [11].

СГА при синдроме Иценко-Кушинга. Дифференциальный диагноз чаще всего приходится проводить с СПКЯ, так как у больных с синдромом Иценко-Кушинга может иметь место вторичный поликистоз яичников. Но при СПКЯ суточный ритм секреции кортизола сохранен, а при проведении малой декса-метазоновой пробы происходит подавление секреции кортизола более чем на 50 % от исходного уровня. Кроме того, при СПКЯ отсутствуют симптомы, связанные с катаболизмом белков (истончение кожи, атрофия мышц) [13, 37].

Резистентность к глюкокортикоидам представляет собой редкую наследственную патологию, для которой характерны легкий или умеренный гирсутизм, нарушения менструального цикла, может быть артериальная гипертензия при отсутствии клинических признаков синдрома Иценко-Кушинга. Уровни АКТГ и кортизола при этом повышены [11].

СГА при гиперпролактинемии. До сих пор недостаточно изучены механизмы взаимосвязи СГА и гиперпролактинемии. Среди прочих существует теория о повышенном уровне эстрогена, который стимулирует секрецию пролактина. В настоящее время ведение пациенток с сочетанием этих двух патологий представляет особую трудность, так как в соответствии с современными критериями СПКЯ, постановка данного диагноза требует исключения гиперпролактинемии [61].

Экзогенный СГА. Андрогены, анаболические стероиды могут вызывать вирилизацию. При использовании препаратов, содержащих гестагены со слабыми андрогенными свойствами, возможны проявления андрогенной дерматопатии [11].

Идиопатический гирсутизм (ИГ). Несмотря на явную связь гирсутизма с избытком андрогенов,

у 34,4 % женщин с гирсутизмом уровень андрогенов (тестостерона, ДГЭА-С, индекс свободных андрогенов) не изменен [3]. Повышенная активность 5- α -редуктазы является особенностью группы лиц с ИГ, для которых характерны нормальные уровни овариальных и надпочечниковых андрогенов, сохранена овуляторная функция яичников, но усилена конверсия тестостерона и А4 в дигидротестостерон (ДГТ). Содержание ДГТ в крови при этом остается нормальным из-за высокой скорости метаболизма ДГТ в конечные продукты биосинтеза, а его биологическое действие реализуется исключительно на местном уровне [25]. Возможно, патология гена рецептора андрогенов вовлечена в патогенез ИГ [34, 56]. СГА, не входящий ни в одну из вышеперечисленных категорий, как правило, относят к идиопатической гиперандрогении.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ СГА

В диагностике заболеваний, проявляющихся СГА, важное место занимают молекулярно-генетические методы исследования. Около 90 % всех случаев ВГКН относится к дефициту ключевого фермента биосинтеза гормонов коры надпочечников — 21-Г, обусловленному мутациями в гене *CYP21*, локализованном на коротком плече 6-й хромосомы [15]. Аллели пациентов с НКВГКН в 46 % несут мутации V281L и в 10 % мутации P30L, реже P450S [59]. К настоящему времени идентифицировано более 20 точечных мутаций при НКВГКН [63]. Реже у больных были выявлены мутации в генах, кодирующих другие ферменты биосинтеза глюкокортикоидов (ГК) и минералокортикоидов: 11 β -гидроксилазы и 3 β -ГСД [15, 54].

По данным российских исследователей, у половины больных с «идиопатической андрогенизацией» выявлены мутации в гене *CYP21A2*, что может указывать на наличие у них латентной формы НКВГКН. При этом результаты пробы с АКТГ не отличались от показателей в контрольной группе [12]. Зарубежные исследователи также сообщают о высоком проценте гетерозиготных носителей 21-Г недостаточности среди пациенток с гирсутизмом [40]. Принимая во внимание высокую частоту гетерозигот по *CYP21A2*, необходимо рекомендовать проведение генотипирования партнерам пациенток, имеющих мутацию *CYP21A2*, чтобы предупредить риск рождения детей с классической формой ВГКН [26]. Исследования мутаций андрогенового рецептора (АР), которые считаются ответственными за повышенную чувствительность к циркулирующим андрогенам, показали, что для женщин с гирсутизмом характерен выраженный полиморфизм гена АР, встречаемость которого превышает частоту по-

лиморфизма генов других стероидных рецепторов [57]. Другим предположительным механизмом повышенной чувствительности к андрогенам является нарушение инактивации X-хромосомы с большей андрогеновой чувствительностью [62].

В основе СГА может быть редкая мутация гена *PAPSS2*, кодирующего синтез 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфата, необходимого для ферментативной активности дегидроэпиандростеронсульфотрансферазы (известной, как *SULT2A1*), которая превращает ДГЭА в неактивный сульфатный эфир ДГЭА-С, тем самым предотвращая конверсию ДГЭА в активный андроген. Инактивирующая мутация гена *PAPSS2* клинически проявляется очень низким уровнем ДГЭА-С и повышенным уровнем андрогенов [48].

Исследования, которые направлены на изучение генетических и негенетических факторов, определяющих развитие СПКЯ, в будущем могут обеспечить основу для новых методов его профилактики и терапии этой патологии [31].

Лечение заболеваний, проявляющихся СГА. Представляется целесообразным рассмотреть варианты медикаментозной терапии СГА неопухолевого генеза. Хирургическое лечение опухолей внутренних органов, чаще всего яичников и надпочечников, находится в ведении врачей-онкологов, а косметические методы лечения, используемые в лечении ИГ, — дерматологов-косметологов.

Лечение НКВГКН. У детей терапевтическая цель заключается в использовании низких доз ГК (рекомендуется использование гидрокортизона), которые бы адекватно подавляли уровень надпочечниковых андрогенов и поддерживали нормальный рост и прибавку массы тела [28]. В идеале уровень 17-ОНП должен быть частично подавлен, чтобы не вызвать синдром Иценко-Кушинга. Уровень А4 и тестостерона должен поддерживаться на уровне, соответствующем возрасту и полу. После того как рост полностью или почти завершен, подростки и взрослые могут лечиться преднизолоном (например, от 5 до 7,5 мг ежедневно в два приема) или дексаметазоном (обычно не более 0,25 до 0,5 мг в один или два приема). В случаях физического стресса пациентам с НКВГКН дополнительно требуется введение гидрокортизона в связи с риском возникновения надпочечниковой недостаточности вследствие подавления оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники [38].

Лечение гирсутизма. Целью лечения гирсутизма является корректировать гормональные нарушения, уменьшить или остановить избыточный рост волос и улучшить качество жизни и внешний вид пациенток [27]. Лечение гирсутизма является трудоем-

ким и длительным процессом, что во многом определяется физиологическим циклом роста волос. В лечении СГА используют действующие вещества, обладающие фармакологической антиандрогенной активностью за счет конкурентного сродства к АР (ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон) [10]. Эти гестагены входят в состав ряда комбинированных оральных контрацептивов (КОК), разрешенных в России. За рубежом для лечения гирсутизма также широко (off-label⁴) используются КОК. Их лечебный эффект основан на подавлении секреции ЛГ, и, следовательно, снижении синтеза яичниковых андрогенов; повышении уровня ГСПС и снижения свободного тестостерона в плазме. Следует использовать КОК, в состав которых входят гестагены с низкой андрогенной активностью [27, 34]. В лечении СГА показали различную степень эффективности следующие КОК: «Диане-35», содержащий 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) + 2 мг ципротерона ацетат (ЦПА) [9], «Ярина» (Bayer Schering Pharma, Германия), в состав которого входит 30 мкг ЭЭ и 2 мг дроспиренона, «Жанин» (Schering, Германия), содержащий в качестве гестагена диеногест (2 мг) [13], «Белара» (Grünenthal GmbH, Германия) — 30 мкг ЭЭ и 2 мг хлормадииона ацетата [21]. Необходимо отметить, что некоторые исследования показали, что высокие дозы ЦПА оказывают неблагоприятное влияние на метаболические параметры (повышение ИР, дислипидемия) [17]. Данные других авторов свидетельствуют лишь о тенденции к повышению уровня инсулина и глюкозы при приеме КОК [45]. Частота тромбозов и эмболии у женщин, применяющих КОК и имеющих мутации V фактора свертывания крови (фактора Лейдена), составляет 2,2 на 10 тыс. женщин в год, а у женщин с мутантным фактором — 27,7 [7]. При наличии противопоказаний к применению КОК, может быть использована терапия верошпираном (спиронолактон), который обладает свойствами конкурентно связываться с АР в органах мишенях и ингибировать ферменты, вовлеченные в биосинтез андрогенов. Применяется в дозе 100–200 мг в день. Побочными эффектами применения верошпирана являются расстройства желудочно-кишечного тракта, головная боль, головокружения [13, 60].

Терапия СПКЯ базовая предусматривает два основных варианта лечения.

а) Если пациентка без избыточной массы тела, без

⁴ Относящийся к применению лекарства для лечения заболеваний, не указанных в инструкции, утвержденной Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами.

ИР: антиандрогенные препараты ± эстроген-гестагенные препараты.

б) Для пациенток, имеющих избыточную массу тела показаны сенситайзеры инсулина (в частности, препараты метформина) в сочетании с мероприятиями по нормализации массы тела [20].

Лечение СПКЯ у подростков включает в первую очередь изменения образа жизни, направленные на нормализацию массы тела. Появляется все больше доказательств того, что в подростковом возрасте может быть эффективна терапия метформином и эстроген-гестагеновыми препаратами [49]. Обсуждается вопрос об эффективности препаратов метформина при преждевременном пубархе с целью профилактики СПКЯ [36].

За рубежом в лечении СГА используют флутамид и финастерид. Официального разрешения к применению в России для лечения гирсутизма эти препараты не имеют. Финастерид является специфическим ингибитором 5- α редуктазы. Флутамид является нестероидным антиандрогеном, который блокирует АР. При длительном применении приводит к уменьшению гирсутизма. По некоторым сообщениям, флутамид может быть гепатотоксичен [60]. По результатам других исследований, доза флутамида 125–250 мг/сут безопасна для длительного лечения ИГ, однако следует проводить мониторинг печеночных трансаминаз [30]. Есть данные, что применение флутамида в дозе 62,5 мг/сут у молодых женщин и девушек подросткового возраста с гирсутизмом способствовало уменьшению периферических симптомов гиперандрогении, как у пациенток с СПКЯ, так и с ИГ, а побочные эффекты отмечались только у 4 из 35 пациенток. Описаны терапевтические схемы с дополнительной блокадой АР флутамидом при лечении пациенток метформином [50, 51].

Недавний мета-анализ оценки эффективности всех четырех антиандрогенов (спиронолактон, ЦПА, флутамид, финастерид) при лечении пациенток с гирсутизмом, в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами (КОК или инсулиновые сенситайзеры), показал, что антиандрогены являются умеренно эффективными средствами в лечении гирсутизма. Комбинированная терапия, очевидно, лучше, чем монотерапия КОК и метформином. Однако, как сообщают авторы этой работы, полученные результаты не отвечают высокой степени достоверности. Для весомых клинических рекомендаций необходимы крупные, обеспечивающие высокую степень доказательности, рандомизированные исследования антиандрогенов (в режиме монотерапии или в комбинации с другими препаратами и методами лечения),

регистрирующие положительные клинические эффекты [60].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богданова Е. А., Телунц А. В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин. — М.: Медпресс-информ — 2002. — 96 с.
2. Доброхотова Ю. Э., Джобавя Э. М., Рагимова З. Э., Герасимович М. Ю. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. — 112 с.
3. Козловене Д., Казанавичус Г., Круминис В. Концентрации тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата и индекс свободных андрогенов крови у женщин с гирсутизмом // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54, № 2. — С. 42–45.
4. Кохреидзе Н. А., Ульрих Е. А., Кутушева Г. Ф. Новые достижения в диагностике и терапии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у девочек // Научно-практическая конф. «Эндокринопатии в ювенильной гинекологии»: Материалы. — СПб, 2011. — С. 45–51.
5. Лисс В. Л., Нагорная И. И., Николаева Л. В. и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн. пособие / Под. ред. проф. Н. П. Шабалова. Изд. 2-е. — М.: МЕДпресс-информ. — 2009. — 528 с.
6. Маляевская С. И. Клинико-физиологическая эволюция изолированного пубархе у девочек: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 2005. — 25 с.
7. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции: руководство для врачей. Изд. 2-е., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 280 с.
8. Овсянникова Т. В., Гиперандрогения в гинекологии // Гинекологическая эндокринология / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В., — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 125–158.
9. Прилепская В. Н., Шулятьева Н. Н., Роговская С. И. Контрацептивы с антиандрогенным эффектом // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 1 — С. 21–23.
10. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Абдулаева Р. Г. Гормональная контрацепция у подростков и молодых женщин // Фарматека. — 2009. — №1(175) С. 10–16.
11. Скородок Ю. Л., Плотникова Е. В. Синдром гиперандрогении у детей и подростков: Учебно-методическое пособие // СПб ГПМА, — СПб, 2006. — 14 с.
12. Соболева Е. Л., Осинковская Н. С., Баранов В. С. и др. Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (этиология, патогенез, диагностика) // Журнал акушерства. — 2006 — Т. LV, № 2 — С. 53–57.

13. *Соболева Е. Л., Потин В. В., Тарасова М. А.* Гирсутизм: Пособие для врачей. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 14 с.
14. *Телунц А. В.* Особенности клинического течения синдрома гиперандрогении и принципы его терапии у девочек подростков // *Гинекология*. — 2001. — Т. 4, № 1. — С. 8–11.
15. *Тюльпаков А. Н.* Роль молекулярной генетики в диагностике и лечении эндокринных заболеваний. Краткая характеристика моногенных форм наследственных эндокринопатий, диагностированных в ФГУ ЭНЦ за 15-летний период (1996–2010) // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57, № 1. — С. 26–34.
16. *Уварова Е. В.* Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков // *Лечащий врач* — 2008. — №3. — С. 34–42.
17. *Чернуха Г. Е., Валуева Л. Г., Сметник В. П.* Метаболические эффекты стероидных антиандрогенов при лечении больных с синдромом поликистозных яичников // *Проблемы репродукции*. — 2004. — №1. — С. 19–24.
18. *Шилин Д. Е.* Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандрогении // *Проблемы эндокринологии*. — 1996. — № 42. — С. 20–25.
19. *Шилин Д. Е.* Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // *Фарматека*. — 2003. — № 16. — С. 65–73.
20. *Шилин Д. Е.* Синдром поликистозных яичников. Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии // *Consilium medicum*. — 2004. — №9. — С. 683–688.
21. *Anthuber S., Schramm G. A., Heskamp M. L.* Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeenNIS study // *Clin Drug Investig.* — 2010. — Vol. 30, N 4. — P. 211–220.
22. *Armengaud J. B., Charkaluk M. L., Trivin C. et al.* Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol 94, N 8. — P. 2835–2840.
23. *Auchus R. J., Rainey W. E.* Adrenarche: Physiology, Biochemistry and Human Disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2009. — N 60. — P 288–296.
24. *Azziz R.* Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal // *Fertil Steril*. — 2005. — Vol. 83, N. 5. — P. 1343–1346.
25. *Azziz R., Carmina E., Sawaya M. E.* Idiopathic Hirsutism // *Endocrine Reviews*. — 2000 — Vol. 21, N4. — P. 347–362.
26. *Bidet M, Bellanné-Chantelot C., Galand-Portier M. B. et al.* Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, N 3. — P. 1182–1190.
27. *Brodell L. A., Mercurio M. G.* Diagnosis and Management // *Gender medicine*. — 2010. — Vol. 7, N 2. — P. 79– 87.
28. *Clayton P. E., Miller W. L., Oberfield S. E. et al.* Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — N 87. — P. 4048–4053.
29. *Diamanti-Kandarakis E.* PCOS in adolescents // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2010. — Vol. 24, N 2. — P. 173–183.
30. *Dikensoy E., Balat O., Pence S. et al.* The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2009. — Vol. 279, N 3. — P. 321–327.
31. *Ehrmann A. D.* Polycystic Ovary Syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1223–1236.
32. *Escobar-Morreale H. F., Sanchez R., San Millan J. L.* A prospective study of the prevalence of nonclassical adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs // *J. Clin. Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 2. — P. 227–533.
33. *Ferriman D., Gallwey J. D.* Clinical assessment of body hair growth in women. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1961. — N 21. — P. 1440–1447.
34. *Harrison S., Bergfeld W. F., Somani N.* Update on the management of hirsutism // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2010. — Vol. 77, N 6. — P. 388–398.
35. *Joehrer K., Geley S., Strasser-Wozak E. M. et al.* CYP11B1 mutations causing non-classic adrenalhyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency // *Hum. Mol. Genet.* — 1997. — N 6. — P. 1829–1834.
36. *Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M. et al.* Early metformin therapy (age 8–12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 8. — P. 1262–1267.
37. *Kaltsas G., Isidori A. M., Kola B. P. et al.* Value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in Women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 6. — P. 2634–2643.
38. *Kashimada K., Ono M., Onishi T. et al.* Clinical course of patients with nonclassical 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) diagnosed in infancy and childhood // *Endocr. J.* — 2008. — Vol. 55, N 2. — P. 397–404.

39. Knochenhauer E. S., Key T. J., Kahsar-Miller M. et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – N 83. – P. 3078–3082.
40. Knorr D., Bidlingmaier F., Höller W. et al. Is Heterozygosity for the steroid-21-hydroxylase deficiency responsible for hirsutism, premature pubarche, early puberty in children? // *Acta. Endocrinol.* – 1986. – N 279. – P. 284–289.
41. Lutfallah C., Wang W., Mason J. I. et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – N 87. – P. 2611–2622.
42. Martin K. A., Chang R. J., Ehrmann D. A. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – N 93. – P. 1105–1120.
43. Mofid A., Seyyed Alinaghi S. A., Zandieh S., Yazdani T. Hirsutism // *Int. J. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 62, N 3. – P. 433–443.
44. Moran C., Azziz R., Carmina E. et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – N 183. – P. 1468–1474.
45. Morin-Papunen L. C., Vauhkonen I., Koivunen R. M. et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 9, N 85. – P. 3161–3168.
46. Nader S. Adrenarche and polycystic ovary syndrome: a tale of two hypotheses // *Journal of pediatric and adolescent gynecology.* – 2007. – Vol. 20, N 6. – P. 353–360.
47. New M. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, N 11. – P. 4205–4214.
48. Noordam C., Dhir V., Nelis J. C. et al. Inactivating PAPSS2 mutations in a patient with premature pubarche // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – N 360 – P. 2310–2318.
49. Ojaniemi M., Tapanainen P., Morin-Papunen L. Management of Polycystic Ovary Syndrome in Childhood and Adolescence // *Hormon research in paediatrics.* – 2010. – N 47. – P. 372–375.
50. Ong K. K., de Zegher F., López-Bermejo A. et al. Flutamide metformin for post-menarcheal girls with preclinical ovarian androgen excess: evidence for differential response by androgen receptor genotype // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 157, N. 5. – P. 661–668.
51. Pizzo A., Borrielli I., Mastroeni M. T. et al. Low-dose flutamide in the treatment of hyperandrogenism in adolescents // *Minerva Pediatr.* – 2008. – Vol. 60, N 6. – P. 1357–1366.
52. Plouffe L. Disorders of excessive hair growth in the adolescent // *Obstet. Gynecol. Clin. North.* – 2000. – Vol. 27, N. 1. – P. 79–99.
53. Pugeat M., Déchaud H., Raverot V. et al. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. Consensus de la Société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine. // *Annales d'Endocrinologiae.* – 2010. – N 71. – P. 3–8.
54. Rheaume E., Simard J., Morel Y. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the II-3-beta-hydroxysteroiddehydrogenase gene // *Nat Genet.* – 1992. – Vol. 1, N 4. – P. 239–245.
55. Rieder J., Santoro N., Cohen H. W. et al. Body shape and size and insulin resistance as early clinical predictors of hyperandrogenic anovulation in ethnic minority adolescent girls // *J. Adolesc. Health.* – 2008 – Vol. 43, N 2. – P. 115–124.
56. Rosenfield R. L. Clinical practice. Hirsutism // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – N 353. – P. 2578–2588.
57. Sawaya M. E., Shalita A. R. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne // *J. Cutan. Med. Surg.* – 1998. – N 3. – P. 9–15.
58. Sheehan M. T. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. // *Clinical medicine and research.* – 2004. – Vol. 2, N 1. – P. 13–27.
59. Speiser P. W. Nonclassic adrenal hyperplasia // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2009. – N 10. – P. 77–82.
60. Swiglo B. A., Cosma M., Flynn D. N. et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – N 93. – P. 1153–1160.
61. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* – 2004. – N 19. – P. 41–47.
62. Vottero A., Stratakis C. A., Ghizzoni L. et al. Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: Skewing of X-chromosome inactivation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – N 84. – P. 1091–1095.
63. URL: <http://www.cypalleles.ki.se>, дата обращения (14.03.12) The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database: CYP21A2 allele nomenclature. Update. – 21-Mar-201.

HYPERANDROGENIC SYNDROME AND ITS CHARACTERISTICS IN THE CHILDREN ADOLESCENTS (THE LITERATURE REVIEW)

Barasheva O. V., Plotnikova E. V., Shabalov N. P.

◆ **Resume.** The latest data regarding the problem of hyperandrogenic syndrome and its clinical characteristics in the adolescents are collected and summarized in the article. The most important clinical features and diagnostic tests of different types of the syndrome are stated. The results of Russian and international researches have been reflected in the article. The modern approaches to diagnosis and management are presented.

◆ **Key words:** hyperandrogenism; hirsutism; virilisation; polycystic ovaries syndrome; nonclassical congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; adolescent; testosterone; free androgen index; dehydroepiandrosterone sulfate; dihydrotestosterone; androgen receptor.

◆ Информация об авторах

Барашева Ольга Васильевна – аспирант кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: olga1526@yandex.ru.

Плотникова Елена Валерьевна – к. м. н. доцент кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: miss.plotnico@yandex.ru.

Шабалов Николай Павлович – з. д. н. РФ, д. м. н., проф., президент Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России, зав. кафедрой и клиникой детских болезней. ФГБОУ ВПО ВМедА им. С. М. Кирова Минобороны РФ. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

Barasheva Olga Vaciljevna – Post-graduate Student at the department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology pediatric postgraduate education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, 194100, Russian Federation. E-mail: olga1526@yandex.ru.

Plotnikova Elena Valerjevna – MD, PhD, Assistant Professor at the department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology pediatric postgraduate education SPbGPMA of Health Ministry of Russia. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, 194100, Russian Federation. E-mail: miss.plotnico@yandex.ru.

Shabalov Nikolai Pavlovich – MD, PhD, Dr Med. Sci., Professor, Chairman of Russian Pediatrician Union St. Petersburg Department Head, Pediatric Dept. Military Medical Academy S. M. Kirov in St-Petersburg (Voenno-Medisinskaja Akademija imeni S. M. Kirova). 194044, Sankt-Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, 6.



© Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

Резюме. По случаю столетия описания аутоиммунного тиреоидита рассматриваются история этого открытия, биография первооткрывателя и медико-социальное значение данного заболевания, в том числе в детской и подростковой медицине. Рассмотрены литературные и собственные данные о семейных случаях заболевания и его ассоциации с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и марфаноидным фенотипом [рис. 3, библи.: 26 ист.].

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; гипоталамический синдром пубертатного периода; история медицины; марфаноидный фенотип; наследственность; Хакару Хасимото.

СТОЛЕТИЕ ОТКРЫТИЯ ВАЖНЕЙШЕЙ СОЦИАЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОПАТИИ СОВРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В 2012 г. патологи и эндокринологи всего мира отмечают столетие открытия одной из самых социально значимых болезней — хронического аутоиммунного тиреоидита¹ (АИТ).

Удивительны личность и судьба ее первооткрывателя [12, 17, 21, 25], японского сельского врача, который опубликовал одну лишь эту, бесмертную научную работу.

Хакару Хасимото (Hakaru Hashimoto)² родился 5 мая 1881 года в деревне Мидаи Нишицуге (префектура Мие, близ города Уэно). Эти места — родина великого поэта Мацуо Басе и вотчина известного в истории Японии клана ниндзя Ига. Хакару был третьим из пяти детей в семье потомственного врача и старшим сыном. Уже в то время в Японии медицинская профессия ценилась очень высоко. Поэтому, когда он еще учился в 1-й средней школе города Тсу (1894–1903), подумывая было о карьере политика, он в итоге решил посвятить себя медицине. В выборе профессии на него значительно повлиял дед — Гэндзи Хасимото — известный в Японии врач, который изучал европейскую (голландскую) медицину и получил от феодального правителя право носить меч за врачебное искусство [21]. Хакару поступил в медицинскую школу только что основанного, третьего в Японии Императорского университета Кюсю в городе Фукуока (1903) и был первым ее выпускником. Окончив в 1907 году университет, Хасимото в 1908–1912 гг. совершенствовал свое медицинское образование на 1-й кафедре хирургии под руководством ее основателя, первого японского нейрохирурга Хаяри Миякэ (1867–1945), ученика Яна Микулича-Радецкого (1850–1905) и Юлиуса Карла Скриба (1848–1905). Последний основал европейскую хирургию в Японии, а в 1891 г. оказывал помощь раненому саблей полицейского Цуда Сандзо цесаревичу Николаю Александровичу (будущему царю Николаю II) после нападения на него в городе Отсу [17, 25]. Учитель Хасимото Миякэ был европейски образованным ученым, личным другом Альберта Эйнштейна. Великий физик переписывался с Миякэ, бывал у него в гостях и впоследствии создал трогательную эпитафию на могиле Хаяри Миякэ и его супруги Михо, погибших в один день от американской бомбардировки города Окаяма [17].

Зоб был широко распространен на острове Кюсю, богатом йодными минералами и славящемся приверженностью жителей к морепродуктам. Молодой хирург в 1907–1910 гг. принимал участие в ги-

¹ Написание с корнем «тиро» рекомендовано решением Комиссии по биохимической номенклатуре Международного общества чистой и прикладной химии и Международного биохимического общества и введено во всем мире с 1974 г.

² Фонетически правильное аутентичное произношение: Хас(х)имото. Передача «с» с придыханием как «ш» — англицизм.

УДК: 616.441-002

стологических исследованиях препаратов частично резецированной щитовидной железы (ЩЖ). Именно тогда у 4 женщин среднего возраста, 2 из которых страдали гипотирозом, Хасимото изучил срезы ЩЖ, открыв в ней неизвестные до того патоморфологические признаки [12]. Он обратил внимание, что в отличие от обычных проявлений коллоидного зоба, в образцах тканей ЩЖ выявлялись локальные скопления лимфоидных клеток, причем формирование лимфоидных фолликулов начиналось с зародышевого центра. Вокруг лимфоидных фолликулов обнаруживались заметные изменения в тироцитах с выраженным диффузным развитием соединительной ткани. Хасимото, благодаря помощи гистолога Т. Сакураи, тщательно зарисовал характерные для данной патологии гигантские эозинофильные клетки и образовавшиеся в железе лимфатические сосуды. Такая патоморфологическая картина не укладывалась в диагнозы базедовой болезни, хронического тиреоидита Риделя, болезни Микулича, либо инфекционных поражений ЩЖ. Кстати, в ее паренхиме в норме лимфоциты отсутствуют [1]. Прежде о таких находках никто не сообщал. Поэтому Хасимото был уверен, что открыл новое заболевание, и назвал его «лимфоцитарным зобом» (*struma lymphomatosa*). В статье он детально и со знанием предмета обсуждает имевшуюся на тот период тиреодологическую литературу, прозорливо указывает на возможное родство новой формы патологии с болезнями фон Базедова и Микулича, при которых отмечают сходную «круглоклеточную инфильтрацию» различных желез. Это тем более ценно, что лишь много лет спустя все эти формы патологии были признаны аутоиммунными. Хасимото даже заключил, что должен существовать некий внешний фактор, провоцирующий накопление лимфоцитов в ЩЖ. Неудивительно, что результаты своих исследований в 1912 году молодой врач опубликовал в виде статьи в солидном немецком журнале «Архив клинической хирургии» [16]. В то время ему исполнился 31 год. Практически немедленно вслед за публикацией, для продолжения своих исследований Хасимото отправился в Германию, где совершенствовал свое образование в Университете Георга-Августа в Геттингене, под руководством крупного патолога, профессора и директора Геттингенского института патологии Эдуарда Кауфмана (1860–1931), который написал широко известный и переведенный на несколько языков учебник — «Частная патологическая анатомия» [12, 17]. Первая и единственная научная работа Х. Хасимото, состояла из 30 страниц и 5 авторских



Рис. 1. Хакару Хасимото (1881–1934), фото 1912 г.

рисунков. Больше заниматься наукой талантливому автору не пришлось. Разразилась I Мировая война, в которой Япония и Германия были противниками. Хакару переехал в союзную Великобританию, где в 1914–1916 гг. завершил свое медицинское образование. К тому времени в Японии умер его отец и тяжело заболела мать. Семья была материально стеснена и очень нуждалась в финансовой поддержке. Старшим мужчиной в роду при многочисленных племянниках и племянницах остался 35-летний Хакару. Успеть вернуться на родину до дня кончины матери ему было не суждено. Повинуясь долгу, сын и внук сельского врача по возвращении проводит в университете всего несколько недель, навсегда оставляет академическую карьеру, которая в самом начале принесла ему столь блестящее открытие, и в апреле 1916 г. принимает на себя отцовскую практику в родных местах. Уже через год он перестроил отцовскую больницу в городке Игамити и открыл в своей деревне хирургическое отделение, начав практиковать вместе с помощником — терапевтом и несколькими медсестрами как семейный врач. Пациентов и работы было много. Нередко Хакару Хасимото выезжал на рикше на далекие расстояния, чтобы помочь больному, однажды был сбит проезжавшим авто, но все обошлось. Как врач, учившийся за границей, он пользовался особым уважением односельчан, называя медицину доброжелательным искусством. По свидетельству современников, ему были свойственны спокой-

стве, чувство юмора, любовь к традиционному японскому образу жизни и большая ответственность. В возрасте 39 лет Хасимото женился на учительнице японской литературы Йошико и имел трех сыновей и одну дочь. Сын Хакару, профессор гигиены Университета Канадзава Кадзуо Хасимото свидетельствует, что за все годы его отец всего дважды слегка повысил голос — один раз, распекая опоздавших к постельным больным сиделок и второй — беседуя с виновником упомянутого выше дорожно-транспортного происшествия, которое едва не стоило ему и его рикше жизни [17]. В возрасте 52 лет с Хакару случилось непоправимое. Доктор Хасимото курировал пациента, страдавшего брюшным тифом, заразился от него и скончался дома 9 января 1934 года, так и не получив при жизни научного признания. Японские медики, в большинстве не владевшие немецким, с его статьей были почти не знакомы, хотя в Германии ее уже цитировали такие авторитеты как М. Симмондс (1913) и В.-Г. Хейнеке (1914). Не был знаком с немецкой литературой и британский врач Дж. С. Уильямсон, описавший «лимфаденоидный зоб» в своей дипломной работе 1925 г. Ни он, ни канадский хирург Э. М. Эбертс (который, правда, цитировал Хасимото в своей работе 1929 г.) не отграничивали лимфоматозный зоб от тироидита Риделя, что сделал уже в 1912 г. Хасимото. Как полагают [21], на то были субъективные причины: большинство врачей под впечатлением развернувшейся в те годы эпопеи по успешному введению массовой йодной профилактики эндемического зоба (Дэвид Мэрайн и др.) настолько сближали в профессиональном мышлении зоб с дефицитом йода, что не уделяли внимания возможным иным причинам зоба. Сказывалось и пренебрежение немецкоязычной литературой, распространившееся в англо-американской медицине после I Мировой войны. Но уже в 30-е годы справедливость восторжествовала. Аллен Грэхем, хирург из Кливленда (США), в двух статьях 1931–32 гг. в авторитетных англоязычных журналах подтвердил точку зрения Хасимото и доказал, что лимфоматозный зоб с исходом в фиброз ЩЖ — не зоб Риделя, а самостоятельная форма патологии. Более того, он и предложил называть ее «зоб Хасимото» [15, 25]. Только после этого имя Хакару Хасимото стало регулярно упоминаться сначала в Америке, а затем и в Британии в статьях и учебниках по хирургии и эндокринологии. На III Международном тироидологическом конгрессе в Вашингтоне (1938) эксперты посвятили болезни специальную сессию и пришли к единому мнению о том, что она была впервые описана именно

Х. Хасимото и должна носить его имя. Однако эпоним «болезнь Хасимото» в Японии был введен значительно позже: поистине, нет пророка в своем Отечестве! Лишь спустя годы его работа была по достоинству оценена, а описанное им заболевание было признано как самостоятельная нозологическая единица, но все еще считалось редким и никак не увязывалось с массовыми случаями «спорадического» гипотироза. В 1956 году корифеи иммунологии Эрнст Витебский и Ноэль Р. Роуз, получив путем иммунизации тироглобулином модель болезни Хасимото на кроликах, доказали саму возможность развития аутоиммунных болезней в принципе, а Айвен Ройтт и Дебора Дониак обнаружили у пациентов с болезнью Хасимото аутоантитела к тироцитам [20, 21]. Лишь в 1962 последняя предложила считать это заболевание аутоиммунным и впервые привлекла внимание к его широчайшему распространению, особенно среди женщин, оперируя данными аутопсии у англичанок, погибших от случайных причин, которая фиксировала картину болезни Хасимото в 15 % наблюдений [26]. В мировой медицинской литературе заболевание получило название АИТ. Оно имеет ряд синонимов: лимфоматозный зоб, лимфоидноклеточный тироидит, лимфоаденозный тироидит, хронический неспецифический тироидит, аутоаллергический тироидит, хронический негнойный тироидит, зоб Хасимото, болезнь Хасимото [7]. В настоящее время описан вариант хронического тироидита с преобладанием фиброза и менее выраженной лимфоидной инфильтрацией («фиброзный») в структуре системной IgG4-зависимой иммунопатии [11, 14]. В наиболее авторитетном в мире справочнике медицинских эпонимов кроме болезни *Хасимото* еще только болезни *Такаясу* и *Кавасаки*, да узел *Ашоффа-Тавара* носят столь же знаменитые в мире медицины японские имена [25].

Почему же обычный семейный врач из глубинки приобрел мировую известность? Дело в том, что заболеваемость АИТ со 2-й половины 60-х годов XX века неуклонно увеличивается и составляет львиную долю всей тироидной патологии, которая, как и сахарный диабет, стала уже не только медицинской, но и глобальной социальной проблемой. В настоящее время АИТ — самая распространенная причина гипотироза в мире, далеко «обогнавшая» эндемический йодный дефицит [7, 11, 14].

При АИТ антитироидные аутоантитела могут нарушать синтез и секрецию ее гормонов, а Т-лимфоциты и их цитокины — вызывать апоптоз тироцитов, что приводит к снижению продукции

тироидных гормонов [16]. Неизбежно происходит постепенная убыль тироцитов. При этом железа инфильтрируется пришедшими из крови клетками, образующими в ней скопления (микрогранулемы, выглядящие при ультразвуковом исследовании как маленькие узелки). В ответ на формирующийся гипотироз выделяется тиротропный гормон (ТТГ) гипофиза, что заставляет оставшиеся тироциты размножаться, но неравномерно, в зависимости от особенностей каждого клона и его микроокружения. Поэтому ЩЖ начинает увеличиваться с формированием нередко видимого на глаз «зоба». Из-за неравномерности пролиферации тироцитов зоб будет неоднородным по структуре: к микрогранулемам, связанным с хроническим аутоиммунным воспалением, добавляются истинные микроузелки регенерирующих тироцитов [2, 7, 11, 14]. По характерной лимфоидной инфильтрации Хасимото и назвал этот тиреоидит «лимфоматозным зобом». Антитироидные аутоантитела встречаются и при АИТ, и при других аутоиммунных тиропатиях, а в низких титрах они представляют собой проявление физиологического регуляторного аутоиммунитета здорового человека [2, 19, 22]. Некоторые из подобных аутоантител служат, по-видимому, лишь свидетелями иммунопатологических про-

цессов, но они вносят весомый вклад в развитие тиреоидной патологии. В 60-х годах болезнь Хасимото упоминалась в мировой литературе 292 раза, в 90-е — уже 1792 [21], а сегодня такой запрос в PubMed дает 5218 ссылок, из которых 3028 — только за последнее десятилетие. Такое внимание связано с настоящей пандемией АИТ, одной из причин которой новейшие источники [22] прямо признают злоупотребление йод-содержащими соединениями. Остров Кюсю, где Хасимото совершил свой научный и врачебный подвиг, стал местом «рождения» АИТ не случайно, а из-за рекордного потребления йода населением. В Японии свято чтут память о враче, сделавшем столь важное открытие. В Ига Уэно установлен его бюст, на месте рождения — памятный знак, а на территории Университета Кюсю в Фукуоке, на улице его имени сооружен памятник-стела (рис. 2).

В декабре 2012 г. Японская тироридологическая ассоциация (ЖТА), на эмблеме которой красуется портрет Х. Хасимото, проводит в Alma Mater первооткрывателя АИТ симпозиум, посвященный его памяти.

Первые пациенты, описанные Хасимото, были женщинами среднего возраста. Однако заболевание поражает свои жертвы гораздо раньше, еще в моло-



Рис. 2. Авторы статьи у памятника Хакару Хасимото в кампусе Университета Кюсю (Япония, 2009)

дости. Его прогрессивное течение без лечения неизбежно приводит с годами к гипотирозу, который и служит основой для жалоб и обращения к врачу. Но нередко АИТ обнаруживается уже у подростков и даже детей [7]. Распространенность АИТ у детей колеблется от 0,1 до 1,2 %. В экологически неблагоприятных регионах России отмечается рост пораженности АИТ до 3–5 % детского населения. Среди детей и подростков европейской части России, имеющих диффузный нетоксический зоб, диагноз АИТ был установлен в 10–34 % случаев [6].

Наша собственная база данных насчитывает сотни детей и подростков с АИТ, а также 101 семью, где АИТ наблюдается в нескольких поколениях: у детей, родителей, бабушек и дедушек. У детей и подростков АИТ, среди прочего, является фактором патогенеза раннего метаболического синдрома (МС), в который нередко трансформируется гипоталамический синдром подросткового периода (ГСПП или ожирение с розовыми стриями). Наши многолетние исследования позволили предполагать, что предрасполагающим к развитию ГСПП фактором, в свою очередь, является марфаноидный фенотип (МФ), который представлен разновидностями несиндромальной наследственной дисплазии соединительной ткани и сопряжен с хроническим избыточным системным действием таких способствующих АИТ цитокинов как трансформирующий фактор роста β и лептин [4, 8–9].

Для обследования на предмет коморбидных семейных проявлений этих нарушений мы выбрали 239 пациентов, имеющих АИТ, верифицированный по критериям JTA [11]; марфаноидный фенотип, (подтвержденный по модифицированным Гентским критериям [3], и ГСПП (а у взрослых в ряде случаев — уже и метаболический синдром (МС), установленный по критериям IDF) [18]. Все больные были разделены на 3 группы, в зависимости от наличия семейной истории заболевания. В первую вошли 100 детей и подростков (из них 68 девочек) в возрасте от 5 до 18 (в среднем — 15) лет, имеющие АИТ, ГСПП и марфаноидный фенотип, но без данных за какой-либо семейный анамнез данного заболевания. Во вторую группу вошли 44 ребенка (из них 29 девочек) в возрасте от 4 до 18 (в среднем — 13) лет, у которых АИТ, ГСПП и марфаноидный фенотип были и у родителей (или одного из них). В третьей группе находились сами родители детей 2-й группы ($n = 95$), у которых ГСПП отмечался в анамнезе, а к моменту данного обследования в ряде случаев уже перешел в МС. Для исследования (с их информированного согласия) были отобраны пациенты,

отрицавшие прием йодсодержащих продуктов и препаратов, предшествующее лечение тиростатиками, антидепрессантами и психотропными средствами, не имевшие тяжелых сопутствующих заболеваний. Для исключения эндемического зоба выяснялись место рождения обследуемого и его местожительство перед обращением к врачу. Определение уровня антител к тироглобулину (ТГ) и тиропероксидазе (ТПО), а также уровня тиротропина (ТТГ), Т3 и Т4 проводилось иммуноферментным методом в плазме крови. Оценить выраженность клинических проявлений ГСПП при АИТ мы попытались, сравнив индекс массы тела по А. Quetelet (ИМТ), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление — систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) — во всех группах пациентов по методу Н. С. Короткова. ИМТ рассчитывался по формуле m/h^2 , где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах. Данные были обработаны параметрическими методами вариационной статистики, с определением t -критерия Стьюдента с использованием программ «Excel-2000» и «Statistica 6.0». Различия считались достоверными при уровне значимости $< 0,05$.

В группе детей и подростков без АИТ в семейном анамнезе средние показатели Т3 составили $1,9 \pm 0,1$ нМ/л, Т4 — $97 \pm 2,3$ нМ/л, ТТГ — $2,3 \pm 0,1$ мМЕ/л. Средний уровень антител к ТГ был $4,03 \pm 0,95$ мЕд, к ТПО — $4,04 \pm 0,50$ мЕд. У детей и подростков с семейным анамнезом АИТ средние показатели Т3 составили $1,9 \pm 0,1$ нМ/л, Т4 — $83,0 \pm 7,5$ нМ/л, ТТГ — $1,5 \pm 0,2$ мМЕ/л. Средний уровень антител к ТГ составил $32,0 \pm 9,1$ мЕд, к ТПО — $48,9 \pm 23,7$ мЕд. В группе родителей средние показатели Т3 составили $1,6 \pm 0$ нМ/л, Т4 — $93 \pm 2,9$ нМ/л, ТТГ — $2,1 \pm 0,3$ мМЕ/л. Средний уровень антител к ТГ составил $58,7 \pm 11,0$ мЕд, к ТПО — $137 \pm 29,2$ мЕд (рис. 3).

Итак, дети с положительным по ГСПП, АИТ и МФ семейным анамнезом, даже оставаясь еще в состоянии эутироза, имели, по сравнению с детьми с отрицательным семейным анамнезом, достоверно более высокие уровни аутоантител к антигенам щитовидной железы ($P < 0,05$), близкие к крайне высокому уровню антитиреоидной аутоаллергии у своих родителей. У этих детей также была тенденция к снижению уровня Т4 в крови, по сравнению с пациентами с отрицательным семейным анамнезом ($P < 0,1$). В группе детей и подростков без АИТ в семейном анамнезе средние показатели ИМТ составили $22,2 \pm 0,5$; ЧСС — $80 \pm 1,2$ уд/мин, САД — $99,6 \pm 1$ мм рт. ст., ДАД — $64,6 \pm 0,8$ мм рт. ст. В группе детей и подростков с семейным анамнезом АИТ

Семейный АИТ: достоверное повышение уровня антитиреоидных аутоантител у детей в пораженных семьях до появления клинических признаков АИТ, в эутиреоидном состоянии (звездочки – $p < 0,5$ по сравнению с контролем, & – по сравнению с родителями, имеющими явный АИТ)

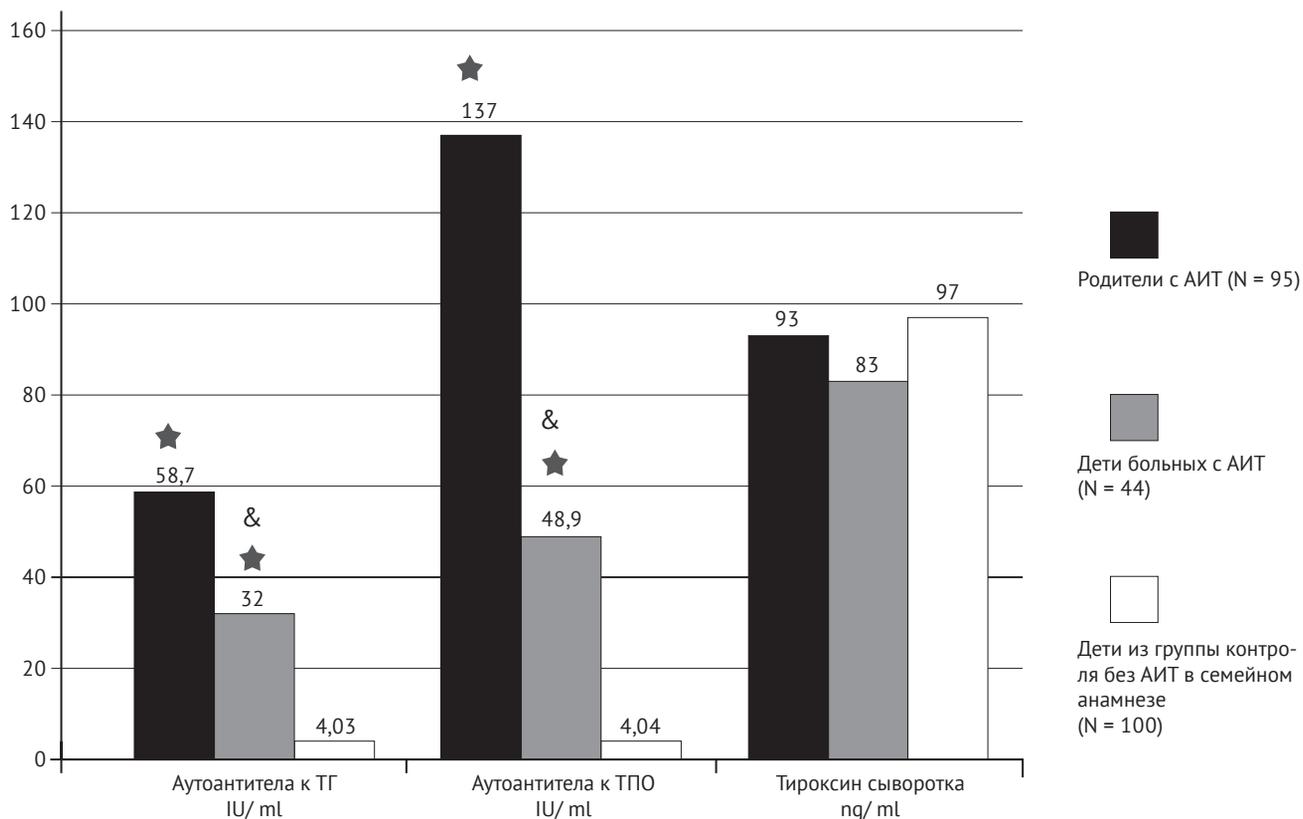


Рис. 3. Уровень аутоантител к тироглобулину (ТГ) и тиропероксидазе (ТПО), а также тироксина в сыворотке крови больных АИТ, их детей и детей контрольной группы

средние показатели ИМТ составили $21,1 \pm 0,65$; ЧСС — $80 \pm 1,8$ уд/мин, САД — $97,4 \pm 1,64$ мм рт. ст., ДАД — $63 \pm 1,38$ мм рт. ст. В группе родителей средние показатели ИМТ были $25,8 \pm 0,53$; ЧСС — $73 \pm 0,1$ уд/мин, САД — $112 \pm 1,3$ мм рт. ст., ДАД — $75,3 \pm 0,9$ мм рт. ст. Повышение ИМТ у родителей из семей с ГСПП, МФ и АИТ может служить признаком начала перехода ГСПП в ранний МС.

Существование раннего и семейного АИТ не удивительно, так как это заболевание (наряду с инсулинзависимым сахарным диабетом, целиакией и болезнью Аддисона), как правило, служит составной частью полигенного аутоиммунного плюригландулярного синдрома 2-го типа (синдрома Шмидта).

Наблюдается АИТ и при моногенном наследственном аутоиммунном синдроме 1-го типа (синдроме Уиттэйкер-Торпа-Хэндли или АРЕСЕД-синдроме) в компании аутоиммунного

паратироидита и кожно-слизистого кандидоза [7, 10, 12, 14, 24]. АИТ значительно чаще, чем в популяции, поражает носителей хромосомных aberrаций — синдрома Шерешевского-Тернера, синдрома Дауна [4, 13].

Считается, что повышенную предрасположенность к АИТ обуславливают ряд генов, кодирующих как тиреоид-специфические, так и не уникальные для ЩЖ белки. Среди них [24]: белки ГКГС: DR3, DR4 и DR5; ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами фактор 4 (CTLA-4); тирозинфосфатаза лимфоцитов (PTP-22), а также тироглобулин (белок с альтернативным процессингом, зависимым от йодной нагрузки).

Семейный характер может иметь вся комбинация: марфаноидный фенотип, АИТ и ГСПП с последующим переходом в МС [8]. Все эти параллели еще более увеличивают социальную значимость АИТ как одной из метаболических причин ускоренного старения [13, 23].

Таким образом, обнаруженное ровно век назад заболевание оказалось не эндемической экзотикой, интересующей лишь эрудированных эндокринологов, а глобальной медико-социальной проблемой всех отраслей здравоохранения — от педиатрии до гериатрии.

Представленные данные необходимо учитывать в семейной практике, в частности при диспансерном наблюдении детей и подростков с марфаноидным фенотипом и ГСПП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Виноградова Ю. Е., Шинкаркина А. П., Поверенный А. М.* Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови. // Тер. архив. — 2003. — Т. 75. — № 12. — С. 83–92.
2. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Основы общей патологии. Ч. I. Основы общей патофизиологии. — СПб.: ЭлБи-Спецлит, 1999. — 624 с.
3. *Кадурин Т. И., Горбунова В. С.* Дисплазия соединительной ткани. — СПб.: ЭлБи-СПб, 2009. — 704 с.
4. *Калашникова А. В., Муджигова О. М., Нода М. и др.* Роль аутоакоидов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. — 2009. — Вып. 4. — С. 3–25.
5. *Петунина Н. А.* Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Пробл. эндокринологии. — 2002. — № 6. — С. 16–21.
6. *Скородок Ю. Л., Федорова Н. В.* Особенности течения аутоиммунного тиреоидита у детей и подростков // Мат-лы III Всерос. научн.-практ. конф-и «Достижения науки — в практику детского эндокринолога». — М., 2005. — С. 105–106.
7. *Строев Ю. И., Чурилов Л. П.* Эндокринология подростков. — СПб.: ЭлБи-СПб., 2004. — С. 119–207. — 384 с.
8. *Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Агапов М. М. и др.* Клиническая патофизиология ювенильного метаболического синдрома: роль юношеского диспитуитаризма, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита // Патол. физиол. эксперим. терап. — 2011. — № 3. — с. 3–15.
9. *Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Бельгов А. Ю. и др.* Ожирение у подростков. — СПб.: ЭлБи-СПб, 2003. — 216 с.
10. *Фелиг Ф., Бакстер Дж. Д., Бродус А. Е. и др.* (ред.). Эндокринология и метаболизм. Т. 1–2. — М.: Медицина, 1985. — 1360 с.
11. *Akamizu T., Amino N., De Groot L. J.* Hashimoto's thyroiditis — 2012. — URL: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/hashimotos-thyroiditis/> (дата обращения: 6.05.2012).
12. *Amino N., Tada H., Hidaka Y. et al.* Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto // Endocrine J. — 2002. — Vol. 49 (4). — P. 393–397.
13. *Churilov L. P., Stroeв Yu. I., Kalashnikova A. V. et al.* Neurodegenerative Disorders, Somatotype, Microglia and Thyroid Function / Internat. Conf. «Prevention of age-related diseases». Abstract book. Fudan Univ., Shanghai, China October 28–31, 2009. — P. 87–88.
14. *Eisenbarth E. S.* (ed.) Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects. N.Y. a.e.: Springer, 2011. — P. 580.
15. *Graham A.* Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto) // West J. Surg. — 1931. — Vol. 39. — P. 681–689.
16. *Hashimoto H.* Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Archiv f. klin. Chir. (Berlin). — 1912. — Bd. 97. — S. 219–250.
17. *Hashimoto K.* Hakaru Hashimoto — a family memory. // 80 years of Hashimoto disease / Eds: Nagataki S. et al. — Amsterdam a.e. : Elsevier Sci., Publ. B.V., 1993. — P. 7–9.
18. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. P.1–24. — URL: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>. (дата обращения: 6.05.2012).
19. *Poletaev A. B., Churilov L. P.* Immunophysiology, natural autoimmunity and human health // *Ανοσία (ANOSIA-IMMUNITY)*. — 2010. — Vol. 6, N 1. — P. 11–18.
20. *Roitt I. M., Doniach D., Campbell P. N. et al.* Autoantibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goiter) // Lancet. — 1956. — N 2. — P. 820–821.
21. *Sawin C. T.* The Heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881–1934) // Endocrine J. — 2002. — Vol. 49, N 4. — P. 399–403.
22. *Se He Wang, Baker J. R.* Immunopathogenesis of thyroiditis // Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects / Ed.: G. S. Eisenbarth. — N. Y. a.e.: Springer Humana Press. — 2011. — P. 443–455.
23. *Stroeв Yu. I., Churilov L. P., Vasil'ev I. G. et al.* Diabetes Mellitus Type II as equivalent of accelerated metabolic ageing: markers and role of thyroid hormones in therapy // Abstract book. Internat. Conf. «Prevention of Age-related Diseases» Fudan Univ., Shanghai, China October 28–31, 2009. — Shanghai: EPU Publ., 2009. — P. 10–11.
24. *Tomer Y.* Genetics of thyroid autoimmunity // Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects / Ed.: G. S. Eisenbarth. — N. Y. a.e. : Springer Humana Press. — 2011. — P. 427–442.
25. Whonamedit? A dictionary of medical eponyms. / Ed.: O. -D. Enersen. — URL: <http://www.whonamedit.com/>(дата обращения 6.05.2012).
26. *Williams E. D., Doniach I.* The post-mortem incidence of focal thyroiditis // J. Path. Bact. — 1962. — Vol. 83. — P. 255–264.

THE CENTENARY OF THE DISCOVERY OF THE SOCIAL ENDOCRINOPATHY, MOST IMPORTANT NOWADAYS: PEDIATRIC ASPECTS

Stroev Y. I., Churilov L. P.

◆ **Resume.** On the occasion of the centenary of autoimmune thyroiditis description, history of this discovery, biography of the discoverer and medical-social significance of this disease are reviewed, with special emphasis on pediatric and adolescent medicine. Original and literature data are given on the familial cases of the disease and its association with Simpson-Page' syndrome and marfanoid phenotype [3 figs, bibl.: 26 refs].

◆ **Key words:** autoimmune thyroiditis; Hakaru Hashimoto; heredity; history of medicine; marfanoid phenotype; Simpson-Page' syndrome.

◆ Информация об авторах

Строев Юрий Иванович – к. м. н., доцент кафедры патологии медицинского факультета.

Санкт-Петербургский государственный университет.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб.
д.7-9. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

Чурилов Леонид Павлович – к. м. н., доцент, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета.

Санкт-Петербургский государственный университет.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.
E-mail: elpach@mail.ru.

Stroev Yury Ivanovich – M.D., Ph.D. Associate professor, Associate professor of the Department of Pathology, Faculty of Medicine.

Saint Petersburg State University.
199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7-9.
E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

Churilov Leonid Pavlovich – M.D., Ph.D., Associate Professor. Head of Pathology Dept., Faculty of Medicine.

Saint Petersburg State University,
199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7-9.
E-mail: elpach@mail.ru.

© А. З. Лихтшангоф

ГБОУ ВПО СПб ГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Россия была в числе первых стран, воспринявших учение С. Ганемана в начале 1820-х гг., и, несмотря на сильное противодействие официальной медицины, гомеопатия в течение XIX–начала XX века постепенно расширяла сферу своего влияния. Ведущую роль в укреплении позиций гомеопатии играли общественные организации врачей-гомеопатов и последователей гомеопатии. Всего в России на рубеже XIX–XX вв. существовало 20–25 гомеопатических обществ, однако активно среди них работали далеко не все. В статье подробно, на основании публикаций и архивных источников, рассмотрена деятельность этих обществ.

Ключевые слова: история медицины; гомеопатия; профессиональные общества; Россия XIX–начала XX века.

РОЛЬ ОБЩЕСТВ ВРАЧЕЙ-ГОМЕОПАТОВ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЕЙ ГОМЕОПАТИИ В РАЗВИТИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ В ДОРЕВОЛЮЦИОННОЙ РОССИИ

Россия была в числе первых стран, воспринявших учение С. Ганемана в начале 1820-х гг., и, несмотря на сильное противодействие официальной медицины, гомеопатия постепенно расширяла сферу своего влияния. Важнейшим центром развития гомеопатии, бесспорно, был Санкт-Петербург. За ним следовали Москва, Киев, Одесса, другие города [2].

Ведущую роль в укреплении позиций гомеопатии играли общественные организации врачей-гомеопатов и последователей гомеопатии. В 1868 г. было создано Санкт-Петербургское общество врачей-гомеопатов. Его председателем был избран доктор К. Гемпель (1832–1882), однако идейным вдохновителем и организатором этого первого в России гомеопатического общества явился В. В. Дерикер (1816–1878). В 1870 г. Общество основало амбулаторную гомеопатическую лечебницу (ныне — Санкт-Петербургская гомеопатическая поликлиника). Больные принимались ежедневно, не исключая воскресных и праздничных дней, с 10 до 14 часов тремя или четырьмя врачами. За первые 10 лет в лечебнице побывало более 17 000 человек. В 1873–1876 гг. в лечебнице существовало стационарное отделение на 10 коек, куда принимались лица как с острыми, так и с хроническими болезнями, за исключением хирургических случаев, требовавших больших операций. Однако больница не имела прочного финансового основания и постоянно была под угрозой закрытия. Спустя три года после открытия гомеопатическая больница, истощив средства Общества, закрылась. Спустя 20 лет деятельности в состав Общества входило более 30 действительных членов, свыше 50 почетных членов и 130 членов-соревнователей; оно располагало 2 аптеками и 2 лечебницами для проходящих [1]. Общество проводило активную пропаганду гомеопатического метода и грандиозную издательскую деятельность, по праву снискав славу гомеопатического центра России.

Одним из наиболее активных членов Санкт-Петербургского общества врачей-гомеопатов и вообще виднейших организаторов гомеопатической медицины в России на рубеже XIX–XX столетий был Л. Е. Бразоль (1854–1927). В 1898 г. он был избран председателем Международного комитета по сооружению надгробного памятника С. Ганеману. Видную роль в работе Общества, как в дореволюционные времена, так и особенно в 1920–30-х гг., играл также Н. Е. Габрилович (1865–1941).

В 1880 г. в Санкт-Петербурге по инициативе видного врача-гомеопата П. В. Соловьева (1843–1911) начало работу Благотворительное общество последователей гомеопатии, состоявшее в основном не из врачей. Среди 96 членов-основателей Общества были графы и князья, генералы, высокопоставленные чиновники, архитекторы, железнодорожные инженеры и т. д. Председателем стал Д. И. Журавский (1821–1891) — известный инженер и ученый в области сопротивления материалов, автор проектов и строитель ряда крупных мостов. Общество сразу же развернуло бурную деятельность. В октябре 1881 г. двое его членов — А. Базилевский и Я. Григорьев — отправились в Лейпциг в известную фармацевти-

УДК: 615

ческую фирму В. Швабе, где добились долгосрочного кредита на приобретение медикаментов для создаваемой гомеопатической аптеки Общества. В январе 1882 г. туда же был отправлен на обучение фармацевт.

Основную ставку руководство Общества последователей гомеопатии делало на открытие гомеопатических лечебниц и больниц. И, действительно, спустя 4 месяца после официального признания его правительством Общество заявило о себе учреждением Лечебницы во имя Св. Архангела Михаила. Уже за первые 9 лет работы лечебницы ее посетило более 100 000 больных, несмотря на то, что постоянно в ней работали всего 2–3 врача. Доля бесплатных визитов составляла в разные годы от 10 до 50 %. Объем продаваемых лекарств в аптеке Общества достиг 45 тыс. руб. в год; еще на 2–5 тыс. руб. в год выдавалось лекарств бесплатно неимущим пациентам. Объем продаж гомеопатической литературы в 1900–1901 гг. превысил 4 тыс. руб. в год. В начале 1880-х гг. в Санкт-Петербургском Обществе последователей гомеопатии состояло более 200 членов. Одним из важнейших его достижений стало открытие в 1898 г. единственного в России крупного, постоянного гомеопатического стационара — больницы на 100 коек «В память императора Александра II», которая с успехом проработала вплоть до 1917 г. Стационар разместился в специально построенном по проекту известного архитектора П. Ю. Сюзора представительном здании. При больнице работали амбулатория и аптека. С момента открытия больницы до своей смерти в 1911 г. главным врачом был П. В. Соловьев, затем, в 1911–1917 гг. этот пост занимал Л. Е. Бразоль, а в 1917–1918 гг. — Н. Е. Габрилович. В больнице на протяжении всех лет ее существования работало более 10 врачей. Среди них: Г. А. Сидоренко, В. В. Соловьев, М. Д. Познанский, А. Н. Рогачевский, Ф. И. Высоков, Н. Н. Захаров, З. Л. Головач и Л. Е. Бразоль.

В больнице «В память императора Александра II» лечились не только петербуржцы, но и больные, приезжавшие из самых отдаленных уголков России. Нередко они, получив исцеление своих болезней и уезжая домой, запасались гомеопатическими аптечками и продолжали лечение, пользуясь заочными советами врачей больницы. Таким образом, больница, помимо лечения больных, способствовала распространению гомеопатического способа лечения в провинции. После начала I Мировой войны, в больнице был устроен военный лазарет, в котором только за период с 27 сентября 1914 г. по 18 апреля 1915 г. лечились гомеопатическими средства-

ми 147 солдат и офицеров. В 1916–1917 гг. в больнице была установлена новая, весьма дорогая рентгенологическая аппаратура, что не осталось незамеченным городскими рентгенологами. В 1918 г. больница была закрыта, и на ее базе создан Государственный институт рентгенологии, радиологии и рака, а бюст Александра II перед зданием был заменен на бюст В. К. Рентгена, который находится там и поныне [3].

В 1905 г. Общество последователей гомеопатии организовало также гомеопатический санаторий в г. Сестрорецке. В нем было 22 палаты. Вначале санаторий успешно функционировал под руководством П. В. Соловьева и приносил ежегодно 5 тыс. руб. дохода, но после его смерти в 1911 г. доходы стали быстро падать.

Отделения Санкт-Петербургского общества последователей гомеопатии (ОПГ) и самостоятельные ассоциации аналогичной направленности создавались во многих городах Российской империи: Киеве, Одессе, Харькове, Чернигове, Варшаве, Полтаве, Вильно, Москве, Тифлисе, Каменец-Подольске, Перми, Тифлисе. Большинство отделений возглавили энергичные люди, неутомимые пропагандисты гомеопатии — не врачи: генерал-майор Н. Ф. Федоровский (Киев), земский общественный деятель А. А. Телятников (Харьков), купец К. Л. Вейс (Москва), статские советники А. С. Долинский (Вильно) и С. Е. Бразоль (Полтава), генерал-лейтенант Н. Н. Теплов (Одесса), А. О. Вишневский (Чернигов), Г. Е. Пожарский (Пермь).

Но все же главным центром развития гомеопатии оставался Санкт-Петербург. К 1891 г. здесь имелось 2 гомеопатических общества, 16 врачей-гомеопатов, 2 гомеопатические лечебницы и 2 гомеопатические аптеки. Средняя посещаемость двух лечебниц для проходящих в 1890-х гг. составляла 20 000 больных в год. К 1909 г. суммарная посещаемость пяти гомеопатических лечебниц в Санкт-Петербурге достигла 50 000 человек в год (42 071 платных и более 7 000 бесплатных больных). Работа врачей-гомеопатов в гомеопатической больнице приравнивалась к государственной службе. В 1915 г. произошло воссоединение обоих Петроградских гомеопатических обществ.

Кроме того, в Санкт-Петербурге существовало еще одно общество, активно занимавшееся распространением гомеопатии, особенно в сельской местности. Это «Благотворительное Христоролюбивое общество самопомощи в болезнях», открытое в 1900 г. Инициатором создания и председателем этого Общества был энергичный организатор и пропагандист гомеопатической медицины генерал

Н. Ф. Федоровский (1837-ок. 1918). Одним из учредителей Общества был знаменитый протоиерей Иоанн Сергиев (Кронштадтский).

Пионером гомеопатии в Москве следует считать прибывшего в Россию в 1833 г. доктора И. Гольденберга (1810–1888). В 1894 г. по инициативе генерала Н. Ф. Федоровского здесь было открыто Общество последователей гомеопатии, первым председателем которого был сын Н. К. Боянус, затем купец К. Л. Вейс, а позднее доктор Д. П. Соколов (1872–1932). Функции Московского общества последователей гомеопатии были схожи с деятельностью петербургских организаций гомеопатов. Общество испытывало финансовые затруднения, так как не имело своей аптеки. В лечебнице Общества вели прием 7 врачей, которые приняли 10894 пациентов в 1909 г. и 11691 пациента в 1910 г. В 1913 г. в лечебницу было сделано 9148 платных и 851 бесплатное посещение. Во время I Мировой войны Обществом был устроен небольшой военный госпиталь на 20 коек, который снабжался бесплатными гомеопатическими лекарствами из трех московских гомеопатических аптек. Там работали 6 врачей: А. Андрианов, А. Васильева-Гарнак, В. Дункель, П. Мухин, В. Струп и Э. Эппл. Кроме того, была открыта (1893) небольшая частная гомеопатическая лечебница с 2 постоянными кроватями под управлением врача-гомеопата И. К. Мишина.

Крупным центром гомеопатии в России был Киев. Там работали врачи-гомеопаты М. Ржаницын, И. Надеждин, Березницкий, Разумов, В. Муравьев. Последний изучал патогенезы новых лекарственных веществ и составил свой реперториум. Он курировал лечебницу в селе Круподерницы, основанную графом Игнатьевым. В Киеве было образовано первое после Санкт-Петербурга гомеопатическое общество (1889). Его организатором и бессменным председателем стал Н. Ф. Федоровский. В 1893 г. в общество входили 58 членов, однако доходы были более чем скромными. Видную роль в Киевском обществе последователей гомеопатии играли профессора университета Св. Владимира: ботаник И. Баранецкий (1843–1905) и юрист Н. Ф. Самохвалов.

Первые упоминания о врачах-гомеопатах (доктора Ланцкий и Иноземцев) в Харькове относятся к 1862 г. Харьковское общество последователей гомеопатии было учреждено в 1891 г. по инициативе видного земского и общественного деятеля А. А. Телятникова (1830–1906), основателя и бессменного председателя Общества. В 1893 г. Общество насчитывало уже 126 членов. В 1894 г. Обществом был приглашен постоянный врач — Е. Я. Дюков (1865 — не ранее 1933), прак-

тиковавший в городах Харькове, Одессе и Хорроле Полтавской губернии (в последнем он был также градоначальником), основатель и редактор (в 1900–1903 гг.) «Вестника гомеопатической медицины», автор статей и брошюр по гомеопатии, переводчик. В том же году провизор Романовский открыл в Харькове первую гомеопатическую аптеку; вскоре он умер, и аптека перешла к провизору Ф. П. Носальскому (ум. 1900). При ней проводился также прием амбулаторных пациентов.

Интересна также история объединений гомеопатов Одессы и Юга Украины. В 1887 г. в Одессе была открыта первая гомеопатическая аптека провизора Ю. А. Леви (до нее с 1863 г. существовал гомеопатический отдел в аптеке Г. Цорна). Вокруг нее образовался кружок лиц, увлеченных гомеопатическим методом лечения. Они в 1890 г. образовали Одесское общество последователей гомеопатии (ООПГ). Общество объединяло 87 членов из различных социальных слоев, в основном высших. Первым председателем ООПГ был избран генерал-лейтенант Н. Н. Теплов. Затем в действительные члены общества вступили практиковавшие тогда в Одессе врачи-гомеопаты М. А. Ржаницын (1858–1907) и И. М. Луценко (1863–1919). В 1897 г. была открыта гомеопатическая лечебница для проходящих больных при аптеке Ю. А. Леви. В лечебнице поочередно дежурили два врача — Ф. Х. Юргенсон и А. А. Штегеман. За 1898 г. лечебницу посетили 2567 платных больных (половина всех посещений лечебницы), неимущим помощь оказывалась бесплатно. Затем в ООПГ произошел раскол, и в 1898 г. в Одессе было образовано еще одно Общество — Одесское ганемановское общество (ОГО). Председателем был избран генерал Д. А. Гофман. Оно располагало гомеопатической аптекой, лечебницей для проходящих больных, впоследствии — химико-бактериологической лабораторией и журналом «Вестник гомеопатической медицины». Основными направлениями деятельности ОГО были благотворительное и научно-практическое. К концу первого года деятельности действительными членами Общества состояли 149 членов, в 1900 г. — 156, а к февралю 1903 г. — 166 человек. Главным врачом лечебницы и редактором журнала был И. М. Луценко. В 1898 г. в Одессе была открыта вторая гомеопатическая аптека. Препараты изготавливали по методу В. Швабе. Управляющим аптекой стал провизор Д. А. Лейбензон. В период с 1899 по 1903 гг. аптека реализовала препаратов и аптек на сумму 23 882 рубля, литературы — на 816 рублей. В Одессе практиковали также врачи-гомеопаты О. П. Ленский (1824–1903), Н. Рудинский, Н. Скарятин, Д. Окинчиц [4].

В Варшаве, столице Царства Польского, входившего в состав Российской империи, амбулаторная гомеопатическая лечебница была основана доктором С. Кучинским в 1869 г. Там работали врачи С. Кучинский, Мазуркевич и Т. Венявский, затем к ним присоединился доктор Григорович. В 1887 г. 417 пациентов сделали к гомеопатам 1 475 посещений. Основателем Варшавского общества последователей гомеопатии, учрежденного в 1892 г., был врач И. Држевецкий (1860–1907), который также в 1901–1907 гг. издавал журнал «Лекарж гомеопата». В 1895 г. Общество насчитывало 81 члена; в лечебнице было зафиксировано 4 185 обращений, а доход аптеки от продажи лекарств составил 1 280 руб.

Виленское ОПГ было организовано в 1894 г. по инициативе А. Долинского (1831–1909), ставшего его бессменным председателем. В организации Общества также участвовали врачи Н. Ашурков, К. Павлович и К. Швыковский. Общество быстро росло: если при своем создании оно насчитывало 93 члена и располагало капиталом лишь в 273 руб., то уже через год эти показатели составили 143 чел. и 800 руб. В 1898 г. были открыты лечебница с тремя врачами и аптека.

Основателями Полтавского ОПГ (1893) стали высокопоставленные лица: начальник Полтавского жандармского управления Г. В. Рек (ум. 1894) — председатель Общества, ректор духовной семинарии протоиерей И. Х. Пичета, городской голова В. П. Трегубов, супруга губернатора Е. Б. Татищева, губернский предводитель дворянства С. Е. Бразоль и др. — всего 89 членов. Большую роль сыграл также генерал Н. Ф. Федоровский. В 1894 г. Общество пригласило врача-гомеопата Е. Я. Дюкова, который работал в Полтаве в течение года, а потом переехал в Харьков. Из-за отсутствия врача-гомеопата пришлось ограничиться бесплатной раздачей гомеопатических лекарств. Постепенно энтузиазм угасал, нарастал недостаток финансирования, и Общество прекратило свою деятельность.

В Закавказье гомеопатия прежде всего укрепилась в немецких колониях. В 1860 г. доктор Фердинанд Кирстен открыл лечебницу в Тифлисе (ныне — Тбилиси). Тифлисское ОПГ было создано в 1898 г. Активную роль в нем играли врачи А. Земан и М. Ржаницын. Вскоре Общество обзавелось лечебницей. Однако там в 1914 г. не было ни одного врача-гомеопата, хотя и работала гомеопатическая аптека [5, 6].

Основателем Каменец-Подольского ОПГ был И. Четвериков. Активную роль в работе этой организации играл врач С. И. Евтушевский (1859–1914).

Ялтинское ОПГ было открыто в 1899 г. в составе 52 членов. Как и многие другие аналогичные организации, в течение ряда лет безуспешно пытались нанять врача-гомеопата. Ставропольское ОПГ было открыто в 1900 г. в составе 70 членов. Феодосийское ОПГ было открыто в 1899 г. или в 1900 г. в составе 55 членов. Учредительное собрание Пермского ОПГ состоялось 6 июля 1914 г., в Общество входило 67 членов. Н. Ф. Федоровский был инициатором создания также Черниговского ОПГ (1891). В течение нескольких лет Общество собирало средства и искало врача-гомеопата, но безуспешно. В периодических изданиях по гомеопатии отмечалось также наличие благотворительных ОПГ в Екатеринославе, Минске и Семипалатинске [7] (последнее в течение многих лет возглавлял епископ Киприан).

Всего в России на рубеже XIX–XX вв. существовало 20–25 гомеопатических обществ, однако активно среди них работали далеко не все. Многие из этих организаций не смогли преодолеть трудностей, связанных с недостатком финансирования и поиском врачей-гомеопатов, готовых работать в провинции. В журналах нередко можно было увидеть объявления: «Требуется врач-гомеопат». Интересно отметить, что между гомеопатическими обществами и корпорацией врачей-аллопатов разница была не только в разных подходах к болезни и больному, эта разница касалась также общественных и религиозных идеалов. В то время как гомеопатические общества имели выраженный консервативно-монархический оттенок и были зачастую православными по духу, официальные медицинские структуры России были рассадниками либеральных, а иногда радикальных и атеистических идей [8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Боянус К. К.* Гомеопатия в России: Исторический очерк. — М., 1882. — 339 с.
2. *Микиртчян Г. Л., Песонина С. П., Лихтшангоф А. З.* Основные этапы развития гомеопатической медицины в России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — СПб., 2005. — № 4. — С. 51–56.
3. Первый Всероссийский съезд последователей гомеопатии. — СПб., 1914.
4. *Песонина С. П., Микиртчян Г. Л., Лихтшангоф А. З., Васильев Ю. В., Ковалева О. Б.* История гомеопатии в России. — СПб., 2004.
5. Центральный государственный исторический архив Санкт-Петербурга. Ф.7431, оп.1.
6. *Homöopathie: Patienten, Heilkundige, Institutionen; von den Anfängen bis heute / hrsg. von Dinges M.* — Heidelberg, 1996.

7. *Kotok A.* The history of homeopathy in the Russian Empire until World War I, as compared with other European countries and the USA: similarities and discrepancies. Jerusalem, 1999. <http://www.homeoint.org/books4/kotok>.
8. *Weltgeschichte der Homöopathie: Länder, Schulen, Heilkundige* /Hrsg. v. Dinges M. – München, 1996.

THE ROLE OF HOMEOPATHIC DOCTORS' AND HOMEOPATHY FOLLOWERS' ASSOCIATIONS IN THE DEVELOPMENT OF HOMEOPATHIC MEDICINE IN PRE-REVOLUTIONARY RUSSIA

Likhtshangof A. Z.

◆ **Resume.** Russia was among the first countries that accepted S. Ganemann's doctrine in the early 1820s. Despite the strong opposition of conventional medicine, homeopathy during the XIX – early XX century, gradually extended its sphere of influence. Leading role in strengthening the homeopathy's positions was played by homeopathic doctors' and homeopathy followers' associations. There were 20–25 homeopathic associations in Russia in the XIX–XX centuries, but not all of them were actively working. The activities of these societies is studied in details in this article basing on published and archival sources.

◆ **Key words:** history of medicine; homeopathy; professional associations; Russia in the XIX-early XX century.

◆ Информация об авторах

Ликтшангоф Александр Зиновьевич – к. м. н., доцент, профессор кафедры гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zinovich@list.ru.

Likhtshangof Alexandr Zinovievich – MD, PhD, professor, department of medical humanities and bioethics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. E-mail: zinovich@list.ru.



© М. К. Бехтерева^{1,2},
О. И. Ныrkova^{1,2},
А. Н. Сиземов²

¹ НИИДИ ФМБА России;

² ГБОУ ВПО СПб ГПМА

Минздравсоцразвития России

Резюме. Лекция посвящена актуальной проблеме детской инфектологии — особенностям диагностики, клиники и терапии кампилобактериоза у детей.

Ключевые слова: дети; кишечные инфекции; кампилобактерии; диагностика; терапия.

КАМПИЛОБАКТЕРИОЗ

Кампилобактериоз — острое инфекционное зоонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое *Campylobacter* spp. и характеризующееся симптомами общей интоксикации и поражения ЖКТ, в редких случаях у иммунокомпроментированных лиц и новорожденных могут развиваться генерализованные формы инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ

В настоящее время семейство *Campylobacteriaceae* включает 3 рода: *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter*. Род *Campylobacter* насчитывает 19 видов и подвидов, выделенных от животных и человека. Наибольшее значение на сегодня имеют *C. jejuni* и *C. coli*, реже *C. laridis*, *C. fetus*, *C. upsaliensis*, *C. hyointestinalis*, *C. sputorum*, *C. mucosalis* и др. Ранее в группу патогенных для человека подвидов входил и *C. pylori*, вызывающий острую и хроническую патологию желудка и двенадцатиперстной кишки, но в настоящее время это отдельный вид, получивший название *Helicobacter pylori*. Следует помнить, что кампилобактерии относятся к возбудителям III группы патогенности [1, 3, 5].

Кампилобактерии — это мелкие, не образующие спор грамотрицательные, слегка изогнутые палочки в виде запятых, крыльев «чайки в полете» или спиралевидной, S-образной формы, длина 0,5–0,8 мкм, ширина 0,2–0,5 мкм, имеют один или два жгутика, подвижны, характеризуются быстрыми винтообразными движениями (по данным фазово-контрастной или темнопольной микроскопии). Кампилобактерии сильно подвержены влиянию окружающей среды и сравнительно легко погибают при воздействии неблагоприятных для них внешних условий (содержание кислорода более 21 %, высушивание, нагрев, воздействие дезинфицирующих средств, кислая среда и т. п.). Растут в микроаэрофильных условиях на агаровых средах с добавлением глицерина (1 %), образуя мелкие колонии. Оптимум роста — 37 °С, pH 7,0; гемолиза не вызывают, не разжижают желатин, не свертывают молоко, образуют сероводород, дают положительную реакцию на каталазу. Имеют термостабильный O-антиген и термолабильный H-антиген [2, 4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Бактерии рода *Campylobacter* сегодня считаются одной из основных причин острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у жителей развитых стран, превышая в некоторых регионах частоту регистрации сальмонеллеза и шигеллеза. Заболеваемость кампилобактериозом в странах Европы и Северной Америки носит спорадический характер, но также описаны крупные пищевые и водные вспышки, имеются сообщения о внутрибольничных очагах кампилобактериоза. При надлежащей диагностике кампилобактерии выявля-

УДК: 616.34-002

ются в трети случаев «диарей путешественников» среди жителей экономически развитых стран, посещающих регионы с высокой степенью циркуляции кампилобактеров среди населения [18, 19, 20, 21]. В России из-за трудностей бактериологической диагностики верификация кампилобактериоза находится на низком уровне, так в Санкт-Петербурге в 2008–2009 годах частота регистрации составила 2,03–2,32 на 100 тыс. населения, а среди детей в возрасте до 14 лет достигла 15,26–17,56 на 100 тыс. населения; тогда как в США заболеваемость кампилобактериозом в 1999–2004 годах оценивалась на уровне 12,3–23,5 на 100 тыс. населения, а в странах Западной Европы этот показатель составил 30–60 на 100 тыс. населения [6, 7, 12, 14].

Кампилобактериоз регистрируется в течение всего года, но на летние месяцы приходится сезонный подъем заболеваемости. Наблюдаются как спорадические, так и групповые случаи заболевания. Основным путем распространения инфекции — пищевой, причем ведущим фактором передачи является инфицированное мясо (говядина, свинина, мясо птицы), где кампилобактерии не только хорошо сохраняются, но при определенных условиях интенсивно размножаются, значительно реже инфекция передается водным и контактно-бытовым путем. Яйца домашних птиц не играют большой роли в передаче инфекции человеку, так как показана низкая вероятность вертикального заражения среди птиц. Комнатные животные — кошки, собаки, хомячки так же могут играть роль в передаче инфекции человеку [9, 12, 18, 19, 20, 21].

Заболевание встречается во всех возрастных группах, но в большей степени кампилобактериозу подвержены дети в возрасте от одного года до 3–5 лет, второй пик заболеваемости приходится на детей старшего возраста и молодых людей. У взрослых кампилобактериоз чаще наблюдается среди лиц, профессионально связанных с животноводством и птицеводством. Хронические формы кампилобактериоза, связаны с персистенцией кампилобактерий в организме, описываются при иммунодепрессивных состояниях, в частности в сочетании с факторами риска и ВИЧ-инфекцией [19, 23, 28]. У женщин при кампилобактериозе часто поражаются репродуктивные органы, что приводит к невынашиванию беременности, выкидышам и бесплодию [25, 31].

Инфицированные беременные женщины могут передавать инфекцию новорожденным детям при родах, так же описана трансплацентарная передача инфекции плоду, которая может привести к прерыванию беременности на любых сроках [5].

ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель попадает в организм через желудочно-кишечный тракт при алиментарном заражении. Инфицирующая доза составляет около 10^2 – 10^8 бактерий. Для развития заболевания у лиц с иммунодефицитом инфицирующая доза может быть значительно меньшей. Кампилобактерии обладают богатым спектром факторов патогенности: обладая способностью к адгезии, инвазии и продукции токсинов, этот возбудитель обеспечивает тем самым широту клинических проявлений инфекции.

Бактерии, преодолевшие желудок, внедряются в слизистую оболочку тонкой кишки и ее лимфоидные образования, выявлена способность кампилобактеров проникать в собственную пластинку слизистой оболочки в составе фагосомоподобных вакуолей через эпителиальную клетку и посредством прямого межэпителиального проникновения. С помощью сканирующей микроскопии показано, что сначала бактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам своими жгутиками, которые затем перфорируют клеточную мембрану. Помимо жгутиков, кампилобактеры имеют молекулы адгезинов, локализующихся на поверхности самих бактерий и усиливающих связь с энтероцитами [5].

Помимо фактора адгезии в патогенезе кампилобактериоза большое значение имеет инвазивная активность возбудителей, которые легко проникают через наружную мембрану эпителиальных клеток или через межклеточные промежутки эпителия. Эндотоксин вызывает неспецифические реакции макроорганизма: лихорадку, рвоту, боли в животе, неспецифическую активацию клеток иммунной системы в виде синтеза ими широкого спектра цитокинов и внутрисосудистого свертывания крови и т. д. Кампилобактерии продуцируют энтеротоксины, близкие по строению к холерному токсину и термолабильному токсину *E. coli*, и несколько цитотоксинов (гемолизин, шигаподобный токсин, цитолетальный «взрывной» токсин). В месте входных ворот инфекции развивается воспалительный процесс различной степени выраженности. По лимфатическим сосудам кампилобактеры проникают в мезентериальные лимфоузлы, возникает мезаденит, в патологический процесс может вовлекаться червеобразный отросток [5, 12, 28, 29, 30].

Ведущую роль в возникновении аутоиммунной патологии при кампилобактериозе, в частности поражения периферической нервной системы, несут поверхностные липополисахариды клеточной стенки *S. jejuni*, эти молекулы обладают структурой,

аналогичной структуре ганглиозидов (GM1, GD1a и GQ1b) плазматической мембраны синапсов, в результате продукции аутоантител к ним блокируется синаптическая передача импульса в терминалях моторных нейронов. Развитию аутоиммунных состояний после перенесенной кампилобактерной инфекции способствует генетическая предрасположенность, ассоциированная с HLA B35, HLA DQB1*03, HLA DR3 генами при поражении нервной системы и HLA B27 при возникновении артрита [27, 33].

Внекишечные поражения при кампилобактериозе являются следствием прогрессирования транзиторной бактериемии в септический процесс с развитием вторичных гнойных очагов в различных органах и тканях (эндокардит, менингит, энцефалит, перитонит, плеврит, артрит и др.), чаще других при бактериемии выделяют *S. fetus*. У лиц с выраженным иммунодефицитом генерализованные формы могут не сопровождаться симптомами предшествующего поражения ЖКТ. Адекватный иммунный ответ приводит к эффективной элиминации возбудителя при участии полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов и освобождению организма от возбудителя [3].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании биопсийного и аутопсийного материала выявляют изменения, трудно отличимые от проявлений других бактериальных инфекций — шигеллеза и сальмонеллеза, обнаруживают признаки различных форм воспалительного процесса, поражающего тощую, подвздошную и толстую кишки. В толстой кишке обнаруживается картина эрозивно-геморрагического колита с наибольшими изменениями в дистальных отделах с множественными микроэрозиями в поверхностном эпителии и глубоким поражением собственной пластинки с превалированием экссудативного и пролиферативного компонентов и максимальной (по сравнению с другими колитами) тканевой эозинофилией. Характерны гиперемия и гиперплазия мезентериальных лимфоузлов. Иногда в воспалительный процесс вовлекается червеобразный отросток (катаральный или флегмонозный аппендицит). При септическом течении заболевания во внутренних органах развиваются тяжелые дистрофические изменения, полиаденит, множественные, мелкие некротические очаги или абсцессы в печени, селезенке и других органах. Выявляемая тканевая эозинофилия свидетельствует об аллергическом компоненте в патогенезе поражений кишки при кампилобактериозе, находящее отражение в возникающих иммунопатологических осложнениях этого заболевания.

КЛИНИКА

Инкубационный период длится от 1 до 10 дней, чаще составляет 2–5 дней. На сегодня общепринятой клинической классификации кампилобактериоза нет. Воротынцева Н. В. и Горелов А. В. (2001) предложили выделять формы заболевания исходя из общих патогенетических закономерностей: генерализованную и локализованную (гастроинтестинальную) формы заболевания, имеющие основные клинические признаки: тяжесть, остроту процесса и характер течения инфекции. Критериями тяжести при кампилобактериозе являются степень поражения ЖКТ и выраженность общеинфекционных симптомов, наличие осложнений.

Локализованная (гастроинтестинальная) форма включает следующие варианты: гастроэнтероколит, гастроэнтерит, энтероколит, энтерит, мезаденит, аппендицит. Генерализованная форма протекает в виде кампилобактериозной септицемии или септикопиемии. Бактерионосительство (бактерио-выделение) может быть острым и хроническим. По тяжести течения выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. По характеру течения — гладкое и негладкое, в том числе с обострениями и рецидивами. По продолжительности заболевания и его исходу — острое (до 1 месяца), затяжное (до 3 месяцев), хроническое (более 3 месяцев).

Гастроинтестинальная форма — это основная клиническая форма кампилобактериоза. Наиболее часто наблюдаются: гастроэнтероколитический, гастроэнтеритический, энтероколитический и энтеритический варианты течения заболевания [1, 2, 3].

Особенности возбудителя и различные патогенетические механизмы поражения кишечника при кампилобактериозе подразумевают развитие диареи как по типу инвазивной, так и по типу секреторной. Установлены особенности клинической симптоматики кампилобактериоза в разных регионах земного шара. Так, для индустриально развитых стран характерна диарея по типу инвазивной с развитием энтероколита и гемоколита, то есть «дизентериеподобное» течение. В клинике может доминировать абдоминальный болевой синдром, иногда настолько выраженный, что требует исключения хирургической патологии или язвенного колита.

У жителей развивающихся стран (Африка, Азия и Латинская Америка) ведущим является водянистый характер диареи с развитием эксикоза, что может напоминать холеру. Тем не менее, в настоящий момент не получено достоверных данных о каких-либо региональных штаммовых особенностях кампилобактерий.

Для кампилобактериоза у взрослых в отличие от дизентерии не характерна выраженная интоксикация, а спазм, болезненность сигмовидной кишки, ложные позывы встречаются только у 8 % больных. Клиническое выздоровление в большинстве случаев наступает к шестому — девятому дню. Тяжелое течение отмечается у 3–4 % больных, когда на высоте значительной интоксикации может развиваться делирий, явления менингизма или судорожный синдром, сопровождающиеся комплексом признаков нарушений функции сердечно-сосудистой системы, печени, поджелудочной железы и почек [1, 2, 3, 5].

Кампилобактериозу у детей свойственны два варианта начала болезни: острый (около 80 % больных), когда все основные симптомы появляются в 1-е сутки болезни, и подострый, когда к 1–2 симптомам (чаще боли в животе и интоксикация) на 2–3-й день болезни присоединяются диарея, рвота, лихорадка. Для клинической картины кампилобактериоза у детей первого года жизни характерно сочетание кишечных симптомов (гемоколит) и беспокойства на фоне нормальной температуры тела при умеренных проявлениях интоксикации и эксикоза (1–2-й степени).

У детей старше одного года кампилобактериоз протекает по типу бактериального пищевого отравления с повышением температуры до фебрильных цифр, многократной рвоты, с выраженной интоксикацией (головной болью, снижением аппетита, слабостью, расстройствами гемодинамики) и приступами болей в животе, у 2/3 больных к началу вторых суток появляется жидкий стул. У трети детей этого возраста кишечная дисфункция развивается на фоне субфебрильной температуры и умеренно выраженных симптомов интоксикации с появлением частого жидкого стула с прожилками крови и слизи, что напоминает клиническую картину кампилобактериоза у детей раннего возраста. Гепатомегалия отмечается у 60 % детей, увеличение селезенки возможно, но не является типичным для локализованной формы кампилобактериоза.

Изменения гемограммы и копроцитограммы не имеют специфических черт, характеризуются нейтрофильным лейкоцитозом у 60–80 % детей, ускорением СОЭ до 15–40 мм/ч у 60 % и увеличением числа моноцитов в фазе реконвалесценции у 65–80 % детей, что отражает в основном фазу болезни и степень поражения кишечника. Как и при ОКИ любой этиологии возможны нарушения водно-электролитного обмена при среднетяжелом и тяжелом течении, требующие коррекции.

Длительность диареи у большинства детей не превышает 1–2 недель. Инфицирование полирезистентными штаммами кампилобактеров, способ-

ными к длительной персистенции, может приводить к увеличению периода кишечной дисфункции до 2–3 недель даже у людей без изменения преморбидного фона. У взрослых пациентов с неотягощенным преморбидным фоном заболевание протекает в локализованной гастроинтестинальной форме и даже при отсутствии адекватной антибактериальной терапии возбудитель выделяется до шестого дня болезни, в то время как у больных с сопутствующей патологией со стороны ЖКТ — до двух недель.

Бессимптомная или субклиническая формы кампилобактериоза обычно выявляются в очагах инфекции при целенаправленных исследованиях и у работников сельского хозяйства, непосредственно контактирующих с инфицированными животными при уходе и отеле скота. Возбудитель обнаруживается в фекалиях клинически здоровых людей, при этом в сыворотке крови определяется нарастание специфических антител. Замечено, что взрослые жители стран Азии и Африки переносят повторное инфицирование бессимптомно, так как присутствующие секреторные антитела защищают от клинически выраженных форм, но не предотвращают колонизацию кишечного эпителия [21].

Кампилобактериозу у детей свойственно рецидивирующее течение. У 12–15 % реконвалесцентов на 10–23-й день от начала вновь разворачивается клиника заболевания, причем у трети больных оно протекает тяжелее первого эпизода, нередко с гемоколитом. Доказана связь перенесенного кампилобактериоза с формированием в последующем синдрома раздраженного кишечника.

Хронические формы кампилобактериоза характерны для людей с иммуносупрессией, в частности у недоношенных, пациентов с ВИЧ-инфекцией, хроническим алкоголизмом. Так, у ВИЧ-инфицированных лиц в терминальной стадии частота кишечного кампилобактериоза и его генерализованных форм в 40–100 раз выше, чем в популяции [20, 21].

Осложнения кампилобактериоза можно разделить на две группы: ранние и поздние. Наиболее частыми ранними осложнениями являются местные реактивные изменения органов желудочно-кишечного тракта — панкреатит (повышение активности α -амилазы сыворотки крови и реактивные изменения выявляемые при ультразвуковом исследовании) и паренхиматозный безжелтушный гепатит (гепатомегалия и повышение активности трансаминаз сыворотки крови в 2–3,5 раза). К редким осложнениям, появляющимся в период разгара кампилобактериоза, относятся массивное кишечное кровотечение, острый аппендицит с перфорацией и развитием гнойного перитони-

та, острый холецистит, мезаденит. Внекишечные осложнения раннего периода включают вторичную бактериемию и гемолитико-уремический синдром.

Поздние осложнения кампилобактериоза развиваются в период реконвалесценции на 2–8-й неделе от начала заболевания. В патогенезе ведущую роль играют аутоиммунные механизмы поражения различных органов. Полинейропатии (синдром Гийена-Барре и синдром Миллера-Фишера) являются наиболее тяжелым поздним осложнением кампилобактериоза и занимают важное место в структуре заболеваний периферической нервной системы среди населения стран Европы и Северной Америки. Следующими по значимости иммунопатологическими осложнениями являются различные ревматические состояния, такие как асептические артриты, кардиты, нефриты, узловатая эритема, возможно развитие синдрома Рейтера [26, 27, 33].

Бактерионосительство (бактериовыделение) может быть как кратковременным (острым), так и длительным (хроническим) — в течение нескольких месяцев. Бактерионосители выявляются при обследовании работников пищевых предприятий и контактных лиц в очагах инфекции.

ДИАГНОЗ

Диагностика кампилобактериоза основывается на клинико-эпидемиологических данных. Выявление у больных сочетания поражения желудочно-кишечного тракта и токсико-аллергической симптоматики имеет ключевое значение в диагностике различных форм заболевания, важную роль играют и данные эпиданамнеза.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика кампилобактериоза проводится с использованием микробиологических методов, экспресс-методов и ретроспективной серологической диагностики. Основным материалом для исследования служат фекалии, однако при развитии внекишечных осложнений инфекции материалами для исследования могут быть кровь, ликвор, гной абсцессов, синовиальная жидкость, желчь или околоплодные воды. Выделение чистой культуры возбудителя является основным методом лабораторной диагностики, исследование желателенно проводить в ранние сроки заболевания до начала антибактериальной терапии. Высокая чувствительность кампилобактеров к продуктам метаболизма сопутствующей кишечной флоры и обычным атмосферным условиям диктуют необходимость незамедлительной доставки мате-

риала в лабораторию или следует использовать транспортные среды, позволяющие поддерживать жизнеспособность кампилобактеров даже при их низкой концентрации. В качестве транспортной среды могут быть использованы триглицоловый бульон, мясопептонный бульон, среда Cary-Blair, среда Amies, среды с добавкой крови и селективной смеси.

Успешное культивирование кампилобактеров требует особых условий, отличных от методов выделения других кишечных возбудителей, а именно: наличие герметичной емкости для создания условий культивирования (анаэро- или микроанаэротат); газовая смесь определенного состава (атмосфера «сгоревшей свечи»: 5 % кислорода, 10 % углекислого газа и 85 % азота); питательные среды с высоким индексом аминного азота, содержащие или не содержащие селективные добавки. Используются среды Muller Hinton agar, Columbia agar base, эритрит-агар, триптозный агар, среда без крови CCDA с цефоперазоном, сердечно-мозговой агар с добавлением 5–10 % крови. К готовым коммерческим средам относят среды Camru I. C., Camru VAR и другие, в России предложена среда ЖЭКА (железо-эритрит кровяной агар). Кроме этого, используют способ фильтрации с посевом на питательные среды без антибиотиков, основанный на высокой подвижности и опережающей способности кампилобактеров проходить через поры фильтров из ацетата или нитрата целлюлозы диаметром 0,4–0,8 мкм. Метод фильтрации позволяет избежать использования селективных добавок (цефалотин), ингибирующих рост многих редких видов кампилобактеров (*C. upsaliensis*, *C. hyointestinalis*, *C. fetus* и некоторые подвиды *C. jejuni*) [5, 15, 16].

Наиболее распространенными на сегодня способами выявления возбудителя непосредственно в кале больного являются иммуноферментный анализ (ИФА) и молекулярно-биологический метод (а именно полимеразная цепная реакция — ПЦР), имеющие эффективность 96–99 %, в настоящее время предлагается адаптация метода ПЦР-ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), несколько упрощающего традиционную методику проведения ПЦР для практического его использования. Методика ПЦР основана на детекции специфического участка ДНК кампилобактеров при помощи многократной амплификации выбранного олигонуклеотида из 15–25 азотистых оснований с известной последовательностью, наиболее часто используются праймеры для обнаружения участков генов 16S или 23S субъединиц рибосом одного вида или группы видов кампилобактеров [15, 16].

Ретроспективная серологическая диагностика имеет значение для эпидемиологических исследований и определения связи различных поздних осложнений с перенесенной инфекцией. Необходимо исследование парных сывороток в динамике заболевания. Классические методы выявления антител (реакция агглютинации, реакция связывания комплемента, реакция непрямой гемагглютинации) имеют либо недостаточную чувствительность, либо низкую специфичность, либо требуют наличия аутоштамма возбудителя, поэтому сравнительно редко применяются для диагностики кампилобактериоза. Иммуноферментный анализ и реакция иммунофлюоресценции являются более перспективными, в зависимости от вида используемых антигенов их эффективность составляет 70–95 %.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Гастроинтестинальные формы кампилобактериоза необходимо дифференцировать от острых кишечных инфекций, обусловленных другими возбудителями (сальмонеллами, шигеллами, патогенными эшерихиями, ротавирусами, аденовирусами, калицивирусами и т. д.), бактериальными пищевыми отравлениями (стафилококковым токсином). Генерализованную форму дифференцируют от сепсиса различной этиологии. При сильных болях в животе (обусловленных мезаденитом и очаговым воспалением кишечника) исключают острый аппендицит, псевдотуберкулез и иерсиниоз, инвагинацию кишечника и др. При выраженном поражении кишечника бывает необходимо исключить болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (методом биопсии). Хроническую форму кампилобактериоза иногда приходится отличать от некоторых схожих по течению хронических инфекционных заболеваний (бруцеллез, токсоплазмоз и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая особенности клиники кампилобактериоза в различных регионах земного шара с преобладанием водянистой диареи в развивающихся странах и инвазивный тип диареи, нередко с гемоколитом в развитых странах, необходимо акцентировать внимание либо на адекватной регидратации, либо на эффективной антибиотикотерапии.

В настоящее время основой лечебных мероприятий при острых кишечных инфекциях является патогенетическая терапия, включающая диетотерапию, оральную регидратацию и инфузионную терапию, дезинтоксикационную терапию, используются сорбенты (смекта, неосмектин, эн-

теросгель, фильтрум СТИ), пробиотики (энтерол, бифиформ, линекс, аципол, ацилакт, пробифор, бифидумбактерин-форте, флорин) и пребиотики (хилак-форте), ферменты (панкреатин, мезим-форте, креон, панцитрат).

Препараты выбора для стартовой этиотропной терапии среднетяжелых форм кампилобактериоза — макролиды. Наибольшую эффективность для санации имеют макролиды 2-го и 3-го поколения курсом не менее 5–7 дней (эритромицин, макропен, азитромицин, кларитромицин). Кроме этого могут быть использованы тетрациклины, аминогликозиды, хлорамфеникол, нитрофураны (энтерофурил) и нефторированные хинолоны (налидиксовая кислота), тетрациклины (у лиц старше 8 лет). По жизненным показаниям возможно назначение фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин и др.). Резервными препаратами для лечения генерализованных форм кампилобактериоза, резистентных к проводимой терапии, являются карбапенемы (тиенам, меронем) и комбинированные с ингибиторами β -лактамаз пенициллины (амоксиклав, уназин, тазоцин). Продолжительность этиотропной терапии зависит от формы заболевания. При локализованных формах она составляет 5–7 дней, при генерализованной — не менее 14 дней.

По показаниям проводится оперативное лечение.

ПРОГНОЗ

При кампилобактериозе в большинстве случаев прогноз благоприятный, за исключением септической и септикопиемической форм.

ПРОФИЛАКТИКА

Ликвидация инфекции среди животных, постоянный санитарный надзор за питанием и водоснабжением, контроль за технологическим режимом обработки и хранения пищевых продуктов. Комплекс мероприятий, проводимых для профилактики инфекций с фекально-оральным механизмом передачи.

Специфическая профилактика не разработана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вортынцева Н. В., Мазанкова Л. Н.* Острые кишечные инфекции у детей. — М.: Медицина, 2001. — 480 с.
2. *Горелов А. В.* Кампилобактериоз у детей // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 80–82.
3. *Горелов А. В.* Кампилобактериоз у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и лечение: автореф. дисс... докт. мед. наук. — М., 1995. — 24 с.
4. *Горелов А. В.* Современные подходы к стартовой терапии острых кишечных инфекций у детей // *Вопр.*

- современной педиатрии. — 2003. — Том 2. — №3. — С. 17–20.
5. Иванов В. П., Бойцов А. Г., Порин А. А. Кампилобактеры и кампилобактериозы. — СПб : СПбГМА им. И. И. Мечникова, 1995. — 144 с.
 6. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы / А. Т. Подколзин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2. — №4. — С. 85–91.
 7. Инфекционные болезни у детей // Руководство для врачей / под редакцией Ивановой В. В. — М.: МИА, 2009. — 831 с.
 8. Учайкин В. Ф., Мазанкова Л. Н. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): пос. для врачей. — М., 2003. — 34 с.
 9. Allos B. M. Campylobacter jejuni infections: update on emerging issues and trends // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 1201–1206.
 10. Anrestrup F., Engberg J. Antimicrobial resistance of thermophilic Campylobacter // Vet. Res. — 2001. — Vol. 32. — P. 311–321.
 11. Antimicrobial resistance and plasmid profiles of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli from human and animal sources / M. H. Aquino [et al.] // Lett Appl Microbiol. — 2002. — Vol. 34(2). — P. 149–153.
 12. Butzler J. P. Campylobacteriosis in Humans — A Historical Overview // The increasing incidence of human campylobacteriosis. Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts Copenhagen, Denmark, 21–25 November 2000. — P. 4–8.
 13. Campylobacter jejuni pancolitis mimicking idiopathic ulcerative colitis / D. Siegal [et al.] // Heart Lung. — 2005. — Vol. 34(4). — P. 288–290.
 14. Chiller T. M., Stevenson J. E., Barrett T. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS), 1996–2002: emerging multidrug and clinically important resistance in enteric bacteria // NARMS Scientific Meeting. — 2004, Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
 15. Detection of campylobacter species: a comparison of culture and polymerase chain reaction based methods / S. P. Kulkarni [et al.] // J. Clin. Pathol. — 2002. — Vol. 55. — P. 749–753.
 16. Detection of preceding Campylobacter jejuni infection by polymerase chain reaction in patients with Guillain-Barre syndrome / S. Sinha [et al.] // Trans R Soc Trop Med Hyg. — 2004. — Vol. 98(6). — P. — 342–346.
 17. Emerging Infections Program FoodNet Working Group, Epidemiology of sporadic Campylobacter infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996–1999 / M. C. Samuel [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38 (Suppl 3). — P. 165–174.
 18. Enteric campylobacter: Purging its secrets? / E. Crushell [et al.] // Pediatr Res. — 2004. — Vol. 55. — P. 3–12.
 19. Estimating the Burden of Acute Gastroenteritis, Foodborne Disease and Pathogens Commonly Transmitted by Food: An International Review / J. A. Flint [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2005. — Vol. 41. — P. 698–704.
 20. Etiology of diarrhea in pediatric outpatient settings / D. M. Denno [et al.] // Pediatr Infect Dis J. — 2005 — Vol. 24(2). — P. 142–148.
 21. Human Campylobacteriosis in developing countries / O. C. Akitoye [et al.] // Emerg Infect Dis. — 2002. — Vol. 8(3).
 22. Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni / M. Lecuit [et al.] // N Engl J Med. — 2004. — Vol. 350(3). — P. 239–248.
 23. Macrolide resistance in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype / A. Gibreel [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49(7). — P. 2753–2759.
 24. Padungton P., Kaneene J. B. Campylobacter spp. in human, chickens, pigs and their antimicrobial resistance // J. Vet. Med. Sci. — 2003. — Vol. 65(2). — P. 161–170.
 25. Pasternack M. S. Impact and management of Campylobacter in human medicine — US perspective. // Int J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 6. — P. 37–43.
 26. Pickett C. L. Campylobacter toxins and their role in pathogenesis // Campylobacter. American Society for Microbiology; Ed. by I. Nachamkin, M. J. Blaser. — Washington, D. C., 2000. — P. 179–190.
 27. Tam C. C., Rodrigues L. C., O'Brien S. J. Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter jejuni infection in England, 2000–2001 // Clin Infect Dis. — 2003. — Vol. 37(2). — P. 307–310.
 28. Tenkate T. D., Stafford R. J. Risk factors for campylobacter infection in infants and young children: a matched case-control study // Epidemiol. Infect. — 2001. — Vol. 127. — P. 399–404.
 29. The pathogenesis of Campylobacter jejuni-mediated enteritis / M. E. Konkel [et al.] // Curr Issues Intest Microbiol. — 2001. — Vol. 2(2). — P. 55–71.
 30. Wassenaar T. M. Toxin production by Campylobacter // Clin. Microbiol. Rev. — 1997. — Vol. 10. — P. 466–476.
 31. Wilson I. G. Airborne Campylobacter infection in a poultry worker: case report and review of the literature // Commun Dis Public Health. — 2004. — Vol. 7(4). — P. 349–353.
 32. Yates J. Traveler's Diarrhea // Am Fam Physician. — 2005. — Vol. 71. — P. 2095–2100.
 33. Yuki N. Pathogenesis of Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes subsequent to Campylobacter jejuni enteritis // Jpn J Infect Dis. — 1999. — Vol. 52(3) — P. 99–105.

CAMPYLOBACTERIOSIS

Behтерева М. К., Nirkova O. I., Sizemov A. N.

◆ **Resume.** Article is devoted to an actual problem of pediatrics – to diagnostics, clinical features and therapy tactics campylobacteriosis at children.

◆ **Key words:** children; intestinal infection; *Campylobacter* spp.; diagnosis; therapy.

◆ Информация об авторах

Бехтерева Мария Константиновна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП ГБОУ ВПО СПб ГПМА Минздравсоцразвития России.

197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, отдел кишечных инфекций.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП.

E-mail: mkbechtereва@rambler.ru.

Ниркова Ольга Ивановна – к. м. н. Научный сотрудник отдела кишечных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России, ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП ГБОУ ВПО СПб ГПМА Минздравсоцразвития России.

ФГБУ НИИДИ ФМБА России отдел кишечных инфекций.

197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, отдел кишечных инфекций. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП. E-mail: nirkova_oi@mail.ru.

Сиземов Алексей Николаевич – к. м. н., ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП ГБОУ ВПО СПб ГПМА Минздравсоцразвития России.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП.

E-mail: asizemov42@mail.ru.

Behтерева Мария Константиновна – Ph.D., senior research associate of department of enteric infections of Research institute of children's infections Federal medico-biological agency of Russia, docent of the department of infection diseases in children postgraduate education SPbGPMA of Health Ministry of Russia.

197022, St. Petersburg, Professora Popova str., 9.

194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.

E-mail: mkbechtereва@rambler.ru.

Nirkova Olga Ivanovna – Ph.D., senior research associate of department of enteric infections of Research institute of children's infections Federal medico-biological agency of Russia, assistant of the department of infection diseases in children postgraduate education.

SPbGPMA of Health Ministry of Russia.

197022, St. Petersburg, Professora Popova str., 9. 194100,

St. Petersburg, Litovskaya str., 2.

E-mail: nirkova_oi@mail.ru.

Sizemov Alexey Nikolaevich – MD, PhD, Assistant Professor at the department of infection diseases in children postgraduate education SPbGPMA of Health Ministry of Russia.

194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.

E-mail: asizemov42@mail.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописей». 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). Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, следует поместить в отдельный конверт из плотной бумаги. 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.

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, подберите 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.