

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*А. С. Мельников, Е. А. Рукояткина, Р. А. Фунден,
И. Б. Латышева*

Женщина и ВИЧ-инфекция, современное состояние
проблемы5

◆ EDITORIAL

*A. S. Mel'nikov, E. A. Rukoyatkina, R. A. Funden,
I. B. Latysheva*

Women and HIV infection, current status
of the problem5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В. А. Колмык, Р. А. Насыров, Г. Ф. Кутушева

Преимущества иммуногистохимического метода
в диагностике хронического эндометрита..... 11

Б. В. Аракелян, Н. А. Кохреидзе

Диагностические и прогностические
возможности исследования уровня прокальцитонина
крови у пациенток с гнойно-воспалительными
заболеваниями матки и ее придатков 16

Е. М. В. Коои

Современные подходы к защите мозга больных
новорожденных детей.....22

Э. Г. Ануфриенко, Н. А. Кохреидзе

Клинические особенности эктопической
беременности у подростков29

*А. Е. Николаева, С. И. Капустин, Л. П. Папаян,
Ф. Р. Кутуева*

Особенности аллельного полиморфизма генов,
ассоциированных с повышенным тромбообразованием,
у беременных с синдромом потери плода33

А. Ф. Романчишен, Д. Томпсон

Сравнительные результаты лечения детей и подростков,
страдавших раком щитовидной железы, в Центре
эндокринной хирургии Санкт-Петербурга
и в Клинике Мейо.....38

*Л. Ю. Жукова, А. В. Харчев, О. Л. Колобова,
Н. Е. Соколова, А. Н. Тарасенко*

Транзиторная эритробластопения детского возраста:
обзор 39 случаев.....44

◆ ORIGINAL ARTICLES

V. A. Kolmyk, R. A. Nasyrov, G. F. Kutusheva

Advantages of immunohistochemistry in the diagnosis of
chronic endometritis..... 11

B. V. Arakelian, N. A. Kokhraidze

Diagnostic and prognostic value of procalcitonin
blood level studies in patients with purulent-
inflammatory diseases of the uterus and
its appendages 16

Elisabeth M. W. Kooi

Current insights in brain protection for the sick newborn
infant22

E. G. Anufrienko, N. A. Kokhraidze

Clinical characteristics of ectopic pregnancy
in adolescents29

*A. E. Nikolaeva, S. I. Kapustin, L. P. Papayan,
F. R. Kutueva*

Specifics of allelic polymorphism of genes associated with
increased thrombogenesis in pregnant women with fetal
loss syndrome.....33

A. F. Romanchishen, G. B. Thompson

Comparative results of treatment of children
and adolescents with thyroid cancer
at St. Petersburg Endocrine Surgery Centre
and Mayo Clinic.....38

*L. Yu. Zhukova, A. V. Kharchev, O. L. Kolobova,
N. E. Sokolova, A. N. Tarasenko*

Transient erythroblastopenia of childhood: a review of
39 cases44

<i>И. Н. Гоготадзе, П. Н. Кротин, Т. Ю. Кожуховская, Е. М. Богатырёва</i>	<i>I. N. Gogotadze, P. N. Krotin, T. Yu. Kozhukhovskaya, E. M. Bogatyreva</i>
Ведение пациенток с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода в амбулаторных условиях (опыт ГКДЦ «Ювента»).....54	Management of patients with abnormal uterine bleeding puberty in the outpatient setting (experience MCDC “Yuventa”)54
<i>Е. М. Богатырёва, Г. Ф. Кутушева, И. Н. Гоготадзе, А. Д. Зернюк</i>	<i>E. M. Bogatyreva, G. F. Kutusheva I. N. Gogotadze, A. D. Zernyuk</i>
Гиперандрогения. Случаи сочетания различных вариантов гиперандрогенных состояний у девочек-подростков с периферической формой гиперандрогении62	Hyperandrogenism. Cases of Combination of Different Variants of Hyperandrogenism in Adolescent Girls with the Peripheral Form of Hyperandrogenism.....62
<i>Ю. А. Гуркин, С. С. Феоктистова, В. А. Шапкайтц</i>	<i>Yu. A. Gurkin, S. S. Feoktistova, V. A. Shapkayts</i>
Проблемы оказания гинекологической помощи девочкам из семей мигрантов68	The problem of providing gynecological care for girls from dare migrants.....68
<i>Е. А. Ялфимова, Г. Ф. Кутушева</i>	<i>E. A. Yalfimova, G. F. Kutusheva</i>
Медико-социальные факторы, оказывающие влияние на нарушение менструальной функции у девушек-подростков с избыточной массой тела71	Medico-social factors influencing the menstrual function in adolescents with overweight.....71
<i>А. В. Миронова, В. Г. Баласанян, К. Л. Журавлева</i>	<i>A. V. Mironova, V. G. Balasanyan, K. L. Zhuravleva</i>
Роль врача-педиатра в половом воспитании девушек-подростков76	The role of the pediatrician in the sexual education of adolescent girls.....76
◆ ОБЗОРЫ	◆ REVIEW
<i>С. А. Леонтьева, Е. А. Ульрих, Н. А. Кохреидзе</i>	<i>S. A. Leontyeva, E. A. Ulrikh, N. A. Kokhroidze</i>
Тактика хирургического вмешательства при опухолях придатков матки у девочек81	Surgical tactic in treatment of ovarian masses in adolescents81
<i>В. Н. Александров, Г. Г. Хубулава, В. В. Леванович</i>	<i>V. N. Aleksandrov, G. G. Khubulava, V. V. Levanovich</i>
Тканеинженерные сосудистые трансплантаты87	Tissue-engineered vascular grafts87
<i>А. Л. Спириин, А. П. Трашков, Н. В. Цыган, А. Г. Васильев, М. Р. Артеменко, В. А. Печатникова</i>	<i>A. L. Spirin, A. P. Trashkov, N. V. Tsygan, A. G. Vasiliev, M. R. Artemenko, V. A. Pechatnikova</i>
Супратенториальные внутримозговые кровоизлияния: патофизиологические аспекты и тактика лечения.....96	Supratentorial Cerebral hemorrhage: Pathophysiologic Criteria and Tactics of Treatment.....96
<i>Р. В. Билютин-Асланян, А. Г. Васильев, П. В. Родичкин, А. П. Трашков, Н. В. Хайцев</i>	<i>R. V. Bilyutin-Aslanyan, A. G. Vasiliev, P. V. Rodichkin, A. P. Trashkov, N. V. Khaytsev</i>
Комбинированные атеросклеротические повреждения сосудов головного мозга и сердца: факторы риска.....105	Combined Atherosclerotic Lesions of Cerebral and Coronary Blood Vessels: Risk Factors.....105

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ*Н. А. Кохреидзе, С. А. Леонтьева*

Клиническая неоднозначность определения
онкомаркеров в дифференциальной диагностике
новообразований придатков матки воспалительной
этиологии у девочек..... 115

◆ CLINICAL CASE*N. A. Kokhreidze, S. A. Leont'yeva*

Clinical ambiguousness of measurement of
tumor markers in the differential diagnosis of
the uterus appendages tumors and inflam-matory
pelvic mass in girls..... 115

◆ ЮБИЛЕИ*Г. Ф. Кутушева*

К 75-летию Юрия Александровича
Гуркина 120

◆ ANNIVERSARY*G.F. Kutusheva*

For the 75th anniversary of Yuri Aleksandrovich
Gurkin 120

◆ ЛЕКЦИЯ*Л. И. Калюжная, Д. А. Земляной*

Нарушения теплообмена и лихорадка 124

◆ LECTURE*L. I. Kalyuzhnaya, D. A. Zemlyanoy*

Temperature imbalance and fever 124

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 134

◆ INFORMATION

Rules for authors 134

Рецензируемый
научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

Key title: *Pediatr (Sankt-Peterburg)*

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

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-53483 от 29 марта 2013 г.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

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

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

<http://elibrary.ru>

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

Издатель, учредитель:

ООО «Издательство Н-Л»

Родин В. Г. (генеральный директор)

Багрова Т. И. (выпускающий редактор)

Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел./факс: (812) 784-97-51; e-mail: nl@n-l.ru

Статьи принимаются через онлайн форму:

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

Адрес технического редактора:

scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,

Russia. Tel/Fax: +7 (812) 416-52-39.

E-mail: scrcenter@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17,5.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе,

25. Заказ 189. Подписано в печать 25.05.2015.

На обложке — фрагмент скульптуры

«Доктор и больной», автор — академик

И. Я. Гинцбург (1859—1939), добрый друг

Юлии Ароновны Менделеевой (ректора

ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 гг. и ее семьи).

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

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

д. м. н., профессор А. А. Баранов

чл.-корр. РАН,

д. м. н., профессор Л. С. Намазова-Баранова

д. м. н., профессор Л. В. Эрман

д. м. н., профессор В. Г. Часнык

д. м. н., профессор Г. А. Новик

д. м. н., профессор Е. М. Булатова

д. м. н., профессор А. В. Губин (г. Курган)

д. м. н., профессор Л. А. Желенина

д. м. н., профессор Н. Д. Савенкова

д. м. н., профессор Д. С. Коростовцев

д. м. н., профессор Е. А. Корниенко

д. м. н., профессор Е. Н. Имянитов

д. м. н., профессор В. Н. Тимченко

д. м. н., профессор В. И. Орел

д. м. н., профессор И. Б. Осипов

д. м. н., профессор И. А. Комиссаров

д. м. н., профессор В. Г. Баиров

Редакционный совет:

к. б. н., доцент Н. С. Абдукаева

д. пс. 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 (А. 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 Ф. Бистони (Италия)

профессор Н. Татевани (США)

Editorial Board:

Head Editor

Professor V. V. Levanovich, MD, PhD

Deputy Head Editor

Professor R. A. Nasyrov, MD, PhD

Deputy Head Editor

Professor Yu. S. Alexandrovich, MD, PhD

Leading Editor

Professor A. G. Vasiliev, MD, PhD

Technical Editor

M. A. Pakhomova

Member of Russian Academy of Sciences

Professor A. A. Baranov, MD, PhD

Member by correspondence of RAS Professor

L. S. Namazova-Baranova, MD, PhD

Professor L. V. Erman, MD, PhD

Professor V. G. Chasnyk, MD, PhD

Professor G. A. Novik, MD, PhD

Professor E. M. Bulatova, MD, PhD

Professor A. V. Gubin, MD, PhD (Kurgan)

Professor L. A. Zhelenina, MD, PhD

Professor N. D. Savenkova, MD, PhD

Professor D. S. Korostovtsev, MD, PhD

Professor E. A. Kornienko, MD, PhD

Professor E. N. Imyanitov, MD, PhD

Professor V. N. Timchenko, MD, PhD

Professor V. I. Oryol, MD, PhD

Professor I. B. Osipov, MD, PhD

Professor I. A. Komissarov, MD, PhD

Professor V. G. Bairov, MD, PhD

Editorial Council:

Assoc. professor N. S. Abdukaeva, PhD

Professor V. A. Averin, PhD

Professor V. V. Brzhesky, MD, PhD

Professor E. I. Val'kovich, MD, PhD

Professor S. N. Gaydukov, MD, PhD

Professor V. I. Gordeev, MD, PhD

Professor I. A. Gorlanov, MD, PhD

Assoc. professor S. V. Grechany, MD, PhD

Professor A. Grom, MD, PhD (USA)

Professor V. I. Guzeva, MD, PhD

Professor Yu. A. Gurkin, MD, PhD

Professor L. A. Danilova, MD, PhD

Professor P. Sauer, MD, PhD

(Netherland)

Professor N. R. Karelina, MD, PhD

Assoc. professor A. G. Klimov, MD, PhD

Professor A. M. Korolyuk, MD, PhD

Professor Yu. V. Lobzin, MD, PhD

Professor M. E. Lozovskaya, MD, PhD

Professor S. A. Lytaev, MD, PhD

Professor V. G. Mazur, MD, PhD

Professor G. L. Mikirtichan, MD, PhD

Professor I. B. Mikhailov, MD, PhD

Professor Yu. V. Natochin, MD, PhD

Professor S. Nekhai, MD, PhD (USA)

Professor A. B. Pal'chik, MD, PhD

Professor E. V. Sinel'nikova, MD, PhD

Professor G. A. Suslova, MD, PhD

Professor L. V. Tyrtova, MD, PhD

Professor E. A. Tsvetkov, MD, PhD

Professor V. K. Yuriev, MD, PhD

Professor F. Bistoni, MD, PhD (Italy)

Professor N. Tateviyan, MD, PhD (USA)



ЖЕНЩИНА И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© А. С. Мельников¹, Е. А. Рукояткина¹, Р. А. Фунден¹, И. Б. Латышева²

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

²ФКБУ Республиканская клиническая инфекционная больница Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Рост числа людей, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и увеличение доли женщин среди них, а также ежегодный рост числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин определяют чрезвычайную актуальность профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Тактика профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку определяется совокупностью эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей и подбирается для каждой конкретной женщины после консультирования с соответствующими специалистами. Показано, что наиболее важным фактором, влияющим на вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду и ребенку, является концентрация вируса в крови женщины (так называемая вирусная нагрузка – ВН) во время беременности и родов, поэтому важно достичь ее неопределяемого уровня как можно раньше во время беременности. В качестве мероприятий, проводимых в рамках этой профилактики, важны своевременная диагностика ВИЧ-инфекции и выявление факторов высокого риска заражения ВИЧ у беременных, химиопрофилактика (ХП), проводимая с помощью антиретровирусных препаратов (АРВП) женщине и ребенку, тактика ведения беременности и родов, а также ведение ребенка в первые полтора года жизни, включающее отказ от грудного вскармливания. Назначение АРВП ВИЧ-инфицированной женщине может быть необходимо не только для предотвращения заражения ребенка, но и с целью лечения самой женщины. При назначении АРВП необходимо минимизировать возможное неблагоприятное воздействие АРВП на плод, что особенно актуально в I триместре беременности. Поэтому сроки начала приема АРВП у беременной должны быть оптимальны с точки зрения эффективности лечения женщины, эффективности химиопрофилактики заражения ребенка и безопасности плода.

Ключевые слова: женщина; беременность; ВИЧ; профилактика; антиретровирусная терапия.

WOMEN AND HIV INFECTION, CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

© A. S. Mel'nikov¹, E. A. Rukoyatkina¹, R. A. Funden¹, I. B. Latsysheva²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²FBH RIKH DH of Russia, Saint Petersburg

Abstract. The increase in the number of people infected with the human immunodeficiency virus (HIV) and increasing the share of women among them, as well as annual growth in the number of births to HIV-infected women define extraordinary relevance for the prevention of HIV transmission from mother to child. Tactics to prevent HIV transmission from mother to child is determined by a set of epidemiological, clinical and laboratory parameters and selected for each individual woman after consultation with the appropriate professionals. It is shown that the most important factor affecting the likelihood of HIV transmission from mother to fetus and child, is the concentration of virus in the blood of women (the so-called viral load – VL) during pregnancy and childbirth, so it is important to achieve it undetectable levels as early as possible in pregnancy. As the activities carried out in the framework of this prevention, the importance of timely diagnosis of HIV infection and identifying high risk of HIV infection in pregnant women, chemoprophylaxis (CP) carried out with the help of antiretroviral drugs (ARVs), woman and child, the tactics of pregnancy and childbirth, and also keeping the child in the first half year of life, including avoidance of breastfeeding. Appointment ARV HIV-infected women may be necessary not only to prevent infection of the child, but also to treat the woman. In appointing ART necessary to minimize potential adverse effects of ARV drugs on the fetus, which is especially important in the I trimester of pregnancy. Therefore, the starting date of receiving ARVs in pregnant should be optimal from the point of view of the effectiveness of the treatment of women, the effectiveness of prophylaxis of infection of the child and the safety of the fetus.

Key words: the woman; pregnancy; HIV; prevention; antiretroviral therapy.

Рост числа людей, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и увеличение доли женщин среди них, а также ежегодный рост числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин определяют чрезвычайную актуальность профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку [3].

Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных в Санкт-Петербурге в 2013 г. составила 0,9% (рис. 1).

В каждом втором случае материнской смертности в 2013 г. умершие женщины были ВИЧ-инфицированными.

В 2013 г. в СПб. ВИЧ-инфекция диагностирована у 1356 женщин, что составило 37,2% от общего числа впервые выявленных пациентов с ВИЧ.

Частота перинатального инфицирования ВИЧ в Санкт-Петербурге в три раза ниже (2%), чем в РФ (7%).

По данным Центра СПИД за 2013 г. роды у ВИЧ-инфицированных проведены в:

- СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» — 487 (75,5%);
- СПб ГБУЗ «Родильный дом №16» — 131 (20,3%);
- 27 — в городских РД и больницах (4,2%).

Всего 645 родов.

В качестве мероприятий, проводимых в рамках этой профилактики, важны своевременная диагностика ВИЧ-инфекции и выявление факторов высокого риска заражения ВИЧ у беременных, химиопрофилактика (ХП), проводимая с помощью антиретровирусных препаратов (АРВП) женщине и ребенку, тактика ведения беременности и родов, а также ведение ребенка в первые полтора года жизни, включающее отказ от грудного вскармливания (табл. 1).

За период с апреля по октябрь 2014 г. в ФКУ РКИБ принято 160 ВИЧ-инфицированных пациенток. Из их числа 31 пациентка находилась на различных сроках беременности, что составляет 19,4%.

Тактика профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку определяется совокупностью эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей и подбирается для каждой конкретной женщины после консультирования с соответствующими специалистами. Показано, что наиболее важным фактором, влияющим на вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду и ребенку, является концентрация вируса в крови женщины (так называемая вирусная нагрузка — ВН) во время беременности и родов, поэтому важно достичь ее неопределяемого уровня как можно раньше во время беременности. Это можно сделать с помощью антиретровирусной терапии (АРВТ), проводимой в период беременности и являющейся, таким образом, важнейшим компонентом в комплексе мероприятий, проводимых для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку [3].

Назначение АРВП ВИЧ-инфицированной женщине может быть необходимо не только для предотвращения заражения ребенка, но и с целью лечения самой женщины. При назначении АРВТ необходимо минимизировать возможное неблагоприятное воздействие АРВП на плод, что особенно актуально в I триместре беременности. Поэтому сроки начала приема АРВП у беременной должны быть оптимальны с точки зрения эффективности лечения женщины, эффективности химиопрофилактики заражения ребенка и безопасности плода. Эти сроки определяются стадией ВИЧ-инфекции, количеством CD4-лимфоцитов и ВН. Мероприятия, проводимые

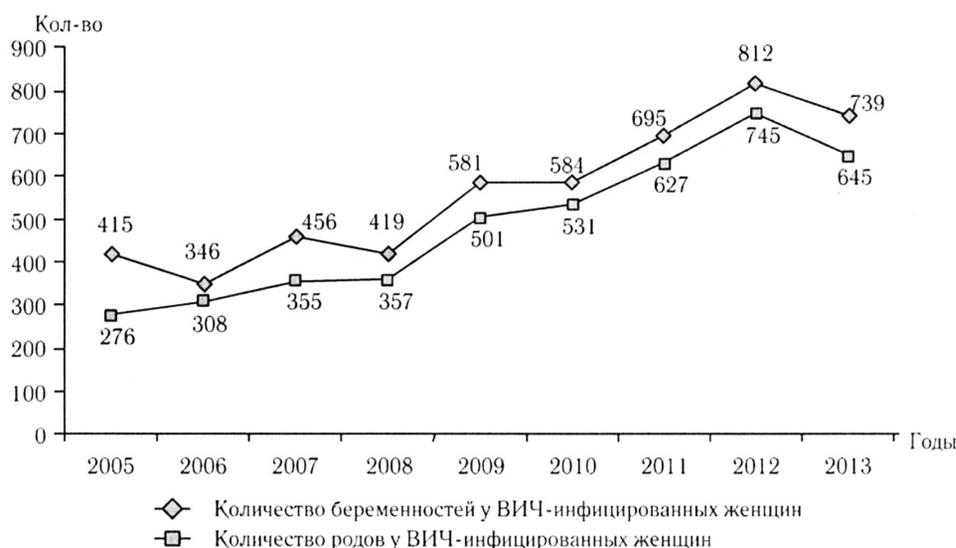


Рис. 1. Увеличение количества беременных и родов у ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге

Таблица 1

Формы проведения химиопрофилактики с 2005 года

Показатель, %	Период наблюдения, год								
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
ХП в период беременности	73,0	71,8	83,1	79,3	76,7	74,4	80,1	84,0	86,5
ХП в родах	98,0	96,0	98,0	94,4	95,8	88,7	90,3	91,8	92,1
ХП у новорожденных	99,0	99,7	99,8	98,6	99,6	99,1	99,5	99,4	99,3
Трехэтапная ХП	73,0	71,0	82,0	78,1	76,4	72,5	79,8	80,0	85,9

на трех этапах профилактики вертикального заражения ВИЧ (во время беременности, родов и в период новорожденности), связаны между собой. Например, если АРВТ в период беременности не проводилась или была недостаточно эффективной (не удалось добиться снижения ВН перед родами до уровня ниже 1000 копий/мл), роды рекомендуется проводить путем планового кесарева сечения (КС), а не естественным путем, а ребенку назначить не только зидовудин (ZDV), но и невирапин (NVP) [4].

Для своевременного выявления ВИЧ-инфекции и проведения мероприятий по предотвращению вертикальной передачи ВИЧ (включая назначение АРВТ) необходимо обследовать всех беременных и их половых партнеров в установленные сроки. Рекомендуется обследовать на антитела к ВИЧ: 1) всех женщин, у которых диагностирована беременность; 2) половых партнеров всех женщин, поставленных на учет по беременности. Частота обследования на антитела к ВИЧ беременных и их половых партнеров: 1) всех беременных — при постановке на учет по беременности, а также на сроке гестации 32–34 недели; 2) беременных, не обследованных ранее во время беременности или обследованных только до 32-й недели беременности — при обращении в медицинские учреждения, при поступлении на роды (экспресс-методом с дальнейшим подтверждением стандартным методом); 3) беременных, имеющих ВИЧ-инфицированных партнеров, а также беременных, употребляющих психоактивные вещества, обследовать на антитела к ВИЧ при постановке на учет, затем через каждые 3 месяца,

а также тестировать экспресс-методом (с дальнейшим подтверждением стандартным методом) при поступлении на роды, независимо от количества исследований во время беременности; 4) половых партнеров — однократно при постановке беременной на учет. При выявлении положительных результатов пациента направляют для дальнейшего обследования в Центр по борьбе со СПИДом (или другое учреждение, осуществляющее наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией согласно региональным порядкам), повторные плановые обследования с целью выявления ВИЧ-инфекции в таком случае не проводятся. При получении сомнительных, а при высоком эпидемиологическом риске инфицирования — и отрицательных результатов ИФА, рекомендуется использовать методы определения нуклеиновых кислот ВИЧ (ДНК или РНК ВИЧ). При получении положительного результата ПЦР, свидетельствующего о наличии ВИЧ-инфекции у беременной, рекомендуется назначить ей АРВТ, независимо от срока гестации, продолжить АРВТ в течение всей беременности и в родах; назначить химиопрофилактику ребенку. Тактика ведения беременности и родов определяется индивидуально в соответствии с клинической ситуацией¹.

По данным ФКУ РКИБ уровень ВН у беременных женщин до назначения АРВП при постановке на учет составляет (табл. 2).

¹ ПРИКАЗ МЗ РФ от 19 декабря 2003 г. N 606 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи вич-инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ».

Таблица 2

Уровень вирусной нагрузки у беременных женщин до назначения АРВП

Вирусная нагрузка (ВН), копий/мл	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Неопределяемая (%)	11	12	10
<1000 (%)	16	10	5
1000–10 000 (%)	25	24	31
10 000–100 000 (%)	37	41	37
>100 000 (%)	11	13	17

Таблица 3

Уровень вирусной нагрузки у беременных женщин через 20 недель АРВТ

Вирусная нагрузка (ВН), копий/мл	Контрольная ВН на фоне АРВП
Неопределяемая	54
<1000 (%)	40
1000–10 000 (%)	3
10 000–100 000 (%)	3
>100 000 (%)	0

В то время как уровень ВН при контрольном исследовании через 20 недель АРВТ составляет (табл. 3).

Скорость снижения вирусной нагрузки при эффективной АРВТ должна соответствовать таким данным:

- через 4 нед. — снижение на 1–1,5 lg;
- через 24 нед. — менее 200 копий/мл.

Скорость редукции ВН зависит от многих исходных данных: как лабораторных показателей, так и клинических параметров. Чаще всего снижение вирусной нагрузки ниже порога определения у нативных пациентов (с впервые назначенной АРВТ) происходит в течение первых 12–24 недель терапии. Предикторами хорошего вирусологического ответа являются:

- высокая эффективность назначенных препаратов;
- приверженность терапии;
- низкий исходный уровень виремии;
- уровень CD4 выше 200 кл/мл.

Ниже показана закономерность достижения ВН ниже 50 коп/мл на фоне АРВТ в зависимости от уровня стартовой ВН (рис. 2).

По данным родильного дома № 16 г. Санкт-Петербурга, с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, за период с 2011 по 2013 год, продолжается работа, представленная в таблице 4.

Вопросы родоразрешения при ВИЧ-инфекции изложены в Российских рекомендациях по родоразрешению у ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от проводимой терапии и уровня вирусной нагрузки².

В таблице 5 приведены показатели работы родильного отделения СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница № 30 им. С.П. Боткина» (КИБ) и СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16» (РД).

Во время родов через естественные родовые пути по возможности исключить родовозбуждение, родостимуляцию, применение утеротонических средств, инвазивные вмешательства, повышающие риск передачи ВИЧ (амниотомия, прямая кардиоотография, наложение полостных и выходных акушерских щипцов, перинеотомия и др.). Продолжительность безводного периода более 4 часов и длительность родового акта более 12 часов крайне нежелательна, так как риск инфицирования ребенка значительно увеличивается³.

² Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Национальные клинические рекомендации, 2014 г.

³ ВИЧ-инфекция в СПИД: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. В.В. Локровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 528.

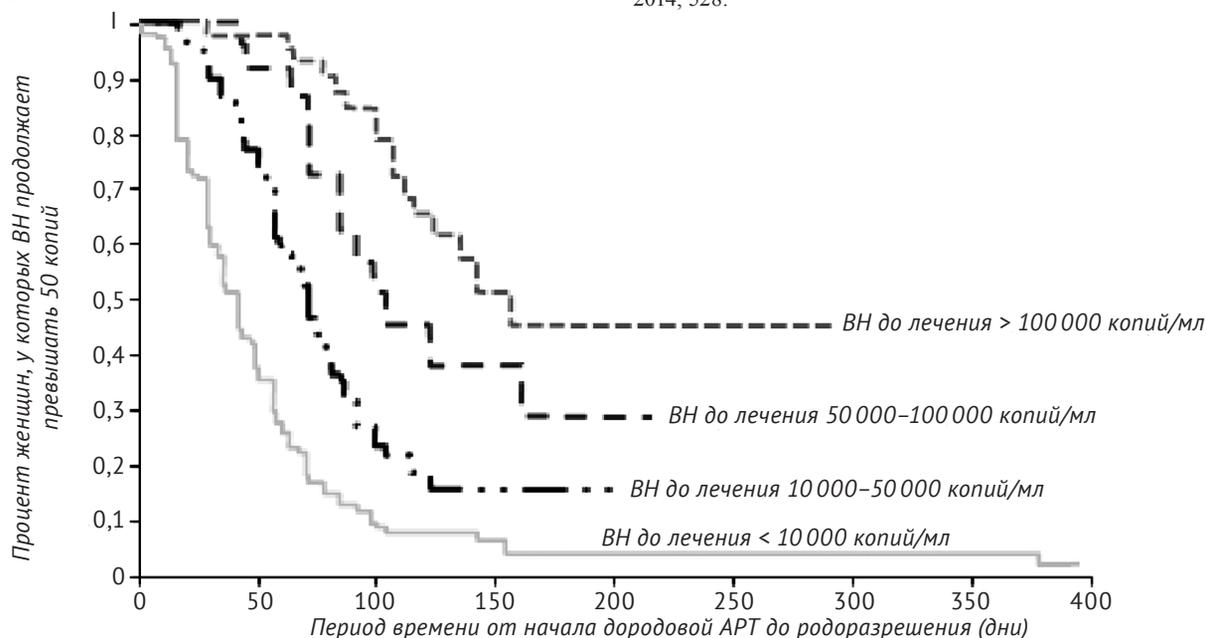


Рис. 2. Изменение уровня вирусной нагрузки в зависимости от сроков ее назначения

Таблица 4

Показатели работы РД № 16 г. Санкт-Петербурга, с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, за период с 2011 по 2013 год

Показатель	Детализация	2011	2012	2013
Количество ВИЧ-инфицированных женщин	Выявлено по результатам быстрого теста	57	65	47
	Состоит на учете в Центре СПИДа	64	78	84
Не проведена химиопрофилактика	Потуги	19	24	25
	Роды на дому	4	4	8
	Поздняя диагностика	5	3	0
	Экстренное кесарево сечение	4	3	2
	Отказ матери	1	2	6
Проведена химиопрофилактика	Проведена химиопрофилактика в родах	91	115	116
	Проведена химиопрофилактика во время беременности	60	67	86
	Не проведена химиопрофилактика во время беременности	57	76	71
Ошибки тестов	Тест положительный, Ф-50 отрицательный	6	5	2
	Тест отрицательный, Ф-50 положительный	1	3	3
Количество отказов от детей среди ВИЧ-инфицированных матерей		14	11	13
Наркомания		50	62	69
Преждевременные роды		37	39	39
Кесарево сечение		10	20	31
Всего родов у ВИЧ		115	146	157
Детей у ВИЧ		119	149	157

Таблица 5

Показатели работы акушерских отделений СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница № 30 им. С.П. Боткина» (КИБ) и СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16»

Показатель	2011		2012		2013	
	КИБ	РД	КИБ	РД	КИБ	РД
Количество родов	460	5257	536	5538	487	6748
Необследованных (абс./доля от всех родов)	-	1042 (19,9%)	-	1015 (18,3%)	-	1355 (20,1%)
ВИЧ+ (абс./доля от всех родов)	460/100%	115 (2,2%)	536/100%	146 (2,6%)	487/100%	131 (1,9%)
Кесарево сечение абс. (%) / у ВИЧ+	143 (31,1%)	630 (11,9%)/8,7%	180 (33,6%)	749 (13,5%)/13,7%	163 (33,5%)	993 (14,7%)/19,7%
Преждевременные роды абс. (%)	80 (17,4%)	587 (11,2%)	150 (27,9%)	643 (11,6%)	119 (22,4%)	705 (10,4%)

По акушерским показаниям родоразрешение ВИЧ-инфицированной беременной женщины путем планового или экстренного КС может проводиться

на общих основаниях. Плановое КС с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку проводится по достижении 38 недель беременности при

отсутствии признаков родовой деятельности. Показания для КС:

1. ВН перед родами ≥ 1000 копий/мл;
2. ВН перед родами неизвестна;
3. рекомендуется проведение планового КС в тех случаях, когда АРВТ не проводилась во время беременности и/или невозможно применить АРВП в родах.

В активной фазе родов или безводном промежутке 4 часа и более проводить кесарево сечение с целью перинатальной профилактики нецелесообразно [4].

Риск вертикальной трансмиссии без профилактических мероприятий колеблется от 10 до 40%, причем из них 15–30% приходится на трансплacentарный путь передачи вируса (т.е. внутриутробное заражение), 50–75% случаев заражения имеют место во время родов и 10–20% — при грудном вскармливании [1]. Риск перинатальной передачи ВИЧ в РФ за 2013 год — 3,4% [5].

Таким образом, профилактика передачи ВИЧ инфекции от матери ребенку является важным аспектом работы различных медицинских структур, на всех этапах оказания медицинской помощи женщинам, планирующим беременность, беременным и родильницам⁴.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность. М.: МЕДпресс-информ. 2009.
2. Покровский В.В., Юрии О.Г., Кравченко А.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией: национальное научное обще-

⁴ Афонина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Юрии О.Г., Козырина Н.В., Покровский В.В., Коннов Д.С. Клинические рекомендации по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. М.: ЮНИСЕФ, 2009. 52.

◆ Информация об авторах

Мельников Аркадий Сергеевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: asmelnikov@mail.ru.

Рукояткина Елена Алексеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: e.a.ryk@mail.ru.

Фунден Роман Азизович — канд. мед. наук, доцент кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Латышева Инга Борисовна — канд. мед. наук, зам. глав. врача. ФКБУ Республиканская клиническая инфекционная больница Минздрава России. 196645, Санкт-Петербург, п. Усть-Ижора, Шлиссельбургское ш., д. 3. E-mail: inga-latysheva@rambler.ru.

ство инфекционистов. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. Вopr.: 6 приложение. 2012; 48.

3. Самарина А.В., Беляков Н.А. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ. СПб.: Медицина. 2012.
4. Mofenson L.M. Protecting the next generation — eliminating perinatal HIV-1 infection. N. Engl. J. Med. 2010; 362 (24): 2316–2318.
5. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, June 2013. World Health Organization. 2013.

REFERENCES

1. Klimov V.A. Infektsionnye bolezni i beremennost' [Infectious diseases and pregnancy]. M.: MEDpress-inform. 2009.
2. Pokrovskiy V.V., Yurii O.G., Kravchenko A.V. Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bol'nykh VICH-infektsiy [Protocols clinical observation and treatment of patients with HIV-infection]: natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov. Epidemiol. infekts. bolezni. Aktual. Vopr.: 6 prilozhenie. 2012; 48
3. Samarina A.V., Belyakov N.A. Realizatsiya podkhodov po snizheniyu perinatal'noy peredachi VICH [Implementation approaches for the reduction of perinatal HIV transmission]. SPb.: Meditsina. 2012.
4. Mofenson L.M. Protecting the next generation — eliminating perinatal HIV-1 infection. N. Engl. J. Med. 2010; 362 (24): 2316–2318.
5. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, June 2013. World Health Organization. 2013.

Mel'nikov Arkadiy Sergeevich — MD, PhD, Assistant Professor. Department of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: asmelnikov@mail.ru.

Rukoyatkina Elena Alekseevna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: e.a.ryk@mail.ru.

Funden Roman Azizovich — MD, PhD, Associate Professor. Department of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.

Latysheva Inga Borisovna — MD. FBH RIKH DH of Russia. 3, Shlissel'burgskoe shosse, St. Petersburg, posyolok Ust'-Izhora, 196645, Russia. E-mail: inga-latysheva@rambler.ru.



ПРЕИМУЩЕСТВА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

© В. А. Колмык, Р. А. Насыров, Г. Ф. Кутушева

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

Резюме. В настоящее время в России отмечается высокая частота бесплодных браков и спонтанных аборт. Одной из основных причин нарушения фертильности женщин является патология эндометрия. Структурная и функциональная неполноценность эндометрия, вызванная патологическими воспалительными процессами, закономерно приводит к нарушению процесса имплантации и клинически проявляется бесплодием и пренатальными потерями. Поиски решений лечения патологии эндометрия исключительно актуальны для профилактики репродуктивного здоровья общества. Основными причинами патологии эндометрия являются неадекватная гормональная регуляция, острый и хронический воспалительные процессы (эндометрит). Для хронического эндометрита часто характерны длительное бессимптомное течение и сложность первичной диагностики. Диагностические подходы в верификации хронического эндометрита непрерывно видоизменялись на протяжении последних десятилетий. Сегодня диагноз базируется на комплексной оценке целого ряда клинических, морфологических, инструментальных данных. Особое внимание при верификации хронического эндометрита уделяется иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию эндометрия. Метод позволяет не только идентифицировать тип инфекционного агента, но и установить фазу процесса, что имеет существенную роль для определения тактики лечения. Особая роль отводится иммуногистохимическому методу при выявлении вирусной этиологии хронического эндометрита, так как этот метод позволяет достоверно выявить наличие антигенов к различным вирусным агентам.

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

ADVANTAGES OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS

© V. A. Kolmyk, R. A. Nasyrov, G. F. Kutusheva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Currently in Russia there is a high frequency of infertile marriages and spontaneous abortions. One of the main causes of fertility for women is endometrial pathology. Structural and functional deficiency of the endometrium caused by pathological inflammatory processes, naturally leads to disruption of implantation and clinically infertility and prenatal losses. Search for solutions to the treatment of endometrial pathology extremely relevant for the prevention of reproductive health of society. The main causes of endometrial pathology is inadequate hormonal regulation, acute and chronic inflammation (endometritis). For chronic endometritis is often characterized by a long asymptomatic and complexity of initial diagnosis. A special place in the course of chronic endometritis belongs herpes infection. Its prevalence among young population is high enough. Herpes infections can affect almost all organs and systems of the host. Diagnostic approaches to verification of chronic endometritis constantly adapting over the past decades. Today, the diagnosis is based on a comprehensive assessment of a number of clinical, morphological, instrumental data. Particular attention is paid to the verification of chronic endometritis immunohistochemical study of the endometrium. This method allows not only to identify the type of infectious agent, but also to establish a process phase that has a significant role in determining treatment strategy. Special role in identifying immunohistochemical viral etiology of chronic endometritis, because this method can reliably detect the presence of antigens to different viral agents.

Key words: chronic endometritis; immunohistochemical research; virus of simple herpes; cytomegalovirus; virus Epstein–Barr.

В настоящее время в России отмечается высокая частота бесплодных браков — до 15% и спонтанных абортов — до 10–15% [4], что привело к формированию приоритетного направления социальной и экономической политики страны в осуществлении контроля и профилактики репродуктивного здоровья нации.

Одной из основных причин нарушения фертильности женщин является патология эндометрия. Эндометрий представляет собой эволюционно возникшую уникальную ткань, подвергающуюся циклической модификации под воздействием половых стероидных гормонов яичников. Тканевое ремоделирование, направленное на подготовку к имплантации, включает последовательные процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [8]. Структурная и функциональная неполноценность эндометрия, вызванная патологическими воспалительными процессами, закономерно приводит к нарушению процесса имплантации и клинически проявляется бесплодием и пренатальными потерями. Поиски решений лечения патологии эндометрия исключительно актуальны для профилактики репродуктивного здоровья общества [7].

Основными причинами патологии эндометрия являются неадекватная гормональная регуляция, острый и хронический воспалительные процессы (эндометрит). Для хронического эндометрита часто характерны длительное бессимптомное течение и сложность первичной диагностики.

Хронический эндометрит (ХЭ) — клинко-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепторный аппарат слизистой оболочки тела матки [3].

Хронический эндометрит как отдельная нозологическая форма был впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 г. Этому событию предшествовала полувековая дискуссия о возможном существовании хронического воспаления эндометрия, подвергающегося циклической трансформации и способного к ежемесячной десквамации функционального слоя.

По этиологическому фактору хронический эндометрит разделяют на неспецифический и специфический (табл. 1).

По данным В.П. Сметник (2007 г.), хронический эндометрит — клинко-анатомическое понятие. Выделяют следующие его морфологические варианты:

- атрофический, при котором отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами;
- кистозный, при котором фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается и образуются кисты;
- гипертрофический, при котором слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии.

Хронический эндометрит, несмотря на многочисленность научных исследований и сведений о его значительной распространенности (60–65%), продолжает оставаться *terra incognita* современной гинекологии [9]. Значимость этой нозологии определяется значительными трудностями ее распознавания. Однако следует сказать о недостаточном внимании специалистов к необходимости оптимизации профилактики и лечения женщин с ХЭ как к резерву повышения фертильности. Неизменно высокая частота ХЭ опровергает причастность проблемы к разряду банальных, более того, контрарсии последних лет постулируют уход от однобокого

Таблица 1

Классификация хронического эндометрита по этиологическому фактору (С. Buckley, 2002)

Эндометрит	Характеристика
Неспецифический	Специфическая флора в эндометрии не выявляется. Воспаление развивается на фоне ВМС, лучевой терапии органов малого таза, при бактериальном вагинозе, у ВИЧ-инфицированных пациентов, при использовании оральных контрацептивов
Специфический	1. Хламидийные — <i>Chlamydia trachomatis</i>
	2. Вирусные — ВПГ, ЦМВ, ВИЧ
	3. Бактериальные — <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Neisseria gonorrhoea</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Actinomyces israelii</i> , <i>Treponema pallidum</i>
	4. Микоплазменные — <i>Mycoplasma hominis</i>
	5. Грибковые — <i>Candida</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus glabratus</i>
	6. Протозойные — <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Schistosoma haematobium</i>
	7. Паразитарные — <i>Enterobius vermicularis</i>
	8. Саркоидоз

восприятия заболевания исключительно как классического гнойно-воспалительного процесса, осложняющего, согласно статистике, каждый 4–5-й хирургический аборт [5].

С современной точки зрения ХЭ характеризуется следующими особенностями [1, 3]:

- изменение этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры;
- увеличение резистентности флоры к фармакотерапии;
- трансформация клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипического течения;
- несоответствие клинических проявлений и структурных изменений в эндометрии.

Так, воспалительный процесс в эндометрии представляет собой наличие ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенцию условно-патогенной флоры и персистенцию вирусов. По данным многих исследователей, наиболее характерным при хроническом эндометрите у женщин является наличие ассоциаций 2–3 видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов [1, 2]. Среди персистирующих вирусов наибольшее значение имеют: герпес-вирусные инфекции (вирус простого герпеса, герпес-зостер), цитомегаловирус, энтеровирусные инфекции (Коксаки А, В), аденовирусы [1, 2]. В литературе описан также ряд клинических ситуаций, когда в ткани эндометрия в качестве моноинфекции выявляли вирусы простого герпеса (ВПГ) или цитомегалии.

Особое место в течении хронического эндометрита принадлежит герпетической инфекции. Ее распространенность среди молодой части населения достаточно высокая. Герпесвирусная инфекция способна поражать практически все органы и системы организма хозяина. Ухудшение экологической обстановки, рост стрессовых ситуаций, нерациональное назначение лекарственных препаратов приводят к увеличению частоты иммунодефицитных состояний, на фоне которых происходит активация и генерализация персистирующей герпетической инфекции. Герпетический эндометрит возникает, как правило, у страдающих атипичными или бессимптомными формами генитального герпеса и вызван длительной персистенцией ВПГ в эндометрии [2, 6].

Диагностические подходы в верификации ХЭ непрерывно видоизменялись на протяжении последних десятилетий. Сегодня диагноз базируется на комплексной оценке целого ряда клинических, морфологических, инструментальных данных. Комплексный метод диагностики ХЭ позволил улучшить

верификацию данной патологии на 64,6% по сравнению с гистологическим подтверждением ХЭ после проведения только кюретажа эндометрия.

Особое внимание при верификации хронического эндометрита уделяется иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию эндометрия. Метод является высокоспецифичным и высокочувствительным. Кроме того данный метод позволяет не только идентифицировать тип инфекционного агента, но и установить фазу процесса, что имеет существенную роль для определения тактики лечения. Особая роль отводится ИГХ-исследованию при выявлении вирусной этиологии ХЭ, так как этот метод позволяет достоверно выявить наличие антигенов к различным вирусным агентам.

В качестве иллюстрации приводятся два клинических случая, демонстрирующих высокую значимость ИГХ метода в верификации инфекционного агента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К., 29 лет, обратилась в женскую консультацию после выскабливания полости матки по поводу очередной замершей беременности.

Из анамнеза: менструальный цикл регулярный, не изменялся с момента менархе, гормональный статус не изменен. Б-3 (все беременности наступали спонтанно), Р-1 (в 2007 г.), беременность, роды, послеродовый период протекали без осложнений. В 2009 и 2013 г. были произведены выскабливания полости матки по поводу несостоявшегося выкидыша на раннем сроке беременности. В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную терапию. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза не было выявлено патологии, при обследовании методом ПЦР-real time на репродуктивно значимые инфекции (материал для исследования — отделяемое цервикального канала) — результат отрицательный. На 10-й день менструального цикла взят аспират из полости матки при помощи кюретки Riple. Полученный материал был подвергнут гистологическому, ИГХ исследованию, также с целью верификации бактериального агента была выполнена масс-спектрометрия. По данным гистологического исследования: эндометрии с железами ранней и средней стадии пролиферации с умеренной лимфоидной инфильтрацией стромы.

По данным ИГХ исследования были выявлены антигены к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу (интенсивность реакции к ВПГ-2+, ЦМВ-2+).

По данным масс-спектрометрии были выявлены: *Actinomyces viscosus*, *Clostridium Coccoides*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Н., 32 лет, обратилась в женскую консультацию с жалобам на отсутствие беременности при регулярной половой жизни на протяжении 3 лет. Из анамнеза: менструальный цикл регулярный, не изменялся с момента менархе, гормональный статус не изменен. Б-2, из них первая беременность закончилась медицинским абортom в 2003 г. на сроке 8/9 недель (со слов пациентки послеоперационный период протекал без осложнений), вторая беременность закончилась срочными родами. Беременность протекала на фоне угрожающего выкидыша на ранних сроках. Роды, послеродовый период протекали без осложнений. Муж пациентки, 35 лет, обследован у уролога, выполнена спермограмма — патологии не выявлено.

При выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза не было выявлено патологии, при обследовании методом ПЦР-real time на репродуктивно значимые инфекции (материал для исследования — отделяемое цервикального канала) — результат отрицательный. На 10-й день менструального цикла взят аспират из полости матки при помощи кюретки Рiple. Полученный материал был подвергнут гистологическому, ИГХ исследованию, также с целью верификации бактериального агента была выполнена масс-спектрометрия. По данным гистологического исследования: эндометрий с железами ранней и средней стадии пролиферации с выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы.

По данным ИГХ исследования были выявлены антигены к вирусам простого герпеса и Эпштейна–Барр (интенсивность реакции к ВПГ-3+, к вирусу Эпштейн–Барр-2+, рисунок 1).

По данным масс-спектрометрии были выявлены: *Propionibacterium freudenreihii*, *Clostridium Cocoides*.

В обоих случаях на основании клинико-лабораторных данных был диагностирован хронический эндометрит бактериально-вирусной этиологии.



Рис. 1. Антигены к вирусу простого герпеса в клетках стромы эндометрия, ×400

Оба клинических случая ярко демонстрируют неотъемлемость проведения ИГХ исследования с целью выявления вирусной инфекции при диагностированном хроническом эндометрите с целью восстановления репродуктивной функции пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции — иммунодефицитные заболевания XXI века. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекции. М.: 2004.
2. Макаров О.В. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2007.
3. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2005.
5. Соснина, В.В. Морфологические и иммунопатологические изменения в эндометрии у женщин с привычным невынашиванием 1 триместра. Материалы III российского форума «Мать и дитя»: тезисы докладов. М.; 2003; 206.
6. Шишкин М.К., Исаков В.А., Ермоленко. Герпесвирусные инфекции. В кн.: Избранные вопросы терапии инфекционных болезней. Руководство для врачей. Под ред. Лобзина Ю.В. СПб.: Фолиант; 2005; 636–40.
7. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences*. 2014; 21 (5): 640–47.
8. Kikuchi I., Takeuchi H., Kitade M. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2006; 85 (9): 1120–4.
9. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. Lower genital tract infection and endometritis: insight into sub-clinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (3): 56–63.

REFERENCES

1. Barinskiy I.F. Gerpесvirusnyye infektsii — immunodefitsitnyye zabolevaniya XXI veka. Aktual'nye problemy gerpесvirusnykh infektsii [Herpes virus infection, immunodeficiency diseases of the XXI century. Actual problems of herpes infection]. M.: 2004.
2. Makarov O.V. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V. Nevynashivanie beremennosti, infektsiya, vrozhdennyy иммунитет [Miscarriage, infection, and innate immunity]. M.: GEOTAR-Media; 2007.
3. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskiy endometrit [Chronic endometritis]: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2010.

4. Sidel'nikova V.M. Privychnaya poterya beremennosti [Habitual pregnancy loss]. M.: Triada-X; 2005.
5. Sosnina, V.V. Morfologicheskie i immunopatologicheskie izmeneniya v endometrii u zhenshchin s privychnym nevyvashivaniem 1 trimestra [Morphological and immunopathological changes in the endometrium in women with recurrent pregnancy loss 1 trimester]. Materialy III rossiyskogo foruma "Mat' i ditya": tezisy dokladov. M.; 2003; 206.
6. Shishkin M.K., Isakov V.A., Ermolenko. Gerpesvirusnye infektsii [Herpes virus infection]. V kn.: Izbrannye voprosy terapii infektsionnykh bolezney. Rukovodstvo dlya vrachev. Pod. red. Lobzina Yu.V. SPb.: Foliant; 2005; 636–40.
7. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences*. 2014; 21 (5): 640–47.
8. Kikuchi I., Takeuchi H., Kitade M. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2006; 85 (9): 1120–4.
9. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (3): 56–63.

◆ Информация об авторах

Колмык Вера Александровна — аспирант. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vera-kolmyk@mail.ru.

Насыров Руслан Абдуллаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: rrm99@mail.ru.

Кутушева Галия Феттяховна — д-р мед. наук, профессор, заведующая. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

Kolmyk Vera Aleksandrovna — Postgraduate Student. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vera-kolmyk@mail.ru.

Nasyrov Ruslan Abdullaevich — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: rrm99@mail.ru.

Kutusheva Galiya Fettyakhovna — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МАТКИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

© Б. В. Аракелян, Н. А. Кохреидзе

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

Резюме. Авторы считают, что у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и ее придатков, осложненных распространенным перитонитом, при значениях уровня прокальцитонина крови до 1,13 нг/мл можно говорить об абдоминальном сепсисе без органной недостаточности, при уровне 1,13–4,5 нг/мл следует предполагать развитие органной недостаточности по 1–2 системам, то есть у пациенток данной категории с высокой степенью вероятности имеется тяжёлый абдоминальный сепсис с полиорганной недостаточностью лабораторного уровня – расстройства функционирования органов при сохранении основных показателей гомеостаза. Если уровень прокальцитонина крови превышает 4,5 нг/мл, то это свидетельствует о тяжёлом абдоминальном сепсисе с прогрессированием полиорганной недостаточности в полиорганную несостоятельность. Снижение уровня прокальцитонина в послеоперационном периоде отражает уменьшение воспалительного ответа организма, а достоверный рост уровня прокальцитонина (и/или отсутствие снижения уровня) с третьих суток свидетельствует о прогрессировании заболевания, что позволяет предложить метод в качестве мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: прокальцитонин; гнойно-воспалительные заболевания матки и ее придатков; абдоминальный сепсис.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONIN BLOOD LEVEL STUDIES IN PATIENTS WITH PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF THE UTERUS AND ITS APPENDAGES

© B. V. Arakelian, N. A. Kokhreidze

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The authors believe, that patients with purulent-inflammatory diseases of the uterus and its appendages, complicated widespread peritonitis, for values of blood procalcitonin level to 1.13 ng/mL can talk about abdominal sepsis without organ failure, at the level of 1.13–4.5 ng/mL should include developing organ failure 1–2 systems, that is, in this category of patients with high probability there is heavy abdominal sepsis with multiple organ failure laboratory level – disorders of the functioning of core indicators while maintaining homeostasis. If the levels of procalcitonin exceed 4.5 ng/ml, this indicates heavy abdominal sepsis with multiple organ failure in the progression multiple organ failure in multiple organ inconsistency. Reduction of procalcitonin in the postoperative period reflects a decrease in the body's inflammatory response, and reliable increase in the level of procalcitonin (and/or the absence of reduction) from the third day indicates the progression of the disease, which allows us to offer a method in monitoring and evaluating the effectiveness of the therapy.

Key words: procalcitonin; purulent-inflammatory diseases of the uterus and its appendages; abdominal sepsis.

Тяжелые бактериальные инфекции и бактериальный сепсис остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины. По данным мировой статистики, различные воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) отмечаются у каждой 10-й женщины репродуктивного возраста, из которых до 20% нуждаются в стационарном лечении. В частности, в России рост заболеваемости составил за последние 15 лет до 67% [3, 6]. Неу-

клонная тенденция к росту заболеваемости достаточно часто обусловлены отсроченной постановкой диагноза и соответственно несвоевременным началом лечения [1, 2]. Такие «классические» маркеры воспаления, как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, имеют низкую специфичность и оперативность. Более специфичными являются интегральные шкалы оценки тяжести состояния

больных, однако в большинстве случаев они имеют групповую направленность, а кроме того, более специфичны для оценки прогноза, а не для оценки исхода — различие между прогностическим индексом и оценкой исхода хорошо заметно, когда речь идёт о таком исходе, как не летальное событие [4, 10, 11]. В связи с этим проблема своевременной и достоверной диагностики стоит достаточно остро [8, 5].

Одной из новых методик в диагностике тяжелых бактериальных инфекций и бактериального сепсиса является определение в крови больных прокальцитонина (ПКТ), концентрация которого значительно повышается при тяжелых бактериальных инфекциях и, как отмечают исследователи, коррелирует со степенью тяжести течения процесса. Однако до сих пор обсуждается диагностическая и прогностическая ценность определения белков острой фазы воспаления, в том числе и ПКТ [7, 9].

Целью настоящей работы явилось изучение диагностической и прогностической ценности тестов на прокальцитонин у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и ее придатков, осложненных распространенным перитонитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 177 пациенток в возрасте от 16 до 52 лет (средний возраст $37,6 \pm 9,2$ лет) с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и её придатков (ГВЗМиП), осложнённых

разлитым перитонитом (ПП). В соответствии с целью и задачами настоящего исследования, больные были распределены по когортам в зависимости от выраженности синдромов системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (ПОН):

- Когорта 1 — пациентки с незначительно выраженной системной воспалительной реакцией — SIRS один признак, SOFA 0 баллов — $n=26$, (выборка А).
- Когорта 2 — пациентки с двумя признаками SIRS, SOFA 0 баллов — $n=17$, (выборка А).
- Когорта 3 — пациентки с тремя признаками SIRS, SOFA 0–2 балла — $n=77$, (выборки А — $n=8$, Б — $n=69$).
- Когорта 4 — пациентки с двумя и более признаками SIRS, SOFA более 2 баллов — $n=57$, (выборка Б).

Концентрацию прокальцитонина плазмы крови определяли посредством PCT Analyzer Lumat LB 9507. Наличие и оценка функциональной органно-системной недостаточности осуществлялась по критериям A. Baue et al., 2000, и по шкале SOFA, поскольку последняя имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение информационной значимости при минимуме составляющих параметров. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с наличием синдрома ПОН при поступлении в стационар по описанным критериям приведена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика группы 1 выборки Б в соответствии с критериями A. Baue et al., 2000, и шкалы SOFA

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии синдрома ПОН (по A. Baue et al., 2000)	Клинико-лабораторные показатели при поступлении ($n=177$)	Балл по шкале SOFA при поступлении	
			Выжившие $n=173$	Умершие $n=4$
Сердечно-сосудистая система	АД сист < 90 мм рт. ст. или АД ср < 70 мм рт. ст.	АД ср $64,8 \pm 14,4$ мм. рт. ст.	$4,2 \pm 2,9$	$8,9 \pm 2,2$
Мочевыделительная система	Диурез < 0,5 мл/кг/ч или повышение уровня креатинина в 2 раза выше нормы	Креатинин $0,24 \pm 0,01$ ммоль/л		
Дыхательная система	Респираторный индекс $PaO_2/FiO_2 < 250$ или наличие билатеральных инфильтратов, или необходимость проведения ИВЛ	Необходимость проведения ИВЛ в 6 наблюдениях (1,9 %)		
Печень	Повышение уровня билирубина выше 20 мкмоль/л или повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более от нормы	Билирубин $54,1 \pm 9,4$ мкмоль/л		
Свёртывающая система	Число тромбоцитов < 100 000 mm^3 или их снижение на 50 % от наивысшего значения в течение 3 суток	$152 \pm 84 \times 10^9$		
Метаболическая дисфункция	$pH < 7,3$ Дефицит оснований > 5,0 мЭкв/л Лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы	Лактат $1,6 \pm 0,4$ ммоль/л		
ЦНС	Балл по шкале Глазго менее 15	$13,2 \pm 4,1$		

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для всех больных проведено исследование уровня прокальцитонина плазмы крови до оперативного вмешательства, на 1-е, 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода.

Показатели уровня концентрации прокальцитонина закономерно увеличиваются с увеличением числа признаков SIRS и баллов органной недостаточности по SOFA. Так, у пациенток когорты 1 среднее значение уровня прокальцитонина плазмы крови до операции составляет $0,1 \pm 0,02$ нг/мл, у пациенток когорты 2 — $1,1 \pm 0,03$ нг/мл, в когортах 3 и 4 составляет $4,3 \pm 0,2$ и $7,7 \pm 1,0$ нг/мл соответственно (табл. 2). Различия достоверны для всех пар значений с критерием достоверности $p < 0,001$, а степень корреляции средних значений уровня прокальцитонина к числовому значению когорты — 1–2–3–4, а следовательно выраженности признаков SIRS и баллов SOFA, составляет $r = 0,99$.

Посуточные изменения концентрации прокальцитонина имеют следующие закономерности. В первые сутки послеоперационного периода уровень прокальцитонина у больных когорты 1 (SIRS один признак, SOFA 0) баллов составил

$0,1 \pm 0,04$ нг/мл, у больных когорты 2 (SIRS два признака, SOFA 0 баллов) — $1,1 \pm 0,09$ нг/мл, в когорте 3 с тремя признаками SIRS, SOFA 0–2 балла — $4,1 \pm 0,9$ нг/мл и у пациенток когорты 4 с двумя и более признаками SIRS, SOFA более 2 баллов — $6,8 \pm 1,9$ нг/мл. Здесь имеются достоверно значимые различия уровня прокальцитонина между когортами 1, 2 и 3 ($p < 0,001$). Однако среднестатистический разброс данных нивелирует в первые сутки индивидуальную диагностическую ценность между когортами 3 и 4, сохраняя при этом групповую (табл. 3).

Третьи сутки послеоперационного периода характеризуются снижением уровня прокальцитонина в когорте 1 до $0,06 \pm 0,04$ нг/мл, в когорте 2 — $0,3 \pm 0,03$ нг/мл, в когортах 3 и 4 — $2,6 \pm 0,3$ нг/мл и $4,1 \pm 0,5$ нг/мл соответственно. Здесь мы имеем достоверно значимые различия во всех парах значений ($p < 0,001$), как и при предоперационном исследовании (табл. 4).

На пятые сутки послеоперационного периода прокальцитонин в плазме крови у больных когорты 1 не определяется, у пациенток когорты 2 составил $0,1 \pm 0,09$ нг/мл, в когортах 3 и 4 — $0,6 \pm 0,09$ и $1,2 \pm 0,7$ нг/мл соответственно (табл. 5).

Таблица 2

Показатели прокальцитонина в исследуемых когортах группы 1 на дооперационном этапе

Показатель	Группы больных			
	когорта 1 (n=26)	когорта 2 (n=17)	когорта 3 (n=77)	когорта 4 (n=57)
Уровень прокальцитонина до операции (нг/мл)	$0,1 \pm 0,02^*$	$1,1 \pm 0,03^*$	$4,3 \pm 0,2^*$	$7,7 \pm 1,0^*$

* — $p < 0,001$ для всех пар значений

Таблица 3

Показатели прокальцитонина в исследуемых когортах к концу первых суток послеоперационного периода

Показатель	Группы больных			
	когорта 1 (n=26)	когорта 2 (n=17)	когорта 3 (n=77)	когорта 4 (n=57)
Уровень прокальцитонина (нг/мл)	$0,1 \pm 0,04^*$	$1,1 \pm 0,09^*$	$4,1 \pm 0,9^*$	$6,8 \pm 1,9$

* — $p < 0,001$ для всех пар значений

Таблица 4

Показатели прокальцитонина в исследуемых когортах на третьи сутки послеоперационного периода

Показатель	Группы больных			
	когорта 1 (n=26)	когорта 2 (n=17)	когорта 3 (n=77)	когорта 4 (n=57)
Уровень прокальцитонина (нг/мл)	$0,06 \pm 0,04^*$	$0,3 \pm 0,03^*$	$2,6 \pm 0,3^*$	$4,1 \pm 0,5^*$

* — $p < 0,001$ для всех пар значений

Таблица 5

Показатели прокальцитонина в исследуемых когортах группы 1 на пятые сутки послеоперационного периода

Показатель	Группы больных			
	когорта 1 (n=26)	когорта 2 (n=17)	когорта 3 (n=77)	когорта 4 (n=57)
Уровень прокальцитонина (нг/мл)	0	$0,1 \pm 0,09^*$	$0,6 \pm 0,09^*$	$1,2 \pm 0,7^*$

* — $p < 0,001$ для всех пар значений

Таблица 6

Концентрация прокальцитонина в соответствии с клинико-лабораторными данными группы 1

Когорты обследованных больных	Концентрация прокальцитонина (нг/мл)
1. SIRS один признак, SOFA 0 баллов	0–0,12
2. SIRS 2 признака, SOFA 0 баллов	0,12–1,13
3. SIRS 2 признака, SOFA 0–2 балла	1,13–4,5
4. SIRS ≥3 признаков, SOFA >2 баллов	>4,5

Достоверно значимых различий в когортах 1 и 2 не выявлено вследствие большого значения среднестатистического отклонения (m), однако для пациенток когорт 2, 3 и 4 различия достоверно значимы для всех пар значений ($p < 0,001$).

Оценивая полученные результаты, можно сделать следующие выводы: определяемые уровни прокальцитонина плазмы на дооперационном этапе достоверно различаются у пациенток с выраженностью SIRS один признак, SOFA 0 баллов, пациенток с двумя признаками SIRS, SOFA 0 баллов, больных с тремя признаками SIRS, SOFA 0–2 балла и когорты с двумя и более признаками SIRS, SOFA более 2 баллов. То есть можно рекомендовать полученные значения прокальцитонина в комплексной диагностике тяжести состояния больных с абдоминальным сепсисом на дооперационном этапе. Уровни прокаль-

цитонина, соответствующие клинико-лабораторным данным, представлены в таблице 6.

Сравнивая динамику изменений уровня прокальцитонина плазмы больных общей группы и пациенток с осложнённым вторичным перитонитом послеоперационным периодом (3 (3,9%) наблюдения в когорте 3, 5 (8,8%) — в когорте 4), следует отметить рост уровня прокальцитонина и появление достоверно значимых различий с третьих суток послеоперационного периода (табл. 7, 8)

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, при значениях прокальцитонина до 1,13 нг/мл можно говорить об абдоминальном сепсисе без органной недостаточности, при уровне 1,13–4,5 нг/мл можно предполагать развитие органной недостаточности по 1–2 систе-

Таблица 7

Динамика уровня прокальцитонина в исследуемых группах больных

Группы больных (n = 177)	Уровень прокальцитонина (нг/мл)			
	До операции	Первые сутки	Третьи сутки	Пятые сутки
Когорта 1 (n = 26)	0,1 ± 0,02	0,1 ± 0,04	0,06 ± 0,04	0
Когорта 2 (n = 17)	1,1 ± 0,03	1,1 ± 0,09	0,3 ± 0,03	0,1 ± 0,09
Когорта 3 (n = 77)	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,9	2,6 ± 0,3*	0,6 ± 0,09*
Когорта 4 (n = 57)	7,7 ± 1,0	6,8 ± 1,9	4,1 ± 0,5**	1,2 ± 0,7**

Для пар значений когорт 3 и 4 различия достоверны, $p < 0,001$

Таблица 8

Динамика уровня прокальцитонина у больных с вторичным перитонитом

	Уровень прокальцитонина (нг/мл)			
	До операции	Первые сутки	Третьи сутки	Пятые сутки
Когорта 1 (n = 0)	–	–	–	–
Когорта 2 (n = 0)	–	–	–	–
Когорта 3 (n = 3)	4,2 ± 0,02	4,2 ± 1,1	4,6 ± 0,4*	6,6 ± 0,1*
Когорта 4 (n = 5)	7,9 ± 0,09	6,9 ± 1,3	7,1 ± 0,4**	7,2 ± 0,9**

Для пар значений когорт 3 и 4 различия достоверны, $p < 0,001$

мам, то есть имеется тяжёлый абдоминальный сепсис с ПОН лабораторного уровня — расстройства функционирования органов при сохранении основных показателей гомеостаза. Если уровень прокальцитонина превышает 4,5 нг/мл, то это свидетельствует о тяжёлом абдоминальном сепсисе с прогрессированием ПОН в полиорганную несостоятельность.

2. Снижение уровня прокальцитонина в послеоперационном периоде отражает уменьшение воспалительного ответа организма, а достоверный рост уровня прокальцитонина (и/или отсутствие снижения уровня) с третьих суток свидетельствует о прогрессировании заболевания, что позволяет предложить метод в качестве мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4 (5–6): 113–5.
2. Баранов А.А. Руководство по педиатрии (том Неонатология) / под ред. А.А. Баранова. М.: Медицина. 2007.
3. Боженков Ю.Г., Коцовский М.И., Плисецкий А.В., Цеханович Н.Т., Пархоменко К.К. Хирургическая тактика при распространённом перитоните в неотложной гинекологии. Акуш. и гинек. 2001; 5: 51–2.
4. Гринёв М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. СПб. 2001.
5. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойная гинекология. М.: МЕД-прессинформ. 2006.
6. Серов В.Н., Панкова Е.О. Критерии прогноза осложнений и выбора основного метода лечения у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и придатков. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». 2004; 479–80.
7. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Аджамов Б.М. Проблема антибактериальной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии. Инфекции в хирургии. 2010; 8 (1): 47–8.
8. Mullera B., Kenneth L. Becker. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. Swiss med wkly. 2001; 131: 595–602.
9. Simon L., Gauvin F., Devendra Amre K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2004: 206–17.
10. Vincent J.L., de Mendonza A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. Crit. Care Med. 1998; 26: 1793–800.
11. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willats S. The SOFA (sepsis – related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996; 22: 707–10.

REFERENCES

1. Antonov A.G., Baybarina E.N., Sokolovskaya Yu.V. Ob'edinennyye diagnosticheskiye kriterii sepsisa u novorozhdennykh [Combined diagnostic criteria of sepsis in newborns]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2005; 4 (5–6): 113–5.
2. Baranov A.A. Rukovodstvo po pediatrii (tom Neonatologiya) [Manual of Pediatrics (Neonatology)] / pod red. A.A. Baranova. M.: Meditsina. 2007.
3. Bozhenkov Yu.G., Kotsovskiy M.I., Plisetskiy A.V., Tsekhanovich N.T., Parkhomenko K.K. Khirurgicheskaya taktika pri rasprostranennom peritonite v neotlozhnoy ginekologii [Surgical tactics in disseminated peritonitis in emergency gynecology]. Akush. i ginek. 2001; 5: 51–2.
4. Grinev M.V., Gromov M.I., Komrakov V.E. Khirurgicheskii sepsis [Surgical sepsis]. SPb.. 2001.
5. Krasnopol'skiy V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A. Gnoynaya ginekologiya [Purulent gynecology]. M.: MED-pressinform. 2006.
6. Serov V.N., Pankova E.O. Kriterii prognoza oslozhneniy i vybora osnovnogo metoda lecheniya u bol'nykh s gnoyno-vospalitel'nymi zabollevaniyami matki i pridatkov [Criteria for prediction of complications and selection of the preferred method of treatment in patients with purulent-inflammatory diseases of the uterus and appendages]. Materialy VI Rossiyskogo foruma "Mat' i ditya". 2004; 479–80.
7. Shlyapnikov S.A., Naser N.R., Adzhamov B.M. Problema antibakterial'noy terapii v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii [The problem of antibiotic therapy in the intensive care unit and intensive care]. Infektsii v khirurgii. 2010; 8 (1): 47–8.
8. Mullera B., Kenneth L. Becker. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. Swiss med wkly. 2001; 131: 595–602.
9. Simon L., Gauvin F., Devendra Amre K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2004: 206–17.
10. Vincent J.L., de Mendonza A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. Crit. Care Med. 1998; 26: 1793–800.

11. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willats S. The SOFA (sepsis – related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707–10.

◆ Информация об авторах

Аракелян Бюзанд Вазгенович – д-р мед. наук, профессор. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: byuzand@mail.ru.

Arakelian Biuzand Vazgenovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: byuzand@mail.ru.

Кохреидзе Надежда Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kokhreidze@mail.ru.

Kokhreidze Nadezda Anatolyevna – MD, PhD, Associate Professor. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kokhreidze@mail.ru.

CURRENT INSIGHTS IN BRAIN PROTECTION FOR THE SICK NEWBORN INFANT

© Elisabeth M.W. Kooi

Beatrix Children's Hospital, University Medical Center, Groningen, The Netherlands

Abstract. This paper presents an overview of the modern antenatal and postnatal strategies in brain protection for both preterm and term born infants. It is known, that the two most common causes of neonatal brain injury are prematurity and hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in the term born infant. Approximately one in nine babies is born before term. Nowadays these preterm born infants more often survive the neonatal period due to developments in treatment options in the last decades. They are however at a high risk for developing brain damage and neurodevelopmental impairment later in life. Approximately 40% of survivors develop long-term intellectual or physical impairment, including cerebral palsy (CP). Term born infants born after perinatal asphyxia may also survive with a variety of neurocognitive disorders due to brain damage as a result from the hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). Untreated, the sequelae of moderate to severe HIE includes a 60 to 65% risk of mental retardation, CP, hydrocephalus, seizures, or death. The main goal in neonatal care for these surviving but vulnerable infants is to preserve brain function and prevent further brain damage, in order to improve neurocognitive outcome and the subsequent quality of life. In preterm brain protection antenatal strategies besides educating and supporting pregnant women regarding life style and healthy food intake, centralization of care for extreme preterm born infants, fetal monitoring in high risk pregnancies, administration of antenatal steroids for lung maturity, the use of intravenous magnesium sulfate administration to mothers just before preterm delivery are of great importance. In the postnatal strategies setting optimal oxygen saturation, the avoidance of prolonged artificial mechanical ventilation, hypoglycemia, hypocapnia electrolytic imbalances, hyperbilirubinemia, blood pressure shifts, stress and pain, inflammation, necrotizing enterocolitis as well as adequate feeding strongly predict neurocognitive outcome. In the term asphyxiated infants the brain experiences a cascade of problems occurring after energy failure which in fact are the basis of neuroprotective strategies. These strategies consist of anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-excitotoxic and anti-apoptotic agents, and in the future possibly neurogenetic approaches, including stem cell therapy. In antenatal strategies prevention of asphyxia starts at promoting a healthy pregnancy and of an early recognition of fetal, placental or perinatal risk factors for hypoxia. Recent experimental trials have shown a possible beneficial effect of antenatal administration of the anti-oxidative agent allopurinol in a HIE. In postnatal strategies two methods to achieve therapeutic hypothermia were evaluated in newborn infants with HIE: whole body cooling and selective head cooling with mild systemic hypothermia with the conclusion: hypothermia should be instituted in term infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy if identified before six hours of age. Monitoring of brain activity by means of amplitude integrated electroencephalography to identify infants with HIE is promising. Potential agents with either anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-excitotoxic or anti-apoptotic capacities are currently being investigated in various phases of research.

Ключевые слова: newborn; hypoxic-ischemic encephalopathy; preterm born infants; antenatal prophylaxis and therapies; postnatal prophylaxis and therapies.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЗАЩИТЕ МОЗГА БОЛЬНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

© Е. М. В. Коои

Университетский медицинский центр в детском госпитале Беатрисы, Грёнинген, Нидерланды

Резюме. Статья представляет собой обзор современных стратегий ante- и постнатальной защиты головного мозга доношенных и недоношенных детей. Известно, что основными причинами поражения мозга в неонатальном периоде являются недоношенность и гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ). Приблизительно каждый девятый ребенок рождается недоношенным. В настоящее время благодаря успехам в терапии, достигнутым в последние десятилетия, недоношенные дети чаще благополучно переживают неонатальный период. Тем не менее риск поражения головного мозга у них велик, и вероятность развития нарушений его развития в последующие годы остается высокой. Приблизительно у 40% переживших неонатальный период недоношенных детей развиваются длительные интеллектуальные или физические нарушения, в том числе церебральный паралич (ЦП). В постнеонатальном периоде у доношенных детей, родившихся в перинатальной асфиксии, из-за поражения мозга вследствие ГИЭ тоже могут оставаться нейрокognitive нарушения. При отсутствии лечения тяжелая и средней тяжести ГИЭ с 60–65% вероятностью приводит к задержке умственного развития, ЦП, гидроцефалии, судорогам или смерти. Основной целью лечения в неонатальном периоде этих жизнеспособных, но очень ранимых детей, является сохранение функций головного мозга, предотвращение дальнейшего его поражения, улучшение прогноза по сохранности нейрокognitive функций и повышение качества последующей жизни. В стратегии антенатальной защиты головного мозга недоношенных, кроме обучения и поддержки беременных женщин в части здорового образа жизни и правильного питания, важно

предусмотреть централизацию помощи недоношенным с экстремально низкой массой тела, мониторинг плода в случае беременности высокого риска, антенатальное назначение стероидов для обеспечения созревания легких, внутривенное введение сульфата магния женщине перед преждевременными родами. В стратегии постнатальной защиты обеспечение оптимального насыщения кислородом, отказ от длительного искусственного дыхания, исключение гипогликемии, гипокапнии, электролитного дисбаланса, гипербилирубинемии, скачков артериального давления, стресса и боли, воспаления, некротизирующего энтероколита, обеспечение адекватного питания в значительной мере определяют прогноз сохранения нейрокognитивных функций. Головной мозг доношенных новорожденных, переживших асфиксию нуждается в относительно большом количестве энергии. Это лежит в основе стратегии его защиты. Она включает в себя назначение антиоксидантов, противовоспалительных, антиэксайтотоксичных, антиапоптотических препаратов и, возможно, в дальнейшем использование нейрогенетических подходов, включая использование стволовых клеток. Стратегия антенатального предупреждения асфиксии имеет своей отправной точкой обеспечение нормального протекания беременности и раннего выявления факторов риска гипоксии, обусловленных состоянием плода, плаценты или особенностями протекания перинатального периода. Последние экспериментальные исследования доказали высокую вероятность эффективности антенатального назначения антиоксиданта аллопуринола при ГИЭ. В части разработки стратегии постнатальной защиты результаты оценки эффективности применения 2 методов лечебной гипотермии новорожденных с ГИЭ – тотальной гипотермии и селективной гипотермии головы с легкой гипотермией тела – позволили сформулировать рекомендации: гипотермию целесообразно использовать у доношенных детей с тяжелой и средней тяжести ГИЭ при ее выявлении в течение первых шести часов жизни. Многообещающими являются попытки мониторинга активности головного мозга с использованием амплитудно-интегрированной энцефалографии для выявления детей с ГИЭ. В настоящее время на разной стадии оценки эффективности находится ряд препаратов с антиоксидантным, противовоспалительным, антиэксайтотоксичным, антиапоптотическим действием.

Ключевые слова: новорожденные; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; недоношенные; антенатальная профилактика и терапия; постнатальная профилактика и терапия.

The two most common causes of neonatal brain injury are prematurity and hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in the term born infant.

Approximately one in nine babies is born before term. Nowadays these preterm born infants more often survive the neonatal period due to developments in treatment options in the last decades [5, 30]. They are however at a high risk for developing brain damage and neurodevelopmental impairment later in life [13]; approximately 40% of survivors develop long-term intellectual or physical impairment, including cerebral palsy (CP). The rapidly growing brain is very vulnerable to hypoxia-ischemia, inflammation and poor nutrition. Especially white matter is extremely susceptible to injury when normal development is interrupted from premature birth [34]. Furthermore, intracranial hemorrhage, periventricular leukomalacia, and inflammation are risk factors for poor outcomes.

Term born infants born after perinatal asphyxia may also survive with a variety of neurocognitive disorders due to brain damage as a result from HIE. HIE is estimated to contribute significantly to all neonatal deaths that occur annually. Untreated, the sequelae of moderate to severe HIE includes a 60% to 65% risk of mental retardation, CP, hydrocephalus, seizures, or death.

The main goal in neonatal care for these surviving but vulnerable infants is to preserve brain function and prevent further brain damage, in order to improve neurocognitive outcome and the subsequent quality of life.

In the past decade new preventive and therapeutic strategies have emerged and are currently being applied or being researched in perinatal medicine.

The following overview is a short presentation of a selection of these strategies for both preterm and term born infants.

PRETERM BRAIN PROTECTION

Antenatal strategies

Possibly the most important way to prevent mortality and morbidity in newborn infants is the need for adequate prenatal care, in order to prevent prematurity. This can partly be achieved, by educating and supporting pregnant women regarding life style, such as healthy food intake, avoidance of substance use including smoking and alcohol, and frequent checkups by their well trained midwives to promptly recognize signs of fetal distress such as intrauterine growth retardation, or maternal hypertension.

Centralization of care for extreme preterm born infants (<32 weeks of gestation) [21, 23], the administration of antenatal steroids [24] and improved knowledge on ventilation, surfactant administration and peri- and postpartum monitoring has probably led to the increased survival rate for preterm infants the last decades. Fetal monitoring of heart rate in high risk pregnancies and subsequent performing cesarean section to terminate pregnancy may not have resulted in less intrauterine fetal demise, but possibly in preservation of brain function for those infants that were at risk of brain damage due to underperfusion by placental dysfunction or of inflammation due to transcending infection; a meta analyses of using cardiotocography during labour and subsequent actions showed a reduction in seizures in the newborn in-

fants [1]. Also centralization of the treatment of extreme preterm born infants without the need for transport [20, 32] by timely referring pregnant women to specialized centers, contributes to optimal care for preterm infants [23]. The administration of antenatal steroids for lung maturity seems to also have neurological benefits with mainly a lower incidence of IVH and cerebral palsy [35] possibly partly explained by reducing the need for prolonged intubation and artificial ventilation.

Recently, the use of intravenous magnesium sulfate administration to mothers just before preterm delivery (below 32 weeks of gestational age) has become standard care in large parts of Europe. When birth is imminent (preferably 4 hours before), 4 grams of MgSO₄ is administered iv followed by 1 gram per hour, until birth.

A meta analyses of 5 randomized controlled trials concluded that fetal exposure to magnesium sulfate in women at risk of preterm delivery significantly reduces the risk of cerebral palsy without increasing the risk of death. The number needed to treat to prevent one case of cerebral palsy among those who survive until age 18–24 months is 46 in infants exposed to magnesium sulfate in utero before 30 weeks, and 56 in infants exposed to magnesium sulfate in utero before 32 to 34 weeks [4].

Some concerns have risen regarding a possible increase for the need for mechanical ventilation when these infants may be breathing insufficiently from hypotonia after birth.

Postnatal strategies

One should avoid oxidative stress by limiting oxygen administration by setting oxygen saturation limits, both during transition and after admittance to the neonatal intensive care unit. Aiming for arterial oxygen saturation target values after birth and limiting oxygen administration to 30% (as opposed to >60%) tends to decrease mortality [27].

Until recently we were unaware of the optimal arterial oxygen saturation levels after admission to the neonatal ward. Hyperoxia was increasingly being avoided, to prevent oxidative stress related organ damage, such as retinopathy of the premature. Hypoxia and/or ischemia on the other hand is associated with white matter damage in preterm infants. Several trials have therefore been performed in which infants were randomly assigned into either a low (85–89%) or a high (90–95%) oxygen saturation target range. It became clear that for the very low birth weight infants, mortality was significantly higher in the infants assigned to the low target range. A meta analysis of these studies showed relative risks (RR; 95% CIs) comparing a low versus a high oxygen saturation target to be 1.41 (1.14–1.74) for mortality at discharge or at follow-up, 0.74 (0.59–0.92) for severe retinopathy of prematurity, 0.95 (0.86–1.04) for

physiologic bronchopulmonary dysplasia, 1.25 (1.05–1.49) for necrotizing enterocolitis, 1.02 (0.88–1.19) for brain injury, and 1.01 (0.95–1.08) for patent ductus arteriosus (RR > 1.0 favors a high oxygen saturation) [27].

Of course the avoidance of (prolonged) artificial mechanical ventilation, hypoglycemia, hypocapnia and other electrolytic imbalances as well as hyperbilirubinemia also helps in preserving brain tissue. The same probably holds true for avoiding blood pressure shifts, avoiding stress and pain [8], prevent inflammation, sepsis and necrotizing enterocolitis [10, 25]. Whether the administration of caffeine for apnea of prematurity really improves neurocognitive outcome for these infants remains to be seen [9, 22].

Last but not least: adequate feeding, enough proteins and other nutrients for brain growth from day one after birth, strongly predicts head growth and neurocognitive outcome [2].

BRAIN PROTECTION FOR THE TERM ASPHYXIATED NEWBORN INFANT

Hypoxic ischemic neuronal damage is caused by a lack of oxygen and therefore energy failure. The brain needs a relative large amount of energy, which is provided by hydrolysis of ATP in the presence of oxygen. The effect of energy depletion during a hypoxic event is first a depolarization of the neuronal membrane and loss of synaptic function and conductivity. This depolarization causes neurons to release high amounts of the excitatory neurotransmitter glutamate into the synaptic cleft. Subsequent activation of channels causes a passive influx of Cl⁻ (and Na⁺) into cells causing osmotic (cytotoxic) edema and rapid cell death. Additional structural damage develops hours or days later as a result of Ca⁺⁺ influx into neurons. Activation of NMDA and AMPA receptors by excess of glutamate causes massive influx of Ca⁺⁺ into neurons. Ca⁺⁺ activates catabolic enzymes, and it also activates NO synthase, resulting in formation of the free radical NO. Additional free radicals result from the impairment of oxidative phosphorylation. Free radicals and activated catabolic enzymes destroy structural proteins, membrane lipids, nucleic acids, and other cellular contents, causing neuronal necrosis. DNA damage from endonucleases and mitochondrial injury from free radicals trigger apoptosis. After 6–12 hours a second episode after reperfusion occurs, probably by an increase of inflammatory cytokines inducing this 'secondary energy failure'. A large part of the actual brain damage occurs during this second phase, and allows for a short window of time after birth for intervention. HIE is the immediate result, permanent brain damage may follow. Similar pathways, albeit more localized, probably occurs in case of neonatal cerebral (thrombotic) stroke.

Counteracting these events is the basis of neuroprotective strategies that are part of current practice or at an experimental stage. These strategies consist of anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-excitotoxic and anti-apoptotic agents, and in the future possibly neurogenetic approaches, including stem cell therapy [16].

Antenatal strategies

Prevention of asphyxia starts at promoting a healthy pregnancy and of an early recognition of fetal, placental or neonatal risk factors for hypoxia before, during or after birth. Also for term pregnancies, the primary care midwife plays a pivotal role in this early detection of at risk pregnancies. Intra uterine growth retardation, oligohydramnios, macrosomia, maternal diabetes, high blood pressure etc. all warrant further examination and treatment via an obstetric specialized centre. Women with these high risk pregnancies also should be giving birth at the hospital with skilful team of dedicated doctors and nurses present, to evaluate the infant after birth and give proper treatment, to prevent further brain damage.

Recent trials have shown a possible beneficial effect of antenatal administration of the anti-oxidative agent allopurinol in a HIE induced ovine animal model [19]. Allopurinol reduces free radicals and crosses the placenta readily. So far, this effect has not been successfully shown in humans and the agent is not routinely being prescribed, but trials are currently being conducted [18]. Allopurinol administration after birth has not shown to be beneficial [3].

Postnatal strategies

Therapeutic hypothermia

The most promising and effective method to decrease brain damage after HIE is therapeutic hypothermia. Since several large trials have shown the beneficial effect on neurodevelopmental outcome, this strategy has widely been accepted and implemented. A meta analysis of the 1505 infants investigated in these trials concluded that therapeutic hypothermia is beneficial in term (and late

preterm) newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy [15]. Inclusion criteria were: newborn infants with evidence of peripartum asphyxia, with each enrolled infant satisfying at least one of the following criteria:

- apgar score of 5 or less at 10 minutes;
- mechanical ventilation or resuscitation at 10 minutes;
- cord pH < 7.1, or an arterial pH < 7.1 or base deficit of 12 or more within 60 minutes, of birth AND evidence of encephalopathy according to Sarnat staging [26]:
 - stage 1 (Mild): hyperalertness, hyper-reflexia, dilated pupils, tachycardia, absence of seizures;
 - stage 2 (Moderate): lethargy, hyper-reflexia, miosis, bradycardia, seizures, hypotonia with weak suck and Moro;
 - stage 3 (severe): coma, flaccid muscle tone, apnea.

Many neonatal intensive care units currently use the Thompson score (table 1) to identify which infant may benefit from hypothermia. Term infants without large congenital or syndromal abnormalities with a Thomson scores ≥ 8 one to three hours after birth are eligible for therapeutic hypothermia.

Two methods to achieve hypothermia were being evaluated in newborn infants with HIE: whole body cooling and selective head cooling with mild systemic hypothermia. Various devices with continuous feedback loop for maintaining a constant core temperature are now on the market. Infants in all studies were randomized within six hours of age. Five studies used head cooling devices in conjunction with mild systemic hypothermia while the other six used whole body cooling. The duration of hypothermia was 72 hours in all but one study that cooled infants for 48 hours and one that cooled from 48 hours to 72 hours depending on neurological recovery. Figure 1 is a forest plot from the meta analysis showing a risk reduction of 33–38% on major neurodevelopmental disability.

Therapeutic hypothermia also resulted in a statistically significant and clinically important reduction in the combined outcome of mortality or major neurodevelopmental disability to 18 months of age (relative risk of

Table 1

HIE score according to Thompson [31]. LOC: level of consciousness, IPPV: intermitted positive pressure ventilation

Sign	Score			
	0	1	2	3
Tone	Normal	Hyper	Hypo	Flaccid
LOC	Normal	Hyper alert stare	Lethargic	Comatose
Fits	None	Infreq < 3/day	Frequent > 2/day	
Posture	Normal	Fisting, cycling	Strong distal flexion	Decerebrate
Moro	Normal	Partial	Absent	
Grasp	Normal	Poor	Absent	
Suck	Normal	Poor	Absent + bites	
Respiration	Normal	Hyperventilation	Brief apnea	IPPV (apnea)
Fontanel	Normal	Full, not tense	Tense	

Review: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy
 Comparison: 1 Therapeutic hypothermia versus standard care: subgroup analysis by method of cooling
 Outcome: 3 Major neurodevelopmental disability by method of cooling

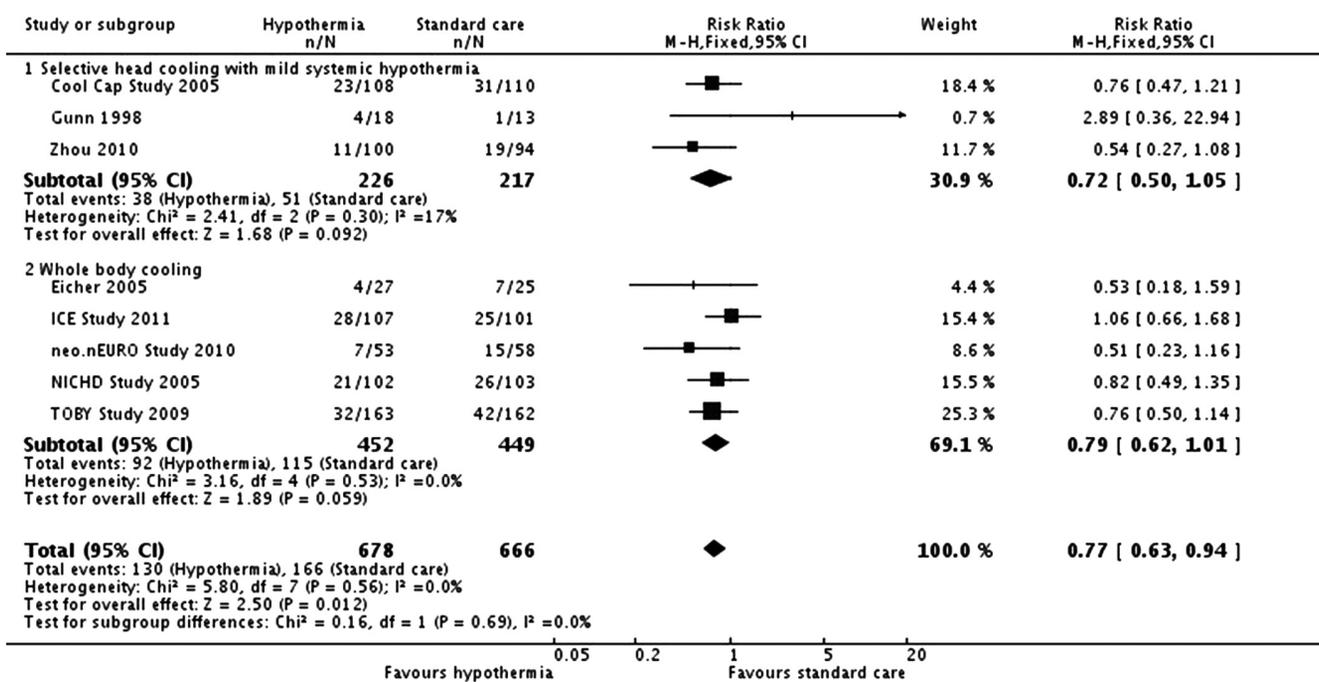


Fig. 1. Relative strength of treatment effects in multiple quantitative scientific studies (from [15])

0.75 (95% confident interval: 0.68 to 0.83). The number needed to treat for an additional beneficial outcome was 7 (95% confident interval: 5 to 10). This meta analysis also showed that cooling reduces mortality without increasing major disability in survivors. The conclusion therefore was that hypothermia should be instituted in term infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy if identified before six hours of age.

Other strategies

aEEG

Continuous awareness of brain activity and occurrence of seizures by means of amplitude integrated electroencephalography (aEEG, fig. 2) may be helpful in identifying infants with HIE. Abnormal low activity can be another criterion to decide to start hypothermic therapy [28]. Especially in sedated infants, the assessment of presence of encephalopathy can be impossible using Sarnat or Thompson scores. Furthermore, in these infants at risk of seizures, aEEG is a very useful tool in detecting subclinical seizures and differentiating actual seizures from other forms of muscle contractions such as myoclonic jerks [29].

Proper treatment of actual seizures is an important part of brain protection in these infants [12].

Promising agents [17]

Other potential agents with either anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-excitotoxic or anti-apoptotic

capacities are currently being investigated in various phases of research.

A promising agent is melatonin, an anti-oxidant. The first beneficial effects of administering five daily enteral doses of melatonin 10 mg per kg, in combination with hypothermia, have recently been published. In a relative small group of post asphyxia infants with HIE, the administration of melatonin led to fewer seizures, less MRI abnormalities, and an improved survival without neurological abnormalities, compared to hypothermia alone. This seems to be a promising additive to the hypothermia treatment, and will with accumulation of evidence possibly be implemented in clinical protocols.

A potential but expensive anti-excitotoxic agent is Xenon, a noble gas used as an anesthetic agent. It counteracts the NMDA receptor and has been shown



Fig. 2. aEEG

to be an effective agent against hypoxic-ischemic insult both to cortical neurons *in vitro* and in several *in vivo* models [6]. The first feasibility study in human neonates has been conducted and showed no adverse respiratory or cardiovascular effects. Furthermore, 7 of 11 survivors had mental and physical developmental index scores ≥ 70 at follow-up at 18 months [7].

One of the agents with neurotrophic capacities is erythropoietin (Epo). Epo and its receptor are essential in brain development [36]. The anti-inflammatory, anti-excitotoxic, anti-oxidant and anti-apoptotic effects on neurons and oligodendrocytes probably account for its positive effects in brain injury. Some evidence now shows that Epo has neuroprotective qualities: it reduces learning impairment after brain injury, and improves behavioral outcome [14, 33]. When combining hypothermia with Epo, a small study in rats showed a borderline additive effect of Epo [11].

CONCLUSION

The most susceptible newborn infants for brain damage are preterm infants and (near)term infants born after perinatal asphyxia. Preterm infants whose brain development is interrupted from preterm birth benefit the most from centralization of care, avoiding post-natal transportation, avoiding hypoxia and hyperoxia, mechanical ventilation, stress, blood pressure shifts, and imbalances in metabolic processes. Adequate nutrition and prevention of inflammatory events furthermore support optimal brain development.

Preventing neurodevelopment impairment in post asphyxia infants with HIE is still being under thorough investigation. The most promising medical development in the last decade is providing these infants with therapeutic hypothermia, in order to reduce mortality and improve neurodevelopmental outcome. Many agents counteracting the processes occurring during hypoxic-ischemic events and the reperfusion phase are currently being investigated. Allopurinol, melatonin, and Epo may be promising future additives to hypothermia in the treatment of infants with HIE.

REFERENCES

- Alfirevic Z., Devane D., Gyte G. M. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5: CD006066.
- Biasini A., Marvulli L., Neri E., China M., Stella M., Monti F. Growth and neurological outcome in ELBW preterms fed with human milk and extra-protein supplementation as routine practice: do we need further evidence? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (Suppl 4): 72–74.
- Chaudhari T., McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7: CD006817.
- Costantine M. M., Weiner S. J., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (2 Pt 1): 354–64.
- Costeloe K., Hennessy E., Gibson A. T., Marlow N., Wilkinson A. R. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000; 106 (4): 659–71.
- Dingley J., Tooley J., Porter H., Thoresen M. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke.* 2006; 37 (2): 501–6.
- Dingley J., Tooley J., Liu X., Scull-Brown E., Elstad M., Chakkarapani E. et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics.* 2014; 133 (5): 809–18.
- Doesburg S. M., Chau C. M., Cheung T. P., Moiseev A., Ribary U., Herdman A. T. et al. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain.* 2013; 154(10): 1946–52.
- Doyle L. W., Schmidt B., Anderson P. J., Davis P. G., Moddemann D., Grunau R. E. et al. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr.* 2014; 165 (2): 356–359.e2.
- Edwards A. D., Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury. *Curr Opin Pediatr.* 2006; 18 (2): 119–24.
- Fan X., van Bel F., van der Kooij M. A., Heijnen C. J., Groenendaal F. Hypothermia and erythropoietin for neuroprotection after neonatal brain damage. *Pediatr Res.* 2013; 73 (1): 18–23.
- Glass H. C., Kan J., Bonifacio S. L., Ferriero D. M. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2012; 46(2): 111–5.
- Groenendaal F., Termote J. U., van der Heide-Jalving M., van Haastert I. C., de Vries L. S. Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr.* 2010; 99 (3): 354–8.
- Iwai M., Stetler R. A., Xing J., Hu X., Gao Y., Zhang W. et al. Enhanced oligodendrogenesis and recovery of neurological function by erythropoietin after neonatal hypoxic/ischemic brain injury. *Stroke.* 2010; 41 (5): 1032–7.
- Jacobs S. E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W. O., Inder T. E., Davis P. G. Cooling for newborns with hy-

- poxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD003311.
16. Jellema R. K., Wolfs T. G., Lima Passos V., Zwanenburg A., Ophelders D. R., Kuypers E. et al. Mesenchymal stem cells induce T-cell tolerance and protect the preterm brain after global hypoxia-ischemia. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e73031.
 17. Juul S. E., Ferriero D. M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin Perinatol* 2014; 41 (1): 119–31.
 18. Kaandorp J. J., Benders M. J., Rademaker C. M., Torrance H. L., Oudijk M. A., de Haan T. R. et al. Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010; 10: 8–2393–10–8.
 19. Kaandorp J. J., Derks J. B., Oudijk M. A., Torrance H. L., Harmsen M. G., Nikkels P. G. et al. Antenatal allopurinol reduces hippocampal brain damage after acute birth asphyxia in late gestation fetal sheep. *Reprod Sci.* 2014; 21 (2): 251–259.
 20. Kollée L. A., Kollee L. A., Ens-Dokkum M. H., Veen S., Brand R., Verloove-Vanhorick S. P. et al. Five-year outcome of preterm and very low birth weight infants: a comparison between maternal and neonatal transport. *Obstet Gynecol.* 1992; 80 (4): 635–8.
 21. Kollee L. A., den Ouden A. L., Drewes J. G., Brouwers H. A., Verwey R. A., Verloove-Vanhorick S. P. Increase in perinatal referral to regional centers of premature birth in The Netherlands: comparison 1983 and 1993. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998; 142 (3): 131–4.
 22. Lodha A., Seshia M., McMillan D. D., Barrington K., Yang J., Lee S. K. et al. Association of Early Caffeine Administration and Neonatal Outcomes in Very Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2014 Nov 17.
 23. Marlow N., Bennett C., Draper E. S., Hennessy E. M., Morgan A. S., Costeloe K. L. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99 (3): F181–8.
 24. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane DB Syst Rev.* 2006; (3) : CD004454.
 25. Roze E., Ta B. D., van der Ree M. H., Tanis J. C., van Braeckel K. N., Hulscher J. B. et al. Functional impairments at school age of children with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. *Pediatr Res.* 2011; 70 (6): 619–25.
 26. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976; 33 (10): 696–705.
 27. Saugstad O. D., Aune D., Aguar M., Kapadia V., Finer N., Vento M. Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤ 32 weeks. *Acta Paediatr.* 2014; 103 (7): 744–51.
 28. Shah D. K., Wusthoff C. J., Clarke P., Wyatt J. S., Ramiah S. M., Dias R. J. et al. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99 (3): F219–24.
 29. Shah N. A., Wusthoff C. J. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014; 17.
 30. Stoelhorst G. M., Rijken M., Martens S. E., Brand R., den Ouden A. L., Wit J. M. et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age < 32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996–1997. *Pediatrics.* 2005; 115 (2): 396–405.
 31. Thompson C. M., Puterman A. S., Linley L. L., Hann F. M., van der Elst C. W., Molteno C. D. et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997; 86 (7): 757–61.
 32. Thorp J. A., Jones P. G., Clark R. H., Knox E., Peabody J. L. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185 (4): 859–62.
 33. van der Kooij M. A., Groenendaal F., Kavelaars A., Heijnen C. J., van Bel F. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res Rev.* 2008; 59 (1): 22–33.
 34. Volpe J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (1): 110.
 35. Wong D., Abdel-Latif M., Kent A., NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99 (1): F12–20.
 36. Yu X., Shacka J. J., Eells J. B., Suarez-Quian C., Przygodzki R. M., Beleslin-Cokic B. et al. Erythropoietin receptor signalling is required for normal brain development. *Development.* 2002; 129 (2): 505–516.

◆ Информация об авторе

Kooi E.M.W. — доктор медицины, отделение неонатологии, неонатолог. Университетский медицинский центр в детском госпитале Беатрисы. Грёнинген, Ханзельплейн 1, 30001, 9700 RB, Нидерланды. E-mail: e.kooi@umcg.nl.

Kooi E.M.W. — MD, PhD, Division of Neonatology, neonatologist. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center. Groningen, Hanzeplein 1, PO box 30001 9700 RB Groningen, The Netherlands. E-mail: e.kooi@umcg.nl.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПОДРОСТКОВ

© Э. Г. Ануфриенко, Н. А. Кохреидзе

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

Резюме. Эктопическая беременность является одной из основных проблем акушерства и гинекологии, поскольку является ведущей причиной материнской смертности в первом триместре беременности. Частота внематочной беременности во всём мире имеет тенденцию к неуклонному росту и в настоящее время, согласно данным эпидемиологических исследований, в индустриально развитых странах частота эктопической беременности составляет в среднем 1,2–1,4 % по отношению к общему числу беременностей. Проблема внематочной беременности у женщин репродуктивного возраста детально изучена, но очень мало данных об особенностях эктопической беременности у подростков. В настоящее время гинекологи ориентируются исключительно на правила и стандарты, разработанные для взрослых. Целью данной работы было изучить особенности клинического течения, диагностики и исходы внематочной беременности у пациенток подросткового возраста. В этом исследовании проведён анализ историй болезни 39 девочек-подростков с внематочной беременностью. Показано, что доля пациенток с внематочной беременностью составила 3 % от общего числа подростков, госпитализированных из-за осложнений беременности (1300 пациенток). Преимущественной локализацией внематочной беременности являлась маточная труба (97,4 %). Почти во всех случаях (92,3 %) пациентки поступали в стационар с симптомами нарушенной трубной беременности. У половины пациенток (56,4 %) этиологическим фактором внематочной беременности по клиническим и гистологическим данным являлся инфекционный агент. Необходимость выполнения хирургического вмешательства в органоуносящем объёме возникла почти в половине случаев (45,7 %).

Ключевые слова: внематочная беременность у подростков; клиническое течение; диагностика; исходы.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF ECTOPIC PREGNANCY IN ADOLESCENTS

© E. G. Anufrienko, N. A. Kokhreidze

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The ectopic pregnancy is one of the main problems of obstetrics and gynecology because it is the leading cause of the maternal death in the first trimester of pregnancy. The frequency of ectopic pregnancy all over the world has a tendency to the steady height and according to data of epidemiology researches is about 1.2–1.4% in relation to the incurrance of pregnancies in the industrially developed countries nowadays. The problem of ectopic pregnancy in women of reproductive age is well studied, but it is known little about the features of ectopic pregnancy in adolescents. The gynecologists are oriented exceptionally on rules and standards which were made for the adults nowadays. The aim of this work was to study clinical and diagnostic features and the ends of the ectopic pregnancy in teens. The present research provides analysis of medical histories of 39 adolescents with ectopic pregnancy. It has been shown that the proportion of patients with the ectopic pregnancy was 3 % of total amount of teens which were hospitalized due to complications of pregnancy (1300 patients). The preferential localization of the ectopic pregnancy was the fallopian tube (97,4 %). Patients were presented to the hospital with the symptoms of the ruptured tubal pregnancy in almost all the cases (92,3 %). The aethiology of the ectopic pregnancy by clinical and histological data in half of the patients (56,4 %) was the infectious agent. The invincibility to perform the surgical intervention in the volume of tubectomy arised in almost half of the cases (45,7 %).

Key words: ectopic pregnancy in adolescents; clinical presentation; diagnosis; outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

Эктопическая беременность (ЭБ) является одной из основных проблем акушерства и гинекологии, поскольку является ведущей причиной материнской смертности в первом триместре беременности, а также потому, что внематочная беременность (ВБ) является одной из основных причин бесплодия

трубно-перитонеального генеза [1, 3, 5, 9]. Частота ЭБ во всём мире имеет тенденцию к неуклонному росту и в настоящее время, согласно данным эпидемиологических исследований, в индустриально развитых странах частота ВБ составляет в среднем 1,2–1,4 % по отношению к общему числу беременностей [2, 4, 7]. Проблема ВБ у женщин репродук-

тивного возраста детально изучена, известны факторы риска ВБ, такие как ранее перенесенная ВБ, хирургические вмешательства на маточных трубах, инфекционно-воспалительные процессы, курение [8, 10]. Но очень мало данных о распространенности, этиопатогенезе ВБ у подростков, у которых в подавляющем большинстве случаев ВБ является первой беременностью [6]. Не изучены особенности клинического течения и информативности отдельных общепринятых диагностических тестов при ВБ у подростков. Почти нет сведений о катамнезе женщин, перенесших ВБ в подростковом возрасте. Следствием недостатка этих знаний является отсутствие специфического алгоритма ведения подростков с ВБ, как на лечебно-диагностическом этапе, так и в периоде реабилитации. В настоящее время гинекологи ориентируются исключительно на правила и стандарты, разработанные для взрослых.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности клинического течения, диагностики и исходы ВБ у пациенток подросткового возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ историй болезни 39 девочек, госпитализированных в гинекологическое отделение ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова с 2000 по 2014 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Доля пациенток с ВБ составила 3% от общего числа подростков, госпитализированных в стационар из-за осложнений беременности (1300 пациенток). Средний возраст пациенток составил $16,4 \pm 0,6$ лет (15; 17), менструальный возраст — $4,6 \pm 1,1$ лет (2–7), длительность половой жизни —

$2,7 \pm 1,1$ лет (1–5), количество половых партнёров — $3,8 \pm 3,8$ (1; 20). Все пациентки применяли только барьерный метод контрацепции в непостоянном режиме. Первобеременными были 34 (87,2%) пациентки. Данная беременность была третьей у 2 из 5 повторнобеременных. Искусственными абортами закончились 5 предшествующих беременностей, самопроизвольными абортами — 2. Анамнестических указаний на перенесённый ранее воспалительный процесс органов малого таза не было ни у одной пациентки.

С подозрением на ВБ в стационар поступили лишь 14 (35,9%) пациенток, остальные 25 больных (64,1%) имели другие диагнозы. Структура прочих диагнозов при поступлении была следующей: «дисфункциональное маточное кровотечение» — 13 (33%), «острый сальпингоофорит» — 8 (21%), «начавшийся аборт при маточной беременности раннего срока» — 7 (19%), «киста яичника» — 5 (13%), другая острая хирургическая патология придатков матки — 4 (9%), «нарушение менструального цикла», чаще «опсоменоррея» — 2 (5%) (рис. 1). При осмотре в приёмном покое клинический диагноз ВБ установлен в 32 (82%) случаях. В остальных 18% показания к лапароскопии поставлены из-за подозрения на перекрут придатков, разрыв кисты яичника, острый гнойный сальпингоофорит.

Жалобы на боли в животе при поступлении в стационар предъявляли 34 (87%) пациентки, кровянистые выделения из половых путей — 31 (79%), дизурические явления — 10 (26%), рвоту — 8 (21%), обморочное состояние — 5 (13%) и жидкий стул — 4 (10%).

Состояние при поступлении оценено как удовлетворительное у 30 пациенток, в состоянии средней степени тяжести поступило 6 больных, а 3 — в тяжёлом состоянии.



Рис. 1. Альтернативные диагнозы

При обследовании в клиническом анализе крови анемия выявлена у 10 пациенток при колебаниях значений гемоглобина от 117 до 62 г/л, число лейкоцитов превышало нормальные значения у 25 (64,1%) больных с колебаниями от 9,8 до $28,6 \times 10^9$ /л. Тест на ХГЧ (моча) проводился 29 пациенткам и был положителен у всех обследованных (100%). Ультразвуковые симптомы, позволяющие заподозрить ВБ, были выявлены у 24 пациенток. Клинические признаки цервицита обнаружены в 22 случаях (56,4%), при этом ИППП (*Chlamydia trachomatis*) выявлены также у 22 пациенток (56,4%), но наличие хламидийной инфекции не во всех случаях совпадало с наличием цервицита.

В 1-е сутки выполнено 15 (38,5%) операций, в последующие 2–8-е сутки — 24 (61,5%) (рис. 2). Оперативное лечение лапароскопическим доступом выполнено у 27 пациенток, лапаротомным — у 12, из них — доступ по Пфанненштилю — у 11 больных, а нижнесрединная лапаротомия — у 1.

Трубная беременность имела место у 38 (97,4%) пациенток, у 1 (2,6%) — яичниковая. Левосторонняя локализация при трубной беременности наблюдалась у 23 (60,5%) из 38 случаев, правосторонняя — у 15 (39,5%). Плодное яйцо локализовалась в ампулярном отделе маточной трубы в 33 (86,8%) случаях, в истмическом — в 5 (13,2%).

Исходами ВБ явились: разрыв трубы — в 7 (18,4%) случаях, неполный трубный аборт —

в 25 (65,8%), полный трубный аборт — в 3 (7,9%). Прогрессирующая ВБ была выявлена у 3 (7,7%) пациенток.

Операция в объеме туботомии произведена 19 (50%) из 38 пациенток с трубной беременностью. Выполнение тубэктомии потребовалось у 16 (42,1%).

Средний объем кровопотери составил — $335,0 \pm 392,0$ мл (от минимальной до 2000 мл).

По данным гистологического исследования маточных труб после произведенных тубэктомий, проведенного в патологоанатомическом отделении ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, признаки воспалительного процесса выявлены в 17 (44%) случаев.

Лечение в условиях отделения реанимации проводилось у 5 (12,8%) больных. Показания к гемотрансфузии поставлены у 6 пациенток.

Средняя продолжительность госпитализации составила 8,3 к/д.

ВЫВОДЫ

Доля пациенток с ВБ составила 3% от общего числа подростков, госпитализированных из-за осложнений беременности (1300 пациенток). Преимущественной локализацией ВБ являлась маточная труба (97,4%). Почти во всех случаях (92,3%) пациентки поступали в стационар с симптомами нарушенной трубной беременности. У половины пациенток (56,4%) этиологическим фактором ВБ по клиническим и гисто-

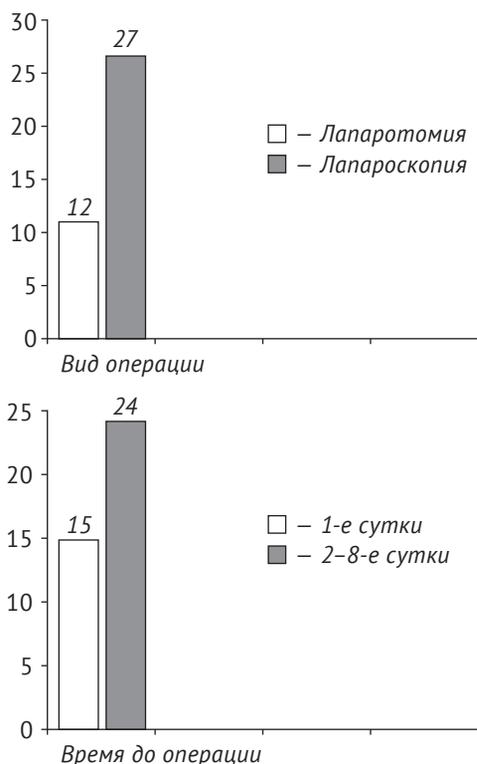
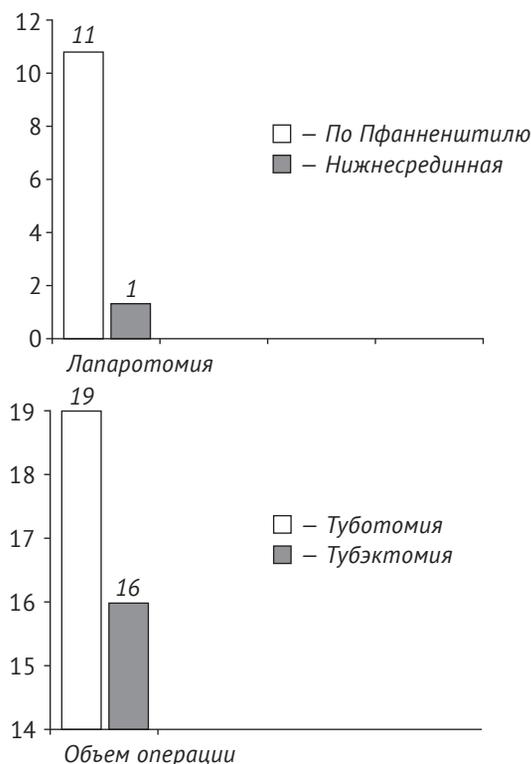


Рис. 2. Оперативное лечение



логическим данным являлся инфекционный агент. Необходимость выполнения хирургического вмешательства в органуносящем объёме возникла почти в половине случаев (45,7%). Требуется дальнейшее проведение исследования с целью разработки и внедрения в практику алгоритма диагностики, тактики ведения девочек-подростков с подозрением на ВБ и комплекса мероприятий по профилактике данной патологии в подростковой группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Чернова И.С., Демура Т.А. и др. Эktopическая беременность новый взгляд на проблему. Проблемы репродукции. 2010; 16 (2): 102–6.
2. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. Нижний Новгород: НГМА. 2000.
3. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснополский В.И. Оперативная гинекология. Н. Новгород: НГМА; 1997.
4. Петрова Е.В. Внематочная беременность в современных условиях. Акушерство и гинекология. 2008; 1: 31–3.
5. Семенова О.К., Егорова Л.А. Состояние репродуктивной функции у женщин с внематочной беременностью. Проблемы женского здоровья. 2008; 3 (1): 67–9.
6. Столпнер Э.Г., Кохреидзе Н.А., Кутушева Г.Ф., Баласанян В.Г. Клиника, диагностика и исходы внематочной беременности у девочек. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62 (спецвыпуск): 77–8.
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н. и др. Внематочная беременность. М.: Медицина; 2001.
8. Condous G.S. Ectopic pregnancy – risk factors and diagnosis. Aust. Fam. Physician. 2006; 35 (11): 854–7.
9. Farquhar C.M. Ectopic pregnancy. Lancet. 2005; 366 (9485): 583–91.
10. Karaer A., Avsar F., Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: a case control study. Australian New Zealand Journal Obstet. Gynaecol. 2006; 46: 521–7.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Chernova I.S., Demura T.A. i dr. Ektopicheskaya beremennost' novyy vzglyad na problemu [Ectopic pregnancy-a new look at the problem]. Problemy reproduktivnoy. 2010; 16 (2): 102–6.
2. Aylamazyan E.K., Ryabtseva I.T. Neotlozhnaya pomoshch' pri ekstremal'nykh sostoyaniyakh v ginekologii [Emergency care under extreme conditions in gynecology]. Nizhniy Novgorod: NGMA. 2000.
3. Kulakov V.I., Selezneva N.D., Krasnopol'skiy V.I. Operativnaya ginekologiya [Operative gynecology]. Nizhniy Novgorod: NGMA. 1997.
4. Petrova E.V. Vnematochnaya beremennost' v sovremennykh usloviyakh [Ectopic pregnancy in modern conditions]. Akusherstvo i ginekologiya. 2008; 1: 31–3.
5. Semenova O.K., Egorova L.A. Sostoyanie reproduktivnoy funktsii u zhenshchin s vnematochnoy beremennost'yu [Status of the reproductive function in women with ectopic pregnancy]. Problemy zhen'skogo zdorov'ya. 2008; 3 (1): 67–9.
6. Stolpner E.G., Kokhraidze N.A., Kutusheva G.F., Balasanyan V.G. Klinika, diagnostika i iskhody vnematochnoy beremennosti u devochek [Clinic, diagnosis and outcome of ectopic pregnancy in girls]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2013; 62 (spetsvy-pusk): 77–8.
7. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Shakhlamova M.N. i dr. Vnematochnaya beremennost' [Ectopic pregnancy]. M.: Meditsina; 2001.
8. Condous G.S. Ectopic pregnancy – risk factors and diagnosis. Aust. Fam. Physician. 2006; 35 (11): 854–7.
9. Farquhar C.M. Ectopic pregnancy. Lancet. 2005; 366 (9485): 583–91.
10. Karaer A., Avsar F., Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: a case control study. Australian New Zealand Journal Obstet. Gynaecol. 2006; 46: 521–7.

◆ Информация об авторах

Ануфриенко Элина Георгиевна – аспирант. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elushka10@mail.ru.

Кохреидзе Надежда Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kokhraidze@mail.ru.

Anufrienko Elina Georgievna – Postgraduate Student. Dep. of Children Gynecology and Female Reproductology, Fac. of Postgraduate Educ. St Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elushka10@mail.ru.

Kokhraidze Nadezda Anatolyevna – MD, PhD, Ass. Professor. Dep. of Children Gynecology and Female Reproductology, Fac. of Postgraduate Educ. St Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kokhraidze@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ ТРОМБООБРАЗОВАНИЕМ, У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА

© А. Е. Николаева¹, С. И. Капустин², Л. П. Папаян², Ф. Р. Кутуева¹

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

²ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Резюме. Анализ динамики перинатальной смертности в России выявил на сегодняшний день изменения ее структуры и, прежде всего, увеличение удельного веса антенатальных потерь, что может свидетельствовать о нарушении жизнедеятельности внутриутробного плода. Репродуктивные потери, наблюдаемые в различные сроки беременности, все чаще объединяют в так называемый синдром потери плода (СПП) вне зависимости от особенностей этиопатогенеза. Наиболее широко в этом аспекте обсуждается проблема тромботических нарушений, связанных с врожденными и приобретенными тромбофилиями. Целью исследования явилась оценка роли носительства неблагоприятных аллельных вариантов генов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием в развитии СПП. Обследовано 105 беременных, имеющих в анамнезе СПП или факторы риска его реализации, которые наблюдались в СПб ГБУЗ «Женская консультация № 22». Проведено генетическое тестирование на наличие мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина, β-субъединицы фактора I, ингибитора активатора плазминогена типа I, метилентетрагидрофолат редуктазы и гликопротеина IIIa. Результаты исследования выявили носительство хотя бы одного аллельного варианта, ассоциированного с повышенным риском тромбообразования, наблюдалось в группе женщин с СПП в анамнезе или имеющих факторы риска его развития в 100 % случаев. При этом в подавляющем большинстве из них имело место сочетание двух и более неблагоприятных генетических вариантов (потенциальных факторов риска СПП). Частота встречаемости Лейденской мутации и генотипа 1565CC гена *GpIIIa* в обеих группах беременных статистически значимо превышала таковую в популяции. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности выявления неблагоприятных аллельных вариантов изученных генов, наряду с классическими детерминантами наследственной тромбофилии, в широкой акушерской практике, поскольку такой анализ позволяет уточнить индивидуальные механизмы возникновения СПП и наиболее частых осложнений беременности.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ассоциированных с риском тромбообразования; синдром потери плода.

SPECIFICS OF ALLELIC POLYMORPHISM OF GENES ASSOCIATED WITH INCREASED THEROMBOGENESIS IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL LOSS SYNDROME

© A. E. Nikolaeva¹, S. I. Kapustin², L. P. Papayan², F. R. Kutueva¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

²FGBU «The Russian Scientific Reseach Institute of hematology and transfusiology» of FMBA of Russia, Saint Petersburg

Abstract. The Up-to-date research of perinatal mortality in Russia has shown change in its structure with increase of proportion of antenatal mortality in the first place, which may be declarative of disorders in fetal vital activities. Reproductive losses in different periods of pregnancy are increasingly frequently united under the term of fetal loss syndrome (FLS), regardless of ethiopathogenic factors. The mostly discussed issue is thrombotic disorders related to inherited and aquired thrombophilia. Research objective was to evaluate the role of adverse allelic variant genes carriage, associated with increased thrombogenesis, in development of FLS. 105 pregnant women with FLS or FLS risk factors in the past have been examined. The women have been affiliated with SPb GBUZ «Women's clinic N 22». The women have been tested for gene mutations in Factor V (FV Leiden), prothrombin, β-subunit of factor I, plasminogen activator inhibitor-I, methylenete-trahydrofolate reductase and glucoprotein IIIa. The study results have shown that 100 per cents of women in the study group with FLS or FLS risk factors in the past have been carriers of at least one allelic variant associated with increased risk of thrombogenesis. A combination of two or more adverse geetic variants (potential risk factors for FLS) have been registered in the overwhelming majority of cases. The incidence of Leiden and genotype 1565CC gene *GpIIIa* mutations in both study groups was significantly different as compared to the population. The study results demonstrate the necessity to determine adverse allelic variants of

the known genes along with the classical determinants of inherited thrombophilia in everyday obstetrical practice, as it allows to spotlight individual mechanisms of development of FLS and the most commonly seen complications of pregnancy.

Key words: fetal loss syndrome (FLS); variant genes carriage, associated with increased thrombogenesis.

Анализ динамики перинатальной смертности в России выявил на сегодняшний день изменения ее структуры и, прежде всего, увеличение удельного веса антенатальных потерь, что может свидетельствовать о нарушении жизнедеятельности внутриутробного плода. В 2013 году в Санкт-Петербурге перинатальная смертность составляла 7,04‰, из которых 5,02‰ представлены антенатальными потерями плода. В литературных источниках последних лет репродуктивные потери, наблюдаемые в различные сроки беременности, все чаще объединяют в так называемый синдром потери плода (СПП) вне зависимости от особенностей этиопатогенеза [1]. Наиболее широко в этом аспекте обсуждается проблема тромботических нарушений, связанных с врожденными и приобретенными тромбофилиями [2, 3, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка роли носительства неблагоприятных аллельных вариантов генов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием в развитии СПП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 105 беременных, имеющих в анамнезе СПП или факторы риска его реализации, которые наблюдались в СПб ГБУЗ «Женская консультация № 22». Проведено генетическое тестирование на наличие мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (20210 G/A), β -субъединицы фактора I (-455 G/A), ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-1 -675 4G/5G), метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR, 677 C/T) и гликопротеина IIIa (GpIIIa 1565 T/C). Контрольную группу — группу популяционного распределения (ГПР) составили 228 не беременных женщин, соответствующих по возрасту исследуемому контингенту больных, не имеющих в анамнезе тромботических эпизодов и проживающих в Северо-Западном регионе России (исследования д. б. н. С. И. Капустина).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее значимые различия, по сравнению с ГПР, наблюдались у беременных с СПП или имеющих факторы риска его развития в распределении аллелей и/или генотипов генов фактора V, гликопротеина IIIa и ингибитора активатора плаз-

миногена I-го типа. В общей группе беременных наблюдалось статистически значимое увеличение доли гетерозигот по мутации FV Leiden (11,8% против 4,4% в контроле, OR=2,9, 95%CI: 1,2–7,0, $p=0,017$). Это отличие было характерно не только для женщин с СПП в анамнезе, но и для беременных, имевших факторы риска по его реализации (13,9% против 4,4% в контроле, OR=3,5, 95%CI: 1,1–11,0, $p=0,039$). Особенно высокая частота носительства Лейденской мутации (13,89%) была обнаружена у женщин с ретрохориальной гематомой.

У 11 беременных аномалия FV Leiden сочеталась с наличием неблагоприятных аллельных вариантов других генов. Как правило, это было одновременное носительство мутаций в 2 или 3 генах, чаще всего, в гене PAI-1, MTHFR или фактора I. Количество потерь плода и течение беременности у этих женщин не зависели от количества генных мутаций и были связаны с тем, на каком этапе наблюдения за беременной ей было предложено генетическое обследование с профилактикой гиперкоагуляционных осложнений. Лейденская мутация обнаруживалась с высокой частотой (66,7%) у женщин, перенесших до беременности венозные тромбозы на фоне приема КОК. Эта аномалия была также ассоциирована с развитием в ходе текущей беременности гипертензии, СЗРП и маловодия.

В группе женщин с СПП в анамнезе или имеющих факторы риска его развития наблюдалось 5-кратное увеличение доли лиц с гомозиготным генотипом 1565 CC гликопротеина IIIa (4,9% против 0,9% в ГПР, OR=5,8, 95%CI: 1,1–30,6, $p=0,031$). Наиболее высокой частота встречаемости данного варианта оказалась среди беременных, имеющих факторы риска по реализации СПП (8,3% против 0,9% в ГПР, OR=10,3, 95%CI: 1,7–63,8, $p=0,019$). В обеих исследуемых группах носительство аллеля GpIIIa 1565 C, как правило, встречалось в сочетании с мутациями 4 других генов ($p=0,0001$, сила связи=0,01), причем с обязательным присутствием неблагоприятного варианта гена фактора I (-455A) ($p=0,04$, сила связи=0,05). Кроме того, в общей группе женщин была выявлена ассоциативная связь между присутствием в генотипе аллеля GpIIIa 1565 C и наличием в семейном анамнезе родственников с ранними инсультами ($p=0,009$, сила связи=0,05). Кроме того, у самих беременных от-

мечены эпизоды кровотечения после самопроизвольных выкидышей и выскабливаний полости матки. Таким образом, генотипирование полиморфизма *GpIIIa 1565 T/C* имеет большое значение при установлении «мультигенной» формы тромбофилии и оценке риска развития СПП и/или послеродовых кровотечений.

Максимальный уровень статистической значимости отличия группы беременных с СПП или имеющих факторы риска его развития от контроля был обнаружен при анализе полиморфизма гена *PAI-1*. В частности, доля женщин с генотипом 5G/5G оказалась почти в 2 раза выше в общей группе беременных, чем в ГПР (34,3% против 17,6% соответственно, OR=2,5, 95%CI: 1,4–4,2, p=0,001). В то же время гетерозиготы по гену *PAI-1* среди беременных с СПП в анамнезе или имеющих факторы риска его развития встречались значительно реже (29,4% против 46,9% в ГПР, OR=0,5, 95%CI: 0,3–0,8, p=0,004). Данные различия были наиболее характерны для группы женщин с СПП. Так, частота встречаемости генотипа 5G/5G по гену *PAI-1* составила в этой группе 39,4%, что существенно превышало таковую в ГПР (OR=3,1, 95%CI: 1,7–5,6, p=0,0004). Напротив, гетерозиготы по гену *PAI-1* обнаруживались среди женщин с СПП значительно реже, чем в здоровой популяции (22,7% против 46,9%, соответственно, OR=0,3, 95%CI: 0,2–0,6, p=0,0004). Для группы беременных, имеющих факторы риска развития СПП, отличия в распределении генотипов *PAI-1* от контроля были менее выражены и не достигали пределов статистической значимости. Кроме того, в общей группе беременных была выявлена ассоциативная связь между полиморфизмом гена *PAI-1* и наличием полиморфизма в 3 других генах и риском возникновения кровотечения во время беременности. При этом мутация гомозиготного гена *PAI-1* чаще сочеталась с мутацией гена *MTHFR*, FV Leiden и с полиморфизмом гена *GpIIIa*. Менее значимые различия (p<0,2) между изученными группами беременных и ГПР были выявлены при анализе полиморфизма генов *MTHFR*, протромбина и b-субъединицы фактора I (фибриногена). Так, доля гомозигот по аллелю 677 T гена *MTHFR* в группах женщин, с СПП в анамнезе и имеющих факторы риска его развития, составила соответственно 15,2 и 19,4%, по сравнению с 10,1% в здоровой популяции. При этом носительство любого варианта *MTHFR* 677 T было ассоциировано с ранней угрозой выкидыша с образованием ретрохориальной гематомы (p<0,02), а также с синдромом задержки развития плода (p<0,04). Кроме того, в группе беременных с СПП мутация в гене *MTHFR* сочеталась с выявленной

хронической анемией (p<0,04), а в группе сравнения — с развитием поздней угрозы выкидыша (p<0,05). Стоит также отметить почти 3-кратное увеличение доли женщин с мутацией в гене протромбина в группе беременных с СПП в анамнезе (6,1% против 2,2% в ГПР, OR=2,9, 95%CI: 0,7–11,0, p=0,12). Это были беременные, имеющие в анамнезе 2 и более потерь плода, в 2 случаях страдающие варикозной болезнью нижних конечностей и в 3 случаях имеющих заболевание щитовидной железы и неблагоприятную наследственность по СД. Раннее течение беременности у 2 женщин осложнилось образованием ретрохориальной гематомы. В 3 случаях наблюдалось сочетание мутации в гене протромбина с носительством неблагоприятных аллелей двух других генов — *PAI-1* и *MTHFR*.

Гомозиготный генотип –455 AA b-субъединицы фактора I был выявлен у 10,8% беременных, что лишь незначительно превысило соответствующий показатель в общей популяции (7,9%). Максимальная частота встречаемости этого варианта наблюдалась у женщин с СПП — 12,1%, тогда как в группе сравнения она составила 8,3% и практически не отличалась от нормы. Гомозиготное носительство аллеля –455 A было ассоциировано с наличием у беременных заболеваний почек (p<0,04) и аномалий развития полового аппарата (двурогая матка) (p<0,01). Гетерозиготы по гену b-фибриногена чаще встречались среди женщин с ранними потерями беременности (в сроке 7–12 недель) и тех, родственники которых страдали гипертонической болезнью. В исследуемой группе мутация гена –455 A/A и 455G/A, как правило, сочеталась с полиморфизмом еще 4 генов и не встречалась в единственном числе.

ВЫВОДЫ

Таким образом, носительство хотя бы одного аллельного варианта, ассоциированного с повышенным риском тромбообразования, наблюдалось в группе женщин с СПП в анамнезе или имеющих факторы риска его развития в 100% случаев. При этом в подавляющем большинстве из них имело место сочетание двух и более неблагоприятных генетических вариантов (потенциальных факторов риска СПП). Частота встречаемости Лейденской мутации и генотипа 1565 CC гена *GpIIIa* в обеих группах беременных статистически значимо превышала таковую в популяции. Кроме того, среди женщин с СПП в анамнезе или факторами риска его развития отмечалось существенное увеличение доли лиц с мутацией G20210A в гене протромбина или/и генотипом *MTHFR* 677TT, также имеющими немаловажное значение в индивидуальной

предрасположенности к тромбозу. При изучении семейного анамнеза обследованных женщин были выявлены ассоциативные связи между носительством определенных неблагоприятных вариантов и наличием у родственников таких заболеваний, как ишемический инсульт, сахарный диабет, гипертоническая болезнь. У самих беременных прослеживалась определенная зависимость между полиморфизмом отдельных генов и наличием аномалий развития мочеполовой системы, кровотечениями при предыдущих беременностях, заболеваниями щитовидной железы, а также осложнениями во время текущей беременности, такими как ретрохориальная гематома, СЗРП, токсикоз II половины беременности.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности выявления неблагоприятных аллельных вариантов изученных генов, наряду с классическими детерминантами наследственной тромбофилии, в широкой акушерской практике, поскольку такой анализ позволяет уточнить индивидуальные механизмы возникновения СПП и наиболее частых осложнений беременности. На необходимость внедрения генодиагностики и расширения спектра анализируемых генов системы гемостаза указывает и тот факт, что у большинства обследованных беременных с СПП в анамнезе или имеющих факторы риска его реализации наблюдалась так называемая «мультигенная тромбофилия», не имеющая, в отличие от ряда иных форм этой патологии, специфических фенотипических проявлений. В свою очередь, оценка значимости тех или иных форм тромбофилии поможет определить практикующему акушеру тактику ведения беременности. Наконец, важным аргументом в пользу включения лабораторного анализа на генетические маркеры наследственной тромбофилии в алгоритм обследования женщин, планирующих беременность и входящих в группу высокого риска, можно считать сделанное нами наблюдение, что количество предыдущих потерь беременности напрямую зависит от того, на каком этапе была проведена генодиагностика и какие

профилактические мероприятия при подготовке к беременности были выполнены в условиях амбулаторного звена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая мед.* 2012; 60: 22–9.
2. Капустин С.И., Шмелева В.М., Сидорова Ж.Ю. Молекулярные детерминанты наследственной тромбофилии: современное состояние и перспективы генодиагностики. *Вестник гематологии.* 2010; VII(4): 84–92.
3. Николаева А.Е., Кутуева Ф.Р., Папаян Л.П. Наследственная тромбофилия (фактор V Лейден) и привычное невынашивание беременности (случай из практики). *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2010; 2 (42): 72–76.
4. Agorastos T., Karavida A., Lambropoulos A., Matern J. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in pregnancies with adverse outcome: *Fetal Neonatal Med.* 2002; 12(4): 267–73.

REFERENCES

1. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh. Trombophiliya kak vazhneyshee zveno patogeneza oslozhneniy beremennosti [Thrombophilia as a key element in the pathogenesis of complications of pregnancy]. *Prakticheskaya med.* 2012; 60: 22–9.
2. Kapustin S.I., Shmeleva V.M., Sidorova Zh.Yu. Molekulyarnye determinanty nasledstvennoy trombofilii: sovremennoe sostoyanie i perspektivy genodiagnostiki [Molecular determinants of hereditary thrombophilia: modern state and prospects of gene diagnostics]. *Vestnik gematologii.* 2010; VII(4): 84–92.
3. Nikolaeva A.E., Kutueva F.R., Papayan L.P. Nasledstvennaya trombofiliya (faktor V Leyden) i privychnoe nevyvashivanie beremennosti (sluchay iz praktiki) [Hereditary thrombophilia (factor V Leiden) and habitual miscarriage (case study)]. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2010; 2 (42): 72–76.
4. Agorastos T., Karavida A., Lambropoulos A., Matern J. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in pregnancies with adverse outcome: *Fetal Neonatal Med.* 2002; 12(4): 267–73.

◆ Информация об авторах

Николаева Алла Ехильевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «женская консультация № 22». 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alla-nikolaeva2007@yandex.ru.

Капустин Сергей Игоревич — д-р биол. наук, руководитель лаборатории биохимии. ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ. 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16. E-mail: kapustin.sergey@mail.ru.

Nikolaeva Alla Ekhl'yevna — MD, PhD, Research Assistant, Department of Pediatric Gynecology and women's reproductology FP and DPO. Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Deputy chief physician for medicine, SPb GBUZ «Women's Clinic N 22». 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alla-nikolaeva2007@yandex.ru.

Kapustin Sergey Igorevich — Doctor of Biological Sciences, Chief of Biochemistry Lab. FGBU "The Russian Scientific Research Institute of hematology and transfusiology" of FMBA of Russia. 16, 2-ya, Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia. E-mail: kapustin.sergey@mail.ru.

Папаян Людмила Петровна – д-р мед. наук, руководитель лаборатории свертывания крови. ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ. 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16. E-mail: papayan@mail.ru.

Papayan Lyudmila Petrovna – MD, PhD, Chief of Lab. of Blood Coagulation. FGBU “The Russian Scientific Research Institute of hematology and transfusiology” of FMBA of Russia. 16, 2-ya, Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia. E-mail: papayan@mail.ru.

Кутуева Флора Рафхатовна – ассистент кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Flora-kutueva@mail.ru.

Kutueva Flora Rafkhatovna – MD, PhD, Research Assistant, Department of Pediatric Gynecology and women’s reproductology FP and DPO. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Flora-kutueva@mail.ru.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, СТРАДАВШИХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И В КЛИНИКЕ МЕЙО

© А. Ф. Романчишен¹, Д. Томпсон²

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

²Клиника и фонд Мейо, Рочестер, США

Резюме. *Введение.* Несмотря на длительную историю лечения рака щитовидной железы (РЩЖ) у детей и подростков, который встречается в 1,5–3,0% и составляет 45,3% детских эндокринных эпителиальных раков, остается ряд дискуссионных вопросов, связанных с выбором объема хирургических вмешательств на ЩЖ и регионарном лимфатическом аппарате шеи, проведением послеоперационной терапии радиоiodом. *Материал и методы.* В период с 1970 по 2011 г. в Санкт-Петербургском центре эндокринной хирургии и онкологии находилось на лечении 105 детей и подростков (в возрасте до 18 лет) РЩЖ (1 группа). В клинике Мейо с 1940 по 2000 г. оперированы 188 РЩЖ в возрасте до 20 лет (2 группа). С начала 80-х годов в клиниках применялись одинаковые методы периоперационной диагностики (контроль уровней ТТГ, Т4, Т3; УЗИ, пункционная биопсия, срочное и плановое гистологические исследования). *Результаты и обсуждение.* Средний возраст больных составил в 1-й и 2-й группах 16,3±0,3 и 16,0±0,5 года соответственно. В обеих группах преобладали девочки. В 1-й группе их было 73,3% (М:Ж 1:2,7), во второй – 70,7% (М:Ж 1:2,4). Более чем у половины больных до операции выявлялись регионарные метастазы (в 1-й группе – 53,0% наблюдений, во второй – 81,4%). Рост опухоли за пределы ЩЖ отмечен у 9 (9,6%) детей в Санкт-Петербурге и 37 (19,7%) больных в Рочестере. Отдаленные метастазы в легкие и кости чаще отмечены у пациентов 1-й группы (9,6% и 4,8% соответственно). В 1-й группе известна судьба 99 (94,3%) больных в сроки от 5 до 36 лет после хирургического лечения. Из них живы 95 (96,0%) человек. Во 2-й группе в сроки до 60 лет умерло двое (1,0%) больных от РЩЖ. В обоих случаях отмечены отдаленные метастазы в легкие. 14 (7,0%) пациентов умерли от других злокачественных новообразований. Из этих больных 8 (38,0%) детей получили радиоiodтерапию по поводу РЩЖ. *Заключение.* Рак щитовидной железы у детей и подростков обладает высокой биологической агрессивностью с частым поражением регионарных лимфатических узлов, прорастанием капсулы железы и наличием отдаленных метастазов. Адекватное хирургическое лечение с последующим радиоiod лечением, при необходимости, и ТТГ-супрессивной терапией способно обеспечить выживание абсолютного большинства больных. Применение терапии ¹³¹I диктует необходимость пожизненного наблюдения за пациентами с целью ранней диагностики возможных карцином других локализаций.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; дети; подростки; хирургическое лечение; лечение ¹³¹I.

COMPARATIVE RESULTS OF TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH THYROID CANCER AT ST. PETERSBURG ENDOCRINE SURGERY CENTRE AND MAYO CLINIC

© A. F. Romanchishen¹, G. B. Thompson²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

²Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, USA

Abstract. *Introduction.* Thyroid cancer (TC) is the most often malignant tumor in childhood and made 1.5–3.0% of all children population or 45.3% of pediatric endocrine epithelial cancers. A lot of questions concerning to volume of thyroid surgery, postoperative radioiodine therapy needs to be discussed. *Material and methods.* During 1970–2011 in the Center (1 group) were operated 105 TC children and adolescent (up to 18 years) and in Mayo Clinic – 188 (2 group) in period 1940–2000. Since of 80-s in those clinics were used the same perioperative examinations, like TSH, T4, T3 blood levels, USG, fine needles aspiration biopsy, CT and morphological examinations. *Results and discussion.* Average age of the Center and Rochester patients was the same and achieve 16.3±0.3 and 16.0±0.5, accordingly. In both groups has prevailed girls: in the 1 group they made 73.3% (M:F 1:2.7) and in the 2 – 70.7% (M:F 1:2.4). Childhood differentiated TC were associated with aggressive behavior: regional metastases were found in 53.0% and 81.4%, extrathyroid TC spreading – in 9.6 and 19.7%, distant metastases – in 9.6 and 4.8%, accordingly. In our Center we have performed hemithyroidectomies and subtotal thyroidectomies in 58.1% with ipsilateral central neck dissection (CND). In Mayo Clinic in all TC cases were performed thyroidectomy (TE) since 1950. TC relapses we have no observed

in 1 group and they have place in 6.9% 2 group patients, recurring lymphatic metastases – in 8.4% and 20.7%, accordingly. Radioiodine therapy (RIT) has performed in 21.1% and 25.5% operated children. In 1 group 95 (96.0%) of 99 operated were alive during 5–36 years, in the 2 – only in two cases reason of death was TC, but in 14 – other malignant tumor. *Conclusion.* Childhood TC is associated with more locally aggressive and more frequent distant disease than its adult counterpart. Recurrence rates tend to be higher in children, but cause-specific mortality remains low. Optimal initial treatment of childhood TC should include TE and CND. RIT in childhood has increased possibility of others malignant tumor in follow up period.

Key words: thyroid cancer; children; adolescents; surgical treatment; radioiodine treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой частой эпителиальной опухолью у детей и подростков, встречается в 1,5–3%, составляя до 45,3% всех злокачественных новообразований желез внутренней секреции в этом возрасте [6, 8, 10, 18, 20]. Удельный вес детского РЩЖ среди всех опухолей головы и шеи составляет 8–22% [5, 7].

Заболеваемость составляет около 0,04 случая на 100 000 детского населения ежегодно, по сравнению с 5 на 100 000 ежегодно у взрослых [14]. В России этот показатель для детей несколько выше, к примеру, в 2000 г. он достиг 0,17 на 100 000 [11].

В детском возрасте обычно встречается дифференцированный РЩЖ. Превалирующей гистологической формой является папиллярная карцинома, составляющая более 90% от всех форм тиреоидного рака [2, 8, 12, 16, 17]. Наблюдения анапластического РЩЖ у детей единичные [13, 14].

Злокачественные новообразования щитовидной железы (ЩЖ) у детей протекают, как правило, бессимптомно [1, 8, 21]. Вместе с тем, детским карциномам присуща высокая биологическая агрессивность. Так, частота регионарных метастазов к моменту операции составляет 37–93% [3, 9, 12, 15, 18]. Выход опухоли за пределы капсулы железы наблюдается у 24–52% пациентов [4, 9, 18, 19]. Многофокусный рост отмечается в более чем половине наблюдений (до 65%) [8, 9, 15, 19]. Отдаленные метастазы присутствуют в 6–28% случаев [21].

Несмотря на длительную историю лечения РЩЖ у детей и подростков остается ряд дискуссионных вопросов, связанных с выбором объема хирургических вмешательств на ЩЖ и регионарном лимфатическом аппарате шеи, проведением послеоперационной терапии радиоидом [21].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в период с 1970 по 2011 годы находилось на лечении 105 детей и подростков с карциномами ЩЖ

(1-я группа). В отделении хирургии клиники Мейо с 1940 по 2000 год оперированы 188 больных РЩЖ в возрасте до 20 лет (2-я группа).

На дооперационном этапе у больных обеих групп использовались специальные методы исследования. Ультразвуковое исследование ЩЖ позволяло оценить размеры и расположение новообразования в органе, возможное увеличение регионарных лимфатических узлов. Тиреоидный гомеостаз оценивался определением уровня трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в периферической крови. Наиболее информативным методом в дифференциальной диагностике РЩЖ и доброкачественных новообразований на дооперационном этапе показала себя тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием. В случае выявления увеличенных лимфатических узлов на шее УЗИ с прицельной ТАБ позволяло планировать объем первичного хирургического вмешательства. Сканирование ЩЖ применялось только у больных с низким уровнем ТТГ и перед повторными операциями.

Для диагностики отдаленных метастазов в легкие и кости применялись рентгеновское исследование, компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, сканирование с I^{131} .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов на момент первой операции в группе больных из Санкт-Петербурга колебался между 8 и 20 годами. В клинике Мейо карциномы встретились у детей и подростков в возрасте от 3 до 20 лет. При этом средний возраст больных был в обеих группах одинаковым ($16,3 \pm 0,3$ года в Санкт-Петербурге и $16,0 \pm 0,5$ лет в Рочестере). Таким образом, РЩЖ чаще встречался у детей старшего школьного возраста.

В обеих группах превалировали девочки. В 1-й группе их было 70 (73,7%), во 2-й — 133 (70,7%). Мальчики детского и подросткового возраста болели РЩЖ реже: 25 (26,3%) наблюдений было в 1-й группе и 55 (29,3%) — во 2-й. Соотношение М:Ж составило 1:2,8 и 1:2,4 в 1-й и 2-й группах соответственно.

Таблица 1

Характеристика биологических особенностей рака щитовидной железы в обеих группах детей

	1-я группа		2-я группа	
	Всего	%	Всего	%
Регионарные метастазы	36	53,0	153	81,4
Отдаленные метастазы	9	9,6	9	4,8
Рост за пределы капсулы	9	9,6	37	19,7

Карциномы ЩЖ у детей и подростков обеих групп отличались высокой агрессивностью (табл. 1). Более чем у половины больных до операции выявлялись регионарные метастазы (в первой группе 53,0% наблюдений, во второй — 81,4%). Рост опухоли за пределы ЩЖ отмечен у 9 (9,6%) детей в Санкт-Петербурге и 37 (19,7%) больных в Рочестере. Т.е. во второй группе РЩЖ в 2 раза чаще выходил за капсулу ЩЖ и в 1,5 раза — в регионарные лимфоузлы. Отдаленные метастазы в легкие и кости чаще отмечены у пациентов первой группы (9,6% случаев против 4,8% в клинике Мейо).

Объем хирургических вмешательств на ЩЖ был разным. В клинике госпитальной хирургии СПбГПМА (1-я группа) в большинстве наблюдений выполнены органосберегающие операции в объеме гемитиреоидэктомии и субтотальной резекции ЩЖ. Такие вмешательства проведены у 61 ребенка, что составило 58,1%. У 44 (41,9%) пациентов предприняты тиреоидэктомии. Необходимо отметить, что в последнее десятилетие (в нашей клинике с 1991 г.) детям всё чаще выполняется полное удаление ЩЖ в сочетании с центральной лимфаденэктомией в силу большей агрессивности. Кроме того, в России появилась возможность ранней лабораторной диагностики отдалённых метастазов с помощью исследования уровня тиреоглобулина в периферической крови. Последнее обстоятельство диктует необходимость выполнения тиреоидэктомии.

В клинике Мейо (2-я группа) до 1950 года операцией выбора при ДРЩЖ была гемитиреоидэктомия. С 1950 года по настоящее время операцией выбора является тиреоидэктомия, проводимая всем детям и подросткам с карциномами ЩЖ.

В послеоперационном периоде у части пациентов применялась терапия радиоактивным йодом. Показаниями для лечения I^{131} было врастание опухоли в окружающие органы и ткани (T_4), наличие отдаленных метастазов, повышение уровня тиреоглобулина в ходе наблюдения после тиреоидэктомии. Радиойодтерапия проведена у 20 (21,1%) больных РЩЖ в 1-й группе. Во 2-й группе терапию I^{131} получили 48 детей, что составило 25,5%. То есть особого отличия по этому показателю нет, несмотря на различный объём перенесенных операций.

Все больные РЩЖ в послеоперационном периоде получали ТТГ-супрессивную терапию препаратами гормонов ЩЖ под контролем уровня ТТГ в периферической крови. Уровень ТТГ составлял 0,1–1,0 МЕ/л. При отсутствии признаков прогрессирования злокачественной опухоли спустя 5–10 лет после операции пациенты переводились на заместительную дозу гормональными препаратами.

В обеих группах отмечены рецидивы заболевания (табл. 2).

Рецидивом РЩЖ является возникновение опухоли на прежнем месте, то есть вследствие оставленной ткани или клеток опухоли в ложе удаленной ЩЖ. Таких наблюдений у больных 1-й группы не было. У пациентов 2-й группы возобновление опухолевого роста на прежнем месте выявлено в 13 (6,9%) случаях. Появление регионарных метастазов вследствие продолженного роста клеток опухоли в регионарных лимфатических узлах отмечено у 8 (8,4%) больных 1-й группы и в 39 (20,7%) наблюдениях во 2-й группе. Отдаленные метастазы опухоли выявлены у 2 (2,4%) и 9 (4,8%) детей первой и второй групп соответственно. Пациентам с регионарными метастазами выполнялось

Таблица 2

Частота рецидивов рака щитовидной железы в обеих группах

Локализация метастазов	1-я группа		2-я группа	
	Всего	%	Всего	%
Повторные регионарные метастазы	8	8,4	39	20,7
Отдаленные метастазы в послеоперационном периоде	2	2,4	9	4,8
Рецидивы РЩЖ	–	–	13	6,9

Таблица 3

Причины гибели больных РЩЖ во 2-й группе

Причина смерти	Число наблюдений	В %
РЩЖ	2	9,5
Злокачественные опухоли другой локализации	14	66,7
Острый инфаркт миокарда	3	14,2
Утопление	1	4,8
Убийство	1	4,8
Всего	21	100

фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи (модифицированная радикальная шейная диссекция) на пораженной стороне. Больные с отдаленными метастазами получали терапию I¹³¹.

Отдаленные результаты прослежены у большинства больных обеих групп. В 1-й группе известна судьба 99 (94,3%) больных в сроки от 5 до 36 лет после хирургического лечения. Из них живы 95 человек, что составило 96,0%. Четверо (4,0%) больных умерло от генерализации процесса. Это — одна больная медулярной карциномой, умершая через 2 года после операции (метастазы в головной мозг), одна больная папиллярным РЩЖ, погибшая через 2 года после операции (метастазы в легкие), две пациентки фолликулярными карциномами, которые умерли через 8 лет после хирургического лечения (метастазы в легкие) и через 16 лет после вмешательства (метастазы в кости). Все они получали наружную лучевую терапию, так как провести терапию радиоiodом не было возможности.

Во 2-й группе за время наблюдения в сроки до 60 лет умер 21 (10,0%) пациент (табл. 3). Двое (1,0%) больных погибли от прогрессирования РЩЖ через 27 и 30 лет после операции. В обоих случаях отмечены отдаленные метастазы в легкие. Остальные 19 пациентов умерли от других причин, в том числе 14 (7,0%) от злокачественных новообразований других локализаций. Из этих больных 8 (38,0%) детей получили радиоiodтерапию по поводу РЩЖ.

Большинство пациентов умерли от злокачественных новообразований других локализаций в сроки от 3 до 50 лет после хирургического лечения. В 4 наблюдениях причиной гибели стал рак легкого; у 3 больных — аденокарциномы; по одному наблюдению — мезотелиома, рак молочной железы, рак двенадцатиперстной кишки, рак трахеи, гепатоцеллюлярная аденокарцинома, внеорганный опухоль шеи и лейкомия. Из 14 умерших от внетиреоидных злокачественных новообразований в 11 (79%) случаях в послеоперационном периоде применялась лучевая терапия, у трех больных использовалось только наружное облучение, в 4 случаях — только

терапия I¹³¹, в 4 наблюдениях терапия радиоiodом дополнялась наружным облучением. У всех больных, умерших от других причин лучевая терапия в послеоперационном периоде не применялась.

Таким образом, можно предположить, что использование радиоiodтерапии в послеоперационном периоде у детей и подростков с карциномами ЩЖ небезопасно, так как может привести к возникновению злокачественных новообразований других локализаций. Этот вопрос широко обсуждается в литературе на протяжении последних 20 лет.

ВЫВОДЫ

1. Рак щитовидной железы у детей и подростков обладает высокой биологической агрессивностью с частым поражением регионарных лимфатических узлов, прорастанием капсулы железы и наличием отдаленных метастазов.
2. Адекватное хирургическое лечение в специализированных лечебных учреждениях с последующей радиоiodтерапией, при необходимости, и ТТГ-супрессивной терапией позволяет добиться выживания абсолютного большинства больных.
3. Применение терапии I¹³¹ в послеоперационном периоде диктует необходимость пожизненного наблюдения за пациентами с целью ранней диагностики возможных новообразований других локализаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидчик Ю.Е. Рак щитовидной железы у детей. Лекции. XI (тринадцатый симпозиум с международным участием по хирургической эндокринологии). СПб. 2003: 33–45.
2. Ильин А.А., Румянцев П.О., Медведев В.С. и соавт. Рак щитовидной железы у детей и подростков. Материалы IV Всероссийского тиреоидологического конгресса. Москва. 2007: 42–3.
3. Коваленко А.Е. Особенности клиники и хирургического лечения больных раком щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС. Автореферат док. мед. наук. Киев. 2003. 36 с.

4. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. Рак щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на чернобыльской АЭС. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Тез. VIII (X) Росс. симпоз. по хирургич. эндокринологии. Казань. 1999: 180–4.
5. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: ДЕ-ЮРЕ. 1997.
6. Поляков В.Г., Шишков Р.В. Повторные операции при раке щитовидной железы у детей. Лекции. XI (тринадцатый симпозиум с международным участием по хирургической эндокринологии). СПб. 2003: 119–21.
7. Поляков В.Г., Шишков Р.В. Местная распространенность и метастазирование ПРЩЖ у детей и подростков. Сибирский онкологический журнал. 2006. 1: 89–90.
8. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желёз. ИПК «Вести», СПб. 2009.
9. Романчишен А.Ф., Черенько С.М., Гостимский А.В., Ларин А.С. Хирургическое лечение спорадического и радиоиндуцированного рака щитовидной железы у людей молодого возраста. Вестник хирургии. 2004; 2: 75–8.
10. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и соавт. Сравнительный анализ клинического течения рака щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в различных зонах радиоактивного загрязнения (вследствие Чернобыльской аварии). Рак щитовидной железы и эндемический зоб. Екатеринбург. 2007; 115.
11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность). М., 2002; 43.
12. Alfehaily M., Kebebew E., Duh Q.Y. et al. Differentiated thyroid cancer in patients younger than 21 years and older: A case-matched outcome analysis. Conference of the International Association of Endocrine Surgeons. Uppsala, 2004: 40.
13. Angerpointer T.A., British E., Knorr D. et al. Surgery for benign and malignant diseases of the thyroid gland in childhood. Prog. Pediatr. Surg. 1991; 26: 21–7.
14. Cherenko S., Larin O., Gorobeyko M. Thyroid cancer in Ukrainian children affected from Chernobyl catastrophe and children bone after 1986. 10th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons. Hong Kong. 2006; 103.
15. Dzodić R., Marković I., Inić M. et al. Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. 10th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons. Hong Kong. 2006; 116.
16. Harness J.K. Childhood thyroid carcinoma. In Clark O.H., Duh Q.-Y., editors, Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia. Saunders. 1997; 75–81.
17. Lee Y.M., Lo C.Y., Lam K.Y. et al. Well-differentiated thyroid carcinoma in Hong Kong Chinese patients under 21 years of age: a 35-year experience. J. Am. Coll. Surg. 2002; 6: 711–6.
18. Massimo M., Collini P. Conservative approach for pediatric differentiated thyroid tumors. 2nd Milan thyroid cancer conference. Milan. 2006: 15.
19. Peix J.L., Causeret S., Borson-Chazot F. et al. Predictive factor of recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. Conference of the International Association of Endocrine Surgeons. Uppsala. 2004: 25.
20. Schlumberger M., Pacini F. Thyroid tumors. Nucléon, Paris. 1999; 317.
21. Thompson G.B., Hay I.D. Current Strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. World J. Surg. 2004; 28: 1187–98.

REFERENCES

1. Demidchik Yu.E. Rak shchitovidnoy zhelezy u detey [Thyroid cancer in children]. Lektsii. XI (XIII) (trinadtsatyy simpozium s mezhdunarodnym uchastiem po khirurgicheskoy endokrinologii). SPb. 2003: 33–45.
2. Il'in A.A., Rumyantsev P.O., Medvedev V.S. i soavt. Rak shchitovidnoy zhelezy u detey i podrostkov [Thyroid cancer in children and adolescents]. Materialy IV Vserossiyskogo tireoidologicheskogo kongressa. Moskva. 2007: 42–3.
3. Kovalenko A.E. Osobennosti kliniki i khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh rakom shchitovidnoy zhelezy posle avarii na Chernobyl'skoy AES [The clinical features and surgical treatment of patients with thyroid cancer after the Chernobyl accident]. Avtoreferat dok. med. nauk. Kiev. 2003. 36 c.
4. Komissarenko I.V., Rybakov S.I., Kovalenko A.E. Rak shchitovidnoy zhelezy u detey i podrostkov Ukrainy posle avarii na chernobyl'skoy AES [Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident]. Sovremennye aspekty khirurgicheskoy endokrinologii. Tez. VIII (X) Ross. simpoz. po khirurgich. endokrinologii. Kazan'. 1999: 180–4.
5. Paches A.I. Opukholi golovy i shei [Tumors of the head and neck]. M.: DE-YuRE. 1997.
6. Polyakov V.G., Shishkov R.V. Povtornye operatsii pri rake shchitovidnoy zhelezy u detey [Repeated surgery for thyroid cancer in children]. Lektsii. XI (XIII) (trinadtsatyy simpozium s mezhdunarodnym uchastiem po khirurgicheskoy endokrinologii). SPb. 2003: 119–21.
7. Polyakov V.G., Shishkov R.V. Mestnaya rasprostranennost' i metastazirovanie PRSI u detey i podrostkov [Local spread and metastasis PRSI in children and adolescents]. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2006. 1: 89–90.

8. Romanchishen A.F. Khirurgiya shchitovidnoy i okoloshchitovidnykh zhelez [Surgery of the thyroid and parathyroid glands]. IPK «Vesti», SPb. 2009.
9. Romanchishen A.F., Cheren'ko S.M., Gostimskiy A.V. Larin A.S. Khirurgicheskoe lechenie sporadicheskogo i radioindutsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy u lyudey molodogo vozrasta [Surgical treatment of sporadic and neck surgery of thyroid cancer in young adults]. Vestnik khirurgii. 2004; 2: 75–8.
10. Rumyantsev P.O., Il'in A.A., Rumyantseva U.V. i soavt. Sravnitel'nyy analiz klinicheskogo techeniya raka shchitovidnoy zhelezy u detey i podrostkov, prozhivayushchikh v razlichnykh zonakh radioaktivnogo zagryazneniya (vsledstvie Chernobyl'skoy avarii). Rak shchitovidnoy zhelezy i endemicheskii zob [A comparative analysis of the clinical course of thyroid cancer in children and adolescents living in different zones of radioactive contamination from the Chernobyl accident). Thyroid cancer and endemic goiter]. Ekaterinburg. 2007; 115.
11. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2000 g. (zabol'evaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2000 (morbidity and mortality)]. M., 2002; 43.
12. Alfehaily M., Kebebew E., Duh Q.Y. et al. Differentiated thyroid cancer in patients younger than 21 years and older: A case-matched outcome analysis. Conference of the International Association of Endocrine Surgeons. Uppsala, 2004: 40.
13. Angerpointer T.A., Britsh E., Knorr D. et al. Surgery for benign and malignant diseases of the thyroid gland in childhood. Prog. Pediatr. Surg. 1991; 26: 21–7.
14. Cherenko S., Larin O., Gorobeyko M. Thyroid cancer in Ukrainian children affected from Chernobyl catastrophe and children bone after 1986. 10th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons. Hong Kong. 2006; 103.
15. Dzodić R., Marković I., Inić M. et al. Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. 10th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons. Hong Kong. 2006; 116.
16. Harness J.K. Childhood thyroid carcinoma. In Clark O.H., Duh Q.-Y., editors, Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia. Saunders. 1997; 75–81.
17. Lee Y.M., Lo C.Y., Lam K.Y. et al. Well-differentiated thyroid carcinoma in Hong Kong Chinese patients under 21 years of age: a 35-year experience. J. Am. Coll. Surg. 2002; 6: 711–6.
18. Massimo M., Collini P. Conservative approach for pediatric differentiated thyroid tumors. 2nd Milan thyroid cancer conference. Milan. 2006: 15.
19. Peix J.L., Causeret S., Borson-Chazot F. et al. Predictive factor of recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. Conference of the International Association of Endocrine Surgeons. Uppsala. 2004: 25.
20. Schlumberger M., Pacini F. Thyroid tumors. Nucléon, Paris. 1999; 317.
21. Thompson G.B., Hay I.D. Current Strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. World J. Surg. 2004; 28: 1187–98.

◆ Информация об авторах

Романчишен Анатолий Филиппович — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: afromanchishen@mail.ru.

Romanchishen Anatoly Filippovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

Джеффри Б. Томпсон — д-р мед. наук, отделение хирургии. Клиника и фонд Мейо. 200 Ферст Стрит СВ, Рочестер, Миннесота, 55905, США.

Geoffrey B. Thompson — MD, PhD, Dr Med Sci, Department of Surgery. Mayo Clinic and Mayo Foundation. 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, USA.

ТРАНЗИТОРНАЯ ЭРИТРОБЛАСТОПЕНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР 39 СЛУЧАЕВ© Л. Ю. Жукова¹, А. В. Харчев¹, О. Л. Колобова¹, Н. Е. Соколова², А. Н. Тарасенко²¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;²ГБУ здравоохранения «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург

Резюме. Транзиторная эритробластопения детского возраста – приобретенная красноклеточная аплазия, характеризующаяся тяжелой регенераторной анемией с редукцией пула эритроидных предшественников в костном мозге. Проанализировано 39 случаев первичной диагностики заболевания у детей в возрасте от 11 до 66 месяцев в период 2010–2013 гг. У 26 пациентов обнаружена тяжелая анемия со снижением уровня гемоглобина в среднем до 52 (28–69) г/л. Регенераторный характер анемии выявлен у 29 больных, у 10 пациентов анемия была регенераторной. У всех больных исключались такие вирусные инфекции как парвовирусная инфекция В 19 и герпесвирусная инфекция человека путем обнаружения генетического материала вирусов в клетках крови и костного мозга. У всех пациентов получены отрицательные результаты обследования на парвовирус В 19. У 19 больных обнаружена ДНК различных герпесвирусов человека: HHV-6 у 11, CMV у 4, EBV у 2, HHV-1,2 у 1 пациента. Гемотрансфузионная терапия потребовалась 23 больным. Появление ретикулоцитоза в среднем отмечено к 10-му дню лечения. Нижняя граница нормы по уровню гемоглобина достигалась в пределах первых 3 недель терапии.

Ключевые слова: дети; транзиторная эритробластопения; вирусные инфекции; гемотрансфузионная терапия; количество ретикулоцитов.

TRANSIENT ERYTHROBLASTOPENIA OF CHILDHOOD: A REVIEW OF 39 CASES© L. Yu. Zhukova¹, A. V. Kharchev¹, O. L. Kolobova¹, N. E. Sokolova², A. N. Tarasenko²¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia²Children Hospital N 1, Saint Petersburg

Abstract. Transient erythroblastopenia of childhood is an acute form of anemia characterized by a transient red blood cell aplasia, of unknown case, in the bone marrow. 39 patients were seen in our paediatric department during the period 2010 to 2013. The ages varied from 11 to 66 months. 26 patients had severe anemia, the lowest mean haemoglobin values being 52 (28–69) g/l. The reticulocyte count was low in 29 patients, whereas 10 patients had reticulocytosis. No underlying haematologic diseases were found. All patients were tested for parvovirus B 19 infection, HHV-6, CMV, EBV, HHV-1,2 infections. No child showed B 19 DNA in serum or bone marrow collected at presentation. 19 patients showed HHV-6 (n=11), CMV (n=4), EBV (n=2), HHV-1,2 (n=1) DNA in serum or bone marrow collected at presentation. Apart from transfusion of red blood cell in 23 patients. Reticulocytosis, indicating beginning recovery, was observed after a mean interval of 10 days. All patients resolved within 3 weeks, without long-term sequelae.

Key words: transient erythroblastopenia of childhood; viral infections; transfusion of red blood cell; reticulocyte count.

Транзиторная эритробластопения детского возраста (ТЭД, код по МКБ-Х — D 60) — приобретенное заболевание из группы апластических анемий (приобретенных чистых красноклеточных аплазий), характеризующееся нормоцитарной нормохромной гипоарегенераторной анемией, нормобластическим типом кроветворения с редукцией или отсутствием пула эритроидных предшественников в костном мозге, возможным спонтанным выздоровлением [2, 20] и относящееся к орфанным заболеваниям (орфа номер ОРФА98871) [25].

ТЭД — доброкачественное заболевание, истинная распространенность которого неизвестна в связи с наличием большого количества недиагностированных случаев, обусловленных спонтанным выздоровлением пациентов [4, 26]. Заболевание чаще всего наблюдается у пациентов в возрасте 18–26 месяцев жизни, однако может возникать у младенцев младше 6 месяцев жизни и у детей старше 10 лет; соотношение мальчики: девочки составляет 1,4:1 [12, 18]. Большинство случаев ТЭД спорадические, также описаны семейные случаи патологии [23]. Установлено, что ТЭД ассоциируется с областью

хромосомы 19q13.2, но не вызывается мутациями в кодирующих последовательностях рибосомального белка S19 (RPS19) гена [11].

Этиология ТЭД неизвестна. Предполагается воздействие на костный мозг разнообразных вирусов, в том числе вирусов герпеса человека и парвовируса В 19 [21, 22], или иммунных механизмов, снижающих колониобразующую способность костного мозга [14], кроме того, полагают, что заболевание может быть идиопатическим.

Клинически ТЭД характеризуется симптоматикой анемического синдрома: родители предъявляют жалобы на прогрессивно нарастающую бледность, вялость, снижение физической активности ребенка [6]. Кроме того, в литературе имеются единичные сообщения о возможном развитии у больных на высоте апластического криза неврологических нарушений: аффективно-респираторных приступов, транзиторных гемипарезов [5, 24]. При осмотре обычно выявляются бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, шумы в сердце. Проявления геморрагического и пролиферативного синдромов, врожденные аномалии развития отсутствуют [16]. В исходной гемограмме у большинства больных обнаруживается тяжелая анемия со снижением уровня гемоглобина до 30–70 г/л и количеством ретикулоцитов менее 0,1%. У некоторых больных анемия может сочетаться с нейтропенией и повышением уровня тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ [4].

Для подтверждения диагноза ТЭД и исключения заболеваний с неблагоприятным прогнозом больным выполняется аспирационная биопсия костного мозга [10]. Показано, что у детей с анемиями неясного генеза по результатам морфологического исследования костного мозга чаще всего диагностируется именно ТЭД [8].

Полагают, что большинство больных ТЭД даже с тяжелой анемией выздоравливают самостоятельно в течение первых 1–2 месяцев от дебюта заболевания, в связи с чем необходимость в терапии отсутствует. В то же время у ряда пациентов выздоровление может наступить и в течение 12 месяцев от начала заболевания [9]. В связи с этим пациентам с анемией тяжелой степени с выраженными проявлениями гемической гипоксии, нестабильной гемодинамикой, транзиторными неврологическими нарушениями проводится заместительная гемотрансфузионная терапия. Полагают, что кортикостероидная терапия или лечение препаратами эритропоэтина, как правило, не требуются [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-anamnestические особенности дебюта, лабораторные характеристики заболева-

ния и оценить эффективность проводимой терапии у больных ТЭД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано 39 случаев первичной диагностики ТЭД у детей в возрасте от 11 месяцев до 5 лет 6 месяцев жизни, находившихся на стационарном обследовании и лечении в отделении общей гематологии детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в период 2010–13 гг., включая анамнез, сроки госпитализации, клинико-лабораторные характеристики заболевания.

Диагноз ТЭД у всех больных установлен на основании следующих общепринятых диагностических критериев [16]:

1. Наличие нормоцитарной нормохромной анемии.
2. Ретикулоцитопения.
3. Нормоклеточный костный мозг с уменьшением количества эритроидных предшественников.
4. Средний возраст к моменту постановки диагноза 18–26 месяцев жизни (с пределами колебаний от 6 месяцев до 5 лет 6 месяцев).

Лабораторное обследование больных включало:

1. Клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе с определением эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW), количества тромбоцитов, количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, ручным подсчетом количества ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов. Оценка параметров гемограммы осуществлялась с помощью нормативных показателей, разработанных для автоматического гематологического анализатора [1, 3].
2. Морфологическое исследование костного мозга (исследование мазков костного мозга, аспирированного из трех анатомически различных точек).
3. Биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, АЛАТ, АсАТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов.
4. Лабораторные показатели, характеризующие статус железа (определение сывороточного железа и общая железосвязывающая способность сыворотки калориметрическим тестом с феррозином и вычислением расчетного показателя — коэффициента насыщения трансферрина железом; определение сывороточного ферритина методом иммуноанализа) — по показаниям.
5. Определение концентрации цианокобаламина и фолиевой кислоты в сыворотке крови методом иммуноанализа — по показаниям.
6. Проба Кумбса (прямая и непрямая).
7. Определение группы крови и резус-фактора.

Для уточнения причины ТЭД и с дифференциально-диагностической целью выполнялись следующие исследования:

1. Сбор анамнеза с обязательным уточнением сроков выявления анемии и возраста начала клинических проявлений, особенностей представленных в медицинской документации гемограмм с составлением гематологического листа, характера перенесенных и имеющихся заболеваний, наличия анемии у родственников.
2. Оценка основных антропометрических показателей (метод центильных таблиц, метод сигмальных таблиц), скрининговая оценка состояния питания (индекс Кетле II).
3. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.
4. Маркерная диагностика с определением специфических антител в сыворотке крови, включающих НВ_s-антиген вируса гепатита В, антитела суммарные классов IgM и IgG к вирусу гепатита С, антитела класса IgM к вирусу простого герпеса человека 1-го и 2-го типов, антитела класса IgG к вирусу простого герпеса человека 1-го и 2-го типов, антитела класса IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, антитела класса IgG к нуклеарному антигену вируса Эпштейна–Барр, антитела класса IgG к раннему антигену вируса Эпштейна–Барр, антитела класса IgM к цитомегаловирусу, антитела класса IgM к цитомегаловирусу, антитела класса IgG к цитомегаловирусу.
5. Маркерная диагностика ПЦР-технологиями с определением в цельной крови и аспирате костного мозга ДНК вируса простого герпеса человека 1-го и 2-го типов, ДНК вируса Эпштейна–Барр, ДНК цитомегаловируса, ДНК герпесвируса 6 типа, ДНК парвовируса В 19.
6. Маркерная диагностика ПЦР-технологиями с определением в кале РНК ротавирусов, РНК энтеровирусов, РНК астровирусов, РНК норо-

вирусов, ДНК аденовирусов, ДНК диарогенных *E. coli*, ДНК *Salmonella spp*, ДНК *Shigella spp* (по показаниям).

7. Определение уровня фетального гемоглобина (по показаниям).
8. Другие исследования (по показаниям).
9. Консультации специалистов (по показаниям).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 39 больных с ТЭД, из них 23 (59%) мальчика и 16 (41%) девочек, соотношение мальчики : девочки составило 1,44 : 1.

Возраст детей к моменту госпитализации составлял от 11 месяцев до 66 месяцев, средний возраст 26,8 месяцев жизни. Распределение обследованных больных по возрасту представлено в таблице 1.

Наиболее часто госпитализировались дети в возрасте 18–26 месяцев — 19 (49%, средний возраст 22,9 месяца), редко ТЭД выявлялась у детей в возрасте 3–5,5 лет — 4 (8%, по одному пациенту в возрасте 3 лет 2 месяцев, 3 лет 6 месяцев, 4 лет 9 месяцев и 5 лет 6 месяцев жизни), в возрасте от 6 до 11 месяцев среди наших пациентов был только один (2%, 11 месяцев) ребенок. Средний койко-день у обследованных больных составил $16,5 \pm 1,7$ дней (при минимальном 3 дня, максимальном 43 дня).

Наиболее часто обследованные нами пациенты экстренно направлялись в стационар педиатрами детских поликлиник с диагнозом «Анемия неясной этиологии» ($n=30$, 76%), «Системное заболевание крови?» ($n=4$, 10%). Пять (15%) детей переведены из различных стационаров города, в которых на фоне лечения соматической или хирургической патологии (острый бронхит, острая пневмония, обострение атопического дерматита, гипогаммаглобулинемия, врожденная полная расщелина неба) и выявили анемию.

При анализе преморбидного фона факторы, предшествующие возникновению анемии, выяв-

Таблица 1

Распределение обследованных больных ТЭД по возрасту

Возраст обследованных больных	Абсолютное количество больных n	% от общего числа больных	Средний возраст, мес, $M \pm m$
6–12 мес	1	2	11
12–18 мес	7	18	$14,4 \pm 2,07$
18–26 мес	19	49	$23,2 \pm 2,29$
26–36 мес	9	23	$32,4 \pm 2,74$
37–66 мес	4	8	$50,25 \pm 12,76$
Всего больных	39	100	$26,8 \pm 19,86$

лялись у 31 (79%) ребенка. Установлено, что наиболее часто анемия обнаруживалась после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции с фебрильной лихорадкой (n=21, 54%), реже после вакцинации с использованием Приорикса, Пентаксима, ОПВ, (n=5, 13%), герпетической инфекции человека (герпес лабиалис, назалис и ветряная оспа, n=2, 5%), острой кишечной инфекции (n=2, 5%), инфекционной эритемы (n=1, 2%). У 8 (21%) больных отсутствовала анамнестическая связь с возможным триггерным фактором ТЭД, анемия выявлялась либо в плановом анализе крови при оформлении в детское учреждение, либо анализ крови выполнялся в связи с появлением у родителей жалоб на изменения в состоянии детей. Наиболее частый выявленный нами временной интервал от момента воздействия предполагаемого триггерного фактора до обнаружения анемии составлял 21 день (n=17, 44%), реже 7–14 дней (n=9, 23%) и 4–12 недель (n=9, 23%). У 4 (10%) детей давность существования анемии до госпитализации осталась невыясненной.

Из особенностей анамнеза жизни пациентов с ТЭД установлено, что у 28 (72%) матерей отмечались неблагоприятные особенности течения беременности, такие как гестоз с развитием фетоплацентарной недостаточности (n=11, 28%), неоднократная угроза прерывания (n=10, 26%), обострение хронических заболеваний (урогенитальных инфекций, пиелонефрита, (n=9, 23%), анемия (n=8, 20%), беременность на фоне В 23 с проведением АРВТ (n=2, 4%). Доношенными родились 34 (87%) ребенка, у всех весовые показатели при рождении соответствовали сроку гестации, недоношенными — 5 (13%) детей, все с задержкой внутриутробного развития. В группы диспансерного наблюдения входило 18 (46%) больных, из них 11 (28%) наблюдались аллергологом с проявлениями пищевой аллергии в виде атопического дерматита, гастроинтестинальной аллергии с развитием сенсibilизации к белку коровьего молока, глютену, облигатным аллергенам; 3 (7%) детей наблюдались инфекционистом (мальчик в возрасте 5,5 лет с диагнозом В23 IV А стадия, хронический гепатит С, девочка 14 месяцев жизни с диагнозом R 75, получавшая АРВТ, и девочка 26 месяцев жизни как реконвалесцент инфекционного мононуклеоза цитомегаловирусной этиологии); 2 (4%) наблюдались кардиологом по поводу ВПС: коарктация аорты, состояние после радикальной коррекции и МАС: ДХЛЖ; 2 (4%) — гематологом с диагнозами железодефицитная анемия, доброкачественная нейтропения детского возраста; 1 (2%) челюстно-

лицевым хирургом по поводу врожденной полной расщелины неба.

При поступлении в стационар у родителей всех пациентов отмечались жалобы, обусловленные гемической гипоксией: бледность (n=33, 85%), слабость, вялость, утомляемость (n=17, 44%), снижение аппетита (n=6, 15%), раздражительность, негативизм, капризность (n=5, 13%), субфебрилитет (n=6, 15%), сонливость (n=3, 7,5%). Еще у 4 (10%) больных отмечались неврологические жалобы: аффективно-респираторные приступы (мальчик в возрасте 21 месяца и девочка в возрасте 24 месяцев), синкопальные состояния (мальчик в возрасте 5 лет 6 месяцев), слабость правой руки в дистальном отделе, опущение правого угла рта (девочка в возрасте 20 месяцев).

В стационаре физикально у пациентов выявлены: бледность (n=39, 100%), изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии (n=25, 64%), брадикардии (n=5, 13%), грубого систолического шума (n=13, 33%), изменения со стороны нервной системы в виде негативизма, раздражительности, плаксивости (n=13, 33%), сонливости (n=3, 7,5%), правостороннего гемипареза (n=1, 2%), гепатоспленомегалия (n=1, 2%), шейная лимфаденопатия (n=1, 2%). При оценке антропометрических показателей отклонения в физическом развитии выявлены у 14 (36%) детей: низкое физическое развитие с формированием белково-энергетической недостаточности II степени у 3 (7%), физическое развитие ниже среднего у 8 (21%), выше среднего и высокое у 3 (7%).

Все больные с неврологическими симптомами консультированы неврологом с проведением необходимых дополнительных исследований. Подтверждено, что аффективно-респираторные приступы и правосторонний гемипарез, обусловленный нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии, у данных детей были спровоцированы анемическим синдромом тяжелой степени на фоне основного гематологического заболевания.

Арегенераторная анемия тяжелой степени обнаружена у 26 (67%), арегенераторная, регенераторная или гиперрегенераторная анемия средней тяжести у 13 (33%) детей; у 25 (64%) больных анемия была нормоцитарной нормохромной (MCV 75–87 фл, MCH 26,2–29,4 пг, MCHC 328–375 г/л) у 12 (56%) макроцитарной нормо- или гиперхромной (MCV 92–98 фл, MCH 27,2–32,6 пг; MCHC 340–380 г/л), морфологически отмечались анизцитоз, пойкилоцитоз, у некоторых больных макроцитоз эритроцитов. У 19 (49%) больных выявлен

Таблица 2

Показатели гемограммы у детей с ТЭД в зависимости от тяжести анемии

Показатель	Анемия средней тяжести (n=13). Значения показателя			Анемия тяжелой степени (n=26). Значения показателя		
	Сред.	Мин.	Макс.	Сред.	Мин.	Макс.
Гемоглобин, г/л	77,2±4,4	70	83	52,5±12,4	28	69
Эритроциты, ×10 ¹² /л	2,89±0,2	2,55	3,12	1,9±0,56	0,75	2,76
Ретикулоциты, %	1,6±4,0	0	14,5	0,05	0	0,1
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	409±174	180	723	480±132	239	688
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,0±1,95	4,6	11,7	7,3±1,95	4,2	11,8
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	2,1±1,4	0,66	6,3	2,1±1,1	0,84	4,9
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,7±0,5	0,23	1,64	0,6±0,3	0,24	1,3

тромбоцитоз, у 7 (18%) моноцитоз и у 4 (10%) нейтропения. Показатели гемограмм при поступлении представлены в таблице 2.

По показаниям для исключения специфических дефицитов у 27 (69%) больных определены показатели статуса железа, у 12 (31%) детей с макроцитарной гиперхромной анемией при поступлении определены концентрации цианокобаламина и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Результаты представлены в таблице 3.

Из таблицы видно, что у 10 (26%) обследованных нами больных отмечалось снижение уровня сывороточного железа при нормальных показателях общей железосвязывающей способности сыворотки и нормальных или повышенных значениях сывороточного ферритина, что, наиболее вероятно, обусловлено депонированием железа у данных больных, когда при достаточных запасах железа в депо эритроидные клетки испытывают дефицит функционального железа. Дефицита цианокобаламина и фолиевой кислоты у больных не выявлено.

Ключевым в диагностике ТЭД являлось морфологическое исследование костного мозга (проведено у 35 обследованных пациентов), выполняемое с дифференциально-диагностической целью для исключения, прежде всего, системного заболевания крови и апластической анемии. По результатам аспирационной биопсии костного мозга диагноз ТЭД подтвержден у всех обследованных, после чего больных разделили на две группы: первую группу сформировали 29 (74%) детей, находившихся в состоянии апластического криза (отсутствие ретикулоцитов в периферической крови, резкое сужение эритроидного ростка — среднее содержание клеток 2,9±0,97%, минимальное значение 0,8%, максимальное значение 8,0%); во вторую группу вошли 10 (26%) больных «выходящих» из апластического криза (количество ретикулоцитов в периферической крови 1–14,5%, достаточное количество эритроидных предшественников 21–26%, n=2 или расширение эритроидного ростка до 38–58%, n=8).

Таблица 3

Показатели обмена железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты в сыворотке крови у больных ТЭД

Показатель (референсные значения, единицы измерения)	Значение показателя ниже референсных значений (Сред./ Мин./ Макс.)	Значение показателя в пределах референсных значений (Сред./ Мин./ Макс.)	Значение показателя выше референсных значений (Сред./ Мин./ Макс.)
Сывороточное железо (12,5–33,6 мкмоль/л)	n=10 (7,95±1,97/ 4,1/ 9,8)	n=14 (23,8±7,17/ 13,0/ 33,5)	n=3 (40,3±3,74/ 36,3/ 43,7)
Общая железосвязывающая способность сыворотки (до 69 мкмоль/л)	n=0	n=27 (48,5±4,7/ 40,6/ 57,1)	n=0
Коэффициент насыщения трансферрина железом (17–55%)	n=4 (11,45±2,69/ 7,5/ 13,3)	n=15 (29,76±11,58/ 16,3/ 53,8)	n=8 (76,06±7,9/ 65,8/ 90,8)
Ферритин (10–160 нг/мл)	n=0	n=22 (90,2±44,97/ 10,6/ 140,0)	n=7 (254,7±59,6/ 174,1/ 352,9)
Цианокобаламин (191–663 пг/мл)	n=0	n=10 (451,0±15,3/ 10,6/ 140,0)	n=2 (675,1±2,7/ 197,0/ 677,0)
Фолиевая кислота (3,1–17,5 нг/мл)	n=0	n=8 (12,0±3,4/ 6,88/ 15,37)	n=4 (19,4±0,96/ 18,3/ 20,0)

С учетом вероятной вирусной этиологии ТЭД для уточнения спектра возможного вирусного поражения всем больным проведено вирусологическое обследование, включающее исследование крови и костного мозга. Ни у одного первично обследованного больного не обнаружено гепатитов В, С, ВИЧ, парвовирусной инфекции В 19. У 19 (49%) детей выявлена герпетическая инфекция: наличие ДНК герпесвируса человека 6-го типа в цельной крови и/или костном мозге (n=9), наличие ДНК цитомегаловируса в цельной крови и/или костном мозге, у них же положительные Ig М к цитомегаловирусу (n=4), наличие ДНК вируса Эпштейна–Барр в цельной крови и/или костном мозге при сомнительных результатах серологического исследования (n=3), ассоциация ДНК вируса Эпштейна–Барр и герпесвируса человека 6-го типа в цельной крови и/или костном мозге (n=2), наличие ДНК герпесвируса человека 1–2-го типа в цельной крови и/или костном мозге при серологическом подтверждении острой герпетической инфекции 1,2 типов (n=1). Полученные нами результаты согласуются с приведенными в некоторых работах данными об отсутствии парвовируса В 19 у больных ТЭД, но противоречат представленным в тех же исследованиях сведениям об отсутствии генетического материала герпетических вирусов человека в клетках крови и костного мозга больных ТЭД [22]. Мы полагаем, что наличие у ряда обследованных нами пациентов генетического материала герпесвирусов, по результатам ПЦР-исследований, позволяет рассматривать различные типы герпесвирусов человека в качестве приоритетного триггерного фактора развития ТЭД. У 20 (51%) больных нами получены отрицательные результаты вирусологических исследований

ПЦР-технологиями и серологическими методами, а также отрицательные результаты всех других выполненных по индивидуальным показаниям исследований для уточнения причины ТЭД. В литературе сообщается о возможной причинно-следственной связи между эховирусом 11, ротавирусом, ветряной оспой, неонатальным гепатитом, целиакией и ТЭД, что с учетом анамнестических данных обследованных нами пациентов позволяет предполагать, что спектр возможных вирусных и соматических причин развития ТЭД значительно шире того, который традиционно рассматривается при обследовании больных в настоящее время [7, 15, 17, 19, 22]. У 5 из обследованных нами больных единственным указанным родителями фактором, предшествующим возникновению ТЭД, явилась вакцинация, после которой можно было бы предположить развитие иммуноопосредованной супрессии эритроидных предшественников в костном мозге. Однако в доступной нам литературе, мы не встретили сообщений подтверждающих данную гипотезу.

По тяжести состояния, обусловленной выраженностью гемической гипоксии, 23 (59%) пациентам проведена заместительная гемокомпонентная терапия (однократное введение ЭМОЛТ). Все дети получали витаминотерапию с использованием рибофлавина и пиридоксина.

Динамика содержания и прирост уровня гемоглобина у обследованных больных в зависимости от вида проводимой терапии представлены в таблице 4.

Из таблицы видно, что после проведенной заместительной гемокомпонентной терапии нормализация уровня гемоглобина в среднем достигалась через 72 часа, тогда как у больных, не получавших

Таблица 4

Динамика содержания и прирост уровня гемоглобина у больных ТЭД в зависимости от вида проводимой терапии

Динамика содержания и прирост гемоглобина (г/л)	На фоне гемокомпонентной заместительной терапии n=23. Значения показателя (Сред./ Мин./ Макс.)	Без гемокомпонентной заместительной терапии n=16. Значения показателя (Сред./ Мин./ Макс.)
Содержание через 24 часа	98,8±15,3/ 83/ 124	Не определялось
Прирост через 24 часа	47,0±11,5/ 30/ 69	Не определялось
Содержание через 48 часов	101,5±10,1/ 89/ 113	Не определялось
Прирост через 48 часов	40,0±12,2/ 25/ 51	Не определялось
Содержание через 72 часа	115,0±7,2/ 109/ 123	Не определялось
Прирост через 72 часа	60,6±19,0/ 42/ 80	Не определялось
Содержание на 7-е сутки	113,5±12,3/ 98/ 127	94,5±11,2/ 80/ 111
Прирост на 7-е сутки	55,1±14,1/ 36/ 72	18,5±15,45/ 2/ 47
Содержание на 14-е сутки	116,0±11,0/ 97/ 132	105,2±14,2/ 93/ 122
Прирост на 14-е сутки	64,2±11,2/ 48/ 79	29,6±13,95/ 16/ 48
Содержание на 21-е сутки	120,6±9,8/ 105/ 137	Не определялось
Прирост на 21-е сутки	66,0±12,6/ 47/ 93	Не определялось

Таблица 5

Динамика количества ретикулоцитов у больных ТЭД в зависимости от вида проводимой терапии

Динамика количества ретикулоцитов (%)	На фоне гемокомпонентной заместительной терапии n=23. Значения показателя (Сред./ Мин./ Макс.)	Без гемокомпонентной заместительной терапии n=16. Значения показателя (Сред./ Мин./ Макс.)
Исходное содержание	0,05/ 0/ 0,1	1,6 ± 4,0/ 0/ 14,5
Содержание через 24 часа	1,8 ± 0,369/ 0/ 8,4	Не определялось
Содержание через 72 часа	5,88 ± 0,673/ 0/ 14,0	Не определялось
Содержание на 7-е сутки	2,72 ± 0,335/ 0/ 9,8	5,66 ± 2,727/ 0,3/ 8,8
Содержание на 10-е сутки	5,51 ± 3,029/ 1,1/ 10,4	Не определялось
Содержание на 14-е сутки	5,13 ± 42,5/ 0,5/ 13,0	6,06 ± 2,47/ 2,6/ 9,5
Содержание на 21-е сутки	4,74 ± 35,2/ 1,3/ 10,6	Не определялось

Таблица 6

Сроки достижения максимального количества ретикулоцитов у больных ТЭД в зависимости от вида проводимой терапии

Сроки достижения максимального количества ретикулоцитов (%)	На фоне гемокомпонентной заместительной терапии (n=23). Значения показателя n) (Сред./ Мин./ Макс.)	Без гемокомпонентной заместительной терапии (n=16). Значения показателя n) (Сред./ Мин./ Макс.)
Через 24 часа	1) 8,4/ 8,4/ 8,4	Не определялось
Через 72 часа	2) 13,75 ± 0,35/ 13,5/ 14,0	Не определялось
На 7-е сутки	3) 7,0 ± 2,96/ 3,9/ 9,8	6) 6,02 ± 1,48/ 4,2/ 7,9
На 10-е сутки	7) 6,51 ± 2,95/ 1,9/ 10,4	Не определялось
На 14-е сутки	6) 7,88 ± 4,2/ 2,6/ 13,0	7) 6,06 ± 2,47/ 2,6/ 28,0
На 21-е сутки	2) 8,85 ± 2,47/ 7,1/ 10,6	1) 2,7/ 2,7/ 2,7
На 28-е сутки	2) 7,2 ± 1,4/ 7,1/ 7,3	2) 3,75 ± 2,1/ 3,6/ 3,9

гемотрансфузионную терапию, уровень гемоглобина приближался к нижней границе нормы только к 14-му дню лечения. Прирост уровня гемоглобина к 7-м и 14-м суткам лечения был выше у больных, получавших гемотрансфузионную терапию. Очевидно, что заместительная гемокомпонентная терапия позволяет быстро купировать проявления анемического синдрома и тем самым значительно улучшить качество жизни маленьких пациентов во время апластического криза.

Динамика количества ретикулоцитов в периферической крови и сроки достижения максимальных значений у обследованных больных ТЭД в зависимости от вида проводимой терапии представлены в таблицах 5 и 6.

Из таблицы 5 видно, что у единичных больных ТЭД (n=3) через 24–72 часа после гемотрансфузии не только отмечалось появление ретикулоцитов в периферической крови, но даже фиксировались максимальные значения показателя за весь период наблюдения. В среднем у всех наблюдаемых нами больных с исходным количеством ретикулоцитов не более 0,1% после гемотрансфузии ретикулоцитоз появлялся к 10-м суткам наблюдения (5,51 ± 3,029%) и достигал максимума у большинства больных (n=13) к 10-м или 14-м суткам наблю-

дения (6,51 ± 2,95% и 7,88 ± 4,2% соответственно). По данным литературы, после гемотрансфузионной терапии появление ретикулоцитоза отмечается в среднем через 11,8 дней [21]. У детей без гемотрансфузионной терапии с исходно отсутствовавшими ретикулоцитами (n=3) первые ретикулоциты в периферической крови появлялись к 7-м суткам и достигали максимума к 28-му дню (3,75 ± 2,1%), у пациентов (n=13), исходно имевших тот или иной уровень ретикулоцитов, максимальное их содержание достигалось к 7-му (n=6, 6,02 ± 1,48%) или 14-му (n=7, 6,06 ± 2,47%) дням. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о сроках появления ретикулоцитоза у детей, не получавших заместительную гемокомпонентную терапию.

В целом у всех пролеченных больных достижение нижней границы нормы по уровню гемоглобина и ретикулоцитоз достигалась в течение первых 3 недель наблюдения.

Выводы

1. Среди обследованных больных ТЭД преобладали мальчики (59%).
2. Максимальное количество случаев ТЭД (49%) зафиксировано у больных в возрасте 18–26 месяцев.

3. Клинически тяжесть состояния пациентов определялась выраженностью анемического синдрома. Транзиторные неврологические нарушения на высоте апластического криза выявлены у 10% обследованных пациентов.
4. Апластический криз у 74% пациентов характеризовался арегенераторной анемией тяжелой степени, редукцией эритроидного ростка до 0,8–8,0%.
5. Роль герпесвирусной инфекции человека подтверждена в генезе развития ТЭД у 49% больных. Данных о связи между парвовирусом В 19 и ТЭД не получено.
6. Заместительная гемотрансфузионная терапия позволяет быстро нивелировать проявления анемического синдрома у больных ТЭД и улучшить качество жизни пациентов во время апластического криза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Семикина Е.Л., Мельничук О.С. и др. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2010; 4: 17–21.
2. Гематология/онкология детского возраста / под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой. М.: ИД Медпрактика-М; 2004; 231.
3. Маянский Н.А., Балабанов А.С., Копыльцова Е.А. и др. Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора. Вопросы диагностики в педиатрии. 2011; 6: 5–10.
4. Akker M., Dror Y., Odame I. Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease. *Acta Paediatr.* 2014; 103 (7): e288–294.
5. Chan G.C., Kanwar V.S., Wilimas J. Transient erythroblastopenia of childhood associated with transient neurologic deficit: report of case and review of the literature. *J. Paediatr. Child. Health.* 1998; 34 (3): 299–301.
6. Cherrick I., Karayalcin G., Lanzkowsky P. Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16 (4): 320–4.
7. Elian J.C., Frappaz D., Pozzetto B. et al. Transient erythroblastopenia of childhood presenting with echovirus 11 infection. *Acta Paediatr.* 1993; 82 (5): 492–4.
8. Farhi D.C., Luebbers E.L., Rosenthal N.S. Bone marrow biopsy findings in childhood anemia: prevalence of transient erythroblastopenia of childhood. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1998; 222 (7): 638–41.
9. Gerritis G.P., van Oostrom C.G., de Vaan G.A., Bakkeren J.A. Transient erythroblastopenia of childhood. A review of 22 cases. *Eur. J. Pediatr.* 1984; 142 (4): 266–70.
10. Gussetis E.S., Peristeri G., Kitra V. et al. Clinical value of bone marrow cultures in childhood pure red cell aplasia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; 20 (2): 120–4.
11. Gustavsson P., Klar J., Mattson H. et al. Familial transient erythroblastopenia of childhood is associated with the chromosome 19q13.2 region but not caused by mutations in coding sequences of the ribosomal protein S19 (RPS19) gene. *Brit. J. Haematol.* 2002; 119: 261–4.
12. Huang L.X., Coppes M.J. Transient erythroblastopenia of childhood. 2014: <http://emedicine.medscape.com/article/959644>.
13. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W. et al. *Hematopathology.* Philadelphia: Saunders; 2010.
14. Koenig H.M., Lightsy A.L., Nelson D.P., Diamond L.K. Immune suppression of erythropoiesis in transient erythroblastopenia of childhood. *Blood.* 1979; 54: 742–6.
15. La Placa G., Arlati S., Verdura C., Andreotti M. Report of a case of celiac disease associated with transient erythroblastopenia in pediatric age. *Pediatr. Med. Chir.* 1998; 20 (2): 153–4.
16. *Manual of pediatric hematology and oncology: 5th ed.* / Ed. by Philip Lanzkowsky. Elsevier. 2011; 1027.
17. Matsunaga T., Kurosawa H., Tsuboi T. et al. Recurrent erythroblastopenia associated with varicella zoster virus in an infant. *Pediatr. Int.* 2003; 45 (3): 355–8.
18. Miller R., Berman B. Transient erythroblastopenia of childhood in infants <6 months of age. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16 (3): 246–8.
19. Moritake H., Hidaka F., Kamimura S. et al. Concomitant transient erythroblastopenia of childhood with neonatal hepatitis. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (1): 147–50.
20. *Nelson Textbook of Pediatrics: 18th ed.* / Ed. by R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton. Saunders; 2007; 3200.
21. Prassouli A., Paradakis V., Tsakris A. et al. Classic transient erythroblastopenia of childhood with human parvovirus B 19 genome detection in the blood and bone marrow. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27 (6): 333–6.
22. Skeppner G., Kreuger A., Elinder G. Transient erythroblastopenia of childhood: prospective study of 10 patients with reference to viral infections. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24 (4): 294–8.
23. Shaw J.I., Meeder R. Transient erythroblastopenia of childhood in siblings: case report and review of the

literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 29 (9): 659–60.

24. Tam D.A., Rash F.C. Breath-holding spells in a patient with transient erythroblastopenia of childhood. *J. Pediatr.* 1997; 130 (4): 651–3.
25. Transient erythroblastopenia of childhood: <http://www.orpha.net>.
26. Zeller B. Transient erythroblastopenia in children. Severe anemia with good prognosis. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1997; 117 (22): 3201–4.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Semikina E.L., Mel'nichuk O.S. i dr. Pokazateli retikulotsitarnykh indeksov u zdorovykh detey [Indicators reticulocyte index in healthy children]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2010; 4: 17–21.
2. Gematologiya/onkologiya detskogo vozrasta [Hematology/Oncology children's] / pod red. A.G. Rumyantseva, E.V. Samochatovoy. M.: ID Medpraktika-M; 2004; 231.
3. Mayanskiy N.A., Balabanov A.S., Kopyl'tsova E.A. i dr. Referentsnye intervaly leykotsitov i trombocitov u detey, poluchennye s pomoshch'yu avtomaticheskogo gematologicheskogo analizatora [Reference intervals of leukocytes and platelets in children, obtained using automatic Hematology analyzer]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2011; 6: 5–10.
4. Akker M., Dror Y., Odame I. Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease. *Acta Paediatr.* 2014; 103 (7): e288–294.
5. Chan G.C., Kanwar V.S., Wilimas J. Transient erythroblastopenia of childhood associated with transient neurologic deficit: report of case and review of the literature. *J. Paediatr. Child. Health.* 1998; 34 (3): 299–301.
6. Cherrick I., Karayalcin G., Lanzkowsky P. Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients. *Am.J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16(4): 320–4.
7. Elian J.C., Frappaz D., Pozzetto B. et al. Transient erythroblastopenia of childhood presenting with echovirus 11 infection. *Acta Paediatr.* 1993; 82 (5): 492–4.
8. Farhi D.C., Luebbbers E.L., Rosenthal N.S. Bone marrow biopsy findings in childhood anemia: prevalence of transient erythroblastopenia of childhood. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1998; 222 (7): 638–41.
9. Gerritis G.P., van Oostrom C.G., de Vaan G.A., Bakkeren J.A. Transient erythroblastopenia of childhood. A review of 22 cases. *Eur. J. Pediatr.* 1984; 142 (4): 266–70.
10. Gussetis E.S., Peristeri G., Kitra V. et al. Clinical value of bone marrow cultures in childhood pure red cell aplasia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; 20 (2): 120–4.
11. Gustavsson P., Klar J., Mattson H. et al. Familial transient erythroblastopenia of childhood is associated with the chromosome 19q13.2 region but not caused by mutations in coding sequences of the ribosomal protein S19 (RPS19) gene. *Brit. J. Haematol.* 2002; 119: 261–4.
12. Huang L.X., Coppes M.J. Transient erythroblastopenia of childhood. 2014: <http://emedicine.medscape.com/article/959644>.
13. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W. et al. *Hematopathology.* Philadelphia: Saunders; 2010.
14. Koenig H.M., Lighty A.L., Nelson D.P., Diamond L.K. Immune suppression of erythropoiesis in transient erythroblastopenia of childhood. *Blood.* 1979; 54: 742–6.
15. La Placa G., Arlati S., Verdura C., Andreotti M. Report of a case of celiac disease associated with transient erythroblastopenia in pediatric age. *Pediatr. Med. Chir.* 1998; 20 (2): 153–4.
16. *Manual of pediatric hematology and oncology: 5th ed.* / Ed. by Philip Lanzkowsky. Elsevier. 2011; 1027.
17. Matsunaga T., Kurosawa H., Tsuboi T. et al. Recurrent erythroblastopenia associated with varicella zoster virus in an infant. *Pediatr. Int.* 2003; 45 (3): 355–8.
18. Miller R., Berman B. Transient erythroblastopenia of childhood in infants <6 months of age. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16 (3): 246–8.
19. Moritake H., Hidaka F., Kamimura S. et al. Concomitant transient erythroblastopenia of childhood with neonatal hepatitis. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (1): 147–50.
20. *Nelson Textbook of Pediatrics: 18th ed.* / Ed. by R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton. Saunders; 2007; 3200.
21. Prassouli A., Paradakis V., Tsakris A. et al. Classic transient erythroblastopenia of childhood with human parvovirus B 19 genome detection in the blood and bone marrow. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27 (6): 333–6.
22. Skeppner G., Kreuger A., Elinder G. Transient erythroblastopenia of childhood: prospective study of 10 patients with reference to viral infections. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24 (4): 294–8.
23. Shaw J.I., Meeder R. Transient erythroblastopenia of childhood in siblings: case report and review of the literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 29 (9): 659–60.
24. Tam D.A., Rash F.C. Breath-holding spells in a patient with transient erythroblastopenia of childhood. *J. Pediatr.* 1997; 130 (4): 651–3.

25. Transient erythroblastopenia of childhood: <http://www.orpha.net>.
26. Zeller B. Transient erythroblastopenia in children. Severe anemia with good prognosis. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 1997; 117 (22): 3201–4.

◆ Информация об авторах

Жукова Лариса Юрьевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zukoval65@mail.ru.

Харчев Александр Витальевич — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: doctorspb@yandex.ru.

Колобова Оксана Леонидовна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: aksjutakolobova@rambler.ru.

Сokolova Наталья Евгеньевна — врач-гематолог, заведующая отделением общей гематологии. Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербурга. 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14. E-mail: nasoge@mail.ru.

Тарасенко Александра Николаевна — врач-гематолог отделения общей гематологии. Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербурга. 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14. E-mail: tarasenko90@list.ru.

Zhukova Larisa Yurievna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zukoval65@mail.ru.

Khartchev Alexandr Vitalevich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: doctorspb@yandex.ru.

Kolobova Oksana Leonidovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: aksjutakolobova@rambler.ru.

Sokolova Natalya Evgenevna — hematologist, Head of Department of Hematology. Saint Petersburg Children Hospital N 1. 14, Avangardnaya St., St. Petersburg, 198205, Russia. E-mail: nasoge@mail.ru.

Tarasenko Alexandra Nikolaevna — hematologist, Department of Hematology. Saint Petersburg Children Hospital N 1. 14, Avangardnaya St., St. Petersburg, 198205, Russia. E-mail: tarasenko90@list.ru.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ (ОПЫТ ГКДЦ «ЮВЕНТА»)

© И. Н. Гоготадзе¹, П. Н. Кротин², Т. Ю. Кожуховская², Е. М. Богатырёва¹

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

²СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр для детей «Ювента» (репродуктивное здоровье), Санкт-Петербург

Резюме. Вопросы эффективности терапии аномальных маточных кровотечений пубертатного периода (АМК ПП), профилактика рецидивирования и восстановления нормальной менструальной, а в дальнейшем, детородной функции являются чрезвычайно актуальными. Диагноз АМК ПП часто является абсолютным показанием для госпитализации. Однако по опыту ГКДЦ «Ювента» пациентки, не имеющие в момент обращения выраженной анемизации и обильных кровянистых выделений, то есть не требующие срочной госпитализации, могут получать медицинскую помощь с хорошим клиническим эффектом амбулаторно и в условиях дневного стационара. По данным ГКДЦ «Ювента» за последние годы АМК ПП составляют 3,5–4,0% в структуре гинекологической заболеваемости. От 75 до 89% пациенток могут получать медицинскую помощь в амбулаторных условиях с хорошим клиническим эффектом и не требуют госпитализации в стационар постоянного пребывания. У 2/3 пациенток удаётся получить гемостатический эффект при использовании комплексной негормональной гемостатической терапии. 1/3 пациенток нуждается в проведении гормональной терапии. Все пациентки в дальнейшем нуждаются в диспансерном наблюдении и терапии для профилактики рецидивов АМК ПП. Эффективность консервативной гемостатической терапии, проведенной в условиях дневного стационара, составила 97,8%. Важными условиями для получения хорошего клинического эффекта были: отбор пациентов, которым может проводиться лечение в амбулаторных условиях, использование комплексной терапии, динамическая оценка эффективности проводимой терапии, своевременная коррекция схемы лечения с присоединением гормональной гемостатической терапии.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения пубертатного периода; гемостатическая терапия.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING PUBERTY IN THE OUTPATIENT SETTING (EXPERIENCE MCDC “YUVENTA”)

© I. N. Gogotadze¹, P. N. Krotin², T. Yu. Kozhukhovskaya², E. M. Bogatyreva¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²State Municipal consultive and diagnostic centre «Yuventa», Saint Petersburg

Abstract. Questions of the effectiveness of therapy of abnormal uterine bleeding puberty, prevention of recurrence and restore of normal menstrual and fertility are extremely important in the future. Diagnosis of abnormal uterine bleeding puberty often is an absolute indication for hospitalization. However, the experience Saint Petersburg Municipal consultive and diagnostic center “Juventa” patients can receive medical treatment in a day hospital with good clinical effect, if they haven't anemia and heavy bleeding. According to Juventa clinic, dysfunctional uterine bleedings of the pubertal period consist 4% in the structure of the gynaecological diseases among the young girls. 75–89% of young patients with bleedings do not require hospitalization with 24 hour observation and can get medical care in the outpatient settings with good clinical effect. In 2/3 of patients could receive the hemostatic effect when using a non-hormonal therapy. In 1/3 of patients require hormone therapy. All of the patients need further medical supervision and therapy for prevention of recurrent bleeding. The effectiveness of conservative hemostatic therapy conducted in a day hospital was 97.8%. Important conditions for a good clinical effect were: patient selection, which can be performed outpatient treatment, the use of complex therapy, dynamic assessment of the effectiveness of the therapy, timely correction of the treatment regimen with the addition of hormone hemostatic therapy.

Key words: abnormal uterine bleeding puberty; hemostatic therapy.

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода (АМК ПП) являются серьёзной проблемой, требующей эффективной терапии и медицинского наблюдения. Адаптивные механизмы юного организма девочки несовершенны. Динамика развития кровотечения непредсказуема. При АМК

ПП, в отличие от ДМК у женщин репродуктивного и климактерического возраста, значительно быстрее появляются и прогрессируют постгеморрагические анемии. В связи с этим диагноз АМК ПП часто является абсолютным показанием для госпитализации. Однако по опыту ГКДЦ «Ювента» пациентки, не имеющие в момент обращения выраженной анемизации и обильных кровянистых выделений, то есть не требующие срочной госпитализации, могут получать медицинскую помощь с хорошим клиническим эффектом амбулаторно и в условиях дневного стационара.

Вопросы эффективности терапии АМК ПП, профилактика рецидивирования и восстановления нормальной менструальной, а в дальнейшем, детородной функции являются чрезвычайно актуальными.

Несмотря на многолетнее пристальное внимание врачей к данной проблеме до настоящего времени не уточнены некоторые тонкие механизмы патогенеза АМК ПП. Остаются дискуссионными вопросы о клинко-патогенетическом определении АМК ПП, а именно первичности и степени выраженности изменений в системе гемостаза у больных АМК ПП, особенностях состояния различных звеньев репродуктивной системы на разных этапах заболевания [2, 3, 4, 6, 9].

Вероятно, эти обстоятельства приводят к тому, что исследователи дают разную частоту АМК ПП как в популяции, так и в структуре гинекологической заболеваемости (от 2,5 до 30%) [3, 4, 5, 6].

В ГКДЦ «Ювента» в 2010–2013 гг. АМК ПП в структуре гинекологической заболеваемости составили 3,5–4,0%. Ведение пациенток с АМК ПП осуществляется согласно методическим рекомендациям кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии СПб ГПМУ (сбор анамнеза, объём обследования, принципы терапии).

По определению, истинными АМК ПП являются дисфункциональные маточные кровотечения, возникающие в период становления менструальной функции, при отсутствии анатомических изменений в половой системе, обусловленных наличием органических заболеваний или аномалий развития, а также системных заболеваний — болезней крови [2, 3, 4].

Этиологические факторы, предрасполагающие к появлению АМК ПП, не являются специфическими и такими факторами [2, 3, 4, 9] могут быть:

- неблагоприятное течение перинатального периода;
- хронические и острые тяжелые инфекционные заболевания в детстве;
- хронические соматические заболевания;
- нарушения функции эндокринных желез (щитовидной железы);

- детские или актуальные психогении;
- гиповитаминозы и алиментарные факторы при нерациональном или скудном питании, глистных инвазиях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта;
- вредные экологические факторы;
- вредные привычки;
- дисфункции иммунной системы, в том числе сопровождающиеся развитием аутоиммунных заболеваний (поливалентной аллергии, бронхиальной астмы, нейродермита, псориаза, АИТ);
- врожденные соединительнотканые дисплазии.

Любые патологические влияния на механизмы нейрогуморальной регуляции менструальной функции могут способствовать появлению АМК ПП [3, 4, 6].

Из перечисленных этиологических факторов некоторые встречаются редко и даже очень редко, другие — в той или иной степени выраженности, практически у всех пациенток.

К таким наиболее значимым этиологическим факторам относятся: неблагоприятное течение перинатального периода, острые и хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, аутоиммунные дисфункции (которые, в свою очередь, чаще всего являются следствием перинатальных вредностей и перенесенных ранее воспалительных заболеваний), врожденные соединительнотканые дисплазии, психотравмирующие факторы.

В основе патогенеза АМК ПП лежит совокупность факторов: нарушения нормального ритма секреции гипоталамических, гипофизарных и яичниковых гормонов, несостоятельность нервно-рецепторного аппарата различных звеньев репродуктивной системы в период ее возрастной функциональной незрелости, нарушения локальных механизмов гемостаза в эндометрии [2, 3, 4, 5, 6].

АМК ПП в подавляющем большинстве случаев ановуляторные и возникают на фоне персистенции или атрезии незрелых фолликулов [3, 4, 6, 9].

Часто (в 83–85%) у девочек с АМК ПП определяются изменения в структуре эндометрия, которые характеризуются как гиперплазии [3, 4, 6, 9]. Однако появление гиперпластических изменений в эндометрии в основном не связано с истинной, абсолютной гиперэстрогенией (уровень эстрогенов в плазме крови обычно соответствует средним нормативным показателям или даже понижен). Гиперплазии эндометрия у больных с АМК ПП являются феноменом так называемой относительной гиперэстрогении. А именно при невысоком уровне эстрогенов в плазме крови и при дефиците прогестерона, обусловленном ановуляцией, в структуре

эндометрия появляются нарушения соотношения эпителиальных и мезенхимальных элементов, которые гистологически характеризуются как гиперплазии.

Эти изменения связаны с нарушениями гормонального гомеостаза и усугубляются неадекватной реакцией матки, как органа-мишени, на стимуляцию половыми стероидами.

Непосредственным пусковым механизмом появления кровотечения является колебание уровня половых гормонов, приводящее к нарушениям кровоснабжения эндометрия, появлению очагов застойного полнокровия, ишемии, гипоксии, некроза и неравномерному его отторжению.

Перечисленные ранее этиологические факторы способствуют появлению нарушений нейрогуморальной регуляции менструального цикла и появлению кровотечений по совокупности целого ряда механизмов.

Первичными в генезе АМКПП являются нарушения гормонального гомеостаза. Однако они усугубляются возрастной несостоятельностью нервно-рецепторного аппарата матки, а также часто низкой контрактильной активностью миометрия, и функциональной несостоятельностью системы гемостаза, обусловленными врожденной мезенхимальной недостаточностью. При детальном обследовании у большинства девочек, особенно с рецидивирующими МКПП, выявляются в разном сочетании клинические симптомы врожденной соединительнотканной дисплазии: ювенильный остеохондроз и нарушения осанки, гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, венозная недостаточность, пролапс митрального клапана, дополнительная хорда левого желудочка, нефроптоз, деформации желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей, нарушение зрения и др. [2, 3, 4, 6, 9].

Гормональный гомеостаз при АМКПП кровотечениях не имеет четко специфических особенностей, может иметь различные варианты, зависит от менструального возраста и длительности заболевания.

Уровень ФСГ и ЛГ чаще в нормативном коридоре, но имеются нарушения соотношения ЛГ/ФСГ: на первом этапе заболевания может быть тенденция к активации гонадотропной функции гипофиза; при рецидивирующих кровотечениях — тенденция к снижению гонадотропной функции гипофиза.

Уровень пролактина чаще соответствует норме. В 15% случаев выявляются транзиторные гиперпролактинемии не требующие специфической терапии агонистами дофамина.

При определении половых стероидов:

- уровень эстрадиола — чаще соответствует средним показателям середины фолликулиновой фазы;
- уровень прогестерона соответствует показателям фолликулиновой фазы или незначительно превышает нормативные показатели для фолликулиновой фазы и всегда ниже показателей для лютеиновой фазы нормального овуляторного менструального цикла;
- уровни тестостерона, андростендиона, ДЭА соответствуют норме.

Особенности гормонального гомеостаза определяют выбор как гемостатической, так и корригирующей гормональной терапии. А именно назначение только гестагенов с целью гемостаза или в циклическом режиме для коррекции менструального цикла больным с АМКПП обычно бывает недостаточно и показано назначение эстрогенсодержащих препаратов.

АМКПП чаще ациклические (редко могут быть циклическими), могут быть обильными, могут быть скудными, типа «кровомазания», продолжающегося до 1–1,5 и более месяцев, могут быть беспорядочными (скудными, типа «кровомазания», с периодическим прекращением кровянистых выделений на несколько дней или усилением до обильных).

Клиническая симптоматика у больных с АМКПП имеет особенности на разных стадиях заболевания и зависит от наличия и степени тяжести осложнений и сопутствующей патологии. На этом основании выделяются следующие клинические формы АМКПП:

- неосложненная форма — маточное кровотечение является основным или даже единственным клиническим симптомом, отсутствуют постгеморрагическая анемия, вторичные патологические изменения со стороны системы гемостаза и половой системы;
- осложненные формы характеризуются наличием постгеморрагической анемии, гипоксемии; вторичного бактериального эндометрита; вторичных нарушений в системе гемостаза;
- сочетанная форма характеризуется появлением маточных кровотечений у девочек с нерегулярным менструальным циклом в сочетании с заболеваниями системы гемостаза и специфическими воспалительными заболеваниями половой системы.

Дифференциальный диагноз АМКПП, особенно рецидивирующих, проводится с целым рядом заболеваний, при которых возможно появление маточных кровотечений.

Маточные кровотечения могут возникать при первичных дефектах в системе гемостаза, таких как: тромбоцитопении, тромбастении, апластиче-

ские анемии, наследственные нарушения коагуляционного гемостаза (болезнь Виллебранда, гемофилия С и др.), геморрагические васкулиты.

В этих случаях маточные кровотечения являются одним из клинических симптомов геморрагического синдрома.

Клинической особенностью маточных кровотечений, как симптома геморрагического синдрома, является сохранение регулярного менструального цикла, наличие клинических проявлений геморрагического синдрома (кровотечений другой локализации). Маточные кровотечения в таких случаях чаще появляются с менархе, реже со второй, третьей менструации и носят характер меноррагий, либо гиперполименореи [2].

Появление маточных кровотечений у девочек, страдающих заболеваниями крови, на фоне нарушений менструального цикла свидетельствует об их сочетанном генезе.

Подтверждают (или исключают) наличие дефектов в системе гемостаза, данные анамнеза, клинические симптомы геморрагического синдрома, результаты гемостазиологического исследования.

Маточные кровотечения могут быть симптомом органических заболеваний половой системы, таких как: аномалии развития половой системы, генитальный инфантилизм, генитальный эндометриоз (аденомиоз), гормонпродуцирующие опухоли яичников, опухоли и опухолевидные заболевания влагалища, шейки и тела матки [3, 4, 6, 9].

Подтверждают (или исключают) наличие органических изменений в репродуктивной системе: данные гинекологического осмотра (включающего вагиноскопию), кольпоскопия, данные УЗИ органов малого таза, результаты гормонального обследования, данные лапароскопического исследования (только по показаниям — при подозрении на органические заболевания органов малого таза).

Воспалительные заболевания половой системы (такие как генитальный туберкулез, гонорея, кольпит вирусного или смешанного генеза) также могут сопровождаться появлением кровянистых выделений из половых путей.

Подтверждают (или исключают) наличие специфических воспалительных заболеваний половой системы данные бактериоскопического, бактериологического, серологического, культурального методов исследований.

Подтверждают (или исключают) травматические повреждения половой системы данные гинекологического осмотра, включающего вагиноскопию, и данные анамнеза.

Данные теста на беременность, гинекологического осмотра и УЗИ органов малого таза позволяют

исключить или подтвердить наличие беременности, осложнившейся выкидышем.

Наличие сопутствующей неврологической симптоматики, особенно при стойко рецидивирующих кровотечениях, является показанием для исключения органических поражений ЦНС (опухоли гипофиза и гипоталамуса и др.).

Сочетанный генез маточных кровотечений (дисфункциональные кровотечения при первичных дефектах гемостаза, специфических воспалительных заболеваниях половой системы), подтверждают (или исключают) данные анамнеза, особенности клинической симптоматики, результаты гемостазиологического обследования, гинекологического обследования, результаты обследования на специфические воспалительные заболевания.

Пациентки, обратившиеся в ГКДЦ, имели какие-либо перечисленные выше этиологические факторы, патогенетические варианты и клинические симптомы АМК ПП. В соответствии с этим проводилась дифференциальная диагностика и отбор пациенток для лечения в амбулаторных условиях.

Лечение больных с АМК ПП условно подразделяется на два этапа.

Первый этап — гемостатическая терапия в период кровотечения и второй этап — профилактика рецидивов кровотечений, нормализация функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [2, 3, 4, 6, 9].

Гемостатическая терапия в период кровотечения:

- создание лечебно-охранительного режима;
- негормональная гемостатическая терапия (утеротонические препараты; препараты, повышающие контрактильную активность миометрия; витаминотерапия; стимуляция коагуляционного потенциала крови; фитотерапия; рефлексотерапия; физиотерапия) [2, 3, 4, 6, 8, 9].
- гормональная гемостатическая терапия: чаще всего проводится комбинированными эстрогенгестагенными препаратами; гемостаз чистыми гестагенами возможен только при скудных кровянистых выделениях, достаточных пролиферативных изменениях эндометрия или подозрении на гиперплазию эндометрия по данным УЗИ [1, 2, 3, 4, 6, 7].
- хирургический гемостаз — диагностическое выскабливание.

При осложненном течении АМК ПП дополнительно назначается антианемическая терапия, противовоспалительная терапия (антибактериальная, дезинтоксикационная), профилактика и лечение постгеморрагических коагулопатий [2, 3].

При АМК ПП сочетанного генеза проводится гемостазиокоррекция первичных геморрагических

нарушений, или при специфических воспалительных заболеваниях — соответствующая антибактериальная терапия.

В ГКДЦ комплексная терапия на 1-м этапе включала: создание лечебно-охранительного режима (проведение психотерапевтической беседы), комплексную негормональную гемостатическую терапию, гормональную гемостатическую терапию, противовоспалительную антибактериальную и дезинтоксикационную терапию.

Показаниями для назначения гормональной гемостатической терапии являлись:

- осложненная форма МКПП: продолжающееся кровотечение и наличие анемизации (снижение Нв до 100–90 г/л), или наличие симптомов бактериального эндометрита;
- отсутствие эффекта от проводимой негормональной гемостатической терапии в течение 7 дней (даже в том случае, если кровотечение скудное и анемизации нет);
- рецидивирующие МКПП;
- признаки гиперпластических изменений эндометрия по (данным УЗИ эндометрий больше 12 мм), наличие в яичниках жидкостных включений диаметром больше 25 мм (по данным УЗИ), наличие выраженных поликистозных изменений яичников (по данным УЗИ размеры яичников больше 35 × 30 с множеством фолликулов диаметром 7–8 мм и больше).

Противопоказаний для гормональной терапии у пациенток ГКДЦ выявлено не было.

С осторожностью гормональные препараты назначались при болезни Жильбера, идиопатической гиперхолестеринемии и дискинезии желчевыводящих путей и в сочетании с гепатопротекторами, желчегонными.

Препаратами выбора для проведения гормональной гемостатической терапии являлись комбинированные эстроген-гестагенные монофазные контрацептивные препараты регулон или регивидон. В первые сутки препараты обычно назначались в дозе по 1–3 таблетки через 1–3 часа. После получения гемостатического эффекта доза гормональных препаратов снижалась не более чем на 1/3 в сутки; поддерживающая доза гормональных препаратов составляла не менее 1 таблетки в сутки.

Общая продолжительность курса гормональной гемостатической терапии была от 6 до 21 дня. Курсовая доза не менее 10 таблеток.

Гестагенный гемостаз использовался только при скудных кровянистых выделениях (типа кровомазания). Обычно назначался норколут по 1–2 таблетки в сутки 6–10 дней.

На период менструальноподобного кровотечения после курса гормональной терапии назначалась симптоматическая гемостатическая терапия. В профилактический курс входили: фитотерапия, транексам по 250 мг 2 раза в день, витаминотерапия — аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день, глюконат кальция по 1 таблетке 3 раза в день, дицинон или этамзилат натрия по 1 таблетке 2–3 раза в день.

Хирургический гемостаз не использовался.

Объем антианемической терапии зависит от степени анемизации у больных с АМК ПП. Все пациентки, имеющие на момент обращения выраженную анемизацию, были госпитализированы. В связи с этим антианемическая терапия включала препараты железа и витамины (известно, что при рецидивирующих кровотечениях у 85–87% пациенток, наряду с дефицитом железа, имеется дефицит и других факторов гемопоэза, в частности фолиевой кислоты и витамина В₁₂). Это учитывалось при выборе железосодержащих препаратов.

Противовоспалительная антибактериальная терапия включала препараты метронидазола (метрогил 100 мл внутривенно капельно или трихопол по 0,25 г 2–4 раза в день 7–10 дней). Антибиотики при АМК ПП назначались только по четко обоснованным показаниям.

Дезинтоксикационная терапия при симптомах воспалительных изменений в половой системе включала: тиосульфат натрия 30%-й раствор (10 мл внутривенно 1 раз в сутки), реамберин по 200–400 мл внутривенно капельно.

В ГКДЦ для детей «Ювента» в 2010–2013 гг. с диагнозом АМК ПП обратились 584 пациентки, что составило 4,1–3,5% в структуре гинекологической заболеваемости. Диагноз АМК ПП ставился пациенткам моложе 18 лет, с менструальным возрастом до 3 лет, не имевшим в анамнезе беременностей и отсутствием на момент кровотечения, специфических гинекологических воспалительных заболеваний. У всех пациенток при обращении продолжительность кровотечения была больше 8 дней, объем кровопотери превышал нормальную менструацию или кровянистые выделения носили беспорядочный характер.

При первом обращении 80 пациенток госпитализированы в отделение детской гинекологии ДГБ № 5. Показаниями для госпитализации были, в первую очередь, осложненные формы АМК ПП с выраженной анемизацией (Нв менее 70 г/л). Наряду с этим госпитализировали пациенток, проживающих в отдаленных районах города или в неблагополучных социально-бытовых условиях, а также при первой явке в Центр в вечернее время, перед выходными или праздничными днями.

После консультации и обследования в 2010 г. в ГКДЦ 15 пациенток были направлены для лечения и дальнейшего наблюдения к районным детским гинекологам и в молодежные консультации. С 2011 г. все обратившиеся пациентки получали лечение в ГКДЦ или ДГБ № 5.

Наблюдались в ГКДЦ с диагнозом АМК ПП и получали лечение в 2010–2013 гг. 489 пациенток. В структуре диспансерной группы с нарушениями менструального цикла АМК ПП составили 23,9–24,5%.

На первом этапе лечения АМК ПП — гемостатическая терапия в период кровотечения 187 пациенткам осуществлялась в условиях дневного стационара ГКДЦ. При отсутствии показаний для инфузионной терапии и пребывания в дневном стационаре 137 пациенток (из 489) получали лечение амбулаторно под наблюдением гинеколога-эндокринолога и 165 пациенток — под наблюдением детского гинеколога.

В дневном стационаре всем пациенткам, независимо от результатов УЗИ органов малого таза, лечение начинали с комплексной симптоматической гемостатической терапии. На первом этапе (1–3 день) у всех пациенток на фоне терапии отмечалось уменьшение объема кровопотери. Далее, 5 пациенток в связи с усилением кровотечения на фоне проводимой терапии были переведены в стационар постоянного пребывания, 154 пациенткам, в связи с недостаточностью клинического эффекта и отсутствием полного гемостаза, была назначена гормональная гемостатическая терапия.

Всего из обратившихся в ГКДЦ «Ювента» в 2010–2013 гг. с диагнозом АМК ПП в отделение детской гинекологии ДГБ № 5 было госпитализировано 85 пациенток (14,6%) (табл. 1)

Комплекс лечебных мероприятий, проводимый пациенткам с АМК ПП в условиях дневного стационара:

- реамберин по 200–400 мл/сутки в/в капельно в течение 3–5 дней;
- окситоцин 10 ЕД, 0,9%-й раствор натрия хлорида 200 мл — в/в капельно в течение 3 дней;
- метрогил по 100 мл/сутки в/в капельно в течение 5 дней;
- офромакс по 1,0 г/сут или цифран по 200 мг/сут в/в в течение 5 дней (по показаниям);
- дицинон 4,0 в/в в течение 5 дней;
- аскорбиновая кислота 5% — 6,0 мл в/в в течение 3–5 дней;
- 10%-й раствор глюконата кальция 10,0 мл в/в в течение 3–5 дней;
- тиосульфат натрия 30%-й раствор (10 мл внутривенно 1 раз в сутки 5 дней);
- транексам по 1000 мг/сутки орально;
- фитотерапия (кровоостанавливающий сбор);
- физиотерапевтическое лечение — эндоназальный электрофорез витамина В₁ — в течение 5–7 дней;
- препараты железа при показателях гемоглобина ниже 120 г/л: феррум-лек — жевательные таблетки или сорбифер-дурулес по 1 таблетке в сутки, или ферлатум по 1 флакону в сутки.

В том случае, если в течение 5–7 дней эффект от проводимой негормональной гемостатической терапии отсутствовал или был недостаточен, пациенткам назначался гормональный гемостаз: ригевидон по 1 таб./сутки (редко по 2–3 таб./сутки) — 21 день, или, при скудных кровянистых выделениях и подозрении на гиперплазию эндометрия, — норколут по 1–2 таблетки в сутки течение 6–10 дней.

Таблица 1

Ведение пациенток с МКПП в ГКДЦ «Ювента» в 2010–2013 гг.

	2010	2011	2012	2013
Обратившиеся в ГКДЦ с диагнозом МКПП (ЮК)	134 (4 %)	171 (4,1 %)	156 (3,4 %)	123 (3,5 %)
Переведены в 5-ю больницу	14	19	17	30
Отправлены в районные поликлиники и МК	15	–	–	–
Получали лечение в ГКДЦ	105	152	139	93
Получали лечение в условиях дневного стационара	57	45	44	41
Получали лечение у гинеколога-эндокринолога	38	37	33	29
Получали симптоматическую гемостатическую терапию	105	152	139	93
Получали гормональную гемостатическую терапию	31	49	43	31
Переведены в 5-ю больницу из дневного стационара	2	2	1	–
Заканчивали лечение в 5-ю больнице всего из обратившихся	16 (11,9 %)	21 (12,3 %)	18 (11,5 %)	30 (24,4 %)

При анализе случаев неэффективности симптоматической гемостатической терапии и необходимости назначения гормональной гемостатической терапии отмечено следующее. Неудовлетворительный эффект от негормональной гемостатической терапии чаще всего наблюдается:

- у самых юных (11–13 лет) пациенток, имевших длительные кровянистые выделения (более 15–20 дней) до начала терапии;
- у юных пациенток с дефицитом массы тела или ожирением;
- у пациенток имеющих УЗИ-признаки гиперплазии эндометрия (особенно при толщине эндометрия больше 12 мм);
- у пациенток, имеющих по данным УЗИ кисты яичников диаметром больше 20 мм или УЗИ-признаки ПКЯ.

В связи с полученным клиническим эффектом и отсутствием показаний для хирургического гемостаза диагностические выскабливания полости матки при АМК ПП не проводились.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, по данным ГКДЦ «Ювента», за последние годы АМК ПП составляют 3,5–4,0% в структуре гинекологической заболеваемости. От 75 до 89% пациенток могут получать медицинскую помощь в амбулаторных условиях с хорошим клиническим эффектом и не требуют госпитализации в стационар постоянного пребывания. У 2/3 пациенток удаётся получить гемостатический эффект при использовании комплексной негормональной гемостатической терапии. 1/3 пациенток нуждается в проведении гормональной терапии. Все пациентки в дальнейшем нуждаются в диспансерном наблюдении и терапии для профилактики рецидивов АМК ПП.

Эффективность консервативной гемостатической терапии, проведенной в условиях дневного стационара, составила 97,8%. Важными условиями для получения хорошего клинического эффекта были: отбор пациентов, которым может проводиться лечение в амбулаторных условиях, использование комплексной терапии, динамическая оценка эффективности проводимой терапии, своевременная коррекция схемы лечения с присоединением гормональной гемостатической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселова Н.М. Особенности дифференцированного применения гормонального и негормонального метода лечения у девочек подростков с маточными кровотечениями пубертатного возраста. Биол. медицина. 2007; 13 (2): 35–42.

2. Гоготадзе И.Н. Ювенильные кровотечения. Методическое пособие. СПб.: СПб ГПМА; 2004.
3. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. М: МИА. 2009; 268–301.
4. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология. М.: Медпрактика-М. 2006; 174–228.
5. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: Руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медпрактика-М. 2005: 174–89.
6. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М.: Триада-Х. 2004.
7. Lethaby A., Augood C., Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (1).
8. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (4).
9. Pediatric and Adolescent gynecology. In: Evidence-based Clinical Practice / C. Sultan (ed.). Montpellier 2004; 270.

REFERENCES

1. Veselova N.M. Osobennosti differentsirovannogo primeneniya gormonal'nogo i negormonal'nogo metoda lecheniya u devochek podrostkov s matochnymi krvotocheniyami pubertatnogo vozrasta [Features differentiated use of hormonal and non-hormonal method of treatment in adolescent females with uterine bleeding during puberty]. Biol. meditsina. 2007; 13 (2): 35–42.
2. Gogotadze I.N. Yuvenil'nye krvotocheniya [Juvenile bleeding]. Metodicheskoe posobie. S-Pb.: SPb GPMA; 2004.
3. Gurkin Yu.A. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya [Pediatric and adolescent gynecology]: Rukovodstvo dlya vrachej. M: MIA. 2009; 268–301.
4. Kokolina V.F. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya [Pediatric and adolescent gynecology]. M.: Medpraktika-M. 2006; 174–228.
5. Kokolina V.F. Ginekologicheskaya endokrinologiya detskogo i podrostkovogo vozrasta [Gynecological endocrinology for children and adolescents]: Rukovodstvo dlya vrachej. 4-e izd. M.: Medpraktika-M. 2005: 174–89.
6. Kulakov V.I., Uvarova E.V. Standartnye printsipy ob sledovaniya i lecheniya detey i podrostkov s ginekologicheskimi zabolovaniyami i narusheniyami polovogo razvitiya [Standard principles of examination and treatment of children and adolescents with gynecological diseases and disorders of sexual development]. M.: Triada-X. 2004.

7. Lethaby A., Augood C., Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (1).
8. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (4).
9. Pediatric and Adolescent gynecology. In: Evidence-based Clinical Practice / C. Sultan (ed.). Montpellier 2004; 270.

◆ Информация об авторах

Гоготадзе Ирина Николаевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: irinagogotadze@rambler.ru.

Gogotadze Irina Nikolaevna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: irinagogotadze@rambler.ru.

Кротин Павел Наумович — д-р мед. наук, профессор, главный врач. СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр для детей «Ювента» (репродуктивное здоровье). 190020, Санкт-Петербург, Старопетергофский пр., д. 12. E-mail: pkrotin@rambler.ru.

Krotin Pavel Naumovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. St. Petersburg State Municipal consultive and diagnostic centre “Yuventa”. 12, Staropetergofskiy prospekt, St. Petersburg, 190020, Russia. E-mail: pkrotin@rambler.ru.

Кожуховская Татьяна Юрьевна — канд. мед. наук, заместитель главного врача по орг. метод. работе. СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр для детей «Ювента» (репродуктивное здоровье). 190020, Санкт-Петербург, Старопетергофский пр., д. 12. E-mail: tatianako@inbox.ru.

Kozhukhovskaya Tat'yana Yur'yevna — MD, PhD. St. Petersburg State Municipal consultive and diagnostic centre “Yuventa”. 12, Staropetergofskiy prospekt, St. Petersburg, 190020, Russia. E-mail: tatianako@inbox.ru.

Богатырева Елена Магометовна — аспирант, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Elen_bogat@mail.ru.

Bogatyрева Elena Magometovna — Postgraduate Student, Department of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Elen_bogat@mail.ru.

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ. СЛУЧАИ СОЧЕТАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПЕРАНДРОГЕННЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

© Е. М. Богатырёва, Г. Ф. Кутушева, И. Н. Гоготадзе, А. Д. Зернюк

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

Резюме. Гиперандрогения (hyperandrogenism) – патологический процесс, ассоциированный с избыточными эффектами андрогенов в женском организме. Помимо изменений внешнего облика гиперандрогения (ГА) может проявляться нарушением функции репродуктивной системы (ановуляция, бесплодие, невынашивание). Причиной гиперандрогении могут быть совершенно разные по патогенезу состояния. Такие внешние (периферические) проявления гиперандрогении как гирсутизм, могут быть обусловлены единственной причиной – избытком фермента 5 α -редуктазы. Чаще в клинической практике встречаются смешанные (сочетанные) формы. В данной статье рассмотрены случаи сочетания различных форм гиперандрогении с периферическими формами и влияние их на изменение клинических и лабораторных параметров. Наиболее высокая частота избытка фермента 5 α -редуктазы выявилась в группе девушек с врожденной дисфункцией коры надпочечников – 75 %, среди девушек с синдромом поликистозных яичников частота данной патологии составила 9,5 %, среди девушек с гипоталамическим синдромом пубертатного периода – 14,3 %. Сочетание любой формы гиперандрогении с избытком фермента 5 α -редуктазы сопровождалось усилением гирсутизма, уменьшением молочных желез у подростков, увеличением уровня надпочечниковых гормонов – ДЭА-с и 17-ОПГ. При сочетании ВДКН или ГСПП с избытком фермента 5 α -редуктазы – лабораторные признаки гиперандрогении (тестостерон, индекс свободного тестостерона) были более выражены. При сочетании избыточной продукции фермента 5 α -редуктазы с синдромом поликистозных яичников нередко диагностика СПЯ затруднялась: индекс свободного тестостерона оказывался в норме. В сочетанных формах часто синдром поликистозных яичников не подтверждается лабораторной гиперандрогенией, чаще это случаи неполного СПЯ.

Ключевые слова: гиперандрогения; гирсутизм; девочки-подростки.

HYPERANDROGENISM. CASES OF COMBINATION OF DIFFERENT VARIANTS OF HYPERANDROGENISM IN ADOLESCENT GIRLS WITH THE PERIPHERAL FORM OF HYPERANDROGENISM

© E. M. Bogatyreva, G. F. Kutusheva I. N. Gogotadze, A. D. Zernyuk

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Hyperandrogenism is a pathological process associated with an excessive effect of androgens in a female organism. In addition to the appearance changes hyperandrogenism (HA) can declare itself by some disorders of reproductive system functioning (anovulation, sterility, miscarriage). The causes of hyperandrogenism can be absolutely different by their pathogenesis conditions. Such external (peripheral) manifestations of hyperandrogenism as hirsutism can be determined by the only reason – excess of 5 α -reductase enzyme. There are more cases of combined (associated) forms in the clinical practice. The article considers the cases of combinations of various forms of hyperandrogenism with peripheral forms and their influence on the change of clinical and laboratory parameters. The highest frequency of the excess of 5 α -reductase enzyme was found in the group of girls with congenital adrenal dysfunction – 75 %, among the girls with a polycystic ovary syndrome the frequency of this pathology was 9,5 %, and among the girls with hypothalamic syndrome of pubertal period – 14,3 %. The combination of any hyperandrogeny form with the excess of 5 α -reductase enzyme was accompanied by hirsutism increase, reduction of mammary glands in adolescents, suprarenal hormones level increase – DEA-s and 17-OHPg. In the case of combination of congenital adrenal dysfunction or hypothalamic syndrome of pubertal period with the excess of 5 α -reductase enzyme the laboratory parameters of hyperandrogenism (testosterone, index of free testosterone) were expressed more intensively. In the case of the combination of the excessive production of 5 α -reductase enzyme with a polycystic ovary syndrome the diagnosis was more complicated because the index of free testosterone was normal. In the case of combined forms polycystic ovary syndrome is not frequently proved by the laboratory hyperandrogenism, more often these are the cases of incomplete polycystic ovary syndrome.

Key words: hyperandrogenism; hirsutism; adolescent girls.

Гиперандрогения (hyperandrogenism) — патологический процесс, ассоциированный с избыточными эффектами андрогенов в женском организме; процесс, направленный в сторону дефеминизации и вирилизации. Помимо изменений внешнего облика гиперандрогения (ГА) может проявляться нарушениями функции репродуктивной системы (ановуляция, бесплодие, невынашивание).

По данным литературы, у 10–30% женщин в мире имеются те или иные признаки гиперандрогении [8]. Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 3% [5]. Кроме высокой распространенности в популяции, гиперандрогения актуальна доказанной ассоциацией с метаболическими расстройствами, сахарным диабетом 2-го типа, сердечнососудистыми заболеваниями и нарушением репродуктивной функции [1, 4, 9, 12].

Само понятие «гиперандрогения» является собирательным, так как включает в себя разные по патогенезу состояния, но в конечном итоге проявляющиеся сходной клинической картиной. Так, состояние гиперандрогении может сформироваться при гипоталамическом синдроме пубертатного периода (ГСПП), врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), гипотиреозе, гиперпролактинемии, опухолевых процессах эндокринных желез, синдроме поликистозных яичников (СПЯ). Существует идиопатическая гиперандрогения, проявляющаяся периферическими клиническими симптомами при отсутствии ановуляции (или олигоовуляции) и поликистозных изменений яичников.

Последняя (периферическая) форма ГА связана с избытком фермента 5 α -редуктазы, способствующим переходу тестостерона в волосяных фолликулах в наиболее активную форму — дигидротестостерон, и проявляется гирсутизмом различной степени при нормальном овуляторном менструальном цикле. Также причиной периферической формы может быть высокая плотность андрогеновых рецепторов в волосяных фолликулах при нормальном уровне тестостерона [7].

В ряде случаев описанные изменения могут быть единственным клиническим проявлением гиперандрогении [6]. Такая избирательность связана с существованием двух изоформ фермента 5 α -редуктазы, переводящей тестостерон в биологически активный дигидротестостерон. За метаболизм стероидов в коже ответственна 5 α -редуктаза I типа, а в лимбической системе и половых органах — 5 α -редуктаза II типа. При высокой активности фермента 5 α -редуктазы I типа у женщин наблюдают выраженные признаки гиперандрогенной дерматопатии в отсутствие других проявлений гиперандрогении [6].

Начало проявлений гиперандрогении обычно связано с пубертатным периодом женщины.

Доминирующим клиническим симптомом гиперандрогении является нарушение менструального цикла, проявляющееся олигоменореей, реже — аменореей или ациклическими маточными кровотечениями [3]. На практике нарушения менструального цикла в подростковом возрасте могут быть расценены как становление менструального цикла, а не как патологический процесс.

Частыми и характерными симптомами гиперандрогении являются дерматопатии (акне, алопеция, жирная себорея) и избыточный рост терминальных волос в андроген-зависимых областях кожного покрова, или гирсутизм. На начальных стадиях формирования этого синдрома гирсутизм минимален, или совсем отсутствует, в то время как кожные проявления гиперандрогении (акне, жирная себорея) наблюдаются у большинства больных.

Таким образом, ни один из вышеназванных симптомов, характерных для зрелых женщин, не может быть четким диагностическим критерием в подростковом возрасте. Поэтому в диагностике начальных стадий синдрома гиперандрогении ведущее место занимает этап лабораторной верификации клинического диагноза.

В силу различных обстоятельств (отсутствие яркой клинической картины, отсутствие необходимости в реализации репродуктивной функции и др.) в подростковом возрасте состояние гиперандрогении чаще проходит незамеченным и остается без должного внимания как со стороны врача, так и со стороны самой девочки. В последующие периоды жизни женщины все гиперандрогенные проявления разворачиваются в полной мере, при этом эффективность лечения различных вариантов гиперандрогении оказывается невысокой по причине позднего начала лечения. Раннее начало патогенетического лечения часто оказывается решающим фактором успешной реализации репродуктивной функции. Своевременное и патогенетически обоснованное лечение вместе с правильным планированием женщиной детородной функции (в раннем и среднем репродуктивном периодах) позволяет решить проблему минимальными затратами и зачастую позволяет обойтись без применения вспомогательных репродуктивных технологий. Именно поэтому синдром гиперандрогении должен привлекать внимание прежде всего подростков гинекологов. Диагностика гиперандрогенных состояний в подростковом возрасте особенно актуальна также в связи с отсутствием вторичных нарушений.

В этой связи с целью изучения структуры гиперандрогении в пубертатном периоде, для обоснования дифференцированного подхода к их после-

дующему ведению было проведено исследование на базе молодежной консультации Адмиралтейского района Санкт-Петербурга (2010–2013 гг). В ходе исследования определена структура гиперандрогении в подростковом периоде. Особого внимания, по мнению авторов, заслуживают смешанные формы. В статье приводится анализ случаев сочетания различных вариантов гиперандрогенных состояний у девочек-подростков с *периферической формой гиперандрогении*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 113 девочек-подростков в возрасте 14–19 лет (включительно) с разными вариантами гиперандрогении. В качестве контроля обследованы 25 здоровых девочек аналогичного возраста. В ходе исследования использовались следующие методы: объективный осмотр, антропометрия (расчет индекса массы тела, расчет отношения обхвата талии к обхвату бедер), оценка волосяного покрова (по шкале Ферримана–Голлвея), выявление дермопатии, оценка полового развития по методу Таннера, эхографическое исследование органов малого таза, определение гормонального статуса, исследование биохимических показателей (АЛТ, АСТ, креатинин, липидограмма), исследование углеводного обмена. Гормональный статус изучался путем определения в крови базальных уровней ЛГ, ФСГ, ПРЛ, 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ), эстрадиола (E_2), а также дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-с), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), тестостерона. На основании уровней тестостерона и ГСПС рассчитывался индекс свободного тестостерона (ИСТ). В лабораторной диагностике использовались: иммунохемилюминесцентный метод с использованием анализатора Элексис 2010 фирмы Рош и реагентов той же фирмы, иммуноферментный метод с использованием набора фирмы ELISA monobind (плащечный фотометр EL*800). Оценивался тиреоидный статус. В целях выявления инсулинорезистентности проводился глюкозотолерантный тест. В случае

необходимости дифференцированной диагностики между НФ ВДКН и СПЯ проводился стандартный дексаметазоновый тест [2].

В качестве диагностических критериев СПЯ в пубертатном периоде использовались критерии, предложенные Sultan С. [11], и отличающиеся от критериев консенсуса 2003 г. [10] большей требовательностью: олиго- или аменорея, клиническая гиперандрогения (дермопатия, гирсутизм), биохимическая гиперандрогения, поликистоз яичников по данным УЗИ, инсулинорезистентность/гиперинсулинемия (необходимо наличие 4 критериев из 5).

Степень гирсутизма определяли по шкале Ферримана–Голлвея с оценкой степени оволосения в 9 областях тела в баллах от 0 до 4. Гормональное число от 0 до 7 баллов считалось нормой, от 8 до 11 баллов — пограничными значениями, более 12 баллов — расценивалось как гирсутизм.

При исследовании пациенток с гирсутизмом (показатель оволосения по шкале Ферримана–Голлвея = 12 и более) с целью дифференцированной диагностики периферических форм гиперандрогении, связанных с избытком фермента 5 α -редуктазы, исследовался дигидротестостерон венозной крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 35 человек с гирсутизмом — у 17 девушек (это 15% от всех ГА) дигидротестостерон был выше референсных значений (от 406 до 937 пг/мл, при норме 24–368 пг/мл). Все 17 пациенток имели сочетанный характер патологии (с избытком фермента 5 α -редуктазы), изолированных форм избытка фермента 5 α -редуктазы не было, так как изначально в группу исследования не включались пациентки с единственным признаком гиперандрогении — гирсутизмом. Частота встречаемости данного признака (избыток 5 α -редуктазы) при разных формах гиперандрогении отражена в таблице 1.

Интересным оказалось сравнение сочетанных с избытком фермента 5 α -редуктазы форм ВДКН, СПЯ и неполного СПЯ. Например, степень развития молочных желез по методу Таннера у девушек с ВДКН без сочетания с периферической формой

Таблица 1

Частота избытка 5 α -редуктазы при разных формах гиперандрогении у девочек-подростков

Форма гиперандрогении (n)	Количество человек с избытком 5 α -редуктазы	% в данной группе
ВДКН (n = 8)	6	75 %
СПЯ (n = 63)	6	9,5 %
Неполный СПЯ (n = 20)	3	15 %
ГСПП (n = 14)	2	14,3 %
Всего девушек с избытком 5 α -редуктазы	17	15 % от всех ГА

Таблица 2

Сравнительные показатели сочетанных с избытком фермента 5 α -редуктазы форм ВДКН, СПЯ, неполного СПЯ

	ВДКН	ВДКН + 5 α -редуктаза	СПЯ	СПЯ + 5 α -редуктаза	Неполный СПЯ	Неполн. СПЯ + 5 α -редуктаза
	n=2	n=6	n=57	n=6	n=17	n=3
Развитие мол. желез по Таннер	2 б – 100 %	1 б – 66,7 % 2 б – 33,3 %	2 б – 22 % 3 б – 78 %	2 б – 83 % 3 б – 17 %	2 б – 29,4 % 3 б – 70,6 %	2 б – 100 %
Оволосение	12,5	19,3	8,51	10,83	8,6	13,3
E ₂ , пг/мл	54,07	46,23	54,11	49,47	52,11	35,48
ГСПС, нмоль/л	36,78	24,92	67,04	38,98	79,62	53,05
17-ОПГ, нмоль/л	6,17	8,24	3,67	5,11	3,56	4,52
ДЭА-с, мкмоль/л	9,48	11,39	6,24	9,36	7,02	8,00
T, нмоль/л	1,62	3,0	3,18	3,22	2,26	1,35
ИСТ	44,85	136,55	54,81	88,89	29,61	26,13

(n=2) составила 2 балла у каждой, тогда как в сочетанных с периферической формой случаях (n=6) четверо девушек были оценены по этому критерию на 1 балл и две девушки на 2 балла (табл. 2). Средний размер молочных желез у девушек с чистой формой синдрома поликистозных яичников (n=57) в большинстве случаев (78%) соответствовал уровню развития 3 балла по формуле Таннера, тогда как в сочетанных с периферической формой гиперандрогении случаях у 5 из 6 девушек (83%) размер молочных желез соответствовал 2 баллам. В группе с неполной формой СПЯ без отягощенности избытком 5 α -редуктазы развитие молочных желез, соответствующее 3 баллам, выявлено у 70,6% (n=12) девушек, соответствующее 2 баллам — у 29,4% (n=5) девушек. При этом в случаях неполного СПЯ, отягощенного избытком 5 α -редуктазы, развитие молочных желез соответствовало всегда 2 баллам.

Оволосение по формуле Ферримана–Голлвея у девушек в группах ВДКН, СПЯ и неполного СПЯ, не отягощенных избытком 5 α -редуктазы оказалось равным 12,5–8,51–8,6 баллов соответственно, а у девушек в группах ВДКН, СПЯ и неполного СПЯ в сочетании с избытком 5 α -редуктазы оволосение соответствовало 19,3–10,83–13,3 баллов соответственно.

Тестостерон и индекс свободного тестостерона при сочетании ВДКН с избытком 5 α -редуктазы составили 3,0 нмоль/л и ИСТ — 136,55 против T — 1,62 нмоль/л и ИСТ — 44,85 в случаях ВДКН без 5 α -редуктазы. В группе СПЯ с избытком 5 α -редуктазы уровень тестостерона и ИСТ составили: T — 3,22 нмоль/л и ИСТ — 88,89 против T — 3,18 нмоль/л и ИСТ — 54,81 в случаях СПЯ без 5 α -редуктазы. В группе неполного СПЯ средние уровни тестостерона и ИСТ при сочетании с избытком 5 α -редуктазы оказались равными 1,35 нмоль/л

и 26,13 против 2,26 нмоль/л и 29,61 при неполной и неотягощенной 5 α -редуктазой форме СПЯ.

Итак, при сочетании ВДКН и периферической формы ГА наблюдалось:

- уменьшение молочных желез (по сравнению с изолированной ВДКН);
- усиление гирсутизма;
- усиление лабораторных признаков гиперандрогении (повышение тестостерона и индекса свободного тестостерона).

При сочетании СПЯ или неполного СПЯ и периферической формы ГА наблюдалось:

- уменьшение молочных желез;
- усиление гирсутизма;
- ослабление лабораторных признаков гиперандрогении (снижение тестостерона и индекса свободного тестостерона вплоть до нормальных цифр).

Два случая сочетанной патологии представляли собой сочетание гипоталамической дисфункции и избытка фермента 5 α -редуктазы. В этих случаях мы не наблюдали уменьшения молочных желез, половая формула соответствовала «4432» и «3432», но в первом случае это была девочка с ожирением (ИМТ=32), во втором случае — с избыточной массой тела (ИМТ=27,9), и в обоих случаях при ультразвуковом исследовании молочных желез констатировано избыточное количество жировой ткани. Увеличение размера молочных желез у этих девушек объясняется развитием не железистой, а жировой ткани, вследствие сопутствующей патологии (ГСПП и ожирения), и, следовательно, не противоречит остальным наблюдениям. Оволосение в описываемых наблюдениях соответствовало 15 и 16 баллам, при среднем уровне оволосения в группе (без этих двух девушек) — 9,6 баллов. Уровень тестостерона у этих пациенток оказал-

ся равным 3,67 и 3,71 нмоль/л, индекс свободного тестостерона — 223 и 198,4, что явно выше средних значений тестостерона и ИСТ у девочек группы ГСПП без избытка 5 α -редуктазы (2,72 нмоль/л и 136,62 соответственно). В отношении остальных лабораторных признаков не выявлено достоверных отличий. Это наблюдение (усиление лабораторных признаков гиперандрогении) совпадает с усилением этих признаков в случаях сочетания ВДКН и избытка 5 α -редуктазы. Итак, при сочетании ГСПП и периферической формы выявлено:

- развитие молочных желез не отличалось от среднего показателя в группе;
- усиление гирсутизма;
- усиление лабораторной гиперандрогении (повышение тестостерона и индекса свободного тестостерона).

Во всех сочетанных с избытком 5 α -редуктазы случаях гиперандрогении у подростков (кроме случаев, сопровождающихся ожирением) размер молочных желез по формуле Таннера был явно меньше, чем в чистых формах. Возможно это связано с тем, что молочные железы, как и кожные покровы, волосяные фолликулы, имеют общее с ними эмбриональное происхождение — из зачатков эктодермы, поэтому также чувствительны к влиянию дигидротестостерона, образующегося под влиянием избытка 5 α -редуктазы. Это минимальное, но четкое отличие, вероятно, прослеживается только в пубертатном возрасте и при индексе массы тела, соответствующем норме.

Оволосение по формуле Ферримана–Голлвея в сочетанных формах, как и следовало ожидать, было гораздо более выражено и соответствовало диагнозу «гирсутизм».

При сочетании ВДКН с избытком фермента 5 α -редуктазы — лабораторные признаки гиперандрогении (Т, ИСТ) были более выражены. Так, именно у пациенток с сочетанной формой Т и ИСТ явно выше, чем у пациенток с чистой формой ВДКН (Т — 3,0 нмоль/л и ИСТ — 136,55 в сочетанных формах ВДКН против Т — 1,62 и ИСТ — 44,85 в случаях ВДКН без 5 α -редуктазы).

Напротив, в группе СПЯ наличие избытка 5 α -редуктазы не повышало уровень тестостерона и умеренно влияло на уровень ИСТ (Т — 3,22 и ИСТ — 88,89 в сочетанной форме против Т — 3,18 и ИСТ — 54,81 в случаях СПЯ без 5 α -редуктазы). В группе неполного СПЯ наличие избытка 5 α -редуктазы изменяло количество тестостерона в сторону уменьшения (1,35 против 2,26) и не влияло на уровень ИСТ (26,13 против 29,61). При сочетании избыточной продукции 5 α -редуктазы с СПЯ нередко диагностика СПЯ затруднялась: ин-

декс свободного тестостерона оказывался в норме. Для группы СПЯ снижение тестостерона логично объясняется переходом его в дегидротестостерон при избытке фермента 5 α -редуктазы. Благодаря этому в сочетанных формах часто синдром поликистозных яичников не подтверждается лабораторной гиперандрогенией, чаще это случаи неполного СПЯ. В группах ВДКН, СПЯ, неполного СПЯ избыток 5 α -редуктазы сопровождался более высокими уровнями 17-ОПГ и ДЭА-с, что является индикатором усиления надпочечникового компонента.

Таким образом, в случаях сочетанных форм (с избытком 5 α -редуктазы) мы наблюдаем:

- усиление гирсутизма при всех сочетанных формах;
- уменьшение размера молочных желез при ВДКН, СПЯ, неполной форме СПЯ, в отличие от группы ГСПП, где благодаря высокому индексу массы тела у пациенток этот момент является спорным;
- усиление лабораторных признаков гиперандрогении (повышение тестостерона и индекса свободного тестостерона) при ВДКН и при ГСПП, тогда как при СПЯ и неполном СПЯ — ослабление лабораторных признаков гиперандрогении (снижение тестостерона и индекса свободного тестостерона вплоть до нормальных цифр).

Данное исследование еще раз продемонстрировало сложность дифференцированной диагностики разных форм гиперандрогении и необходимость выявления сопутствующих периферических форм гиперандрогении, влияющих на изменение лабораторных параметров и клинические проявления синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА. 1998.
2. Геворкян М.А., Манухин И.Б. Синдром поликистозных яичников. Пособие для врачей. М.: ИТМ. 2006; 4–5.
3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. СПб.: Фолиант. 2000.
4. Дедов И.И., Андреева Е.Н. Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М.: ИТМ. 2009; 4–5.
5. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. Лечащий врач. 2008; 3: 75–89.
6. Унанян А.Л., Руднева О.Д. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога: клиническая лекция. МГМУ им. И.М. Сеченова. М.: Status Praesens 2014; 20.

7. Хамошина М.Б. Коррекция гиперандрогенных состояний – практика гинеколога. Гинекология. 2010 (экстравыпуск).
8. Шаргородская А.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза. Доступно по: www.rusmedserv.com/endocrinology/androgenia.shtml (дата обращения 13.10.2014).
9. Conway G.S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1992; 37: 119–25.
10. 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. Fertil. Steril. 2004; 81: 19–25.
11. Sultan C. Clinical expression of polycystic ovarian disease in the adolescent. Horm. Res. 2005; 64 (1): 4 (abstract).
12. Wild R.A., Alaupovic P., Parcer I.G. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. Am. G. Obstet. Gynecol. 1992; 166 (4): 1191–6.
5. Uvarova E.V. Patogeneticheskie aspekty i sovremennye vozmozhnosti korrleksii giperandrogennykh proyavleniy u devochek-podrostkov [Pathogenetic aspects and modern possibilities of correction of hyperandrogenic symptoms in adolescent girls]. Lechashchiy vrach. 2008; 3: 75–89.
6. Unanyan A.L., Rudneva O.D. Sindrom giperandrogenizma v praktike ginekologa [The syndrome of hyperandrogenism in practice gynecologist]: klinicheskaya lektsiya. MGIMU im. I.M. Sechenova. M.: Status Praesens 2014; 20.
7. Khamoshina M.B. Korrleksiya giperandrogennykh sostoyaniy – praktika ginekologa [Correction hyperandrogenic States - practice gynecologist]. Ginekologiya. 2010 (ekstravypusk).
8. Shargorodskaya A.V. Sindrom ovarial'noy giperandrogenii neopukholevogo geneza [The syndrome of ovarian giperandrogenii nonneoplastic Genesis]. Available: www.rusmedserv.com/endocrinology/androgenia.shtml (date of access 13.10.2014).
9. Conway G.S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1992; 37: 119–25.
10. 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. Fertil. Steril. 2004; 81: 19–25.
11. Sultan C. Clinical expression of polycystic ovarian disease in the adolescent. Horm. Res. 2005; 64 (1): 4 (abstract).
12. Wild R.A., Alaupovic P., Parcer I.G. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. Am. G. Obstet. Gynecol. 1992; 166 (4): 1191–6.

REFERENCES

1. Vikhlyaeva E.M. Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii [Guide endocrine gynecology]. M.: MIA. 1998.
2. Gevorkyan M.A., Manukhin I.B. Sindrom polikistoznykh yaichnikov [Polycystic ovary syndrome]. Posobie dlya vrachev. M.: ITM. 2006; 4–5.
3. Gurkin Yu.A. Ginekologiya podrostkov [The adolescent gynaecology]: Rukovodstvo dlya vrachev. SPb.: Foliant. 2000.
4. Dedov I.I., Andreeva E.N. Sindrom polikistoznykh yaichnikov [Polycystic ovary syndrome]. Prakticheskie rekomendatsii dlya vrachev. M.: ITM. 2009; 4–5.
5. Bogatyreva Elena Magometovna – Postgraduate Student, Department of children gynecology and women reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Elen_bogat@mail.ru.
6. Kutusheva Galiya Fettyakhovna – MD, PhD, Prof., Head. Dep. of Children Gyn. and Female Reproductology, Fac. of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.
7. Gogotadze Irina Nikolaevna – MD, PhD, Ass. Prof. Dep. of Children Gynecology and Women Reproductology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: irinagogotadze@rambler.ru.
8. Zernyuk Anastasia Dmitrievna – MD, PhD, Ass. Prof. Dep. of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zernyuk@rambler.ru.

◆ Информация об авторах

Богатырева Елена Магометовна – аспирант, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Elen_bogat@mail.ru.

Кутушева Галия Феттяховна – д-р мед. наук, проф., заведующая. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

Гоготадзе Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: irinagogotadze@rambler.ru.

Зернюк Анастасия Дмитриевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zernyuk@rambler.ru.

Bogatyreva Elena Magometovna – Postgraduate Student, Department of children gynecology and women reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Elen_bogat@mail.ru.

Kutusheva Galiya Fettyakhovna – MD, PhD, Prof., Head. Dep. of Children Gyn. and Female Reproductology, Fac. of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

Gogotadze Irina Nikolaevna – MD, PhD, Ass. Prof. Dep. of Children Gynecology and Women Reproductology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: irinagogotadze@rambler.ru.

Zernyuk Anastasia Dmitrievna – MD, PhD, Ass. Prof. Dep. of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zernyuk@rambler.ru.

ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕВОЧКАМ ИЗ СЕМЕЙ МИГРАНТОВ

© Ю.А. Гуркин¹, С.С. Феоктистова², В.А. Шапкайц³

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

²ГБУЗ СПб ДПГ № 19, Санкт-Петербург;

³Городской родильный дом № 16, Санкт-Петербург

Резюме. Среди девочек и девушек, находившихся на амбулаторном приёме у детского гинеколога, особое внимание как с организационной, так и чисто медицинской точек зрения привлекают дочери мигрантов в возрасте младше 17 лет (218 чел.). Медицинские проблемы этого контингента детей заключаются в превалировании транзиторных дисфункциональных состояний, таких как пубертатные маточные кровотечения, фолликулярные кисты яичников, нарушения полового развития. Указанные виды патологии расцениваются как последствия хронического стресса. Кроме того, отмечен неблагоприятный преморбидный фон. Показатели репродуктивного потенциала приезжих девочек находятся на более низком уровне, чем у девочек, принадлежащих к коренному населению. Детские гинекологи вынуждены преодолевать, помимо чисто медицинских, организационные и правовые проблемы, часто возникающие у детей из семей мигрантов и временно перемещённых лиц.

Ключевые слова: семьи мигрантов; детская гинекологическая заболеваемость.

THE PROBLEM OF PROVIDING GYNECOLOGICAL CARE FOR GIRLS FROM DARE MIGRANTS

© Yu. A. Gurkin¹, S. S. Feoktistova², V. A. Shapkaits³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²City children's clinic N 19;

³State Maternity Clinic N 16, Saint Petersburg, Russia;

Abstract. Among girls who were on an outpatient appointment with a pediatric gynecologist, special attention, both from an organisational and a purely medical point of view, attract daughters of migrants aged under 17 years (218 people). Medical problems of this group of children lie in the prevalence of transient dysfunctional States such as pubertal uterine bleeding, follicular ovarian cysts, disorders of sexual development. These types of disorders are regarded as consequences of chronic stress. In addition, there were poor premorbid background. Indicators of reproductive potential migrant girls are at a lower level than girls, indigenous. Baby gynecologists have to overcome, in addition to purely medical, organizational and legal problems that often occur in children from families of migrants and internally displaced persons.

Key words: migrant families; children morbidity.

Нарастающий миграционный поток в Российскую Федерацию делает актуальным изучение состояния и перспектив медицинского обслуживания семей переселенцев, особенно детей. Значимость задачи возрастает, если учесть, что в настоящее время девочки на 15–20% более болезненны, чем мальчики. Приезжие дети нередко не имеют навыков личной гигиены; у многих девочек и их матерей нет опыта общения с врачом — детским гинекологом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве изучаемого объекта мы взяли данные о работе детских гинекологов в Петроградском районе Санкт-Петербурга. Этот район характеризу-

ется более плотным расселением мигрантов. Первичное обращение к гинекологу девочек из семей мигрантов и переселенцев в детскую поликлинику № 19 Санкт-Петербурга имело место в 218 случаях (2012, 2013).

Возраст детей колебался от 6 мес до 17 лет. По числу добровольного медицинского страхования имели 57% из числа обратившихся, почти у 25% были разовые талоны на осмотр специалистом, остальные осмотрены по экстренным показаниям или в порядке планового профилактического осмотра детского коллектива. В нашем распоряжении имелись некоторые первичные медицинские документы, хранящиеся в кабинете (n = 1200).

Структура гинекологической заболеваемости (по показателям обращаемости, в сравнении с общими данными по специализированному приёму) следующая:

- воспалительные заболевания наружных половых органов — 29% (33%);
- абдоминальный болевой синдром, острый живот — 3% (4%);
- отставание и задержка полового развития — 15% (23%);
- нарушения становления менструаций — 32% (20%);
- впервые выявленные аномалии развития и опухоли внутренних половых органов — 9% (5%);
- другая гинекологическая патология — 6% (11%);
- «ювенильная» беременность — 6% (4%).

Как видим, среди диагнозов превалирует не органическая патология, а функциональные расстройства, находящиеся, как известно, в патогенетической связи с недостаточностью адаптационных механизмов. Кроме того, отмечался неблагоприятный преморбидный фон в виде выраженной гипохромной анемии, астенизации, дисгармоничного физического развития (у 18% низкая масса тела). Выяснилось, что родители-мигранты не отдают приоритета питанию и здоровью своих дочерей.

Одним из последствий перечисленного спектра патологии может быть названа высокая доля осложнений при гинекологических заболеваниях у детей, а именно:

- адгезивные вульвовагиниты у каждой пятой девочки сопровождались субтотальными синехиями и острой задержкой мочеиспускания;
- маточные кровотечения периода становления менструальной функции у каждой четвертой сочетались с постгеморрагической анемией и у каждой восьмой с восходящим эндометритом;
- у каждой десятой возник клинический синдром «острого живота» (перекрут кистомы, угроза разрыва кистомы, разрыв яичника).

Показательно, что только треть мигрантов-родителей обращаются к врачу при любом болезненном состоянии ребенка, остальные — лишь при тяжёлом статусе девочки после осмотра педиатром, хирургом. Проблема в том, что большинство матерей в своём детстве не знали детского гинеколога, предрассудки мешали вовремя показать дочь гинекологу-ювенологу.

Возникшие осложнения в половине случаев потребовали экстренной госпитализации. При отсутствии поддержки страховой службы интенсивная

терапия и послеоперационное ведение пришлось форсированно уместить в сжатые сроки.

Проведенное нами сравнение гинекологической пораженности детей в двух группах, отличающихся по длительности проживания на новом месте, указало на двух-трехкратное улучшение показателей здоровья у более давних (более трех лет) переселенцев. Однако даже при довольно длительном периоде адаптации репродуктивный потенциал девочек-мигранток выглядит хуже, чем у девочек из основной популяции. Подобная закономерность на других контингентах прослежена и рядом авторов [1, 2].

Работая с детьми из столь своеобразного контингента, следует учитывать так называемый перинатальный след — неблагоприятный перинатальный анамнез. Так, сумма показателей антенатального наблюдения (срок взятия на учет, регулярность наблюдений, комплексность обследования, превентивная госпитализация в соматический стационар или в отделение патологии беременных) у женщин-мигранток, дочери которых в последующем обратились к детскому гинекологу, оказалась ниже среднего-родских по СПб. В частности, преждевременные роды произошли у 24%, осложненные — у 36% женщин-мигранток. В 2013 году в городе на 64 тысячи родов было более 3 тысяч новорождённых (5%) от матерей-мигранток, не обеспеченных ФОМС.

Ориентировочный анализ показал, что девочки в 65% наблюдений являются выходцами из социопатических и дисфункциональных семей, характеризующихся, как известно, низкой медицинской активностью (с этим, в частности, связано запоздалое обращение к детскому гинекологу). В три раза чаще отмечены неполные и многодетные семьи, а также неоформленные и межнациональные браки. Каждая вторая мать и каждый третий отец имеют неполное среднее и среднее образование. Не поддавалась оценке распространенность отклонений от здорового образа жизни, вредных привычек и пристрастий.

Показатели репродуктивного потенциала девочек-мигранток ниже, чем у девочек, принадлежащих к коренному населению, что в ближайшей перспективе негативно отразится на демографических показателях населения в целом.

Среди множества факторов, способных неблагоприятно воздействовать на репродуктивный потенциал девочек из переселенческих (мигрантских) семей, присутствует такой, который называется организационным. Так, детский гинеколог нередко располагает лишь медицинскими документами пациенток на молдавском (румынском), узбекском и других языках, неизвестных врачу. Затруднения вызывает сбор анамнеза. Языковые, культурно-

бытовые и психологические барьеры затрудняют контакты во время оказания лечебной, профилактической и реабилитационной помощи. В результате, по данным московских педиатров, дети переселенцев отличаются более высокой соматической заболеваемостью по сравнению с коренным населением Москвы [3].

Как известно, право на бесплатную медицинскую помощь Россия предоставляет легальным переселенцам из стран Таможенного Союза¹.

В то же время детям нелегальных мигрантов отказано в предоставлении бесплатной медицинской помощи (с 1 января 2010 года). Нередко матери приводят заболевших дочерей на приём к гинекологу именно в пятницу, в конце рабочего дня, когда врач не может отказать в помощи или оставить без консультации на два выходных дня.

При ознакомлении с проблемами, возникающими у детских гинекологов, становится очевидной необходимость усовершенствовать работу специалистов по диагностике отклонений и заболеваний, лечению обнаруженной патологии, реабилитации репродуктологического потенциала, наблюдению и профилактике гинекологических заболеваний.

Назрела необходимость пересмотреть нормативные документы для специалистов по субспециальности детской гинекологии, которые легализовали бы заботу детских гинекологов о дочерях мигрантов.

Поскольку Россия является участницей «Конвенции ООН о правах ребенка» (1989), имеется настоятельная необходимость снять противоречия между данной Конвенцией и внутренним законодательством.

¹ Правила оказания медицинской помощи иностранным гражданам на территории Российской Федерации. Постановление правительства РФ № 186 от 6 марта 2013 г.

◆ Информация об авторах

Гуркин Юрий Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Ghurkin39@list.ru.

Феоктистова Светлана Сергеевна — канд. мед. наук, доцент, консультант. ГБУЗ СПб ДПГ № 19. 197046, Санкт-Петербург, ул. Куйбышева, д. 25. E-mail: feosvetlana@mail.ru.

Шапкайт Владимир Александрович — д-р мед. наук, профессор, главный врач родильного дома. Городской родильный дом № 16. 192283, Санкт-Петербург, ул. Малая Балканская, д. 54.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулигина М.В., Посисеева Л.В., Цивилева А.Е., Потешонкова С.В., Комарова И.А. Направления совершенствования профилактики нарушений здоровья матери и ребенка в женской консультации. Сборник материалов Первого Дальневосточного симпозиума «Проблемы перинатальной медицины». Хабаровск. 2009; 94–8.
2. Соловьева М.И. Особенности физического и полового развития девочек и девочек-подростков в условиях Якутии. Автореф. дис... канд. мед наук. Хабаровск. 2003.
3. Флоринская Ю.Ф. Дети мигрантов в России: доступ к образованию и медицине. Демоскоп еженедельный. 2012; № 515–516.

REFERENCES

1. Kuligina M.V., Posiseeva L.V., Tsvileva A.E., Potesonkova S.V., Komarova I.A. Napravleniya sovershenstvovaniya profilaktiki narusheniy zdorov'ya materi i rebenka v zhenskoy konsul'tatsii [Directions of improvement of the prevention of violations of maternal and child health in the antenatal clinic]. Sbornik materialov Pervogo Dal'nevostochnogo simpoziuma «Problemy perinatal'noy meditsiny». Khabarovsk. 2009; 94–8.
2. Solov'yeva M.I. Osobennosti fizicheskogo i polovogo razvitiya devochek i devochek-podrostkov v usloviyakh Yakutii [The peculiarities of physical and sexual development of girls and adolescents in conditions of Yakutia]. Avtoref. dis... kand. med nauk. Khabarovsk. 2003.
3. Florinskaya Yu.F. Deti migrantov v Rossii: dostup k obrazovaniyu i meditsine [The children of migrants in Russia: access to education and medicine]. Demoskop ezhenedel'nyy. 2012; N 515–516.

Gurkin Yuriy Aleksandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Department of Children, s and Women's Reproduction. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Ghurkin39@list.ru.

Feoktistova Svetlana Sergeevna — MD, PhD, medical consultant. City children's clinic N 19. 25, Kuybysheva St., St. Petersburg, 197046, Russia. E-mail: feosvetlana@mail.ru.

Shapkayts Vladimir Aleksandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chief Doctor of Maternity Home. State Maternity Home N 16. 54, Malaya Balkanskaya St., St. Petersburg, 192283, Russia.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА НАРУШЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

© Е. А. Ялфимова, Г. Ф. Кутушева

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

Резюме. Ожирение является серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного общества. Актуальность ее определяется в первую очередь высокой распространенностью ожирения. *Цель исследования:* выявление медицинских и социальных факторов, влияющих на развитие ожирения у девушек-подростков с нарушением менструального цикла. *Материалы и методы:* анкетирование, анализ медицинских карт, клинико-лабораторное и инструментальное обследование 167 девушек от 14 до 18 лет с ожирением I степени (28,7%), ожирением II степени (58,1%), ожирением III степени (13,2%) и их родителей, и 211 девушек с нормальной массой тела и их родителей. *Результаты:* искусственное вскармливание с рождения имели 23,2% девушек основной группы, в контрольной группе этот показатель составил 7,4%. Регулярность питания соблюдают 12,5% подростков в основной и 27,1% подростков в контрольной группах. Преобладание высококалорийной пищи отмечали 21,1% девушек с ожирением и только 4,9% с нормальной массой тела. Средний возраст начала менархе у девушек с ожирением составил 10 лет 9 мес., что на 11 мес. раньше, чем у контрольной группы девочек. У девушек с избыточной массой тела достоверно чаще в 80,6% выявлялись нарушения липидограммы по сравнению с группой девушек, имеющих нормальную массу тела, в 13,9% случаев соответственно. В основной группе отмечались изменения гормонального фона, говорящие об изменении гонадотропной функции гипофиза, нарушении цикличности выброса гонадотропинов, отсутствии физиологического «овуляторного пика», хаотичной секреции ФСГ и ЛГ, нарушении физиологического соотношения ФСГ/ЛГ. При проведении УЗИ в первой группе выявлены дисциркуляторные нарушения артериального русла, в виде асимметрии кровотока и признаки венозной дисгемии в виде увеличения скорости кровотока по яремным венам, монофазный кровоток в венах, кровоток в позвоночных венах в горизонтальном положении. *Выводы:* нарушение менструального цикла возникает под действием комплекса факторов, таких как соматические заболевания, несбалансированное питание, хронические стрессы, вредные привычки, плохие материально-бытовые условия. Обследование девушек-подростков, обратившихся по поводу нарушения менструального цикла и имеющих ожирение, должно быть комплексным, и включать кроме лабораторного и инструментального обследования совместное ведение таких пациенток смежными специалистами.

Ключевые слова: нарушение менструального цикла; ожирение; девушки-подростки; нарушение пищевого поведения.

MEDICO-SOCIAL FACTORS INFLUENCING THE MENSTRUAL FUNCTION IN ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT

© E. A. Yalfimova, G. F. Kutusheva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Obesity is a serious medical, social and economic issue in modern society. Relevance it is determined primarily by the high prevalence of obesity. *Objective:* identify medical and social factors influencing the development of obesity in adolescent girls with menstrual cycle. *Materials and methods:* questionnaires, analysis of medical records, clinical, laboratory and instrumental examination 167 girls from 14 to 18 years with obesity I degree (28,7%), obesity degree II (58,1%), obesity III degree (13,2%) and their parents, and 211 girls with normal body weight and their parents. *Results:* artificial feeding from birth had 23,2% of the young women of the main group, in the control group the rate was 7.4%. The regularity of meals keep 12.5% of adolescents in primary and 27.1% of adolescents in the control groups. The prevalence of high-calorie foods noted 21.1% of girls are obese and only 4.9% of normal body weight. The average age at onset of menarche in girls with obesity was 10 years and 9 months, which is 11 months earlier than in the con-control group girls. Girls with overweight significantly more often in 80.6% of identified disorders of lipid compared with a group of girls with normal body weight, in 13.9% of cases respectively. In the main group was observed hormonal changes, talking about changing the gonadotropic function of the pituitary gland, disorders of the cyclical release of gonadotropins, the absence of physiological "ovulatory peak", a chaotic secretion of FSH and LH, the violation of physiological ratio of FSH/LH. When conducting USDG in the first group identified dyscirculatory violations arterial bed, in the form of the asymmetry of the flow and signs of venous degeneration in the form of increased speed of blood flow in the jugular veins, monophasic flow

in the veins, the blood flow in the vertebral veins in a horizontal position. *Conclusions:* the menstrual cycle occurs under the action of complex factors, such as physical illness, unbalanced diet, chronic stress, bad habits, poor physical living conditions. A survey of adolescent girls who turned over the menstrual cycle and with obesity should be integrated and include in addition to the laboratory, instrumentalation survey joint management of such patients related-governmental experts.

Key words: menstrual disorders; obesity; teenage girls; eating disordered.

За последние годы ухудшение состояния здоровья молодёжи приняло устойчивый характер, что ставит эту проблему в число национальных приоритетов. Репродуктивное здоровье девочек приобрело большую социальную значимость в связи с резко обострившейся проблемой количественного и качественного воспроизводства населения. Своеобразие современной ситуации заключается в том, что, несмотря на увеличение количества населения Санкт-Петербурга, качество его здоровья стремительно снижается. Абсолютная убыль населения за период с 1999–2002 г. составила 31,8 тыс. человек. В 1999 г. Санкт-Петербург и Ленинградская область вошли в семерку территорий с самыми низкими показателями рождаемости в Российской Федерации, где в среднем на каждую тысячу человек населения было зарегистрировано менее 7 родившихся (в целом по России соответственно 8,3). С 2002 г. в Санкт-Петербурге отмечено увеличение рождаемости с 8,0 до 12,6 в 2013 г. на 1000 населения (на 16,5%), в РФ — соответственно с 9,1 до 13,3 на 1000 населения (на 16,8%). Анализ состояния репродуктивного потенциала позволяет прогнозировать демографическую ситуацию в данном регионе. В настоящее время в России около 11,6 млн девочек-подростков, через несколько лет, вступив в репродуктивный возраст, они будут нести основную нагрузку в воспроизводстве населения.

В становлении репродуктивной функции играет существенную роль жировой обмен. Ожирение является серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного общества. Актуальность ее определяется в первую очередь высокой распространенностью ожирения, так как четверть населения экономически развитых стран мира имеет массу тела, на 15% превышающую норму. Число людей с избыточным весом и ожирением в мире возросло с 857 миллионов человек в 1980 году до 2,1 миллиарда в 2013 году. При этом Россия занимает четвертое место в мире по числу людей, страдающих лишним весом и ожирением. По прогнозам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих темпов роста заболеваемости его уровень к концу 2015 г. возрастет, в среднем, еще на 8%, а к 2025 г. в мире будет насчитываться более 300 млн человек с диагнозом «ожирение». В России, согласно исследованию,

54% мужчин старше 20 страдают от лишнего веса и 15% — от ожирения. Среди российских женщин ожирение наблюдается у 28,5% женщин, а лишний вес почти у 59% женщин. Среди подростков показатели ожирения колеблются от 4,7 до 20,4%.

У подростков с ожирением формируется либо раннее, либо позднее менархе. При алиментарном ожирении в 6 раз чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще — первичное бесплодие [3, 4]. Влияние различных факторов на организм реализуется через нервную и эндокринную системы. Основой репродуктивной системы женщины является ось гипоталамус — гипофиз — яичники, правильное функционирование которой обеспечивает созревание полноценной яйцеклетки, адекватную подготовку эндометрия к беременности, транспорт гамет, оплодотворение, имплантацию и сохранение беременности на ранних сроках [1]. При неадекватном функционировании регуляторных механизмов энергетического обмена система репродукции вовлекается в порочный круг. Это обусловлено локализацией центров энергетического обмена и регуляции репродуктивной функции в ЦНС. Доказано, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси сочетается с ожирением. Наличие ожирения приводит к нарушениям репродуктивной функции женщин или отягощает уже имеющиеся нарушения. Избыток жировой ткани приводит к накоплению стероидов, и количество, и активность циркулирующих в крови эстрогенов снижается [2]. Аномальное функционирование гипоталамуса приводит не только к нерегулярным менструальным циклам, но и к гипоменструальному синдрому и вторичной аменорее.

По данным официальной статистики, все большее число женщин в последние годы обращаются в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) в связи с данной патологией.

Работа основана на результатах комплексного исследования 378 девушек, страдающих нарушением менструального цикла (НМЦ). Среди этих девушек было выделено две клинических группы. В первую группу включены 167 девушек в возрасте от 14 до 18 лет с избыточной массой тела. Вторую группу составили 211 девушек того же возраста с нормальной массой тела.

Таблица 1

Анамнестические данные о течении беременности и родоразрешении

Течение беременности и родоразрешение	Девушки, страдающие ожирением	Девушки с нормальной массой тела
Гестоз	52,8 %	46,1 %
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	67,3 %	44,6 %
ВУИ	39,4 %	31,5 %
Преждевременное родоразрешение	12,8 %	6,6 %
Кесарево сечение	19,8 %	4,7 %

Избыточная масса тела определялась по вычислению индекса массы тела (ИМТ) — отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в м². Нормальным считали ИМТ от 20,0 до 24,9 кг/м². В зависимости от превышения этих значений выделяли легкую степень ожирения (I) — 25,0–27,8 кг/м², среднюю степень (II) — 27,9–39,6 кг/м² и тяжелую (III) — 39,7 кг/м² и выше. Среди пациентов первой группы 9 человек (29,0%) имели лёгкую степень ожирения, 18 (58,1%) — среднюю и 4 (12,9%) — тяжёлую.

Всем девушкам было проведено анкетирование и анализ медицинских карт. У всех помимо обычного гинекологического обследования, проводили исследование обмена липидов, гормонального статуса, электроэнцефалографию, выполняли методики лучевой диагностики (рентгенография черепа и лучезапястных суставов, УЗИ органов малого таза, доплерография сосудов головного мозга).

Анкета, предназначенная для подростков, включала самооценку основных моментов их поведения: характер питания, организацию досуга, наличие вредных привычек, а также их родителей: данные по искусственному вскармливанию.

Проведённое исследование показало, что искусственное вскармливание с рождения имели 23,2% девушек основной группы. В контрольной группе этот показатель составил 7,4% девушек. Причём, чем раньше ребёнок был переведён на искусственное вскармливание, тем тяжелее была степень ожирения.

В подростковом возрасте регулярность питания соблюдают 12,5% подростков в основной и 27,1% подростков в контрольной группах.

Пищевое поведение различалось в основной и в контрольной группах. Имели трёхразовое питание 14,4% девушек в основной группе и 27,9% девушек контрольной. Каждая третья девушка с ожирением (31,4%) отмечала, что еда помогает справиться ей со стрессом, в то время как в контрольной группе этот показатель составил лишь 11,9%. В основной группе 62,6% девушек отмечали, что при просмотре телевизора или сидя за компьютером, они берут с собой что-либо «перекусить». В контрольной группе это отмечали лишь 17,3% девушек.

Качество питания также влияет на формирование избыточной массы тела. Преобладание высококалорийной пищи отмечали 21,1% девушек с ожирением и только 4,9% с нормальной массой тела. Регулярное употребление продуктов, содержащих растительную клетчатку, отмечали 2,7% девушек в основной и 11,9% девушек в контрольной группах.

Наличие вредных привычек, дебют которых фактически совпадает с возрастом становления менструальной функции, так же не может не влиять на репродуктивное здоровье девушек. Наше исследование показало, что чаще употребление алкоголя и курение отмечали девушки в основной группе (28,1 и 34,9%), по сравнению с контрольной группой (19,4 и 27,2% соответственно).

При сборе анамнеза внимание обращали на наследственные факторы (наличие ожирения у одного или обоих родителей), течение беременности и родов. У матерей девушек, страдающих ожирением, достоверно чаще (табл. 1) проводилось преждевременное родоразрешение путём кесарева сечения.

При сборе гинекологического анамнеза было выявлено, что средний возраст начала менархе у девушек с ожирением составил 10 лет 9 мес., что на 11 мес. раньше, чем у контрольной группы девочек, не имеющих избытка массы тела. Данные, представленные в таблице 2, показывают, что степень нарушения менструальной функции у всех 387 пациенток варьировала от лёгкого нарушения цикличности менструаций до вторичной аменореи (нарушение цикличности менструации — 37,4%,

Таблица 2

Виды нарушения менструального цикла

Нозологическая форма	Девушки, страдающие ожирением	Девушки с нормальной массой тела
Дисменорея	22,6 %	22,2 %
Гиперполименорея	12,9 %	16,7 %
Опсоменорея	29,0 %	33,3 %
Вторичная аменорея	22,6 %	16,7 %
Мено- и метроррагия	12,9 %	11,1 %

опсоменорея — 31,1%, вторичная аменорея — 19,8%, менометрорагии — 11,7%). При этом нарушение цикличности менструации в 32,4% случаев сочеталось с дисменореей, и в 18,8% случаев — с гиперполименореей.

Изучение обмена липидов проводили путём исследования липидограммы крови. Определяли следующие показатели: холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПОНП с расчётом коэффициента атерогенности по А.Н. Климову. У девушек с избыточной массой тела достоверно чаще, в 80,6%, выявлялись нарушения липидограммы по сравнению с группой девушек, имеющих нормальную массу тела, в 13,9% случаев соответственно.

Проводили сравнение значений этих показателей со степенью ожирения. В основной группе показатели распределились следующим образом: гиперхолестеринемия — у 47,3% девушек, гипертриглицеридемия — у 41,6%, гипербета-липопротеидемия — у 27,9%, гиперпребета-липопротеидемия — у 35,6%, нормальный липидный состав крови наблюдался лишь у 19,5% девушек. В то же время в контрольной группе нарушения липидного состава крови определялись всего в 13,7% случаев.

Кроме того, при изучении гормонального статуса девушек выяснилось, что в основной группе отмечаются изменения гормонального фона, говорящие об изменении гонадотропной функции гипофиза, нарушении цикличности выброса гонадотропинов, отсутствии физиологического «овуляторного пика», хаотичной секреции ФСГ и ЛГ, нарушении физиологического соотношения ФСГ/ЛГ.

Всем пациенткам была проведена транскраниальная ультразвуковая доплерография с цветовым доплеровским картированием. При проведении УЗДГ у всех обследованных пациенток с избыточной массой тела выявлены дисциркуляторные нарушения артериального русла, в виде асимметрии кровотока и признаки венозной дисгемии в виде увеличения скорости кровотока по яремным венам, монофазный кровоток в венах, кровоток в позвоночных венах в горизонтальном положении.

По результатам проведённой работы было выяснено, что гинекологическая патология в виде нарушения менструального цикла возникает под действием комплекса факторов, таких как соматические заболевания, несбалансированное питание, хронические стрессы, вредные привычки, плохие материально-бытовые условия.

Осложнения, возникающие во время беременности (гестоз, внутриутробная инфекция, фетоплацентарная недостаточность), нарушения в характере грудного вскармливания, нарушение пищевого

поведения в виде регулярности питания, мотивации приёма пищи, гиподинамия в подростковом возрасте, являются важными факторами приводящими к развитию ожирения у девушек с нарушением менструального цикла.

Соматическое здоровье девушек имеющих нарушения менструального цикла и страдающих ожирением достоверно хуже, чем в группе их сверстниц, имеющих нормальную массу тела.

Обследование девушек-подростков, обратившихся по поводу нарушения менструального цикла и имеющих ожирение, должно быть комплексным, и включать, кроме лабораторного и инструментального обследования, совместное ведение таких пациенток смежными специалистами.

Комплексный подход к решению этой серьёзной проблемы, начиная с момента внутриутробного развития, позволит повысить репродуктивное здоровье взрослого населения, снизить частоту развития ИБС, сахарного диабета 2-го типа, онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М., ред. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА. 1997.
2. Елизарова Т.В., Зрячкин Н.И. Медико-социальные факторы, определяющие физическое развитие детей грудного и раннего возраста. Российский педиатрический журнал. 2012; 2: 26–30.
3. Салов И.А., Маршалов Д.В., Петренко А.П., Шифман Е.М., Ташухожоева Д.Т. Ожирение как фактор риска акушерских и перинатальных осложнений: анализ с позиций доказательной медицины. Российский педиатрический журнал. 2013; 3: 35–42.
4. Салов И.А., Болотова Н.В., Лабезникова С.В., Чичева Г.В., Райгородский Ю.М. Транскраниальные физические методы в коррекции нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков с ожирением. Акушерство и гинекология. 2010; 5: 111–5.
5. Ялфимова Е.А., Кутушева Г.Ф., Булатова Е.М. Медико-социальные заболевания и факторы риска у девочек, страдающих гинекологической патологией. Вестник педиатрической академии. 2009; 8: 111–6.

REFERENCES

1. Vikhlyaeva E.M., red. Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii [Guide endocrine gynecology]. M.: MIA. 1997.
2. Elizarova T.V., Zryachkin N.I. Mediko-sotsial'nye faktory, opredelyayushchie fizicheskoe razvitie detey grudnogo i rannego vozrasta [Medical and social factors that determine the physical development of in-

- fants and young children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 2: 26–30.
3. Salov I.A., Marshalov D.V., Petrenko A.P., Shifman E.M., Tashukhozhaeva D.T. Ozhirenie kak faktor riska akusherskikh i perinatal'nykh oslozhneniy: analiz s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny [Obesity as a risk factor for obstetric and perinatal complications: an analysis from the standpoint of evidence-based medicine]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 3: 35–42.
 4. Salov I.A., Bolotova N.V., Labeznikova S.V., Chicheva G.V., Raygorodskiy Yu.M. Transkraniyal'nye fizicheskie metody v korrektsii narusheniy reproduktivnoy sistemy u devochek-podrostkov s ozhireniem [Transcranial physical techniques in the correction of disorders of the reproductive system in adolescents with obesity]. *Obstetrics and gynecology*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 5: 111–5.
 5. Yalfimova E.A., Kutusheva G.F., Bulatova E.M. Mediko-sotsial'nye zabolevaniya i faktory riska u devochek, stradayushchikh ginekologicheskoy patologiyey [Medico-social disease and risk factors in girls suffering from gynecological pathology]. *Vestnik pediatricheskoy akademii*. 2009; 8: 111–6.

◆ Информация об авторах

Ялфимова Елена Анатольевна — заведующая консультативно-диагностического отделения перинатального центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: yal-lena@yandex.ru.

Кутушева Галия Феттяховна — д-р мед. наук, проф., заведующая. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

Yalfimova Elena Anatol'yevna — Head of Advisory and Diagnostic Unit Peintellego Center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: yal-lena@yandex.ru.

Kutusheva Galiya Fettyakhovna — MD, PhD, Prof., Head. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

РОЛЬ ВРАЧА-ПЕДИАТРА В ПОЛОВОМ ВОСПИТАНИИ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

© А. В. Миронова¹, В. Г. Баласанян¹, К. Л. Журавлева²

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

²Фелпс Мемориал Хоспитал, Нью-Йорк, США

Резюме. Половое воспитание — это система медико-педагогических мер по воспитанию у родителей, детей, подростков и молодёжи правильного отношения к вопросам пола. Для большей части населения необходимость проведения полового воспитания и сексуального просвещения подростков очевидна. Она продиктована эпидемической вспышкой заболеваний, передаваемых половым путем, лидерством России по частоте аборт, низкими репродуктивными установками, снижением возраста начала половой жизни и ростом числа сексуальных партнеров. Многочисленные исследования, свидетельствуют о том, что современные девушки-подростки имеют низкий, не соответствующий требованиям современности, уровень репродуктивного образования и неадекватное половое воспитание в семье. Источник информированности по вопросам сексуального поведения, профилактики заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП) и аборта, формировался у подростков под давлением СМИ и интернета (100,0%), а также ближайшего социального окружения (родители и члены семьи — 59,8%, подруги, друзья — 44,6%). Одну из ведущих ролей в половом воспитании несовершеннолетних призваны играть врачи, в первую очередь участковые педиатры, как наиболее близко и регулярно контактирующие с детьми. Большинство девочек (77%) хотели бы получить информацию в индивидуальной беседе с врачом, остальные отдавали предпочтение лекциям в школе, видеофильмам, памяткам, брошюрам — 23%. В статье представлены теоретико-методологические основы полового воспитания. Определена роль врача-педиатра в системе полового воспитания и сексуального образования подростков. Выделены основные принципы и формы полового воспитания.

Ключевые слова: подростки; половое воспитание; сексуальное образование; врач-педиатр.

THE ROLE OF THE PEDIATRICIAN IN THE SEXUAL EDUCATION OF ADOLESCENT GIRLS

© A. V. Mironova¹, V. G. Balasanyan¹, K. L. Zhuravleva²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Phelps Memorial Hospital Sleepy Hollow, New York, USA

Abstract. Sex education is a system of medical and pedagogical actions in order to teach parents, children, teenagers and young people right attitude to sex questions. For most people the necessity of sex education and sex enlightenment is obvious. It is caused by epidemic outbreak of sexually transmitted diseases (STD), the leadership of Russia in the abortion rate, low reproductive aspiration, the descension of age of the beginning of sexual life and the increase of number of sex partners. Numerous of researches show that nowadays girls teenagers have low level of sex reproductive education and inadequate sex education in their families, that does not go with modern requirements. The sources of information of such issues as sex attitude, STD, abortion for teenagers are mass media and the Internet as well as close social environment (parents and family members — 59,8%, friends — 44,6%). The doctors are ment to play the leading role in sex education of teenagers, in the first place — pediatricians as they contact with the teenagers most closely and regularly. Most girls (77%) would like to get information while talking to the doctor privately; the other 23% prefer lectures at school, brochures and booklets. The article presents the theoretical and methodological foundation of sex education of teenagers, and the role of the pediatrician in it. The paper highlights the essential principles and ways of sex education.

Key words: adolescents; sex education; sexual education; physician pediatrician.

В России в настоящее время половое воспитание детей и подростков превратилось в одну из центральных общественных проблем, которая усердно муссируется различными политическими партиями, средствами массовой информации. В поисках «золотой середины» происходят постоянные колебания между консервативными тенденциями «охраны нравственного здоровья подрастающего поколения»

и либеральными устремлениями «воспитывать грамотных, гармонично развитых и счастливых людей». Нередко подвергается сомнению сама целесообразность проведения полового воспитания и образования несовершеннолетних. В то же время для большей части населения необходимость проведения сексуального просвещения совершенно очевидна. Она диктуется происходящей на наших глазах эпи-

демической вспышкой заболеваний, передаваемых половым путем, лидерством России по частоте аборт, низкими репродуктивными установками, снижением возраста начала половой жизни и ростом числа сексуальных партнеров [1, 7]. Причем все перечисленные проблемы в первую очередь относятся именно к несовершеннолетним [10].

Половое воспитание — представляет собой систему медико-педагогических мер по воспитанию у родителей, детей, подростков и молодежи правильного отношения к вопросам пола [2, 8]. Половое воспитание обеспечивает овладение человеком нормами взаимоотношений с представителями противоположного пола, готовит молодежь к браку, созданию семьи и воспитанию детей. В процессе полового воспитания передаются знания о половой гигиене, половом развитии, психофизиологической совместимости полов, о правах и обязанностях супругов, социально-экономических и правовых основах семейной жизни.

В контексте вышесказанного необходимо выделить понятие сексуальное образование, обеспечивающее подготовку девушки к половому партнерству, включая сведения о физиологии, патологии и гигиене интимных отношений, привитие навыков планирования семьи. А также сексуальное информирование, которое подразумевает обеспечение девушек сведениями об экстренной контрацепции, посткоитальной профилактике венерических заболеваний, о задачах кризисной службы.

Различают три возможные модели полового воспитания, воплощающие соответствующие типы моральных установок в отношении сексуальности:

1. Рестриктивную (репрессивную) — минимум информации, максимум запретов.
2. Пермиссивную (либеральную) — противоположную предыдущей.
3. Стратегию «золотой середины» — даются информация, необходимая для обоснования выбора модели поведения.

Разные страны в зависимости от преобладающих национальных и религиозных традиций, политического строя и прочих обстоятельств принимают ту или иную модель. В настоящее время во многих странах (США, Швеция, Германия, Нидерланды и др.) проводится преимущественно половое просвещение — подробное ознакомление детей и подростков (начиная со старшего дошкольного и младшего школьного возрастов) с анатомо-физиологическими, сексологическими, гигиеническими и др. сведениями, касающимися вопросов пола и половой жизни. Так, например, в США девочки-подростки 2 раза в год осматриваются гинекологом — общий профилактический осмотр и специальный визит по репродуктивному здоровью.

Учитывая высокий уровень частоты беременностей и заболеваний, передающихся половым путём (STD), среди девочек-подростков в США, по сравнению с другими развитыми странами, родителям рекомендуют приводить своих дочерей на их первый визит к акушеру-гинекологу как можно раньше. Основной целью первого визита подростка к акушеру-гинекологу является предоставление определённого образования и обучения по вопросам репродуктивного здоровья. В зависимости от подготовки и опыта, акушеров-гинекологов, педиатров, семейных врачей и специалистов по медицине подростков репродуктивная и общепрофилактическая медицинская помощь может быть оказана в рамках одного приема [11].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что современные девушки-подростки имеют низкий, не соответствующий требованиям современности, уровень репродуктивного образования и неадекватное половое воспитание в семье [5, 6, 7].

Нами проведено анкетирование 475 старшеклассниц в возрасте от 14 до 17 лет. Средний возраст опрошенных составил $15,6 \pm 1,1$ лет.

В ходе анкетирования установлено, что среди современных девушек-подростков старше 14 лет 56,8% сексуально активны, при этом 79,3% девушек начинали половую жизнь до совершеннолетия, в том числе 11,2% — в возрасте моложе 15 лет. Средний возраст их сексуального дебюта составил $15,8 \pm 0,04$ лет. Причем половина из них (50,4%) имела сознательную психосоциальную установку на начало половой жизни до 18 лет.

Источник информированности по вопросам сексуального поведения, профилактики заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП) и аборта, формировался у подростков под доминирующим влиянием СМИ и интернета (100,0%), а также ближайшего социального окружения (родители и члены семьи — 59,8%, подруги, друзья — 44,6%). Причем более 70% опрошенных девушек расценивали свои знания в вопросах половой и сексуальной образованности как достаточные.

При опросе 590 матерей, имеющих дочерей в возрасте от 1–10 лет, 28,5% полагали, что говорить с дочерью о различиях между полами, о физиологии организма женщины, о деторождении и тому подобных проблемах следует только тогда, когда она сама об этом спросит, а 14,3% думают, что такие беседы не нужны. Только четверть респондентов считали, что половое воспитание следует проводить уже в дошкольном возрасте (18,1% — до 3 лет и 6,7% — в 3–6 лет); ещё четверть матерей думала, что такие беседы целесообразно начинать в 7–9 лет, а 7,7% — в возрасте старше 10 лет.

Актуален вопрос: «Кто должен заниматься половым воспитанием подростков?» По мнению многих авторов [4, 5, 9], центром полового воспитания детей и подростков должна быть семья, однако наши данные свидетельствуют о том что, большинство матерей не готово взять на себя эту функцию в отношении своих дочерей, во-первых, потому что они не убеждены в необходимости просвещения, не понимают его целей и задач, стараются оттянуть его, пока проблема не решится сама собой, а во-вторых, из-за собственной гигиенической и сексологической безграмотности.

Некоторые авторы полагают [3, 6, 8], что одну из ведущих ролей в половом воспитании несовершеннолетних призваны играть врачи, в первую очередь участковые педиатры, как наиболее близко и регулярно контактирующие с детьми. Это мнение подтверждает и результат опроса. Большинство девочек (77%) хотели бы получить информацию в индивидуальной беседе с врачом, остальные отдавали предпочтение лекциям в школе, видеофильмам, памяткам, брошюрам — 23%.

Идея привлечь врачей к участию в половом просвещении населения не нова. Еще в 1912 году она была озвучена на I всероссийском съезде по семейному воспитанию. Современные исследователи этой проблемы — Жукова Н. П. [4], Журавлева И. В. [5], Сурмач М. Ю. [9] — полагают, что медицинские работники призваны сыграть ведущую роль в половом просвещении, особенно в пропаганде здорового образа жизни и профилактике рискованного сексуального поведения.

Однако проведенный нами опрос 674 участковых педиатров ряда поликлиник Санкт-Петербурга с различным стажем показал, что лишь половина из них считает половое воспитание одной из своих важных задач. 26,3% респондентов полагают, что сексуальное просвещение в круг их задач не входит. Анализ ответов участковых педиатров в вопросах гинекологии и сексологии показал их собственную низкую компетентность. Вероятно, данный факт объясняет нежелание участковых педиатров заниматься вопросами полового воспитания.

К сожалению, специфика медицинской профессиональной подготовки предполагает биологически-ориентированный взгляд на человека, а специально-медицинские знания врачей основываются на простой констатации нормы и патологии. Этого совершенно недостаточно для осуществления полноценной работы по половому просвещению подростков и молодежи, поскольку человеческие отношения намного богаче и разнообразнее.

В условиях социально-культурного кризиса семьи медицинские работники могут сыграть значительную роль в пропаганде здорового образа жизни

и профилактике рискованного сексуального поведения, поскольку они, как специалисты, в процессе взаимодействия с пациентом могут влиять на его установки в сфере отношения полов [3].

Для реализации программы полового воспитания необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Принцип единого подхода к половому воспитанию со стороны родителей, педагогов и медицинских работников, проявляющийся в общности взглядов на необходимость полового воспитания, его цели, средства, методы и содержание методов в зависимости от возраста воспитуемых.
2. Принцип дифференциального и поэтапного характера полового воспитания, предполагающего учет пола детей, их возраста, степени психологической и моральной подготовленности как детей, так и родителей, их интеллектуального уровня.
3. Принцип правдивости, заключающийся в достоверности информации, которую получают дети (этот и следующий принцип тесно взаимосвязаны и в большей степени касаются сексуального просвещения детей).
4. Принцип индивидуального подхода, проявляющийся в «адресном характере информации», которая должна быть адаптирована для конкретного ребенка с учетом принципа дифференцированного и поэтапного характера полового воспитания.
5. Принцип сочетания нравственной атмосферы и гигиенических условий (невозможно воспитать в ребенке качества мужественности или женственности, если условия, в которых живет ребенок, и окружающая его обстановка не соответствует им).

Уровень информированности и представления по вопросам безопасности сексуальных отношений и контрацепции девушек-подростков существенно зависят от возраста, что требует дифференцированного подхода к разработке методологии репродуктивного образования будущих матерей и организации информационно-образовательной работы с подростками различных возрастных групп. В связи с этим предлагаем перечень тем по половому воспитанию с учетом возраста:

1. для дошкольниц: «Основы гигиенических навыков девочки», «Как быть аккуратной и красивой», «Девочка — будущая мать», «Подготовка девочки к первому визиту к гинекологу»;
2. для младших и средних классов: «Гигиена девочки», «Анатомия и физиология репродуктивной системы, подготовка к половому созреванию», «Женственность. Основы семейной ориентации», «Опасность курения, употребления алкоголя, наркотиков»;

3. для старших школьников: «Контрацепция, планирование семьи», «Гигиена интимных отношений и менструаций», «Профилактика ЗППП и аборта», «Вредные последствия аборта», «Защита от насилия».

Реализация полового воспитания осуществляется в виде следующих форм:

- беседа с детьми и родителями на приеме;
- беседы, лекции в школах;
- консультации учителей;
- консультации родителей;
- совместно с детским гинекологом составление методической литературы по гигиеническому и половому воспитанию.

Наиболее рационально использовать как групповую, так и индивидуальную форму проведения мероприятий. На групповых занятиях с девочками освещаются вопросы женской физиологии и гигиены, общие представления о половых инфекциях, контрацепции, сроках вступления в половую жизнь и возможных неблагоприятных последствиях для здоровья. Кроме того, устные беседы и лекции необходимо сопровождать раздачей брошюр и памяток, содержащих основные тезисы занятия, а также информацию о том, куда и к кому можно обратиться при потребности в дополнительной информации (график работы кабинета детского и подросткового гинеколога или молодежной консультации).

ВЫВОД

В целом можно сделать вывод о том, что проблема, связанная с половым воспитанием и сексуальным образованием подростков, многогранна и имеет множество вопросов, решением которых необходимо заниматься комплексно, с привлечением различного рода медицинских специалистов, педагогов и родителей. Вместе с тем неадекватный уровень репродуктивного образования взрослых женщин, в том числе матерей, ставит во главу угла информационно-образовательную работу не только с девушками, но и с родителями, семьями, воспитывающими дочерей, а также всеми специалистами, работающими с подростками, включая медицинских работников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И. с соавт. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения. Доктор.РУ. 2013; 1 (79): 70–4.
2. Баласанян В.Г., Микиртичан Г.Л., Лихтшангоф А.З. Медико-социальные и этические проблемы лечебно-профилактической помощи девочкам с патологией репродуктивной системы. СПб. 2000.

3. Девярых С.Ю. Подготовка специалистов медицинского профиля к участию в нравственно-половом воспитании подростков и молодежи. Охрана материнства и детства. 2010; 2: 16–32.
4. Жукова Н.П., Шматкова О.Н. Внедрение образовательных программ – перспективное направление в охране репродуктивного здоровья молодежи. Охрана материнства и детства. 2006; 2 (8): 133–42.
5. Журавлева И.В. Репродуктивное здоровье подростков и проблемы полового просвещения. Социологические исследования. 2004; 7: 21–6.
6. Коломейцев М.Г. Проблемы полового воспитания и охраны репродуктивного здоровья подростков. Российский педиатрический журнал. 2007; 4: 34–6.
7. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Архипова М.П., Чакчурина И.А. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2010; 25 (4–2): 9–14.
8. Самороднова Е.А., Хабибуллина Л.Ф., Темиргереев М.З. Актуальные вопросы полового воспитания девочек-подростков. Практическая медицина. 2012; 7–1 (63): 97.
9. Сурмач М.Ю. Социально-педагогические принципы работы по профилактике здорового образа жизни в области репродукции. Социально-педагогическая работа. 2005; 3: 18–21.
10. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Вахабова М.И. с соавт. Ювенильная гинекология: проблемы и перспективы XXI века. Вестник репродуктивного здоровья. 2011; 2: 30–4.
11. Waldman R.N. The Initial Reproductive Visit. Obstetrics & Gynecology. 2010.

REFERENCES

1. Arkhipova M.P., Khamoshina M.B., Chotchaeva A.I. s soavt. Reproductivnyy potentsial Rossii: statistika, problemy, perspektivy uluchsheniya [Reproductive potential of Russia: statistics, problems, prospects improve]. Doktor.RU. 2013; 1 (79): 70–4.
2. Balasanyan V.G., Mikirtichan G.L., Likhtshangof A.Z. Mediko-sotsial'nye i eticheskie problemy lechenno-profilakticheskoy pomoshchi devochkam s patologiyey reproduktivnoy sistemy [Medico-social and ethical issues of health care girls with disorders of the reproductive system]. SPb. 2000.
3. Devyatykh S.Yu. Podgotovka spetsialistov meditsinskogo profilya k uchastiyu v npravstvenno-polovom vospitanii podrostkov i molodezhi [Training of specialists of the medical profile to participate in moral and sexual education of adolescents and youth]. Okhrana materinstva i detstva. 2010; 2: 16–32.
4. Zhukova N.P., Shmatkova O.N. Vnedrenie obrazovatel'nykh programm – perspektivnoe napravlenie

- v okhrane reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi [Implementation of educational programs is a promising direction in the reproductive health of young people]. *Okhrana materinstva i detstva*. 2006; 2 (8): 133–42.
5. Zhuravleva I.V. Reproaktivnoe zdorov'ye podrostkov i problemy polovogo prosveshcheniya [Adolescent reproductive health and sexual education]. *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2004; 7: 21–6.
 6. Kolomeytsev M.G. Problemy polovogo vospitaniya i okhrany reproduktivnogo zdorov'ya podrostkov. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* [Issues of sex education and reproductive health of adolescents]. 2007; 4: 34–6.
 7. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Lebedeva M.G., Arkhipova M.P., Chakchurina I.A. Devushki-podrostki RF: sovremennye tendentsii formirovaniya reproduktivnogo potentsiala (obzor literatury) [Teenage girls Russia: modern trends of development of the reproductive potential (literature review)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 25 (4–2): 9–14.
 8. Samorodnova E.A., Khabibullina L.F., Temirgeriev M.Z. Aktual'nye voprosy polovogo vospitaniya devochek-podrostkov [Current issues of sexual education of adolescents]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 7–1 (63): 97.
 9. Surmach M.Yu. Sotsial'no-pedagogicheskie printsiipy raboty po profilaktike zdorovogo obraza zhizni v oblasti reproduktivnogo zdorov'ya [Socio-pedagogical principles of work on prevention and healthy lifestyle in the area of reproduction]. *Sotsial'no-pedagogicheskaya rabota*. 2005; 3: 18–21.
 10. Khamoshina M.B., Lebedeva M.G., Vakhobova M.I. s soavt. Yuvenil'naya ginekologiya: problemy i perspektivy XXI veka [Juvenile gynecology: problems and perspectives of the XXI century]. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011; 2: 30–4.
 11. Waldman R.N. The Initial Reproductive Visit. *Obstetrics & Gynecology*. 2010.

◆ Информация об авторах

Миронова Анна Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vladnyra@mail.ru.

Баласанян Виктория Григорьевна — д-р мед. наук, профессор кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: v.g.balasanayan@mail.ru.

Журавлева Карина Леонидовна — врач-гинеколог. Фелпс Мемориал Хоспитал. Нью-Йорк. E-mail: kzhuravleva@hotmail.com.

Mironova Anna Valeryevna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vladnyra@mail.ru.

Balasanayan Viktorita Grigorevna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Children Gynecology and Women Reproductology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: v.g.balasanayan@mail.ru.

Zhuravleva Karina Leonidovna — Gynecologist, MD, FACOG. Phelps Memorial Hospital Sleepy Hollow. New York, USA. E-mail: kzhuravleva@hotmail.com.



ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОПУХОЛЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ У ДЕВОЧЕК

© С. А. Леонтьева, Е. А. Ульрих, Н. А. Кохреидзе

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

Резюме. Опухоли и опухолевидные процессы яичников у детей наиболее часто выявляются в пубертатном периоде. Это связано с усилением гонадотропной стимуляции в этот период. Большинство опухолей у девочек представлены доброкачественными образованиями. Удельный вес злокачественных новообразований яичников у детей составляет менее 2%. Каждая девочка с новообразованиями яичника и острыми болями в животе требует экстренных дифференциально-диагностических мероприятий и/или хирургического вмешательства. Доля перекрута придатков матки составляет 2–3% всех причин болей в животе. Это состояние является экстренной гинекологической патологией. Одним из основных направлений хирургического лечения является органосохраняющее лечение. В статье рассмотрены различные тактики хирургического вмешательства при обнаружении опухолевых образований придатков у девочек. Для выяснения состояния репродуктивного потенциала у женщин, перенесших лечение в детстве по поводу образований придатков матки, требуется дальнейшее изучение.

Ключевые слова: девочки; перекрут; новообразования яичника; деторсия; органосохраняющее лечение; репродуктивное здоровье.

SURGICAL TACTIC IN TREATMENT OF OVARIAN MASSES IN ADOLESCENTS

© S. A. Leontyeva, E. A. Ulrikh, N. A. Kokhreizde

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Ovarian lesions in children are most frequently diagnosed in pubertal period. That could be associated with increased gonadotropin stimulation in this period. Most of the anдекс masses in adolescents are benign. Malignant tumors of the ovary account less than 2% in girls. Every girl with ovarian tumor and acute abdominal pain requires urgent differential diagnostic intervention and/or surgical treatment. The proportion of ovarian torsion is 2–3% of all cases of abdominal pain in girls. This condition is an emergent gynecological pathology. One of the main aim of surgical treatment in young is to preserve fertility. Different surgery tactics in cases of ovarian masses in adolescents are reviewed in the article. The reproductive status of women underwent treatment for ovarian masses in childhood requires further investigations.

Key words: girls; torsion; ovarian tumors; detorsiya; conservative therapy; reproductive health.

В структуре гинекологической заболеваемости детского возраста удельный вес опухолей и опухолевидных образований яичников, по различным данным, колеблется от 1 до 4,6% [1]. В этом возрасте преимущественно диагностируются доброкачественные образования яичников. Лидирующее место среди них занимают опухолевидные новообразования яичников (50–60% случаев), уступают им истинные доброкачественные опухоли яичников (40–49,5%) [2]. Злокачественные опухоли у детей

встречаются относительно редко — 12,2 случаев на 100 000 детского населения. В общей структуре онкологической заболеваемости детей удельный вес злокачественных новообразований яичника составляет 1,3% [4].

Интерес к возможностям хирургического лечения новообразований яичников у детей насчитывает более 150 лет. Одно из первых упоминаний датируется 1866 годом, когда Giralde описал первую овариотомию у 13-летней девочки. М. П. Маурина

в публикации 1959 года отметила, что за 72 года в отечественной литературе ею было обнаружено описание всего 70 случаев опухолей яичников у детей [3]. А. С. Вольф и Ю. Э. Миттаг указали, что в периоде детства опухоли яичников встречаются в 2,6 случаях на 100 000 детского населения [3].

Опухолевые и опухолевидные процессы яичников могут возникать в любом возрасте женщины, однако у детей наиболее часто эти образования выявляют в пубертатном периоде. Это связывают с усилением в этот период гонадотропной стимуляции, которая не всегда бывает адекватной с началом активного функционирования яичников.

В настоящее время используется гистологическая классификация опухолей яичников, предложенная ВОЗ (2003 г.):

- I. *Эпителиальные (доброкачественные, пограничные, злокачественные)*
 1. Серозные.
 2. Муцинозные.
 3. Эндометриозидные.
 4. Мезонефроидные.
 5. Опухоли Бреннера.
 6. Смешанные.
 7. Недифференцированные.
- II. *Стромальноклеточные (опухоли стромы полового тяжа)*
 1. Гранулезоклеточные.
 2. Текомы.
 3. Фибромы.
 4. Андробластомы (опухоли Сертоли–Лейдига).
 5. Гинандробластомы.
- III. *Липидноклеточные опухоли*
- IV. *Герминогенные опухоли*
 1. Дисгерминомы.
 2. Другие герминогенные опухоли (недисгерминомы).
 3. Опухоль желточного мешка.
 4. Тератома:
 - зрелая (дермоидная киста);
 - незрелая (I, II, III степени злокачественности).
 5. Эмбриональная карцинома.
 6. Хориокарцинома.
 7. Смешанные.
- V. *Гонадобластомы*
- VI. *Опухоли, неспецифичные для яичников (мезенхимальные, гемопозитические, невrogenные и другие)*
- VII. *Неклассифицируемые опухоли*
- VIII. *Вторичные (метастатические) опухоли*
- IX. *Опухолевидные образования*
 1. Функциональные кисты (фолликулярные и лютеиновые).

2. Гиперплазия стромы яичника и гипертекоз.
3. Эндометриоз.
4. Воспалительные процессы.
5. Параовариальные кисты.

Среди злокачественных опухолей яичников у детей преобладают неэпителиальные формы. Диагностируются в 60–70% на ранних стадиях заболевания. Для заболевания нехарактерно бессимптомное течение. Рост опухоли сопровождается болями в животе, нарушениями менструального цикла. Благодаря высокой чувствительности к химиотерапии, эти опухоли являются высококурабельными с показателями 5-летней выживаемости, достигающими 90–95%. Поэтому основной задачей хирургического вмешательства является органосохраняющее лечение, включающее одностороннюю аднексэктомию, оментэктомию, биопсию всех подозрительных участков. Даже при распространенном опухолевом процессе возможны попытки органосохраняющего лечения с последующей обязательной химиотерапией. В дальнейшем необходимо наблюдение пациенток с мониторингом маркеров (в случае чувствительности — АФП, β -ХГЧ, ингибин, ЛДГ).

По литературным данным и в соответствии с опытом, накопленным в гинекологическом отделении ДГКБ № 5 им. Филатова, с 2000 по 2013 гг. была пролечена 671 пациентка с новообразованиями в области придатков. Большинство истинных опухолей яичников, встречающихся в неонатальном периоде и в детском возрасте, относятся к доброкачественным, неэпителиальным и имеют герминогенное происхождение, то есть представлены зрелыми тератомами — 174 (25,9%). Существенно реже встречаются эпителиальные опухоли (муцинозные, серозные цистаденомы) — 79 (11,8%). В периоде полового созревания каждое второе–третье новообразование яичников является опухолевидным (фолликулярные кисты, параовариальные кисты и кисты желтого тела) — 391 (58,3%). Менее 4% приходится на злокачественные опухоли яичников.

Зрелая тератома (дермоидная киста) — одна из наиболее распространенных опухолей в детском и юношеском возрасте, может встречаться даже у новорожденных, что косвенно свидетельствует о её тератогенном происхождении [2]. Она состоит из хорошо дифференцированных производных всех трёх зародышевых листков с преобладанием эктодермальных элементов. На разрезе напоминает мешок, содержащий густую массу из жира, волос, хрящевой ткани и даже зубов. В структуру этих опухолей включён дермоидный бугорок, в котором выявляются зрелые ткани и рудиментарные органы. Анатомические особенности зрелой тератомы создают высокий риск перекрута этих опухолей. Опти-

мальный объём оперативного вмешательства при зрелой тератоме, причем всегда возможный — это цистэктомия.

Почти каждой второй девочке с новообразованием яичника, манифестировавшими острыми болями в животе, требуется проведение экстренных дифференциально-диагностических мероприятий и хирургическое лечение.

Из приведенных данных очевидно, что основным направлением хирургического лечения является проведение органосохраняющих операций.

Одним из вопросов, который хирург решает в процессе хирургического вмешательства у девочек с болями в животе при обнаружении опухоли яичника — это вопрос об объеме операции. Цистэктомия или овариэктомия? Отвечая на этот вопрос, следует помнить о том, что в детском возрасте минимизация экстренного вмешательства оправдана. Оофорэктомия — это необратимая утрата овариального резерва и в будущем может быть бесплодие, ранняя менопауза. Доказано, что сохранение даже небольшой части яичниковой ткани способствует поддержанию нормального гормонального фона. Также доказана сохранность фолликулярных элементов в яичнике даже при выраженном растяжении коркового вещества яичника [7].

Сегодня сформулированы четыре главные цели оперативного лечения: удалить измененные ткани, ликвидировать болевой синдром, произвести оценку распространенности опухолевого процесса в случае его малигнизации и сохранение фертильности.

Ретенционные кисты яичника сами по себе никогда не являются показанием к оперативному лечению, поскольку как фолликулярная киста, так и киста жёлтого тела относятся к дисгормональным заболеваниям, развивающимся на фоне повышенной продукции гонадотропных гормонов. Причиной столь высокой доли операций при наличии этих образований, являются часто возникающие осложнения в виде перекрута и особенно из-за тонкостенности их структуры, разрыва кист с формированием либо гематомы яичника, либо с развитием внутрибрюшного кровотечения. Последние из упомянутых осложнений особенно характерны для кист желтого тела. Полноценное выделение тонкостенной кисты часто сопряжено с техническими трудностями, в связи с нежностью этого образования оно легко рвется, а при этом еще и продолжается кровотечение. Наиболее щадящим и эффективным методом гемостаза при разрыве яичника и кровотечении является плазменно-аргоновая коагуляция. Шовный гемостаз почти не применяется, поскольку швы прорезаются, что еще более усиливает кровотечение.

За последнее десятилетие коренным образом изменилась тактика при перекрутах придатков у девочек. По данным С. Spinelli, консервативное лечение, то есть деторсия придатков при перекрутах, за последние 20 лет увеличилась с 28 до 45%, что свидетельствует о безопасности метода и стремлению к органосохраняющему лечению [20].

Доля перекрута яичника (придатков матки, или даже только маточной трубы) составляет 2–3% среди всех причин острых болей в животе. Перекрут яичника впервые был описан Kuestner в 1891 году [15]. Перекрут придатков, это экстренная гинекологическая патология, которая требует быстрого распознавания и лечения. Чаще встречается у молодых женщин до 20 лет. В одном исследовании средний возраст составил 12,5 лет (от 8 до 16 лет) [17, 24]. В других исследованиях — средний возраст 9,5 лет [6, 24]. Статистика перекрутов у девочек не определена и колеблется в современной литературе. Анатомия такова, что на правой стороне перекрут происходит чаще, чем на левой. Наличие сигмовидной кишки слева, ограничивает подвижность придатков [8]. По данным гинекологического отделения ДГКБ № 5, в 25% случаев перекручиваются неизмененные придатки, а в 75% перекрут обусловлен наличием новообразования в области придатков матки (причём в 60% причиной являются образования именно яичников). За счет перегиба сосудистых пучков, первоначально нарушен венозный отток, но сохраняется артериальный, потому яичник может сохранять жизнеспособность от нескольких часов до нескольких дней от начала заболевания. Именно это обстоятельство объясняет низкую чувствительность цветной доплерометрии в оценке степени ишемии. Наблюдается выраженный отек, геморрагическое пропитывание ткани яичника. Клинические проявления неспецифичны и дети не всегда могут сформулировать свои жалобы, что затрудняет постановку диагноза. Предрасполагающими факторами могут быть: увеличенный в размерах яичник, беременность, предыдущие хирургические вмешательства на тазовых органах [14].

По данным различных авторов, доброкачественные новообразования яичников увеличивают риск перекрута на 11% [12]. Злокачественные опухоли яичника несут меньший риск развития перекрута, лишь 2%.

Rousseau V. et al. проводили анализ перекрутов придатков у 40 девочек до 16 лет и изучали гистотипы образований, обнаруженных в яичниках. Было обнаружено 14 зрелых тератом, 10 цистаденом и 2 злокачественные опухоли [19].

Spinelli C. et al. в ретроспективном исследовании среди 30 девочек с перекрутом яичника обнаружи-

ли, что в 56,7% случаев перекрут был обусловлен функциональным образованием, в 20% — доброкачественной опухолью и лишь в 23,3% случаев яичник был не изменен [20].

Дифференциальный диагноз при перекрутах проводится с острым аппендицитом, аппендикулярным инфильтратом, гастроэнтеритом, кишечной непроходимостью, почечной коликой, другой острой гинекологической патологией. Несмотря на разработанные программы дифференциальной диагностики, только у четверти больных своевременно и правильно ставится этот диагноз. В диагностике может помочь УЗИ и ректальный осмотр. Лапароскопия в такой ситуации метод не только диагностический, но и лечебный.

Какова тактика при лапароскопии? На всех последних российских и всемирных конгрессах по гинекологии, в том числе и детской гинекологии, этот вопрос широко обсуждается. Раньше считалась деторсия — смертельно опасной. Анализ многолетних наблюдений показал, что тромбоэмболия наблюдалась один раз за 100 лет, а функция яичника восстанавливалась при сохранении яичника даже при его черной окраске [16]. Доказано, что риск развития тромбоза (закупорки сосудов) и в том числе ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии) при деторсии перекрученных придатков не выше, чем при удалении придатков без раскручивания и составляет менее 0,2%.

На всемирном конгрессе по детской гинекологии в феврале 2013 года в Гонконге были представлены фотографии вида придатков матки при лапароскопии при перекруте, через 10 минут, где яичник и маточная труба изменили цвет и стали багрового цвета, вместо чёрного, и через 1 месяц, где было отчетливо видно, что яичник после перекрута полностью восстановился [23]. Ряд авторов из США проанализировав гистотипы опухолей яичников у девочек после хирургического вмешательства по поводу перекрута, отметили крайне низкий риск выявления злокачественных опухолей: из 593 случаев перекрутов новообразований яичников было выявлено только 9 (1,5%) случаев злокачественных опухолей [5, 10, 13]. Поэтому авторы предлагают проводить только деторсию с дальнейшим тщательным ультразвуковым наблюдением и лишь при отрицательной динамике — производить овариэктомию.

Руководствуясь международным опытом, в настоящее время, целесообразно производить деторсию при перекруте яичниках [21]. Только при невозможности ее выполнения (сформировавшийся вторичный инфильтративно-воспалительный процесс, самоампутация придатков) ставить показания к удалению органа. В остальных случаях — такти-

ка консервативная. В случае выраженного геморрагического пропитывания возможно проведение декомпрессионных разрезов на яичнике. При наличии в толще «черного» яичника кистозной полости — пункция ее. Но данную тактику необходимо использовать взвешенно, соотнося риск и пользу. После деторсии обязательно оценить восстановление жизнеспособности тканей и при подозрении на некроз произвести или аднэксэктомию, или овариэктомию.

Отношение к овариопексии неоднозначное, но она абсолютно показана при повторном перекруте и при перекруте единственного яичника. Технически это выполняется за счет либо укорочения собственной связки яичника, либо фиксации яичника к боковой стенке таза, либо подшивания собственной связки к круглой. При этом рекомендуется использовать нерассасывающийся шовный материал.

В различных странах мира начато проведение ретроспективного наблюдения девочек, перенесших оперативное вмешательство на придатках по поводу перекрутов, анализ клинических случаев. В настоящее время во всём мире уже проанализировано более 3,5 тысяч случаев перекрутов придатков у девочек [18, 20].

В каирском госпитале Hanaa El-Ebeissy провёл анализ 40 случаев перекрутов у девочек от 4 до 14 лет [11]. Все операции проводились лапароскопически. В 32 случаях после деторсии удалось сохранить придатки, а в 7 случаях — произошел некроз и потребовалось удаление яичника. Благоприятный исход был у детей, у которых оперативное вмешательство произведено в первые 8 часов после начала болей.

Celic et al. проанализировали 14 случаев перекрута придатков у девочек с долгосрочной оценкой их сохранности после деторсии [9]. Наблюдения длились от 3 до 66 месяцев. Обнаружено 7 доброкачественных кист, 5 функциональных. В 13 случаях после деторсии яичник полностью восстановился, а в 1 произошла атрофия. Возраст пациенток варьировал от 6 до 15 лет. В исследованиях Wang et al., в 33 из 35 случаев яичник восстановился, в двух — атрофировался [22].

Таким образом, изучение вопроса об опухолях и опухолевидных образованиях в детском возрасте в структуре новообразований женских гениталий показывает преобладание опухолей яичников, представленных преимущественно опухолевидными структурами и доброкачественными опухолями. Среди истинных опухолей доминируют неэпителиальные формы. Новообразования обычно сопровождаются симптомами — болями, нарушением менструального цикла, что обуславливает

раннюю диагностику. Если опухолевидные функциональные образования в основном не требуют активного инвазивного вмешательства, то в хирургическом лечении истинных опухолей, сопровождающихся/не сопровождающихся перекрутом, основным требованием является органосохраняющее лечение, которое стало возможным благодаря повсеместному применению лапароскопии, как малоинвазивного метода хирургического лечения. Для выяснения состояния репродуктивного потенциала у девочек с имевшими место новообразованиями яичников требуется дальнейшее изучение этого вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., ред. Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа. 2009.
- Кутушева Г.Ф., Урманчеева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек: монография. СПб.: Искусство России. 2001.
- Муслимова С.Ю., Сахаутдинова И.В. Особенности эпидемиологии новообразований яичников у девочек в республике Башкортостан. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014; 1: 12–22.
- Чиссов В.И., ред. Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2013.
- Anders J.F., Powell E.C. Urgency of evaluation and outcome of acute ovarian torsion in pediatric patients. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005; 159: 532–5.
- Aziz D., Davis V., Allen L., Langer J. Ovarian torsion in children: Is oophorectomy necessary? J. Pediatr. Surg. 2004; 39: 750–3.
- Bristow R.E., Nugent A.C., Zahurak M.L., Khouzhami V., Fox H.E. Impact of surgeon specialty on ovarian-conserving surgery in young females with an adnexal mass. J. Adolesc. Health. 2006; 39: 411.
- Chang Y.J., Yan D.C., Kong M.S. et al. Adnexal torsion in children. Pediatr. Emerg. Care. 2008; 24: 534–7.
- Celik A., Ergun O., Aldemir H. et al. Long-term results of conservative management of adnexal torsion in children. J. Pediatr. Surg. 2005; 40: 704–8.
- Guthrie B.D., Adler M.D., Powell E.C. Incidence and trends of pediatric ovarian torsion hospitalizations in the United States, 2000–2006. Pediatrics. 2010; 125: 532–8.
- Hanaa El –Ebeissy., Rafik Shalaby., Ahmed Abd El Ghafar Helal. Laparoscopic Management of Ovarian Torsion in Children and Adolescent. J. Am. Sci. 2014; 10 (7): 56–61.
- Hibbard L.T., Adnexal torsion. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985 Jun 15; 152 (4): 456–461.
- Houry D., Abbott J.T. Ovarian torsion: a fifteen-year review. Ann. Emerg. Med. 2001; 38: 156–9.
- Kokoska E., Keller M., Weber T. Acute ovarian torsion in children. Am. J. Surg. 2000; 180: 462–5.
- Martin C., Kirk Magee. Ovarian torsion in a 20-year-old patient. CJEM. 2006; 8 (2): 126–9.
- McGovern P.G., Noah R., Koenigsburg R. et al. Adnexal torsion and pulmonary embolism: case report and review of literature. Obstet. Gyn. Surv. 1999; 54: 601–8.
- Oltmann S.C., Fischer A., Barber R., Huang R., Hicks B., Garcia N. Cannot exclude torsion – a 15-year review. J. Pediatr. Surg. 2009; 44: 1212–16.
- Oltmann S.C., Fischer A., Barber R., Huang R., Hicks B., Garcia N. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. J. Pediatr. Surg. 2010; 45: 135–9.
- Rousseau V., Massicot R., Darwish A.A. et al. Emergency management and conservative surgery of ovarian torsion in children: a report of 40 cases. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2008; 21: 201.
- Spinelli C., Buti I., Pucci V. et al. Adnexal torsion in children and adolescents: new trends to conservative surgical approach – Our experience and review of literature. Gynecol. Endocrinol. 2013; 29: 54–8.
- Zweizig S., Perron J., Grubb D. et al. Conservative management of adnexal torsion. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168: 1791–5.
- Wang J.H., Wu D.H., Jin H., Wu Y.Z. Predominant etiology of adnexal torsion and ovarian outcome after detorsion in premenarchal girls. Eur. J. Pediatr. Surg. 2010; 20: 298–301.
- Stancovich Z. Saving ovaries from torsion, tumors and trigger-happy surgeons. Report at 13th Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology. London. 2014. 18th September.
- Jeniffer Eng-Lunt., Heather Appelbaum J., Avarello. Pediatric and adolescent ovarian torsion. 2011. Available at: <http://www.acep.org/Content.aspx?id=82860> (accessed 16.11.14).

REFERENCES

- Kulakov V.I., red. Savel'yeva G.M., Manukhin I.B. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo [national guide]. M.: Geotar-Media. 2009.
- Kutusheva G.F., Uрманчеева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек [And tumor-like formation of genitalia in girls]: monografiya. SPb.: Iskusstvo Rossii. 2001.
- Muslimova S.Yu., Sakhautdinova I.V. Osobennosti epidemiologii novoobrazovaniy yaichnikov u devochek v respublike Bashkortostan [Features of the epidemiology of neoplasms of the ovaries in girls in the Republic of Bashkortostan]. Reproductivnoe zdorov'ye detey i podrostkov. 2014; 1: 12–22.

4. Chissov V.I., red. Starinskiy V.V, Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 g. (zabolovaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality)]. M.: FGBU «MNIOL im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2013.
5. Anders J.F., Powell E.C. Urgency of evaluation and outcome of acute ovarian torsion in pediatric patients. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005; 159: 532–5.
6. Aziz D., Davis V., Allen L., Langer J. Ovarian torsion in children: Is oophorectomy necessary? J. Pediatr. Surg. 2004; 39: 750–3.
7. Bristow R.E., Nugent A.C., Zahurak M.L., Khouzhami V., Fox H.E. Impact of surgeon specialty on ovarian-conserving surgery in young females with an adnexal mass. J. Adolesc. Health. 2006; 39: 411.
8. Chang Y.J., Yan D.C., Kong M.S. et al. Adnexal torsion in children. Pediatr. Emerg. Care. 2008; 24: 534–7.
9. Celik A., Ergun O., Aldemir H. et al. Long-term results of conservative management of adnexal torsion in children. J. Pediatr. Surg. 2005; 40: 704–8.
10. Guthrie B.D., Adler M.D., Powell E.C. Incidence and trends of pediatric ovarian torsion hospitalizations in the United States, 2000–2006. Pediatrics. 2010; 125: 532–8.
11. Hanaa El –Ebeissy., Rafik Shalaby., Ahmed Abd El Ghafar Helal. Laparoscopic Management of Ovarian Torsion in Children and Adolescent. J. Am. Sci. 2014; 10 (7): 56–61.
12. Hibbard L.T., Adnexal torsion. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985 Jun 15; 152 (4): 456–461.
13. Houry D., Abbott J.T. Ovarian torsion: a fifteen-year review. Ann. Emerg. Med. 2001; 38: 156–9.
14. Kokoska E., Keller M., Weber T. Acute ovarian torsion in children. Am. J. Surg. 2000; 180: 462–5.
15. Martin C., Kirk Magee. Ovarian torsion in a 20-year-old patient. CJEM. 2006; 8 (2): 126–9.
16. McGovern P.G., Noah R., Koenigsburg R. et al. Adnexal torsion and pulmonary embolism: case report and review of literature. Obstet. Gyn. Surv. 1999; 54: 601–8.
17. Oltmann S.C., Fischer A., Barber R., Huang R., Hicks B., Garcia N. Cannot exclude torsion – a 15-year review. J. Pediatr. Surg. 2009; 44: 1212–16.
18. Oltmann S.C., Fischer A., Barber R., Huang R., Hicks B., Garcia N. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. J. Pediatr. Surg. 2010; 45: 135–9.
19. Rousseau V., Massicot R., Darwish A.A. et al. Emergency management and conservative surgery of ovarian torsion in children: a report of 40 cases. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2008; 21: 201.
20. Spinelli C., Buti I., Pucci V. et al. Adnexal torsion in children and adolescents: new trends to conservative surgical approach – Our experience and review of literature. Gynecol. Endocrinol. 2013; 29: 54–8.
21. Zweizig S., Perron J., Grubb D. et al. Conservative management of adnexal torsion. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168: 1791–5.
22. Wang J.H., Wu D.H., Jin H., Wu Y.Z. Predominant etiology of adnexal torsion and ovarian outcome after detorsion in premenarchal girls. Eur. J. Pediatr. Surg. 2010; 20: 298–301.
23. Stancovich Z. Saving ovaries from torsion, tumors and trigger-happy surgeons. Report at 13th Congress of Pediatric and Adolescent Gyn. London. 2014. 18th Sep.
24. Jeniffer Eng-Lunt., Heather Appelbaum J., Avarello. Pediatric and adolescent ovarian torsion. 2011. Available at: <http://www.acep.org/Content.aspx?id=82860> (accessed 16.11.14).

◆ Информация об авторах

Леонтьева Светлана Алексеевна – аспирант, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Sonik1977@yandex.ru.

Ульрих Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenaulrikh@mail.ru.

Кохреидзе Надежда Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kokhreidze@mail.ru.

Leontyeva Svetlana Alekseevna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Sonik1977@yandex.ru.

Ulrikh Elena Aleksandrovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenaulrikh@mail.ru.

Kokhreidze Nadezda Anatolyevna – MD, PhD, Ass. Prof. Dep. of Children Gynecology and Female Reproductology, Fac. of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kokhreidze@mail.ru.

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЕ СОСУДИСТЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ

© В. Н. Александров¹, Г. Г. Хубулава², В. В. Леванович¹

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

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

Резюме. Не вызывает сомнений, что предпосылкой успехов реконструктивной ангиохирургии было внедрение в сосудистую хирургию синтетических материалов. Биологическая инертность, прочность, простота стерилизации и легкость моделирования синтетических протезов сосудов способствовали их широкому применению, как при протезировании аорты, так и магистральных сосудов. Однако анализ накопленного клинического опыта использования синтетических протезов показал, что увлечение ими постепенно сменилось сдержанным отношением, а порой и отказом, ибо синтетические сосудистые протезы, при наличии известных достоинств, склонны к тромбообразованию, развитию инфекции [15]. В этой связи ведется поиск схем антикоагулянтной, антибактериальной терапии и путей создания протезов, минимизирующих риск тромбообразования и развития инфекционных осложнений. К одному из таких путей не без основания относят тканевую инженерию, позволяющую на основе применения принципов и методов инженерии и биологии создавать биологические заместители тканей и органов. Тканеинженерные сосудистые трансплантаты (ТИСТ), созданные на основе естественного бесклеточного аллогенного или ксеногенного сосудистого каркаса, заселенного клетками пациента, то есть персонифицированные, будут биосовместимы, атромбогенны, лишены иных недостатков синтетических протезов [1, 29]. Как биосовместимые продукты, они будут способны к росту и пригодны не только для взрослых, но и для детей с сердечно-сосудистыми дефектами. Однако ряд вопросов, связанных с поиском оптимальных условий получения ТИСТ, остается открытым.

Ключевые слова: тканевая инженерия; сосуд; децеллюляризация; внеклеточный матрикс; механические свойства.

TISSUE-ENGINEERED VASCULAR GRAFTS

© V. N. Aleksandrov¹, G. G. Khubulava², V. V. Levanovich¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Russian Medicomilitary Academy, Russia

Abstract. There is no doubt that the introduction of synthetic materials was the prerequisite for success of vascular surgery. Biological inertness, durability, eases of sterilization and modeling of synthetic vascular grafts contributed to their widespread use as in aortic and great vessels. However, analysis of the accumulated clinical experience in using of synthetic grafts showed that fascination with them was gradually replaced by cautious attitude, and sometimes by refusing, because in the presence of well-known advantages, synthetic grafts are prone to thrombosis and the development of infection. Thereby, it takes place searching of anticoagulant and antibiotic therapy schemes, and the ways of creation of such grafts which will minimize the risk of thrombus formation and the development of infectious complications. Not without reason one of such ways includes tissue engineering, which allows to create substitute for biological tissues and organs using the principles and methods of engineering and biology. Tissue engineering vascular grafts (TIVG), created on the basis of natural acellular allogeneic or xenogeneic vascular matrices and populated with patient cells, so personalized, are thought to be biocompatible, athrombogenic, and deprived of any deficiencies of synthetic grafts. Being biocompatible products, they will be able to grow and will be suitable not only for adults but also for children with cardiovascular defects. However, a number of questions related to the search of optimal conditions for obtaining TIVG remain open.

Key words: tissue engineering; vessel; decellularization; extracellular matrix; mechanical properties.

Синтетические сосудистые протезы при наличии известных достоинств склонны к тромбообразованию, развитию инфекции [15]. В этой связи ведется поиск схем антикоагулянтной, антибактериальной терапии, и путей, исключающих использование подобных протезов. Заменить протезы можно разрабатываемыми тканеинженерными сосудистыми трансплантатами (ТИСТ). Созданные на основе

естественного бесклеточного аллогенного или ксеногенного сосудистого каркаса, заселенного клетками пациента, то есть персонифицированные, они будут биосовместимы, атромбогенны, лишены иных недостатков синтетических протезов [1, 29]. Как биосовместимые продукты, они будут способны к росту и пригодны не только для взрослых, но и для детей с сердечно-сосудистыми дефектами.

Однако методологические проблемы тканевой инженерии сосудов, касающиеся условий получения ТИСТ и испытаний на предмет функциональной долговечности, требуют своего решения.

Применение клеточных технологий в инженерии сосудистых протезов предполагает получение в качестве конечного продукта персонифицированного биологически совместимого сосуда. Такой сосуд включает иммунологически толерантный биоматрикс (каркас сосуда) и клетки пациента, засеянные на него. Иммунологически толерантный каркас сосуда получают методом децеллюляризации [25], предусматривающим полное удаление клеток донорского сосуда при оптимальной сохранности его межклеточного матрикса (МКМ).

Существуют методы химической и физической децеллюляризации. Для химической децеллюляризации используют детергенты: додецилсульфат натрия (SDS) [1, 18, 19, 26], этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) [15, 25, 26], дезоксихолат натрия [14, 24, 26], тертоктилфенилполиоксиэтилен (тритон-X100) [1, 6, 14, 24], СНАPS (3-[(3-холамидопропил)-диметиламмоний]-1-пропансульфон [10, 25], ферменты: трипсин [15, 20, 26], ДНКаза/РНКаза [1, 15, 20, 26] в различных их комбинациях, концентрациях и режимах перфузии. Среди методов физической децеллюляризации интерес представляет метод, основанный на разрушении клеток вследствие острой декомпрессии при быстром снижении исходно заданного высокого гидростатического давления (ВГД). Уникальность метода состоит в равномерном разрушении мембран клеток ткани, коротком времени обработки и стерилизующем эффекте ВГД. Для изготовления каркасов этим способом сосуд, погруженный в герметичный мешок с консервирующим раствором, подвергают 10-минутной экспозиции при давлении 980 МПа. Клеточные остатки, образующиеся после декомпрессии, удаляют промыванием, получая децеллюляризованный, с необходимыми механическими свойствами, тромборезистентный и без склонности к кальцификации каркас.

Сравнительная оценка каркасов, полученных разными методами децеллюляризации, на предмет отсутствия клеток и сохранности МКМ (как непременных условий иммунологической толерантности и успешности рецеллюляризации) обнаруживает значительные различия. Использование трипсина или неионного детергента тритона-X100 с последующим перевариванием нуклеазой не элиминирует все клетки, сохраняя риск иммунного ответа и кальцификации ТИСТ при его трансплантации реципиенту. Более длительная инкубация с трипсином эффективнее удаляет клетки, но нарушает структуру МКМ. Обработка SDS дестабилизирует тройной

спиральный домен коллагена и эластиновую сеть, что вместе с остатками детергента (при не надлежащей отмывке) лимитирует эффективность рецеллюляризации. Обработка тритоном-X100 и дезоксихолатом натрия с последующей промывкой средой М199 с добавлением нуклеаз (для удаления остатков нуклеиновых кислот) удаляет все клеточные компоненты аорты, не влияя на структурную целостность эластина, ламинина, коллагена, то есть сигнальных молекул МКМ, необходимых для сайт-специфического приживления и/или дифференцировки сосудоспецифических клеток. Таким образом, протокол оказывается достаточным для получения каркаса и его последующей рецеллюляризации [26], а трехмерная структура каркаса — для ремоделирования ТИСТ после имплантации [6]. Аналогичный результат получен и при использовании описанного выше физического метода.

Бесклеточный интактный каркас, полученный путем успешной децеллюляризации, может быть тут же пересажен реципиенту без риска тромбообразования и иных осложнений. Децеллюляризованный детергентами U-образный каркас аорты взрослой крысы (200–250 г), вшитый конец в бок в инфраренальную аорту молодой крысы (70–80 г), через 8 недель по данным МРТ и доплерографии был полностью проходим. При гистологическом исследовании реэксплантатов отмечено полное эндотелиальное покрытие, целостность коллагеновых и эластических волокон средней оболочки [2]. Каркас аорты свиньи, полученный декомпрессионной децеллюляризацией, был трансплантирован на место резецированной части брюшной аорты свиньи-реципиента. Как показали авторы [9], каркас выдерживал артериальное давление без дилатации, был тромборезистентен, иммунологически толерантен. Через 4 недели после имплантации в нем сформировался монослой в результате хоминга эндотелиальных клеток (ЭК). Каркас сонной артерии крыс, полученный декомпрессионной децеллюляризацией, отмывтый от остатков клеток средой ЕВМ-2 с ДНКазой и гепарином, через две недели после аллогенной трансплантации был проходим и покрыт эндотелием. Однако это имело место, когда температура среды отмывания протеза от клеточных остатков была 4 °С. После обработки подвергнутых декомпрессионной децеллюляризации сонных артерий крыс средой с температурой 37 °С спектральный анализ показал уменьшение количества коллагена в каркасе артерии и появление структурных изменений его тройной спирали. Последнее обстоятельство, по мнению исследователей [24], и предопределило развитие тромбоза каркаса через две недели после его трансплантации, хотя ЭК прикреплялись и пролиферировали на люминаль-

ной поверхности каркасов обоих типов. Протезы децеллюляризованной пуповинной артерии, вшитые «конец-в-конец» в брюшную аорту крыс NUDE, поддерживали активную эндотелизацию только в 55% случаев. Все трансплантаты у выживших крыс в течение 8-недельного наблюдения остались проходими, имели постоянный диаметр, не имели разрывов и аневризм [10].

Таким образом, очевидно, МКМ тромборезистентен, в отличие от бытующего представления, но теряет это свойство при альтерации, порой даже едва уловимой [24]. Это создает риск тромбоза трансплантированного протеза. В трансплантированном крысе бесклеточном каркасе аорты через 8 недель наблюдали признаки ремоделирования (накопление коллагена, ЭК, гладких мышечных клеток), однако репопуляция эндотелия не достигала достаточного для профилактики тромбоза уровня [14]. Иначе развиваются события при трансплантации каркаса сосуда, заселенного клетками. Такие ТИСТ, заселенные аутологичными гладкими мышечными клетками (ГМК) и ЭК через 18 недель после имплантации, были проходими, без признаков тромбоза, дилатации или стеноза. В гистологических срезах извлеченных трансплантатов отмечена высокая клеточность интимы, признаки регенерации средней, наружной оболочек. В равной мере сказанное касается и биоинженерии клапанного аппарата сердца. Децеллюляризованные клапаны легочной артерии свиньи, засеянные клетками (ЭК и миофибробласты), предифференцированными из костного мозга собаки, меченные флуоресцирующим белком, и имплантированные в легочную артерию собак, через 1 и 3 недели после имплантации имели нормальную морфологию и были интегрированы с тканями хозяина. При гистологическом исследовании идентифицирована регенерация клапанных структур, состоящих из ЭК-подобных клеток, экспрессирующих маркеры ЭК (vWF, CD31), и миофибробластоподобных клеток, экспрессирующих α -SMA. Флуоресцентно меченые клетки выявлены на поверхности и в интерстиции створок клапана, свидетельствуя об их вкладе в регенерацию тканей клапана [28]. Поэтому, судя о значимости клеточного компонента в биоинженерии ТИСТ, следующим этапом (после децеллюляризации) на пути получения биоинженерного сосуда является рецеллюляризация каркаса *in vitro*.

Децеллюляризованный сосуд засевают аутологичными клетками, взаимодействие которых с белками МКМ по типу лиганд-рецепторного взаимодействия инициирует их пролиферацию, дифференцировку и восстановление интимы в процессе культивирования *in vitro*. Посев клеток в биореакторе, имитирующем пульсирующий поток крови с из-

вестным газовым составом и гемодинамикой, предопределяет превосходную сохранность каркаса и, как следствие, высокую его восприимчивость к рецеллюляризации. Формирование эндотелия на каркасе отличается устойчивостью связей клетка-матрикс и клетка-клетка, способных выдержать сдвиг напряжения потока крови, сопряженный с риском открепления клеток и окклюзией трансплантата [18, 26]. Такие ТИСТ сохраняли проходимость в течение 130 дней наблюдения за овцами-реципиентами [16].

Идеально, когда клетки для рецеллюляризации соответствуют клеточному составу заданного сосуда и, очевидно, их соотношению, неодинаковому в сосудах разного типа. Для аорты среди специализированных клеток это преимущественно эндотелиоциты [16,17,26] и ГМК, как секреторные, так и контрактильные [6, 12, 25], а среди соединительнотканых — малодифференцированные звездчатые клетки или миофибробласты внутренней и средней оболочек [15, 26] и перициты [17] — клетки наружной оболочки. То есть для рецеллюляризации идеально использовать не только эндотелиальные, гладкие мышечные клетки, но и сопутствующие, вспомогательные: малодифференцированные клетки — миофибробласты и перициты, регулирующие пролиферативную активность эндотелиоцитов, гладких миоцитов, способные дифференцироваться (пероциты) в гладкие миоциты, участвовать в создании МКМ наряду с гладкими миоцитами и самоподдержании ткани стенки сосуда в целом.

Известные протоколы выделения и культивирования позволяют накопить все указанные клетки. Так, ЭК могут быть выделены из сосуда, периферической крови, костного мозга и размножены. Хотя выделенные из разных источников ЭК не являются полностью идентичными [4, 17], они в целом в одинаковой мере способны создавать эндотелиальный слой на ТИСТ [16, 17], но более быстро стареющий при использовании зрелых эндотелиоцитов сосудов [15].

ГМК также могут быть изолированы из сосуда, предифференцированы из мононуклеарных клеток костного мозга (МНК КМ) и размножены [6]. ГМК, засеянные в бесклеточный каркас, трансплантированный затем иммунодефицитным животным, инициировали через 6 недель формирование тонкой неоинтимы со сплошным слоем эндотелия и субэндотелиальным слоем ГМК. Биоинженерный сосуд, подготовленный таким образом, не имел признаков дилатации или стеноза. Трансмиссионная электронная микроскопия продемонстрировала образование эластина в неоинтимае [25].

Следовательно, есть основания считать, что биоинженерный сосуд, например аорта, может быть достаточной для пересадки после посева на бес-

клеточный матрикс только специализированных клеток — гладких миоцитов и эндотелиоцитов. Сопутствующие клетки могут быть эндогенного происхождения, то есть заселять трансплантат *in vivo* благодаря миграции из крови или окружающих тканей. Некоторые авторы [23] считают, что «двойной» посев предпочтительней не только потому, что он более отвечает клеточному составу сосуда, но и вследствие минимизации риска тромбоза и восстановления сократимости сосуда.

В этой связи среди надлежащих заселению в сосудистый каркас клеток заслуживают внимание МНК КМ — гетерогенная популяция клеток, включающая не только гемопоэтические, стромальные стволовые клетки, но и эндотелиальные клетки-предшественники и, очевидно, и иные предшественники специализированных и вспомогательных сосудистых клеток. МНК КМ не без успеха используют, как непосредственно после выделения из КМ [17] — недифференцированные МНК, так и после предифференцировки в клетки, фенотипически подобные сосудистым ГМК и ЭК [6]. Так, ранний стеноз, сопровождающийся аневризматической дилатацией, разрывом или тромбозом в первые две недели после трансплантации ТИСТ, заселенных сингенными недифференцированными МНК КМ, наблюдали у мышей-реципиентов в 20% случаев против 80% в незасеянных сосудистых каркасах [12]. Не последнюю роль в эффекте МНК КМ играют, возможно, моноциты КМ. Сравнивая результаты трансплантации мышам биodeградируемых полимерных сосудов, засеянных МНК без моноцитов, или МНК с моноцитами, или только моноцитами, T. L. Mirensky и соавт. показали, что только в группах мышей-реципиентов трансплантатов, содержащих моноциты, имели место признаки регенерации сосудистой ткани, сопутствующие проходимости трансплантатов [21]. В объяснении этого феномена авторы ключевую роль отводят потомкам трансплантированных моноцитов — тканевым макрофагам, образующимся из моноцитов в ближайшие три дня. Макрофаги, посредством секреции хемокина MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1) и ангиогенных цитокинов, привлекая в ТИСТ клетки реципиента — моноциты, ЭК-предшественники, ГМК, — опосредуют ремоделирование трансплантата. Причем, пик макрофагальной инфильтрации приходится на вторую неделю после трансплантации протеза и совпадает с почти полным формированием концентрических слоев ГМК и эндотелия, подтверждая предположение о макрофагальной инфильтрации ТИСТ, как ключевом этапе ремоделирования сосуда [12]. Трансдифференцировка стволовых клеток КМ в сосудистые клетки, по мне-

нию J. D. Roh и соавт., происходит редко и основной механизм участия МНК в трансформации биodeградируемого каркаса в функциональный кровеносный сосуд — паракринный [27].

Не менее интересны мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Эти клетки, экспрессирующие гепарин, не несущие HLA-II антигены [17], могут быть, равно как и МНК КМ, выделены из костного мозга, периферической крови, размножены и использованы по типу двойного посева [13] на матриксе совместно с ЭК или предифференцированы в ГМК или ЭК. Сосудистые каркасы, засеянные ЭК и ГМК, дифференцированными из МСК аутологичного КМ, и имплантированные овцам, оказались тромборезистентными, проходимыми и механически стабильными в течение 5 месяцев наблюдения. Незасеянные контрольные каркасы подверглись окклюзии через 2 недели [32].

Среди вспомогательных клеток, уместных для тканевой инженерии сосудов, принято называть миофибробласты не только вследствие их вероятной способности к трансдифференцировке в эндотелиоциты, уникального спектра функциональных возможностей и секретируемых продуктов, сколько из-за представления о них, как хранителях генетической программы паттерна развития органа или его части. Показано, что миофибробласты, выделенные из подкожной вены [26] или из адвентиции аорты [15] и засеянные *in vitro* на матриксе сосуда, *in vivo* начинали, например, активно синтезировать коллаген [6]. Наконец, перициты — периваскулярные клетки, экспрессирующие α -SMA, участвующие в синтезе белков МКМ и регенерации тканей. ТИСТ с перицитами, как клеточным компонентом биоинженерного сосуда, сохраняли 100%-ю проходимость через 8 недель после имплантации. Заселенные клетки участвовали в активном ремоделировании трансплантата, инициируя продукцию коллагена, эластина, формирование нескольких слоев ГМК и позитивный по фактору Вилленбрандта монослой ЭК [17].

Стратегия эндотелизации имплантированных бесклеточных сосудистых каркасов с использованием гемопоэтических и ангиогенных цитокинов представляется заманчивой [2], ибо исключает этапы культивирования и посева клеток. Так, например, Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), фактор роста нервов, мобилизующие предшественников ЭК из КМ в периферическую кровь, при системном введении увеличивают эндотелиализацию, проходимость ТИСТ и редуцируют гиперплазию неоинтимы [7, 31, 33]. Однако использование этой стратегии не снимает риска тромбоза незащищенного эндотелием сосуда [16, 17, 22] и скорее может считаться опцией в биоинженерии сосуда,

не отменяя необходимости в посеве клеток, как подтверждают результаты большинства экспериментальных исследований.

Так, децеллюларизированная аорта свиного плода (ДАСП) оказалась удачным объектом для рецеллюляризации. Эндотелиоциты, посеянные в такой бесклеточный каркас, показали высокую жизнеспособность, адгезивность и пролиферацию на поверхности, а спустя 7 дней после рецеллюляризации *in vitro* ДАСП имела полностью восстановленную жизнеспособными эндотелиоцитами интиму. Важно отметить в контексте дальнейшей разработки ДАСП, что по своим механическим свойствам (предел прочности на растяжение, давление разрыва и др.) она не уступает нативной аорте данного животного, но, как ткань эмбриона, иммунологически толерантна. МКМ ДАСП, как показали результаты исследования реакции на имплантацию каркаса под кожу крысам, не вызывает хронического иммунного ответа и подвергается кальцификации и дегенерации в минимальной степени, в отличие от децеллюларизированных артерий взрослой свиньи [20].

Каркасы легочного ствола (короткая миокардиальная манжетка, клапан и часть сосуда) с покрытой на 7-й день после посева аутологичных эндотелиоцитов интимой, были исследованы через 1 и 3 месяца после трансплантации ягнятам-донорам клеток. В отличие от децеллюларизированных каркасов, покрытые клетками каркасы были проходими, имели сплошной монослой ЭК и редко тромботические отложения на клапанах.

Некоторые авторы, как отмечали, рекомендуют «двойной» посев клеток. Cho S. W. с соавт. [6] первыми на децеллюларизированный каркас брюшной аорты свиньи засевают $4,0 \times 10^7$ ГМК-подобных клеток в объеме 1,0 мл культуральной среды, вторыми, спустя два часа после первых, $1,0 \times 10^7$ ЭК-подобных клеток, суспендированных также в 1,0 мл среды. Каркас, засеянный клетками, перед имплантацией в течение недели культивируют в среде M199, дополненной 20%-й телячьей сывороткой, человеческими VEGF и bFGF. Пористая, многослойная и трехмерная структура каркаса обеспечивают условия, необходимые для адгезии посеянных и циркулирующих клеток с последующим их участием в ремоделировании МКМ после имплантации. Ремоделирование включает разрушение МКМ протеолитическими ферментами и постепенный синтез аутологичного МКМ имплантированными аутологичными клетками и мигрировавшими в ТИСТ клетками реципиента. На это указывает экспрессия молекул, связанных с деградацией МКМ (матриксной металлопротеиназы и ее ингибитора) и молекул-предшественников компонентов МКМ (проколлагена I и III, тропоэластина).

U-образные каркасы аорты крысы, последовательно засеянные в биореакторе аутологичными миофибробластами и эндотелиоцитами и имплантированные на 7-й день крысам-реципиентам, через 28 дней были проходими. Допплерэхография показала открывающее/закрывающее движение створок клапана, коррелирующее с пульсирующим током крови. Однако анализ эксплантированных ТИСТ обнаружил утолщение стенки аорты, переходящее на створки клапана, с развитием их недостаточности и признаками очаговой кальцификации, возможно, из-за присутствия в культуральной среде фактора роста фибробластов, или вследствие неконтролируемой миграции в ТИСТ миофибробластов реципиента [15].

Клинические испытания ТИСТ, предполагающие долгосрочное наблюдение на предмет оценки степени интеграции сосуда в организме хозяина, его проходимости и функции [29], по-прежнему находятся на ранних стадиях.

P. M. Dohmen и коллеги заменили 43-летнему больному клапан легочного ствола аллогенным криоконсервированным децеллюларизированным протезом, засеянным в биореакторе аутологичными ЭК. Через год пациент чувствовал себя отлично. Гемодинамических нарушений по данным трансторакальной эхокардиографии, компьютерной и магнитнорезонанской томографии не отмечено [8].

22 пациента в возрасте 31–80 лет перенесли операцию замены корня аорты криоконсервированным децеллюларизированным аллотрансплантатом аортального клапана в связи с врожденными или приобретенными его пороками. Ни один пациент не получал антикоагулянты после операции. Госпитальная смертность отсутствовала. Две смерти пациентов через 1 год после операции не были связаны с функцией трансплантата. Через 1 месяц после операции результаты анализа панели реактивных антител были отрицательны у 20 пациентов из 22 (91%); через 3 месяца — у 19 из 22 (86%), в том числе у одного пациента с положительными результатами предыдущего анализа; через 1 год — у 19 из 20 (95%), в том числе у двух из трех пациентов с положительными результатами предыдущего анализа. Признаков регургитации аортального клапана, эндокардита, тромбоэмболии не обнаружено ни у одного из оперированных. Некоторые авторы [30] полагают, что отсутствие необходимости в антикоагулянтах, признаков аллогенной сенсбилизации, восстановление гемодинамики до физиологических показателей делает эту тканевую реконструкцию особо пригодной для пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии.

В рандомизированном клиническом исследовании 22 пациентам криоконсервированный бесклеточный каркас клапана легочного ствола был им-

плантирован как клапан аортальный. Ни градиенты давления через аллотрансплантаты, ни эффективная площадь отверстия не отличались от таковых у пациентов, перенесших стандартную операцию Росса. Частота кальцификации была достаточно высока — 26% против 15% в контроле, но все очаги обызвествления у реципиентов бесклеточных протезов представляли собой небольшие изолированные пятна без видимой функциональной значимости. Тромбы отсутствовали. В течение 10 месяцев наблюдения у рассматриваемой группы пациентов каких-либо различий с больными контрольной группы по гемодинамическим показателям не было. В этой связи авторы указывают, что аллотрансплантация бесклеточного криоконсервированного клапана легочного ствола является безопасной [3].

Опубликованы результаты 3,5-летнего наблюдения двух пациентов 11 и 13 лет — реципиентов биоинженерного клапана легочного ствола — децеллюляризованного матрикса клапана, засеянного аутологичными ЭК. В процессе 21-дневного культивирования в динамическом биореакторе внесенные клетки образовали на люминальной поверхности каркаса монослой ЭК. Регулярное обследование в течение 3,5 лет показало увеличение диаметра входного отверстия клапана, уменьшение клапанной регургитации до обычной и нормализацию трансвальвулярного градиента без признаков дегенерации клапана у обоих пациентов. Площадь поверхности тела пациентов увеличилась с 1,1 до 1,4 м² и с 1,1 до 1,5 м². Таким образом, замена сердечных клапанов ТИСТ с аутологичными ЭК выполнима и безопасна, причем ТИСТ имеют потенциал ремоделирования и роста, соответствующего соматическому росту ребенка [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идеальные заменители сосудов должны обладать прочностью, позволяющей выдержать артериальное давление, эластичностью интактной артерии, тромборезистентностью, иммунологической толерантностью и способностью к ремоделированию. Неповрежденный децеллюляризованный матрикс сосуда, хотя и отвечает требованиям по прочности на разрыв, эластичности, силе удержания шва, иммунологической толерантности, тромборезистентности, вряд ли может рассматриваться, как «идеальный» протез прежде всего из-за отсроченного во времени ремоделирования, таящего в себе риск тромбоза, инфицирования. Таковым может быть только персонафицированный биоинженерный сосуд — матрикс, рецеллюляризованный сосудоспецифическими клетками пациента — инициаторами и участниками ремоделирования и интеграции трансплантата. Однако, несмотря на отдельные успехи тканевой ин-

женерии сосудов, существуют вопросы, решение которых снимет препятствия для широкого внедрения биоинженерных сосудов в клиническую практику. Это вопросы, сопряженные с поиском оптимального варианта децеллюляризации, оптимального «ансамбля» клеток для рецеллюляризации и, наконец, оптимальных условий культивирования рецеллюляризованного матрикса сосуда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А., Егорова М.В., Андреев С.Л., Иванов А.В., Роговская Ю.В., Усов В.Ю., Шведов А.Н., Steinhoff G. Использование бесклеточного коллагенового матрикса в качестве платформы для изготовления кровеносных сосудов в сердечно-сосудистой хирургии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18 (2): 7–12.
2. Assmann A., Akhyari P., Delfs C., Flögel U., Jacoby C., Kamiya H., Lichtenberg A. Development of a growing rat model for the *n vivo* assessment of engineered aortic conduit. *J. Surg. Res.* 2012; 176 (2): 367–75.
3. Bechtel J.F., Gellissen J., Erasmi A.W., Petersen M., Hiob A., Stierle U., Sievers H.H. Mid-term findings on echocardiography and computed tomography after RVOT-reconstruction: comparison of decellularized (SynerGraft) and conventional allografts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27: 410–15.
4. Brown M.A., Zhang L.S., Levering V.W., Wu J.H., Satterwhite L.L., Brian L., Freedman N.J., Truskey G.A. Human umbilical cord blood-derived endothelial cells reendothelialize vein grafts and prevent thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30 (11): 2150–5.
5. Cebotari S., Lichtenberg A., Tudorache I., Hilfiker A., Mertsching H., Leyh R., Breyman T., Kallenbach K., Maniuc L., Batrinac A., Repin O., Maliga O., Ciubotaru A., Haverich A. Clinical application of tissue engineered human heart valves using autologous progenitor cells. *Circulation*. 2006; 114 (1 Suppl): I132–I137.
6. Cho S.W., Kim I.K., Kang J.M., Song K.W., Kim H.S., Park C.H., Yoo K.J., Kim B.S. Evidence for *in vivo* growth potential and vascular remodeling of tissue-engineered artery. *Tissue Eng.: Part A*. 2009; 15 (4): 901–12.
7. Cho S.W., Lim J.E., Chu H.S., Hyun H.J., Choi C.J., Hwang K.C., Yoo K.J., Kim D.I., Kim B.S. Enhancement of *in vivo* endothelialization of tissue engineered vascular grafts by granulocyte colony-stimulating factor. *J Biomed Mater Res.* 2006; 76A: 252–63.
8. Dohmen P.M., Lembcke A., Hotz H., Kivelitz D., Konertz W.F. Ross operation with a tissue-engineered heart valve. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1438–42.
9. Funamoto S., Nam K., Kimura T., Murakoshi A., Hashimoto Y., Niwaya K., Kitamura S., Fujisato T.,

- Kishida A. The use of highhydrostatic pressure treatment to decellularize blood vessels. *Biomaterials*. 2010; 31: 3590–5.
10. Gui L., Muto A., Chan S.A., Breuer C.K., Niklason L.E. Development of decellularized human umbilical arteries as small-diameter vascular grafts. *Tissue Engineering: Part A*. 2009; 15 (9): 2665–76.
 11. Hashi C.K., Zhu Y.Q., Yang G.Y., Young W.L., Hsiao B.S., Wang K., Chu B., Li S. Antithrombogenic property of bone marrow mesenchymal stem cells in nanofibrous vascular grafts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (29): 11915–20.
 12. Hibino N., Yi T., Duncan D.R., Rathore A., Dean E., Naito Y., Dardik A., Kyriakides T., Madri J., Pober J.S., Shinoka T., Breuer C.K. A critical role for macrophages in neovessel formation and the development of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. *FASEB J*. 2011; 12: 4253–63.
 13. Hjortnaes J., Gottlieb D., Figueiredo J.L., Molero-Martin J., Kohler R.H., Bischoff J., Weissleder R., Mayer J.E., Aikawa E. Intravital molecular imaging of small-diameter tissue-engineered vascular grafts in mice: a feasibility study. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010; 16 (4): 597–607.
 14. Hwang S.J., Kim S.W., Choo S.J., Lee B.W., Im I.R., Yun H.J., Lee S.K., Song H., Cho W.C., Lee J.W. The decellularized vascular allograft as an experimental platform for developing a biocompatible small-diameter graft conduit in a rat surgical model. *Yonsei Med J*. 2011; 52 (2): 227–33.
 15. Kallenbach K., Sorrentino S., Mertsching H., Kostin S., Pethig K., Haverich A., Cebotari S. A novel small-animal model for accelerated investigation of tissue-engineered aortic valve conduit. *Tissue Engineering. Part C*. 2010; 16 (1): 41–50.
 16. Kaushal S., Amiel G.E., Guleserian K.J., Shapira O.M., Perry T., Sutherland F.W., Rabkin E., Moran A.M., Schoen F.J., Atala A., Soker S., Bischoff J., Mayer J.E. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo. *Nat Med*. 2001; 7: 1035–1040.
 17. Krawiec J.T., Vorp D.A. Adult stem cell-based tissue engineered blood vessels: A review. *Biomaterials*. 2012; 33 (12): 3388–3400.
 18. Lichtenberg A., Tudorache I., Cebotari S., Ringes-Lichtenberg S., Sturz J., Hoeffler K., Hurscheler C., Brandes J., Hilfiker A., Haverich A. In vitro re-endothelialization of detergent decellularized heart valves under simulated physiological dynamic conditions. *Biomaterials*. 2006a; 27: 4221–9.
 19. Lichtenberg A., Tudorache I., Cebotari S., Suprunov M., Tudorache J., Goerler H., Park J.K., Hilfiker-Kleiner D., Ringes-Lichtenberg S., Karck M., Brandes G., Hilfiker A., Haverich A. Preclinical testing of tissue-engineered heart valves re-endothelialized under simulated physiological conditions. *Circulation*. 2006b; 114 (1 Suppl): I559–I565.
 20. Liu G.F., He Z.J., Yang D.P., Han X.F., Guo T.F., Hao C.G., Ma H., Nie C.L. Decellularized aorta of fetal pigs as a potential scaffold for small diameter tissue engineered vascular graft. *Chin Med J*. 2008; 121 (15): 1398–1406.
 21. Mirensky T.L., Hibino N., Sawh-Martinez R.F., Yi T., Villalona G., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts: does cell seeding matter? *J Pediatr Surg*. 2010; 45 (6): 1299–1305.
 22. Muller F., Gailani D., Renne T. Factor XI and XII as antithrombotic targets. *Curr. Opin. Hematol*. 2011; 18 (5): 349–55.
 23. Neff L.P., Tillman B.W., Yazdani S.K., Machinagal M.A., Yoo J.J., Soker S., Bernish B.W., Geary R.L., Christ G.J. Vascular smooth muscle enhances functionality of tissue-engineered blood vessels in vivo. *J Vasc Surg*. 2011; 53 (2): 426–34.
 24. Negishi J., Funamoto S., Kimura T., Nam K., Higami T., Kishida A. Effect of treatment temperature on collagen structures of the decellularized carotid artery using highhydrostatic pressure. *J. Artif. Organs*. 2011; 14 (3): 223–31.
 25. Quint C., Arief M., Muto A., Dardik A., Niklason L.E. Allogeneic human tissue-engineered blood vessel. *J Vasc Surg*. 2012; 55 (3): 790–8.
 26. Rieder E., Kasimir M.-T., Silberhumer G., Seebacher G., Wolner E., Simon P., Weigel G. Decellularization protocols of porcine heart valves differ importantly in efficiency of cell removal and susceptibility of the matrix to recellularization with human vascular cells. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004; 127 (2): 399–405.
 27. Roh J.D., Sawh-Martinez R., Brennan M.P., Jay S.M., Devine L., Rao D.A., Yi T., Mirensky T.L., Nalbandian A., Udelsman B., Hibino N., Shinoka T., Saltzman W.M., Snyder E., Kyriakides T.R., Pober J.S., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (10): 4669–74.
 28. Kim S.S., Lim S.H., Hong Y.S., Cho S.W., Ryu J.H., Chang B.C., Choi C.Y., Kim B.S. Tissue engineering of heart valves in vivo using bone marrow-derived cells. *Artificial Organs*. 2006; 30 (7): 554–7.
 29. Swartz D.D., Andreadis S.T. Animal models for vascular tissue engineering. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2013; 24 (5): 916–25.
 30. Zehr K.J., Yagubyan M., Connolly H.M., Nelson S.M., Schaff H.V. Aortic root replacement with a novel decellularized cryopreserved aortic homograft: postoperative immunoreactivity and early results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2005; 130: 1010–15.

31. Zeng W., Yuan W., Li L., Mi J., Xu S., Wen C., Zhou Z., Xiong J., Sun J., Ying D., Yang M., Li X., Zhu C. The promotion of endothelial progenitor cells recruitment by nerve growth factors in tissueengineered blood vessels. *Biomaterials*. 2010; 31 (7): 1636–45.
32. Zhao Y.L., Zhang S., Zhou J.Y., Wang J.L., Zhen M.C., Liu Y., Chen J., Qi Z. The development of a tissue-engineered artery using decellularized scaffold and autologous ovine mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 2010; 31 (2): 296–307.
33. Zhou M., Liu Z., Li K., Qiao W., Jiang X., Ran F., Qiao T., Liu C. Beneficial effects of granulocyte-colony stimulating factor on small-diameter heparin immobilized decellularized vascular graft. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 95A (2): 600–10.

REFERENCES

1. Akhmedov Sh.D., Afanas'yev S.A., Egorova M.V., Andreev S.L., Ivanov A.V., Rogovskaya Yu.V., Usov V.Yu., Shvedov A.N., Steinhoff G. Ispol'zovanie beskletchnogo kollagenovogo matriksa v kachestve platformy dlya izgotovleniya krovenosnykh sosudov v serdechno-sosudistoy khirurgii [The use of acellular collagen matrix as a platform for the manufacture of blood vessels in cardiovascular surgery]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2012; 18 (2): 7–12.
2. Assmann A., Akhyari P., Delfs C., Flögel U., Jacoby C., Kamiya H., Lichtenberg A. Development of a growing rat model for the *n vivo* assessment of engineered aortic conduit. *J. Surg. Res*. 2012; 176 (2): 367–75.
3. Bechtel J.F., Gellissen J., Erasmi A.W., Petersen M., Hiob A., Stierle U., Sievers H.H. Mid-term findings on echocardiography and computed tomography after RVOT-reconstruction: comparison of decellularized (SynerGraft) and conventional allografts. *Eur.J. Cardiothorac. Surg*. 2005; 27: 410–15.
4. Brown M.A., Zhang L.S., Levering V.W., Wu J.H., Satterwhite L.L., Brian L., Freedman N.J., Truskey G.A. Human umbilical cord blood-derived endothelial cells reendothelialize vein grafts and prevent thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (11): 2150–5.
5. Cebotari S., Lichtenberg A., Tudorache I., Hilfiker A., Mertsching H., Leyh R., Breyman T., Kallenbach K., Maniuc L., Batrinac A., Repin O., Maliga O., Ciubotaru A., Haverich A. Clinical application of tissue engineered human heart valves using autologous progenitor cells. *Circulation*. 2006; 114 (1 Suppl): I132–I137.
6. Cho S.W., Kim I.K., Kang J.M., Song K.W., Kim H.S., Park C.H., Yoo K.J., Kim B.S. Evidence for *in vivo* growth potential and vascular remodeling of tissue-engineered artery. *Tissue Eng.: Part A*. 2009; 15 (4): 901–12.
7. Cho S.W., Lim J.E., Chu H.S., Hyun H.J., Choi C.J., Hwang K.C., Yoo K.J., Kim D.I., Kim B.S. Enhancement of *in vivo* endothelialization of tissue engineered vascular grafts by granulocyte colonystimulating factor. *J Biomed Mater Res*. 2006; 76A: 252–63.
8. Dohmen P.M., Lembcke A., Hotz H., Kivelitz D., Konertz W.F. Ross operation with a tissue-engineered heart valve. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 1438–42.
9. Funamoto S., Nam K., Kimura T., Murakoshi A., Hashimoto Y., Niwaya K., Kitamura S., Fujisato T., Kishida A. The use of highhydrostatic pressure treatment to decellularize blood vessels. *Biomaterials*. 2010; 31: 3590–5.
10. Gui L., Muto A., Chan S.A., Breuer C.K., Niklason L.E. Development of decellularized human umbilical arteries as small-diameter vascular grafts. *Tissue Engineering: Part A*. 2009; 15 (9): 2665–76.
11. Hashi C.K., Zhu Y.Q., Yang G.Y., Young W.L., Hsiao B.S., Wang K., Chu B., Li S. Antithrombogenic property of bone marrow mesenchymal stem cells in nanofibrous vascular grafts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (29): 11915–20.
12. Hibino N., Yi T., Duncan D.R., Rathore A., Dean E., Naito Y., Dardik A., Kyriakides T., Madri J., Pober J.S., Shinoka T., Breuer C.K. A critical role for macrophages in neovessel formation and the development of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. *FASEB J*. 2011; 12: 4253–63.
13. Hjortnaes J., Gottlieb D., Figueiredo J.L., Molero-Martin J., Kohler R.H., Bischoff J., Weissleder R., Mayer J.E., Aikawa E. Intravital molecular imaging of small-diameter tissue-engineered vascular grafts in mice: a feasibility study. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010; 16 (4): 597–607.
14. Hwang S.J., Kim S.W., Choo S.J., Lee B.W., Im I.R., Yun H.J., Lee S.K., Song H., Cho W.C., Lee J.W. The decellularized vascular allograft as an experimental platform for developing a biocompatible small-diameter graft conduit in a rat surgical model. *Yonsei Med J*. 2011; 52 (2): 227–33.
15. Kallenbach K., Sorrentino S., Mertsching H., Kostin S., Pethig K., Haverich A., Cebotari S. A novel small-animal model for accelerated investigation of tissue-engineered aortic valve conduit. *Tissue Engineering. Part C*. 2010; 16 (1): 41–50.
16. Kaushal S., Amiel G.E., Guleserian K.J., Shapira O.M., Perry T., Sutherland F.W., Rabkin E., Moran A.M., Schoen F.J., Atala A., Soker S., Bischoff J., Mayer J.E.Jr. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded *ex vivo*. *Nat Med*. 2001; 7: 1035–1040.
17. Krawiec J.T., Vorp D.A. Adult stem cell-based tissue engineered blood vessels: A review. *Biomaterials*. 2012; 33 (12): 3388–3400.
18. Lichtenberg A., Tudorache I., Cebotari S., Ringes-Lichtenberg S., Sturz J., Hoeffler K., Hurscheler C., Brandes J., Hilfiker A., Haverich A. *In vitro* re-endothe-

- lialization of detergent decellularized heart valves under simulated physiological dynamic conditions. *Biomaterials*. 2006a; 27: 4221–9.
19. Lichtenberg A., Tudorache I., Cebotari S., Suprunov M., Tudorache J., Goerler H., Park J.K., Hilfiker-Kleiner D., Ringes-Lichtenberg S., Karck M., Brandes G., Hilfiker A., Haverich A. Preclinical testing of tissue-engineered heart valves re-endothelialized under simulated physiological conditions. *Circulation*. 2006b; 114 (1 Suppl): I559–I565.
 20. Liu G.F., He Z.J., Yang D.P., Han X.F., Guo T.F., Hao C.G., Ma H., Nie C.L. Decellularized aorta of fetal pigs as a potential scaffold for small diameter tissue engineered vascular graft. *Chin Med J*. 2008; 121 (15): 1398–1406.
 21. Mirensky T.L., Hibino N., Sawh-Martinez R.F., Yi T., Villalona G., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts: does cell seeding matter? *J Pediatr Surg*. 2010; 45 (6): 1299–1305.
 22. Muller F., Gailani D., Renne T. Factor XI and XII as antithrombotic targets. *Curr. Opin. Hematol*. 2011; 18 (5): 349–55.
 23. Neff L.P., Tillman B.W., Yazdani S.K., Machinagal M.A., Yoo J.J., Soker S., Bernish B.W., Geary R.L., Christ G.J. Vascular smooth muscle enhances functionality of tissue-engineered blood vessels in vivo. *J Vasc Surg*. 2011; 53 (2): 426–34.
 24. Negishi J., Funamoto S., Kimura T., Nam K., Higami T., Kishida A. Effect of treatment temperature on collagen structures of the decellularized carotid artery using high hydrostatic pressure. *J. Artif. Organs*. 2011; 14 (3): 223–31.
 25. Quint C., Arief M., Muto A., Dardik A., Niklason L.E. Allogeneic human tissue-engineered blood vessel. *J Vasc Surg*. 2012; 55 (3): 790–8.
 26. Rieder E., Kasimir M.-T., Silberhumer G., Seebacher G., Wolner E., Simon P., Weigel G. Decellularization protocols of porcine heart valves differ importantly in efficiency of cell removal and susceptibility of the matrix to recellularization with human vascular cells. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004; 127 (2): 399–405.
 27. Roh J.D., Sawh-Martinez R., Brennan M.P., Jay S.M., Devine L., Rao D.A., Yi T., Mirensky T.L., Nalbandian A., Udelsman B., Hibino N., Shinoka T., Saltzman W.M., Snyder E., Kyriakides T.R., Pober J.S., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (10): 4669–74.
 28. Kim S.S., Lim S.H., Hong Y.S., Cho S.W., Ryu J.H., Chang B.C., Choi C.Y., Kim B.S. Tissue engineering of heart valves in vivo using bone marrow-derived cells. *Artificial Organs*. 2006; 30 (7): 554–7.
 29. Swartz D.D., Andreadis S.T. Animal models for vascular tissue engineering. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2013; 24 (5): 916–25.
 30. Zehr K.J., Yagubyan M., Connolly H.M., Nelson S.M., Schaff H.V. Aortic root replacement with a novel decellularized cryopreserved aortic homograft: postoperative immunoreactivity and early results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2005; 130: 1010–15.
 31. Zeng W., Yuan W., Li L., Mi J., Xu S., Wen C., Zhou Z., Xiong J., Sun J., Ying D., Yang M., Li X., Zhu C. The promotion of endothelial progenitor cells recruitment by nerve growth factors in tissue engineered blood vessels. *Biomaterials*. 2010; 31 (7): 1636–45.
 32. Zhao Y.L., Zhang S., Zhou J.Y., Wang J.L., Zhen M.C., Liu Y., Chen J., Qi Z. The development of a tissue-engineered artery using decellularized scaffold and autologous ovine mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 2010; 31 (2): 296–307.
 33. Zhou M., Liu Z., Li K., Qiao W., Jiang X., Ran F., Qiao T., Liu C. Beneficial effects of granulocyte-colony stimulating factor on small-diameter heparin immobilized decellularized vascular graft. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 95A (2): 600–10.

◆ Информация об авторах

Александров Виктор Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий НИЛ экспериментальной медицины НИЦ ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vnaleks9@yandex.ru.

Хубулава Геннадий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий. 1-я кафедра хирургии усовершенствования врачей. ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: khubulava@clubcvcs.ru.

Леванович Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор, ректор. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: spb@gpma.ru.

Aleksandrov Viktor Nikolayevich – MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head of the Research center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vnaleks9@yandex.ru.

Khbulava Genady Grigorievich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the 1st Department of Surgery Postgraduate Medical. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: khubulava@clubcvcs.ru.

Levanovich Vladimir Victorovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, rector. St Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: spb@gpma.ru.

СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ ВНУТРИМОЗГОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

© А. Л. Спирин¹, А. П. Трашков¹, Н. В. Цыган², А. Г. Васильев¹, М. Р. Артеменко¹, В. А. Печатникова¹

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

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

Резюме. Геморрагический инсульт (ГИ) составляет 20% всех острых нарушений мозгового кровообращения. Заболеваемость ГИ в различных регионах составляет 10–35 на 100 тысяч населения. Несмотря на достижения нейрохирургии и неврологии, внутримозговые кровоизлияния характеризуются высокими показателями летальности и инвалидизации. Уровень летальности зависит от объема гематомы. Летальный исход вероятен при объеме более 10 см³. Выживаемость пациентов даже с большими гематомами увеличивается, если конвенциональное хирургическое вмешательство проводится максимально рано, до развития выраженных дислокационных проявлений. Гематомы более 80 см³ приводят к летальному исходу независимо от метода лечения из-за сочетания большого объема гематомы с быстрым развитием синдрома внутричерепной гипертензии и дислокации. Лобарные гематомы протекают более доброкачественно, а смешанные гематомы можно достоверно отнести к прогностически неблагоприятному варианту – летальность в этой группе существенно выше по сравнению с другими видами гематом. Летальность и тяжесть состояния больных в группе медиальных гематом связана с большой частотой внутривентрикулярных кровоизлияний. Значительный разброс результатов лечения гипертензивных гематом свидетельствует об отсутствии единого стандартного подхода к оперативному лечению. Хирургическое лечение может продемонстрировать свои убедительные преимущества только при строгом подходе к отбору пациентов на операцию, что требует создания интегральной шкалы оценки состояния пациента. С учетом высокой потребности в хирургическом лечении по поводу внутримозговых гематом в Российской Федерации (около 11 000 операций в год), необходимы и организационные меры по созданию дополнительных нейрохирургических отделений для оказания экстренной хирургической помощи больным с ГИ.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; внутримозговое кровоизлияние; гипертензивная гематома; геморрагическая трансформация ишемического инсульта.

SUPRATENTORIAL CEREBRAL HEMORRHAGE: PATHOPHYSIOLOGIC CRITERIA AND TACTICS OF TREATMENT

© A. L. Spirin¹, A. P. Trashkov¹, N. V. Tsygan², A. G. Vasiliev¹, M. R. Artemenko¹, V. A. Pechatnikova¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Russian Medicomilitary Academy, Russia

Abstract. Hemorrhagic stroke (HS) constitutes 20% of acute disorders of cerebral circulation. The incidence of HS in different regions varies between 10 and 35 per 100 thousand population. In spite of modern breakthroughs in neurosurgery and neurology cerebral hemorrhages are characteristic of high lethality and invalidization. Lethality level depends on the size of the hematoma. The lethal outcome is more probable in case of hematoma size over 100 cubic centimeters. The survival rate in patients with larger hematomas may increase provided the conventional surgical treatment is as early as possible before the development of pronounced dislocational manifestations. Hematomas over 80 cubic centimeters cause death irrespective of the treatment method due to a combination of large size of hematoma and fast development of intracranial hypertension and dislocation syndrome. Lobar hematomas develop in a more benign manner while mixed ones may be classified prognostically unfavorable: the lethality in this group is considerably higher than in other hematomas. The lethality and gravity of clinical manifestations in case of medial hematomas is associated with high frequency of intraventricular hemorrhages. Considerable variability of hypertension hematomas' treatment results testifies to an absence of a common approach to surgical treatment. Surgical treatment may demonstrate its convincing advantages only in case of strict approach to selection of patients for surgery which requires an integral scale for the assessment of the patients' state. Taking into consideration the high demand for surgical treatment of cerebral hematomas in Russian Federation (about 11 000 operations per year) organization measures are necessary to create additional neurosurgical departments for emergency surgical aid for HS patients.

Key words: hemorrhagic stroke; cerebral hemorrhage; hypertensive hematoma; ischemic stroke hemorrhagic transformation.

Актуальность проблемы острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) определяется частотой их развития, занимая третье место в структуре общей смертности, и тяжестью клинических исходов — первое место среди причин инвалидизации [23, 25, 35, 40]. Соотношение возникновения инсультов ишемического и геморрагического типов оценивается как 5,3 : 1–5,5 : 1, т. е. 80–85 % и 15–20 % соответственно [6, 12]. Частота геморрагических инсультов составляет 10–35 на 100 тысяч населения [8].

Геморрагический инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения с развитием стойких симптомов поражения центральной нервной системы, вызванных кровоизлиянием в мозговое вещество или под оболочки мозга нетравматической природы. Наиболее часто встречаются субарахноидально-паренхиматозные, паренхиматозно-субарахноидальные, паренхиматозно-вентрикулярные кровоизлияния, в редких случаях обнаруживаются изолированные вентрикулярные кровоизлияния.

Наиболее часто под геморрагическим инсультом понимают гипертензивные гематомы, которые составляют 70–90 % случаев всех геморрагических инсультов [11].

Первичное внутримозговое кровоизлияние (гипертензивная гематома) возникает вследствие хронической артериальной гипертензии, сопровождается развитием липогиалиноза и фибриноидного некроза в стенках мелких перфорирующих артерий головного мозга, затрагивая коркомедулярные и лентикостриарные ветви. Вследствие этого формируются микроаневризмы Шарко–Бушара, которые могут нарушить целостность сосуда при повышении артериального давления.

Большинство классификаций внутримозговых гематом строится на основании данных методов нейровизуализации, чаще всего мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга — наиболее информативного метода диагностики внутримозговых гематом в остром периоде. Гематомы подразделяют на путаменальные (латеральнее внутренней капсулы) — около 55 % случаев; таламические (медialнее внутренней капсулы, в таламусе) — 10 % случаев; субкортикальные (лобарные) — 15 %, мозжечковые — 10 %, стволовые — 10 % случаев [18]. К смешанным относят кровоизлияния, захватывающие сразу несколько подкорковых областей.

Размер (объем) гематомы является одним из критических критериев при определении тактики лечения и возможного исхода. Один из вариантов предлагает деление гематом по объему на незначительные

(до 9 см³), минимальные (10–19 см³), малые (20–39 см³), средние (40–59 см³), большие (60–79 см³), гигантские (более 80 см³) [17].

Летальность при геморрагическом инсульте, по данным разных авторов, варьирует от 38 до 73 %, 30-дневная летальность составляет 44–52 % и при этом половина пациентов умирает в течение первых трех суток [7, 18].

Консервативное лечение пациентов с геморрагическим инсультом направлено в большей степени на профилактику его осложнений. Это можно объяснить тем, что все применяемые терапевтические мероприятия не влияют на гематому, а воздействуют на вызванные ей вторичные патологические процессы, которые могут развиваться стремительно и приобретать необратимый характер [2, 21].

Все вышеперечисленное служит основанием для активной разработки хирургических методов удаления гематом и коррекции сопутствующих нарушений ликвородинамики, однако, несмотря на внешнюю логичность такого подхода, до настоящего времени выбор методов хирургического лечения геморрагического инсульта и достигаемый эффект во многом остаются дискуссионными, что связано с большой частотой неблагоприятных исходов хирургических вмешательств. В настоящее время послеоперационная летальность даже в клиниках, лидирующих по числу операций при кровоизлияниях в мозг при гипертензивных гематомах, достигает 41–48 % и часто сравнима с результатами консервативного лечения [9]. Кроме этого, по данным ряда авторов, хирургическое лечение геморрагического инсульта может не иметь преимуществ по сравнению с консервативным лечением [7, 22, 32, 33, 37].

В настоящее время не существует единых стандартов лечения таких пациентов, они носят характер рекомендаций и определяются традициями клиник или личным опытом нейрохирургов [9].

Попытки решения проблемы эффективного лечения геморрагического инсульта наталкиваются на сложность и многообразие задач диагностики, лечения и реабилитации, большим объемом материальных затрат и высокой социальной значимостью заболевания.

Экстраполируя данные по исследованиям морфологии травматических гематом на внутримозговые кровоизлияния, можно представить, что первично гематома представляет собой жидкую кровь и один или несколько крупных сгустков. Обычно гематома на 80 % состоит из кровяных сгустков, а жидкий компонент составляет всего около 20 %, часто даже меньше [41]. По данным мультиспиральной компьютерной томографии, до 26 % гематом продолжают нарастать в размерах в течение ближайшего

часа от дебюта инсульта, а 12% гематом — в течение 20 часов после дебюта инсульта [17]. Это может быть связано как с сохраняющейся артериальной гипертензией, так и с локальным коагуляционным дефицитом. В дальнейшем в течение нескольких дней или недель происходит разрушение сгустков и гемолиз с формированием заполненной жидкостью полости.

В основе патогенеза геморрагического инсульта лежат механизмы первичного разрушения мозговых структур излившейся кровью, локального воздействия гематомы на окружающие мозговые структуры, токсического действия продуктов распада крови и мозгового детрита, спазма поврежденных сосудов, острой внутричерепной гипертензии и дислокационный синдром. Эти компоненты взаимосвязаны и часто формируют так называемые «порочные круги».

Процесс первичного разрушения мозговых структур излившейся кровью настолько очевиден, что обычно не обсуждается, тем более что возможность какого-либо воздействия на него отсутствует. Можно предположить, что величина очага деструкции зависит от объема и скорости излияния крови, причем развивается этот процесс в первые минуты катастрофы. Большой объем гематомы обычно сочетается с большими размерами очага разрушения мозговой ткани, а потому при хирургическом удалении гематомы удаляется и мозговой детрит.

Сдавление мозговой ткани гематомой приводит к локальному расстройству ликворо- и микроциркуляции с запуском патологических процессов, исходом которых является ограниченная ишемия мозга в прилежащих к гематоме областях, что может способствовать нарастанию неврологического дефицита. В этом случае малотравматичное удаление гематомы может позволить добиться регресса неврологической симптоматики. Этот механизм представляет интерес с точки зрения логического обоснования необходимости удаления даже небольших гематом, особенно прилежащих к внутренней капсуле, если у больного имеется грубый неврологический дефицит.

Токсическое действие продуктов распада крови и мозгового детрита заключается в воздействии на окружающие ткани продуктов распада эритроцитов и фибрина в результате гемолиза и фибринолиза, а также аутолиза мозгового детрита с высвобождением биологически активных веществ — протеолитических ферментов, серотонина, эндотелина, гистамина, норэпинефрина и др. [16]. P. G. Matz и P. Weinstein (1997) считают, что продукты распада крови активируют экспрессию стресс-генов гемоксигеназы-1, белка теплового шока-70

и являются одним из механизмов, запускающих развитие ишемии [34]. Своевременное удаление внутримозговых гематом позволяет устранить токсическое влияние биологически активных веществ, что останавливает прогрессирующее нарастание зоны отека и ишемии [34]. Таким образом, главным способом предотвращения токсического действия продуктов распада крови является максимально полное удаление гематомы, а главным препятствием на этом пути — травматичность хирургических вмешательств.

У 20–30% пациентов в клинической картине наблюдаются симптомы ишемии мозга, обусловленные спазмом артерий головного мозга, в ряде случаев спазм сосудов может являться основной причиной смерти [12]. Вазоспазм представляет собой феномен сужения просвета артерий (диффузного или сегментарного) вследствие стойкого сокращения гладкомышечных элементов в стенке сосуда в первые часы и сутки после развития субарахноидального кровоизлияния при разрыве артериальной аневризмы. Причиной этого считается воздействие экстравазальных сгустков крови и продуктов ее распада на рецепторы сосудистой стенки. Длительно существующий спазм приводит к необратимому повреждению гладкомышечных клеток, в сосудистой стенке происходит пролиферация и миграция миофибробластов, под действием которых изменяется количество и качество коллагена. В конечном итоге меняются эластические свойства артериальной стенки, повреждается эндотелий, происходит пристеночное тромбообразование, а примерно в 20% случаев — тромбоз магистральных артерий с нарастанием ишемических расстройств. Степень выраженности ишемических нарушений определяется размером и локализацией спазмированного сосуда, наличием коллатерального кровообращения, реологическими свойствами крови, состоянием системной гемодинамики и ряда других факторов. Клинические проявления отсроченной ишемии мозга при субарахноидальном кровоизлиянии развиваются постепенно, обычно между четвертым и двенадцатым днями после дебюта инсульта [24].

Развитие острой внутричерепной гипертензии у больных с геморрагическим инсультом чаще всего обусловлено наличием гематомы относительно большого объема. Внутримозговая гематома представляет собой дополнительный объем, что повышает внутричерепное давление и, согласно концепции Монро-Келли, приводит к компенсаторному перераспределению соотношения объемов паренхимы мозга, ликвора и крови в полости черепа. В первую очередь страдают ликворопроводящие пути и ве-

нозный отток. Возникающие нарушения приводят к развитию глобальной ишемии мозга, отеку и дислокации вещества головного мозга.

В случае разрыва артериальных аневризм, располагающихся чаще всего в области бифуркаций магистральных артерий на основании мозга, происходит излияние крови в базальные цистерны, реже (до 20–40% случаев) — с прорывом крови в паренхиму мозга и желудочковую систему [26].

Вентрикулярное кровоизлияние и гипертензионно-гидроцефальный синдром являются наиболее тяжелыми вариантами развития событий при геморрагическом инсульте и встречаются в 30% случаев. В случае блокады ликворных путей сгустком крови на том или ином уровне происходит расширение желудочков, сочетающееся с острой внутричерепной гипертензией, что приводит к обширной ишемии мозга. Еще более грозным, часто фатальным, осложнением является тампонада желудочков прорвавшейся кровью, усугубляющая состояние пациента присоединением стволовых расстройств. Конвенциональным хирургическим вмешательством в подобной ситуации является наложение наружного вентрикулярного дренажа с установкой датчика внутричерепного давления. Последний позволяет эффективно контролировать внутричерепное давление и не допустить его критического повышения путем своевременной эвакуации ликвора и лизированной части гематомы. Подобное вмешательство также выполняется как паллиатив в случаях, когда операция удаления гематомы невозможна из-за крайне высокого риска, обусловленного тяжестью общего состояния пациента [15, 26].

В качестве перспективного метода лечения рассматривается способ пункционной аспирации жидкой части внутрижелудочковых гематом с последующим введением в полость желудочков фибринолитических препаратов. Это позволяет значительно уменьшить объем гематомы и предотвратить угрозу окклюзионных расстройств [8]. Не менее перспективным выглядит и применение в подобных случаях видеоэндоскопической техники.

Дислокационный синдром является самым грозным осложнением объемного процесса головного мозга. Согласно той же концепции Монро-Келли, когда возможности ликворных пространств и кровеносного русла исчерпаются, будет происходить смещение стволовых структур и их сдавление в дуральной воронке, вырезке намета мозжечка. Повреждение стволовых структур чаще всего носит необратимый характер и, наряду с отеком мозга, обнаруживается практически у всех умерших в остром периоде. Дислокационный синдром является терминальным этапом течения внутримозговых гематом,

и главный способ борьбы с ним — своевременное устранение нарушений ликвородинамики и компрессии мозга.

Таким образом, хирургическое вмешательство по тотальному удалению внутримозговой гематомы в кратчайшие сроки от ее возникновения представляется наиболее эффективным методом лечения геморрагического инсульта, если не вступает в противоречие с принципом «не навреди» [11].

Основные направления лечения острых внутримозговых кровоизлияний сформулированы в рекомендациях ведущих международных ангионеврологических сообществ — European Stroke Initiative (EUSI), American Heart Association (AHA), American Stroke Association (ASA) [29, 38].

Все методы хирургических вмешательств можно условно разделить на две большие группы — «открытые» и пункционные (малоинвазивные).

Традиционное «открытое» вмешательство включает трепанацию черепа, энцефалотомию, удаление сгустков и жидкой крови. Применяется чаще всего при удалении лобарных и латеральных гематом [10, 22]. По данным Симанова Ю. В. (2004), открытое вмешательство позволяет полностью удалить внутримозговую гематому, уменьшить компрессию мозга и, в конечном итоге, снизить послеоперационную летальность у пациентов с латеральными гематомами до 12,5%. Однако данный вид операций характеризуется дополнительной травматичностью для мозговых структур, что может приводить к нарастанию отека мозга и дислокации, утяжелению неврологического дефицита, нередко сопровождается рецидивом кровоизлияния [3].

Несмотря на большой разброс мнений, основными показаниями к хирургическому лечению супратенториальных внутримозговых гематом считаются латеральные гематомы объемом более 30 мл, субкортикальные гематомы объемом более 20 мл и кровоизлияние в таламус, сопровождающееся гемотампонадой желудочков, осложнившееся окклюзионной гидроцефалией. Оперативное вмешательство противопоказано при угнетении сознания до состояния комы (менее 8 баллов по шкале Глазго) и при тяжелых соматических заболеваниях в стадии декомпенсации [9, 11].

Тем не менее дискуссия о необходимости хирургического вмешательства, показаниях и сроках его выполнения, применения тех или иных вариантов операций продолжается. Например, клиническое исследование STICH II (2013) не выявило преимуществ хирургического метода перед консервативным в лечении супратенториальных кровоизлияний [31, 36].

Очевидно, что дифференцированный подход к отбору пациентов с учетом размера (объема) гема-

томы, ее вида (локализации), исходного уровня тяжести состояния и др. может улучшать результаты хирургического лечения.

В первую очередь, уровень летальности линейно зависит от объема гематомы. Летальный исход вероятен при объеме гематомы более 10 см³. При проведении конвенционального хирургического вмешательства выживаемость пациентов с большими гематомами увеличивается, особенно если оно проводится максимально рано, до развития выраженных дислокационных проявлений. Гематомы более 80 см³ приводят к летальному исходу независимо от метода лечения и потому рассматриваются как не имеющие перспектив лечения [17]. Главная причина этого, по-видимому, кроется в сочетании большого объема гематомы с быстрым развитием синдрома внутричерепной гипертензии и дислокации.

Следует отметить, что лобарные гематомы протекают более «доброкачественно» и в функциональном плане результаты их лечения выше. Напротив, смешанные гематомы можно достоверно отнести к прогностически неблагоприятному варианту — летальность в этой группе существенно выше по сравнению с другими видами гематом. А летальность и тяжесть состояния больных в группе медиальных гематом может быть связана с большой частотой (до 30%) внутрижелудочковых кровоизлияний.

Малоинвазивный пункционный метод применяется с 1950-х годов. При данном типе операций возникают проблемы максимально полного удаления гематомы и точного попадания в нее. Данный метод (рамный и безрамный стереотаксис, ультразвуковое наведение) в сочетании с локальным фибринолизом является малотравматичным и позволяет снизить летальность по сравнению с открытым методом и консервативным лечением в 2–2,5 раза, улучшить функциональные исходы операций и качество жизни на 20–30%. Применение эндоскопии также улучшает результаты лечения [14, 27, 39]. Однако применение этих методик требует тщательного отбора пациентов, наличия соответствующего оборудования и специалистов, а также ограничено стоимостью фибринолитических препаратов и риском рецидива кровоизлияния [5, 19]. Дополнение пункционной аспирации введением в гематому фибринолитического препарата продиктовано невозможностью полноценного удаления сгустков крови. В клиническом исследовании CLEAR-IVH (2012) показана безопасность использования низких доз рекомбинантного тканевого активатора плазминогена при внутрижелудочковых кровоизлияниях [26, 30, 34]. Фибринолитик способствует быстрому деструктурированию свертков крови и дает возможность более полного

и быстрого удаления гематомы через установленные дренажи. Уменьшение объема гематомы, удаление продуктов распада крови активизирует репаративные реакции и вызывает сокращение зоны повреждения перифокальной области [13, 20, 31]. Применение таких методик в хирургии глубоких гематом привело к пересмотру консервативного отношения к их лечению в пользу хирургического (стереотаксического) метода, т. к. летальность при таких операциях уменьшилась до 22%.

Таким образом, значительный разброс результатов лечения гипертензивных гематом свидетельствует об отсутствии единого стандартного подхода к оперативному лечению. Хирургическое лечение может продемонстрировать свои убедительные преимущества только при строгом подходе к отбору пациентов на операцию, что требует создания интегральной шкалы оценки состояния пациента.

Кроме этого, с учетом высокой потребности в хирургическом лечении по поводу внутримозговых гематом в Российской Федерации (около 4500 операций в год [4]), необходимы и организационные меры по созданию дополнительных нейрохирургических отделений для оказания экстренной хирургической помощи больным с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агзамов М.К., Берснев В.П., Иванова Н.Е., Арзикулов Т.Н. Хирургические методы удаления гипертензивных внутримозговых кровоизлияний. Бюллетень СО РАМН. 2009; 2 (136), 38–45.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Гейн Ж. ван и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных/Пер. с англ./Под ред. А.А. Скоромца и В.А. Сорокомова. СПб.: Политехника. 1998.
3. Гайдар Б.В. Практическая нейрохирургия. СПб.: Гиппократ. 2002.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. Неврологический вестник. 2007; XXXIX (1): 123–33.
5. Елфимов А.В., Спирин Н.Н., Макеев В.В., Иванов А.О. Анализ различных методов лечения гипертензивных внутримозговых гематом Неврологический вестник. 2008; XL (3): 95–8.
6. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: 2005.
7. Кариев М. Хирургическое лечение геморрагических инсультов. IV Съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. Москва. 2006; 264.
8. Кардаш А.М., Черный О.А., Грантковский А.С. Локальный фибринолиз в лечении нетравматических вентрикулярных кровоизлияний. Международный неврологический журнал. 2013; 4: 58.

9. Карнаух А.И. Рекомендательный протокол по ведению больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами. Метод. рекомендации. Благовещенск. 2010.
10. Копать А.А. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом методом ультразвуковой аспирации: Автореф. дисс... канд. мед. наук. Минск. 2004.
11. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Парфенов А.Л. Рекомендательный протокол по ведению больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами. Журнал вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2007; 2: 3–9.
12. Крылов В.В. Новые технологии в хирургии нетравматических внутримозговых кровоизлияний. Вестник РАМН. 2012; 9: 19–26.
13. Крылов В.В., Буров С.А., Талыпов А.Э., Гунба Д.Д. Возможности применения стрептокиназы для хирургического лечения травматических внутримозговых гематом. Нейрохирургия. 2004; 4: 15–21.
14. Летягин Г.В. Эндоскопия в лечении нетравматических внутримозговых гематом: Автореф. дисс... канд. мед. наук. Новосибирск. 2005.
15. Невский В.А., Марченко А.Е. Опыт лечения гипертензивных внутримозговых кровоизлияний. Медицина неотложных состояний. 2007; 5 (12): 113–4.
16. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 томах. М.: Медицина. 2002.
17. Нуднов Н.В., Кузьменко В.А., Дорош К.В. Компьютерно-томографические критерии в определении тактики лечения и прогноза геморрагического инсульта. Медицинская визуализация. 2011; 5: 55–63.
18. Пирадов М.А. Геморрагический инсульт: Новые подходы к диагностике и лечению. Москва. 2005.
19. Полякова Л.Н. Метод пункционно-аспирационного удаления гипертензивных внутримозговых гематом в сочетании с локальным фибринолизом. Автореф. дисс... к.м.н. Москва. 2005.
20. Сарибекян А.С., Полякова Л.Н. Результаты хирургического лечения больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами пункционно-аспирационным способом в сочетании с локальным фибринолизом проурокиназой. Вopr. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2003; 3: 8–11.
21. Свистов Д.В., Щеголев А.В., Тихомирова О.В., Фадеев Б.П. Геморрагический инсульт. Практическая нейрохирургия: руководство для врачей [Под ред. Б.В. Гайдара] СПб.: Гиппократ. 2002.
22. Симанов Ю.В., Тройников В.Г. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых кровоизлияний. Нейрохирургия. 2004; 4: 46–50.
23. Скворцова В.И., Крылов В.В. Геморрагический инсульт. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005.
24. Скороходов А.П., Белинская В.В., Колесникова Е.А., Сазонов И.Э., Дудина А.А., Седова Н.А., Сердюкова С.А., Корон А.Е. Опыт нейропротекции в терапии ишемического и геморрагического инсультов. В кн.: Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей. Наука. 2007: 17–30.
25. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С., Марченко С.П., Наумов А.Б., Трашков А.П., Васильев А.Г., Хубулава Г.Г., Леванович В.В. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 2: 119–27.
26. Ширшов А.В. Супратенториальные гипертензивные внутримозговые кровоизлияния, осложненные острой обструктивной гидроцефалией и прорывом крови в желудочковую систему. Автореферат дисс... доктора мед. наук. Москва. 2006.
27. Щербук Ю.А. Интраоперационный эндоскопический видеомониторинг в нейрохирургии: дисс... доктора мед. наук. СПб. 2000.
28. Berger C., Fiorelli M., Steiner T. et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? Stroke. 2001; 32: 1330–5.
29. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: Update 2007; A Guideline from the American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group//Stroke. 2007; 38: 2001–28.
30. Dey M., Stadnik A., Awad I.A. Spontaneous intracerebral and intraventricular hemorrhage: advances in minimally invasive surgery and thrombolytic evacuation, and lessons learned in recent trials. Neurosurgery. 2014; 74: 142–50.
31. Flower O., Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage. Current Opinion in Critical Care. 2011; 17: 106–14.
32. Gregson B.A., Mendelow A.D. International variations in surgical practice for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke. 2003; 34: 2593–8.
33. Hankey G., Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. Stroke. 1997; 28: 2126–32.
34. Matz P.G., Weinstein P. Hemoxygenase- I and heat shock protein 70 induction glia and muros throughout rat brain after experimental intracerebral hemorrhage. J. Neurosurg. 1997; 40: 46–51.
35. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous

supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365 (9457): 387–97.

36. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N., Murray G.D., Gholkar A., Mitchell P.M. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *The Lancet*. August 2013; 382, 9890: 397–408, 3.
37. Prasad K., Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *The Cochrane Library*. 3: 2000.
38. Recommendations for the Management of intracranial Haemorrhage. Part 1. Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 22: 294–316.
39. Teernstra O.P. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). O.P. Teernstra, S.M. Evers, J. Lodder et al. *Stroke*. 2003; 34 (4): 968–74.
40. Vereshagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. Stroke: principles of the diagnostic, treatment and preventive maintenance. Moscow. 2002.
41. Warlow C.P. Cerebrovascular disease. Oxford Textbook of Medicine. Oxford: University Press. 1996: 3946–64.
1. Agzamov M.K., Bersnev V.P., Ivanova N.E., Arzikulov T.N. Khirurgicheskie metody udaleniya gipertenzivnykh vnutrimozgovykh krovoizlianiy [Surgical methods of removal of hypertensive intracerebral hemorrhage]. *Byulleten' SO RAMN*. 2009; 2 (136), 38–45.
2. Vorlou Ch.P, Dennis M.S, Geyn Zh. van i dr. Insul't: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vedeniya bol'nykh [Stroke: a Practical guide for the management of patients]/Per. s angl./Pod red. A.A. Skoromtsa i V.A. Sorokoumova. SPb.: Politehnika. 1998.
3. Gaydar B.V. Prakticheskaya neyrokhirurgiya [Practical neurosurgery]. SPb.: Gippokrat. 2002.
4. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Krylov V.V. Snizhenie smertnosti i invalidnosti ot sosudistykh zabolovaniy mozga v Rossiyskoy Federatsii [Reducing death and disability from vascular diseases of the brain in the Russian Federation]. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2007; XXXIX (1): 123–33.
5. Elfimov A.V., Spirin N.N., Makeev V.V., Ivanov A.O. Analiz razlichnykh metodov lecheniya gipertenzivnykh vnutrimozgovykh gematom [Analysis of various methods of treatment of hypertensive vnutrimozgovykh hematomas]. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2008; XL (3): 95–8.
6. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Sosudistye zabolovaniya golovnogogo mozga [Vascular diseases of the brain]. M.: 2005.
7. Kariev M. Khirurgicheskoe lechenie gemoragicheskikh insul'tov [Surgical treatment for hemorrhagic stroke]. IV S'ezd neyrokhirurgov Rossii: Materialy s'ezda. Moskva. 2006; 264.
8. Kardash A.M., Chernyy O.A., Grantkovskiy A.S. Lokal'nyy fibrinoliz v lechenii netravmaticheskikh ventrikulyarnykh krovoizlianiy [Local fibrinolysis in the treatment of non-traumatic ventricular hemorrhage]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2013; 4: 58.
9. Karnaukh A.I. Rekomendatel'nyy protokol po vedeniyu bol'nykh s gipertenzivnymi vnutrimozgovymi gematomami [Recommendation Protocol for management of patients with hypertensive intracerebral hematomas]. Metod. rekomendatsii. Blagoveshchensk. 2010.
10. Kopat' A.A. Khirurgicheskoe lechenie gipertenzivnykh vnutrimozgovykh gematom metodom ul'trazvukovoy aspiratsii [Surgical treatment of hypertensive intracerebral haematomas ultrasonic aspiration]: Avtoref. diss... kand. med. nauk. Minsk. 2004.
11. Krylov V.V., Dash'yan V.G., Parfenov A.L. Rekomendatel'nyy protokol po vedeniyu bol'nykh s gipertenzivnymi vnutrimozgovymi gematomami [Recommendation Protocol for management of patients with hypertensive intracerebral hematomas]. *Zhurnal voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2007; 2: 3–9.
12. Krylov V.V. Novye tekhnologii v khirurgii netravmaticheskikh vnutricherepnykh krovoizlianiy [New technologies in surgery nontraumatic intracranial hemorrhage]. *Vestnik RAMN*. 2012; 9: 19–26.
13. Krylov V.V., Burov S.A., Talypov A.E., Gunba D.D. Vozmozhnosti primeneniya streptokinazy dlya khirurgicheskogo lecheniya travmaticheskikh vnutricherepnykh gematom [Possible use of streptokinase for the surgical treatment of traumatic intracranial hematomas]. *Neyrokhirurgiya*. 2004; 4: 15–21.
14. Letyagin G.V. Endoskopiya v lechenii netravmaticheskikh vnutrimozgovykh gematom [Endoscopy in the treatment of nontraumatic intracerebral haematomas]: Avtoref. diss... kand. med. nauk. Novosibirsk. 2005.
15. Nevskiy V.A., Marchenko A.E. Opyt lecheniya gipertenzivnykh vnutrimozgovykh krovoizlianiy [Experience in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage]. *Meditcina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2007; 5 (12): 113–4.

REFERENCES

16. Nikiforov A.S., Konovalov A.N., Gusev E.I. Klinicheskaya nevrologiya [Clinical neurology]. V 3 tomakh. M.: Meditsina. 2002.
17. Nudnov N.V., Kuz'menko V.A., Dorosh K.V. Komp'yuterno-tomograficheskie kriterii v opredelenii taktiki lecheniya i prognoza gemorragicheskogo insulta [CT criteria in determining the course of treatment and prognosis of hemorrhagic stroke]. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2011; 5: 55–63.
18. Piradov M.A. Gemorragicheskiy insult: Novye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Hemorrhagic stroke: New approaches to diagnosis and treatment]. Moskva. 2005.
19. Polyakova L.N. Metod punktsionno-aspiratsionnogo udaleniya gipertenzivnykh vnutrimozgovykh gematom v sochetanii s lokal'nym fibrinolizom [Method puncture and aspiration-suction removal of hypertensive intracerebral haematomas in combination with localsymbols]. Avtoref. diss... k.m.n. Moskva. 2005.
20. Saribekyan A.S., Polyakova L.N. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s gipertenzivnymi vnutrimozgovymi gematomami punktsionno-aspiratsionnym sposobom v sochetanii s lokal'nym fibrinolizom prourokinazoy [The results of surgical treatment of patients with hypertensive intracerebral hematoma puncture and aspiration-suction method in combination with local fibrinosuppurative]. Vopr. neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko. 2003; 3: 8–11.
21. Svistov D.V., Shchegolev A.V., Tikhomirova O.V., Fadeev B.P. Gemorragicheskiy insult. Prakticheskaya neyrokhirurgiya [Hemorrhagic stroke. Practical neurosurgery]: rukovodstvo dlya vrachey [Pod red. B.V. Gaydara] SPb.: Gippokrat. 2002.
22. Simanov Yu.V., Troynikov V.G. Khirurgicheskoe lechenie gipertenzivnykh vnutrimozgovykh krovoizliyanii [Surgical treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage]. Neyrokhirurgiya. 2004; 4: 46–50.
23. Skvortsova V.I., Krylov V.V. Gemorragicheskiy insult [Hemorrhagic stroke]. M.: GEOTAR-Media. 2005.
24. Skorokhodov A.P., Belinskaya V.V., Kolesnikova E.A., Sazonov I.E., Dudina A.A., Sedova N.A., Serdyukova S.A., Koron A.E. Opyt neyroprotektsii v terapii ishemiceskogo i gemorragicheskogo insultov [The experience of neuroprotection in the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke]. V kn.: Neyroprotektsiya ostroy i khronicheskoy nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya. Sbornik nauchnykh statey. Nauka. 2007: 17–30.
25. Tsygan N.V., Odinak M.M., Peleshok A.S., Marchenko S.P., Naumov A.B., Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Khubulava G.G., Levanovich V.V. Neyroprotektsiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty [Neuroprotection in reconstructive operations on the aortic arch]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2012; 2: 119–27.
26. Shirshov A.V. Supratentorial'nye gipertenzivnye vnutrimozgovye krovoizliyaniya, oslozhnennyye ostroy obstruktivnoy gidrotsefaliey i proryvom krovi v zheludochkovuyu sistemu [Supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage, acute obstructive hydrocephalus and breakthrough of blood into the ventricular system]. Avtoreferat diss... doktora med. nauk. Moskva. 2006.
27. Shcherbuk Yu.A. Intraoperatsionnyy endoskopicheskiy videomonitoring v neyrokhirurgii [Intraoperatsionnyy ekrovotekheniya in neurosurgery]: diss... doktora med. nauk. SPb. 2000.
28. Berger C., Fiorelli M., Steiner T. et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? Stroke. 2001; 32: 1330–5.
29. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: Update 2007; A Guideline from the American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group//Stroke. 2007; 38: 2001–28.
30. Dey M., Stadnik A., Awad I.A. Spontaneous intracerebral and intraventricular hemorrhage: advances in minimally invasive surgery and thrombolytic evacuation, and lessons learned in recent trials. Neurosurgery. 2014; 74: 142–50.
31. Flower O., Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage. Current Opinion in Critical Care. 2011; 17: 106–14.
32. Gregson B.A., Mendelow A.D. International variations in surgical practice for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke. 2003; 34: 2593–8.
33. Hankey G., Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. Stroke. 1997; 28: 2126–32.
34. Matz P.G., Weinstein P. Hemooxygenase-1 and heat shock protein 70 induction glia and muros throughout rat brain after experimental intracerebral hemorrhage. J. Neurosurg. 1997; 40: 46–51.
35. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. Lancet. 2005; 365 (9457): 387–97.
36. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N., Murray G.D., Gholkar A., Mitchell P.M. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral hae-

- matomas (STICH II): a randomised trial. *The Lancet*. August 2013; 382, 9890: 397–408, 3.
37. Prasad K., Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *The Cochrane Library*. 3: 2000.
 38. Recommendations for the Management of intracranial Haemorrhage. Part 1. Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 22: 294–316.
 39. Teernstra O.P. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). O.P. Teernstra, S.M. Evers, J. Lodder et al. *Stroke*. 2003; 34 (4): 968–74.
 40. Vereshagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. *Stroke: principles of the diagnostic, treatment and preventive maintenance*. Moscow. 2002.
 41. Warlow C.P. *Cerebrovascular disease*. Oxford Textbook of Medicine. Oxford: University Press. 1996: 3946–64.

◆ Информация об авторах

Спирин Андрей Леонтьевич — соискатель кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Anry-S@yandex.ru.

Трашков Александр Петрович — канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Цыган Николай Васильевич — д-р мед. наук, преподаватель кафедры нервных болезней. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: 77tn77@gmail.com.

Васильев Андрей Глебович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Артеменко Маргарита Радиевна — студентка 5 курса. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: shadow_ii@list.ru.

Печатникова Валерия Антоновна — студентка 5 курса. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Spirin Andrey Leontievich — MD, PhD student of Department of Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Anry-S@yandex.ru.

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD, PhD, Assoc. Professor Department of Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Tsygan Nikolay Vasil'yevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Assoc. Professor, Department Neurology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: 77tn77@gmail.com.

Vasiliev Andrei Glebovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head Department of Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Artemenko Margarita Radievna — student. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: shadow_ii@list.ru.

Pechatnikova Valeriya Antonovna — student. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: floluttrell@gmail.com.

КОМБИНИРОВАННЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА: ФАКТОРЫ РИСКА

© Р. В. Билютин-Асланян¹, А. Г. Васильев¹, П. В. Родичкин², А. П. Трашков¹, Н. В. Хайцев¹

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

²ФГБОУ ВПО Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. Уточнены данные о степени влияния «традиционных» и «новых» (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, комплекс интима-медиа (КИМ)) факторов риска атеросклеротического повреждения на сосуды головного мозга при изолированном варианте и при сочетанном поражении сосудов сердца и мозга. Обсуждается роль СРБ и фибриногена как маркеров развития атеросклеротического процесса. Сопоставляются наиболее значимые факторы риска сочетанного и изолированного атеросклеротического повреждения сосудов сердца и мозга, важные для понимания этиологии и патогенеза заболевания. Уточнена патогенетическая взаимосвязь церебральной и коронарной патологии, проявляющаяся в виде взаимного отягощения при атеросклеротическом процессе. Патофизиологические механизмы атеросклеротического поражения сосудов сердца и мозга едины, соответственно аналогичны факторы риска, но их значимость не идентична при изолированном и сочетанном варианте, что необходимо учитывать в подходе к лечению и профилактике заболевания. Атеросклеротическое поражение артерий различных сосудистых бассейнов наряду с едиными патофизиологическими механизмами развития обладает рядом особенностей, что предопределяет различие в подходах к лечению и профилактике. Отдельные факторы риска предопределяют преимущественную локализацию процесса в определенном сосудистом бассейне, поэтому выявление факторов риска изолированного и комбинированного атеросклеротического повреждения магистральных коронарных и церебральных сосудов является предметом углубленных исследований. В связи с этим разработка новых подходов прогнозирования риска цереброваскулярных заболеваний на основе факторов риска ССЗ и мониторинг существующих проводимых профилактических мероприятий являются актуальной проблемой современной медицины.

Ключевые слова: традиционные и нетрадиционные факторы риска атеросклероза; модифицируемость факторов риска атеросклероза; инсульт; ишемическая болезнь сердца; комбинированность атеросклеротических поражений сосудов головы и мозга; С-реактивный белок; фибриноген.

COMBINED ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF CEREBRAL AND CORONARY BLOOD VESSELS: RISK FACTORS

© R. V. Bilyutin-Aslanyan¹, A. G. Vasiliev¹, P. V. Rodichkin², A. P. Trashkov¹, N. V. Khaytsev¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Herzen State Russian Pedagogical University of Russia

Abstract. Data is presented specifying the extent of influence of traditional and novel (C-reactive protein (CRP), fibrinogen, intima-media complex (IMC)) risk-factors of atherosclerotic lesions upon cerebral blood vessels in case of isolated variant vs. combined lesions of coronary and cerebral blood vessels. The role of CRP and fibrinogen as atherosclerotic process development markers is discussed. The most significant risk factors of combined and isolated atherosclerotic lesions of coronary and cerebral blood vessels are discussed important for understanding of this pathology etiology and pathogenesis. Pathogenetic interrelation of cerebral and cardiac pathology is specified manifesting itself by mutual aggravation in case of atherosclerotic process. Pathophysiological mechanisms of cerebral and coronary blood vessels' atherosclerotic lesions are common, hence the risk factors are also analogous, however their import is not identical in case of isolated and combined variants and this feature should be taken into account while working out the approach to this ailment treatment and prophylaxis. Atherosclerotic lesions of arteries from various vascular basins alongside with common pathophysiological mechanisms also possess a score of peculiarities that predetermine different approaches to their treatment and prophylaxis. Separate risk factors determine predominant localization of pathologic process in certain vascular basins thus identification of isolated and combined coronary and cerebral principal blood vessels atherosclerotic lesions' risk factors is a subject of profound studies. Thus working out new approaches to cerebrovascular ailments risk prognosis on the basis of cardiovascular ailments risk factors as well as existing prophylactic measures monitoring is actual for contemporary medicine.

Key words: traditional and nontraditional atherosclerosis risk factors; atherosclerosis risk factors changeability; stroke; ischemic heart disease; head and brain blood vessels atherosclerotic lesions combination; C-reactive protein; fibrinogen.

В настоящее время сердечно-сосудистые (ССЗ) заболевания являются основной причиной смерти: 30% всех случаев в год приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульта [13]. В России в структуре общей смертности более 50% приходится на долю ССЗ, из которых большинство (80%) связаны с болезнями, обусловленными атеросклерозом [50]. ВОЗ прогнозирует, что к 2030 году около 23,6 миллионов человек погибнет от ССЗ главным образом от болезней сердца и инсульта, которые, вероятно, останутся единственными основными причинами смерти. Таким образом, совокупный показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний будет составлять более 50% [3, 4, 18, 28].

Атеросклероз — мультифокальное заболевание, диагностика и лечение которого до настоящего времени остаются достаточно сложными и дискутабельными. Частота коронарной патологии у больных с симптомами сосудисто-мозговой недостаточности, обусловленной атеросклеротическим окклюзионно-стенотическим поражением, составляет около 50–65% [8, 52].

Сочетание атеросклеротических поражений коронарного и церебрального сосудистых бассейнов увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает результаты лечения больных [1, 52]. Важно отметить, что наличие атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов является фактором риска развития поражения другого [9, 51].

Патофизиологические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, и, следовательно, аналогичным является набор факторов риска. Но в то же время значимость различных факторов риска не идентична [9, 11], что и определяет различие в подходах к лечению и профилактике. Существует мнение, что отдельные факторы риска определяют преимущественную локализацию процесса в определенном сосудистом бассейне, поэтому выявление факторов риска изолированного и комбинированного атеросклеротического повреждения магистральных коронарных и церебральных сосудов является предметом углубленных исследований [43].

На сегодняшний день установлена связь атеросклероза почти с 300 различными факторами риска. Некоторые из них немодифицируемы, например, прогрессирование атеросклероза, связанное с возрастом, принадлежность к мужскому полу, наличие генетических заболеваний. Однако такие факторы как, например, гиподинамия, хронический стресс поддаются превентивным воздействиям, поэтому изучение этиологии и ранних признаков атеросклероза остается актуальным вопросом медицины [12, 28, 36].

Высокая смертность от цереброваскулярных заболеваний в странах Восточной Европы коррелирует со значительной распространенностью артериальной гипертонии (АГ) и недостаточным контролем АД, злоупотреблением алкоголем, курением, несбалансированностью питания и социальными проблемами в этих странах. А снижение смертности в странах Западной Европы связывают с оптимизацией образа жизни и успехами в лечении больных с АГ (систематический контроль АГ), нормализацией массы тела, увеличением физической активности, отказом от курения и злоупотреблением алкоголем [14].

На долю ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда приходится примерно две трети случаев смерти от ССЗ. В отношении ИБС прослеживается та же тенденция снижения смертности благодаря улучшению контроля за курением, гипертонией и дислипидемией, но ее ухудшают прогрессирующее ожирение и сахарный диабет [49].

Основные факторы риска атеросклеротического повреждения артерий мозга и сердца условно подразделяются на традиционные и на новые. Среди традиционных факторов выделяют не модифицируемые (возраст; мужской пол; семейная история раннего заболевания ИБС; расовая принадлежность — южно-азиатские расы подвергаются более высокому риску) и модифицируемые. Модифицируемые факторы: образ жизни, социальные и экологические факторы; курение сигарет; отсутствие регулярных физических упражнений; отсутствие в рационе фруктов и овощей; высокое содержание жиров в пище; низкое потребление омега-3; злоупотребление алкоголем; психосоциальные факторы (стресс, депрессия); гипертония; сахарный диабет; ожирение; метаболический синдром; болезни системного воспаления (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, СПИД, системный склероз, васкулит и периодонтит); низкий уровень витамина D; obstructive апноэ сна.

К новым факторам риска атеросклероза относятся повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, липопротеинов А, гомоцистеина, мочевой кислоты, тканевого активатора плазминогена-1, ФНО-α, липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Данная классификация предложена [38].

В соответствии с современной стратегией курации пациентов с атеросклерозом различной локализации, тактика их лечения должна определяться не столько исходным уровнем липидов крови, сколько степенью кардиоваскулярного риска.

По результатам 2 крупных исследований — INTERHEART (2004) и INTERSTROKE (2010) были представлены факторы риска коронарного и церебрального атеросклероза в порядке их значимости на риск развития ССЗ [53].

Факторы риска развития ИМ:

- дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия;
- курение;
- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия;
- абдоминальное ожирение;
- стресс.

Факторы риска инсульта:

- артериальная гипертензия;
- курение;
- абдоминальное ожирение;
- нерациональное питание;
- низкая физическая активность.

Как видим — дислипидемия не входит в пять наиболее значимых факторов риска инсульта. Наиболее значимые факторы риска коронарного атеросклероза — дислипидемия и курение, церебрального — артериальная гипертензия и курение. Примечательно, что определяющими факторами риска периферического атеросклероза артерий нижних конечностей являются сахарный диабет и курение. Курение — важнейший фактор риска атеросклероза любой локализации [7, 45].

Рассмотрим более подробно факторы риска клинических проявлений атеросклероза.

ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА

На страны с низким и средним уровнем дохода приходится подавляющее число (85%) смертей от инсульта [11]. Известно, что гипертензия, курение, абдоминальное ожирение, отсутствие регулярной физической активности, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, стресс и депрессия, отношение аполипопротеина В к ApoA1 — это факторы риска инсультов всех типов. С учетом фактора артериального давления больше 160/90 мм рт.ст., эти факторы риска становятся более значимыми для ишемического инсульта, в то время как гипертония, курение, абдоминальное ожирение, не рациональное питание и злоупотребление алкоголем значимые факторы риска для внутримозгового геморрагического инсульта [41].

В качестве фактора риска многими исследователями выявлена корреляция между утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) и инсультом [37, 44].

Выявлено, что у пациентов с ИБС и высоким уровнем холестерина высок риск ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. В раз-

витие заболеваний основной вклад вносит даже не повышение концентрации в крови «плохого» холестерина, а нарушение нормального соотношения между липопротеидами различной плотности [20].

Сообщается, что дислипидемии служат своеобразной основой атеросклеротического процесса. Нарушения липидного обмена характеризуются увеличением уровня атерогенных фракций — холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, способствующих доставке холестерина в ткани и снижения уровня ЛВП, благодаря которому происходит экстракция холестерина из периферии.

Высокий уровень ХС и ЛНП расценивается как фактор риска развития ИИ, хотя при этом зависимость не столь значительна в сравнении с риском развития инфаркта миокарда и смертности от сердечнососудистых заболеваний [47].

При СД второго типа отмечается ухудшение эластичности артерий [54].

Механизм патогенного действия «традиционных» факторов риска на возникновение инсульта в определенной степени ассоциирован с воспалительным атеросклеротическим процессом в артериях. Для повышения прогнозирующей ценности анализа липидного спектра плазмы крови, рассматриваются СРБ, лиганды CD40, адипонектин, ИЛ18 и ММП 9, отражающие активность воспалительного процесса, оксидантного стресса, тромбогенного потенциала [33].

К факторам риска ЦВЗ относят и избыточную массу тела [30]. У мужчин абдоминальное ожирение рассматривается как независимый фактор риска развития ишемического инсульта [47].

Большое значение в профилактике повторного ишемического инсульта придается рациональному питанию [29].

Возраст, как немодифицируемый фактор, является одним из основных факторов риска ИИ и ТИА, так в возрасте от 45 до 54 лет инсульт ежегодно встречается 1:1000, а уже в возрасте от 65 до 74 лет — 1:100. В возрасте 80 лет инсульт фиксируется у одного из 4 мужчин и у одной из 5 женщин [6].

Повышенное артериальное давление напрямую связано с атеросклеротическим повреждением сосудов головного мозга [14]. Контроль над уровнем АД снижает риск инсульта на 40–50% [17].

Независимо от других факторов риска, пациенты с высоким семейным риском развития инсульта в 4 раза чаще заболевают инсультом, чем люди с умеренным или низким его уровнем, при этом пациенты с высоким семейным риском развития инсульта в 1,3 раза чаще имеют АГ и в 1,5 раза чаще страдают застойной сердечной недостаточностью.

Чувствительность и специфичность, в случае отягощенного семейного анамнеза, либо только фактора АГ и в сочетании 2 факторов — 83, 74 и 95% соответственно. Т.е. семейная история инсульта, как одиночный фактор или в сочетании с другими факторами риска, может быть полезным инструментом в оценке риска инсульта среди взрослого населения в США [40].

Существуют исследования, которые подтвердили, что атеросклероз и ишемический инсульт имеют идентичные наиболее значимые факторы риска [24].

ФАКТОРЫ РИСКА ИБС

В крупном международном исследовании по изучению факторов риска ИМ (INTERHEART, 2004), проводившемся в 52 странах мира (в том числе и в России), была изучена роль девяти потенциально модифицируемых факторов риска: АГ, курение, СД, абдоминальное ожирение, диета, физическая активность, злоупотребление алкоголем, отношения АроВ/АроА1 и психосоциальные факторы. Показано, что все факторы риска одинаково свойственны и мужчинам и женщинам любого возраста, проживающим во всех географических регионах, принадлежащих разным этническим группам, и могут объяснить происхождение ИМ практически в 90% случаев. Об эксклюзивных факторах риска ИБС (возраст и артериальная гипертензия) сообщают [32].

В последние десятилетия такой показатель как КИМ ОСА широко применяется в клинике в качестве маркера коронарного атеросклероза. В ряде многоцентровых исследований выявлена корреляция между увеличением КИМ $>0,9$ мм, с одной стороны, коронарным атеросклерозом и частотой ССЗ, с другой [7, 10]. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий может являться ранним маркером ИБС [31].

При толщине КИМ (не менее 1,2 мм) сонных артерий существует значимая корреляция с ИБС. При ультразвуковом исследовании у пациентов со средним КИМ более 1,2 мм в 87% случаев выявлялся стеноз коронарных артерий [31].

Отрицательное влияние дислипидемии как на инсульт, так и на ИБС подтверждено результатами крупных проспективных исследований (4S, CURE, LIPID, WOSCOPS), которые уточнили взаимосвязь между снижением частоты кардиоваскулярных событий и понижением уровня ЛНП. Снижение уровня ЛНП на 1 ммоль/л «дает» снижение смертности от ИБС в среднем на 19%, снижает частоту нефатальных ИМ на 26%, инсультов на 17%, а показателя общей смертности на 12%. Исследование CURE

(n=4159) показало, что увеличение уровня холестерина выше 6,2 ммоль/л или 240 мг/дк является фактором риска ИБС. Этот уровень ХС ассоциируется с дисфункцией эндотелия, с последующим воспалительным ответом, ведущим к дестабилизации атеросклеротических бляшек и формированию тромбоза. Повышенная концентрация триглицеридов, ЛНП и пониженный уровень ЛВП — значительные факторы риска развития ИБС [16, 23].

Гипергликемия при СД ведет к гликозилированию белков, активирующих свободные радикалы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, нейронах, макрофагах, что провоцирует развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения артерий. Гипергликемия также ведет к дефициту NO и к активации продукции ЭТ-1 и факторов роста, участвующих в ремоделировании сосудов. Эти процессы вместе обладают мощным атерогенным действием, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [27].

Стресс, депрессия, легко возникающая враждебность и раздражительность, вдвое повышают риск развития ИБС; эти факторы выступают независимыми факторами риска развития других ССЗ [53].

До настоящего времени остается открытым вопрос о роли маркеров воспаления, например, СРБ и фибриногена в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Насколько они независимы от других факторов риска и свидетельствует ли их динамика об изменении активности воспаления и утяжелении атеросклеротического процесса.

В качестве предикторов атеросклероза в настоящее время предлагаются такие маркеры повреждения эндотелия и медиаторы воспаления, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , NO, MCP-1, эндотелин-1, СРБ, натрий-уретический пептид [2, 5, 15].

Существуют данные о том, что СРБ также имеет самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза и атеротромбоза. Основным механизмом проатерогенного действия СРБ является его способность в комплексе с липопротеидами активировать систему комплемента по классическому пути в результате связывания с компонентом C1. Важнейшим механизмом атерогенеза является нерегулируемая активация макрофагов и системы комплемента, которая лежит в основе повреждения стенки сосуда и накопления в ней липидов. Доказано участие высокочувствительного СРБ в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. СРБ также участвует в активации комплемента — группы белков, являющихся частью иммунитета, в стимулировании экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина (обеспечивают взаимодействие клеток), на поверхности эндотелия связывание и моди-

фикацию ЛНП. Регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста ИЛ-1 рецептора, индуцирует высвобождение молекул адгезии, принимающих участие в адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления. СРБ появляется в острой фазе воспаления. Подъем его уровня в плазме ассоциируется с атеросклерозом и скрытым воспалением [34, 35, 46, 48].

У лиц с высоким уровнем С-реактивного белка следует активно выявлять и контролировать цереброваскулярный стеноз [26].

У больных ИБС с высоким показателем СРБ риск развития тяжелой стенокардии увеличивается в 2 раза, и в 3 раза повышается риск возникновения инфаркта. Установлено, что уровень СРБ в плазме крови имеет высокую корреляцию с активностью и тяжестью заболевания и стадией процесса. В последние годы были разработаны высокочувствительные методы определения СРБ (<0,5 мг/л). Данная чувствительность позволяет регистрировать изменения уровня СРБ не только в условиях острого, но и хронического, низкой степени выраженности, эндогенного воспаления. Повышение СРБ в интервале концентраций <10 мг/л и пограничных с верхней границей нормы значений — показатель повышенного риска развития атеросклероза, первого инфаркта, тромбоэмболии. Информативность показателя высокочувствительного СРБ, как предиктора ССЗ, по некоторым данным выше, чем определение ЛНП [22, 25].

Хроническое воспаление непосредственно влияет на прогрессирование атеросклероза и является важным фактором риска ишемического инсульта. Здесь уровень СРБ выступает маркером ишемического инсульта [19, 21].

Выявлены (по данным МРТ) свидетельства о патогенетической связи СРБ и болезни мелких сосудов ГМ [35].

Фибриноген — высокомолекулярный белок, фактор I свертывающей системы плазмы крови. Период полужизни его составляет около 100 часов. Синтезируется в печени, содержится в α-гранулах тромбоцитов и высвобождается при их активации. Концентрация фибриногена в плазме крови определяется функцией печени и генетическими факторами. Пути вовлечения фибриногена в процесс атеротромбоза достаточно многочисленны. Кроме образования фибрина, участия в агрегации тромбоцитов и повышении вязкости крови, он увеличивает адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия.

Фибриноген способен проникать в стенку сосуда, участвуя в захвате фибрина и ЛНП одновременно стимулируя пролиферацию ГМК в поверх-

ностных и глубоких слоях интимы, способствует захвату липидов макрофагами. На начальном этапе формирования бляшки фибриноген связывается с эндотелием, вызывая активное выделение медиатора воспаления, способствующего еще большему проникновению фибриногена в эндотелий, с образованием в субэндотелиальном пространстве фибринового пятна (содержит фибриноген, фибрин и продукты их распада). При атеросклерозе наблюдается устойчивое увеличение уровня фибриногена [42].

Концентрация фибриногена в случаях воспалительного процесса может утраиваться, повышая агрегацию тромбоцитов, эритроцитов и вязкость крови. Отмечено повышение в плазме крови фибриногена у курящих (снижается отказом от сигарет), у лиц пожилого возраста, независимо от их пола, при сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии. Фибриноген — белок воспаления и, следовательно, при увеличении его концентрации в интервале 3,0–4,5 г/л можно говорить о скрытом воспалительном процессе [39].

Подводя итоги обсуждению можно заключить, что патофизиологические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов, в частности головы и сердца, едины, и, следовательно, аналогичным является набор факторов риска. Однако значимость различных факторов риска не идентична. Атеросклеротическое поражение артерий различных сосудистых бассейнов наряду с единым патогенезом развития обладает рядом особенностей, что предопределяет различие в подходах по лечению и профилактике. Отдельные факторы риска предопределяют преимущественную локализацию процесса в определенном сосудистом бассейне, поэтому выявление факторов риска изолированного и комбинированного атеросклеротического повреждения магистральных коронарных и церебральных сосудов является предметом углубленных исследований. В связи с этим разработка новых подходов прогнозирования риска цереброваскулярных заболеваний на основе факторов риска ССЗ и мониторинг существующих проводимых профилактических мероприятий являются актуальной проблемой современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011; 8: 66–71.
2. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусавев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении

- коралловидного нефролитиаза. Профилактическая и клиническая медицина. 2009; 4: 183–6.
3. Васильев А.Г., Петрищев Н.Н. Патология, учебное пособие. М.: Академия. 2012; 528.
 4. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие под ред. профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева. СПб.: Фолиант. 2014; 344.
 5. Васильев А.Г., Чурилов Л.П. Иммунология и иммунопатология. Руководство по иммунологии и иммунопатологии. СПб.: Сотис. 2006; 180.
 6. Васильев Г.А., Хайцев Н.В. Онтогенетические особенности ответных реакций организма на хроническое воздействие химических веществ. Гигиена и санитария. 1991; 5: 65–7.
 7. Гайсенко О.В., Деев А.Д., Мазаев В.П. и др. О роли известных факторов риска как предикторов выявления атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Профилактическая медицина. 2012; 15(2): 30.
 8. Корнева В.А. Мультифокальный атеросклероз: клинико-патогенетические синдромы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 6 (4): 45–53.
 9. Кузнецов А.Н. Мультифокальный атеросклероз. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза. Вестник Национального медико-хирургич. центра имени Н.И. Пирогова. 2008; 3(2): 78–83.
 10. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиография. М.: Медицина. 2003; 324.
 11. Лутай М.И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов. *Діабет і серце*; 2011: 6: 152. Статины в лечении пациентов высокого риска: www.health.ua.com.
 12. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям. Женева: ВОЗ. 2010; 233.
 13. Национальные клинические рекомендации. Сборник под ред. Р.Г. Оганова, 2-е издание. М.: Силиция-Полиграф. 2009; 528.
 14. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1(2): 22–8.
 15. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012; 4: 30–3.
 16. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С., Марченко С.П., Наумов А.Б., Трашков А.П., Васильев А.Г., Хубулава Г.Г., Леванович В.В. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 2: 119–27.
 17. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика. 2007; 183.
 18. Шляхто Е.В. Кардиология для практического врача. Гипертоническая болезнь. СПб.: ГЭОТАР. 2010; 780.
 19. Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 986–92.
 20. Amarenco P., Benavente O., Goldstein L.B. et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009; 40(4): 1405–9.
 21. Azarpazhooh M.R., Nicol M.B., Donnan G.A. et al. Patterns of stroke recurrence according to subtype of first stroke event: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Int. J. Stroke*. 2008; 3: 158–64.
 22. Blankenberg S., Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? *Circulation*. 2006; 114(15): 1557–60.
 23. Brunzell J.D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med*. 2007; 357(10): 1009–17.
 24. Di Tullio M.R., Homma S., Jin Z. et al. Aortic Atherosclerosis, Hypercoagulability, and Stroke The APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52(10): 855–61.
 25. Elkind M.S. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *Neurologist*. 2006; 12(3): 140–8.
 26. Flegar-Mestrić Z., Vrhovski-Hebrang D., Preden-Kereković V. et al. C-reactive protein level in severe stenosis of cerebral arteries. *Journal Cerebrovasc Dis*. 2007; 23(5–6): 430–4.
 27. Fornoni A., Raji I. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Atherosclerosis Reports*. 2005; 7: 88–95.
 28. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2011.
 29. Hackam D.G. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*. 2007; 38: 1881–5.
 30. Haslam D.W. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197–209.
 31. Kabłak-Ziembicka A., Przewłocki T., Stępień E. et al. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis. Department of Cardiac and Vascular Diseases,

- Jagiellonian University, School of Medicine, The John Paul II Hospital, Krakow, Poland *Kardiologia Polska*. 2011; 69(10): 1024–31.
32. Kovacika M., Madarasz S., Krala M. et al. Risk factors associated with ischemic heart disease occurrence in acute ischemic stroke patients. *Biomedical papers no 2 Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157 (2): 168–71.
 33. Libby P., Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat. Med.* 2002; 8(11): 1257–62.
 34. Lim P., Moutereau S., Simon T. et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am.J. Cardiol.* 2013; 111: 31–7.
 35. López-Cuenca A., Manzano-Fernández S., Lip G.Y. et al. Interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la predicción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Rev. Esp. Cardiol.* 2013; 66: 185–92.
 36. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006. 3 (11): 442.
 37. Mathiesen E.B., Johnsen S.H., Wilsgaard T. et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø study. *Stroke.* 2011; 42(4): 972–8.
 38. Mente A., Yusuf S., Islam S. et al. Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Case-Control Study of 26,903 Subjects From 52 Countries. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 55: 2390–8.
 39. Mora S., Rifai N., Buring J.E. et al. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation.* 2006; 114(5): 381–7.
 40. Mvundura M., McGruder H., Khoury M.J. et al. Family history as a risk factor for early-onset stroke/transient ischemic attack among adults in the United States. *Public Health Genomics.* 2010; 13(1): 13–20.
 41. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010; 376(9735): 112–23.
 42. Papageorgiou N., Tousoulis D., Siasos G. et al. Is Fibrinogen a Marker of Inflammation in Coronary Artery Disease? *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51: 1–9.
 43. Parhami F. et al. Regulation of vascular calcification in atherosclerosis. *Z. Kardiol.* 2010; 90(3): 27–30.
 44. Polak J.F., Pencina M.J., O'Leary D.H. et al. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke.* 2011; 42: 3017–21.
 45. Prescott E., Hippe M., Schnohr P. et al. Smoking and risk in the European Union: comparing education and income. *Prev. Med.* 2005; 40: 756–64.
 46. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107(3): 363–9.
 47. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006; 37: 577–617.
 48. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A. et al. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food.* 2009; 12(5): 1173–6.
 49. Sidney S., Rosamond W.D., Howard V.J. et al. National Forum for Heart Disease and Stroke Prevention. The «heart disease and stroke statistics – 2013 update» and the need for a national cardiovascular surveillance system. *Circulation.* 2013; 127(1): 21–3.
 50. Spencer F., Lessard D., Emery C. et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007; 167(14): 1471–5.
 51. Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N., et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron. Artery Dis.* 2010; 21(2): 78–86.
 52. Tuttle K.R. Sex differences in risk factors for atherosclerosis. *K.R. Tuttle, R.A. Short. Am.J. Cardiol.* 2008; 87(6): 1411–4.
 53. Yusuf S., Bernard J.G., Sliwa K. et al. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *European Heart Journal.* 2010; 31: 642–8.
 54. Zhang Li, Yin Ji-Kai, Duan Yun-You et al. Evaluation of carotid artery elasticity changes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology.* 2014. <http://www.cardiab.com/content/13/1/39>.

REFERENCES

1. Barabash O.L., Zykov M.V., Kashtalov V.V. Rasprostranennost' i klinicheskaya znachimost' multifokal'nogo ateroskleroza u patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Prevalence and clinical significance of multi-

- focal atherosclerosis in patients with coronary heart disease]. *Kardiologiya*. 2011; 8: 66–71.
2. Vasil'yev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musaev S.A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiya [Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of Staghorn calculi nephrolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2009; 4: 183–6.
 3. Vasil'yev A.G., Petrishchev N.N. *Patologiya [Patologiya], uchebnoe posobie*. M.: Akademiya. 2012; 528.
 4. Vasil'yev A.G., Khaytsev N.V., Trashkov A.P. *Praktikum po patofiziologii [Workshop on pathophysiology]. Uchebnoe posobie/Pod red. professorov A.G. Vasil'yeva i N.V. Khaytseva*. – SPb.: Foliant. 2014; 344.
 5. Vasil'yev A.G., Churilov L.P. *Immunologiya i immunopatologiya. Rukovodstvo po immunologii i immunopatologii [Immunology and immunopathology. Guide to immunology and immunopathology]*. SPb.: Sotis. 2006; 180.
 6. Vasil'yev G.A., Khaytsev N.V. Ontogeneticheskie osobennosti otvetnykh reaktsiy organizma na khronicheskoe vozdeystvie khimicheskikh veshchestv [Ontogenetic features of the responses of the organism to chronic exposure to chemical substances]. *Gigiena i sanitariya*. 1991; 5: 65–7.
 7. Gaysenok O.V., Deev A.D., Mazaev V.P. i dr. O roli izvestnykh faktorov riska kak prediktorakh vyyavleniya ateroskleroticheskogo porazheniya koronarnykh i sonnykh arteriy [On the role of known risk factors as predictors of detection of atherosclerotic lesions in coronary and carotid arteries]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2012; 15(2): 30.
 8. Korneva V.A. Mul'tifokal'nyy ateroskleroz: kliniko-patogeneticheskie sindromy [Multifocal atherosclerosis: clinical and pathogenetic syndromes]. *Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 6 (4): 45–53.
 9. Kuznetsov A.N. Mul'tifokal'nyy ateroskleroz. Sovremennye printsipy lecheniya mul'tifokal'nogo ateroskleroza [Modern principles of treatment of multifocal atherosclerosis]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgich. tsentra imeni N.I. Pirogova*. 2008; 3(2): 78–83.
 10. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ul'trazvukovaya angiografiya [Ultrasound angiography]. M.: Meditsina. 2003; 324.
 11. Lutay M.I. Mul'tifokal'nyy ateroskleroz: pol'za statinov. Diabet i sertse [Multifocal atherosclerosis: the use of statins. Diabetes and heart]; 2011; 6: 152. *Statiny v lechenii patsientov vysokogo riska: www.health.ua.com*.
 12. Mirovoy otchet po neinfektsionnym zabolevaniyam [World report on noncommunicable diseases]. Zheneva: VOZ. 2010; 233.
 13. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii [National clinical guidelines]. *Sbornik/Pod. red. R.G. Oganova, 2-e izdanie*. M.: Silitseya-Poligraf. 2009; 528.
 14. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Epidemiologicheskie aspekty izucheniya insul'ta. Vremya podvodit' itogi. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Epidemiological aspects of the study of stroke. Time to sum up. Annals of clinical and experimental neurology]*. 2007; 1 (2): 22–8.
 15. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'yev A.G., Likhtshangof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Akhmedov M.A. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni [Experience in the use of percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in treatment of urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012; 4: 30–3.
 16. Tsygan N.V., Odinak M.M., Peleshok A.S., Marchenko S.P., Naumov A.B., Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Khubulava G.G., Levanovich V.V. Neyroprotektsiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty [Neuroprotection in reconstructive operations on the aortic arch]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2012; 2: 119–27.
 17. Chazova I.E., Ratova L.G. Kombinirovannaya terapiya arterial'noy gipertonii [Combination therapy of hypertension]. M.: Media Medika. 2007; 183.
 18. Shlyakhto E.V. *Kardiologiya dlya prakticheskogo vracha. Gipertonicheskaya bolezn'* [Cardiology for the practitioner. Hypertension]. SPb.: GEOTAR. 2010; 780.
 19. Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 986–92.
 20. Amarenco P., Benavente O., Goldstein L.B. et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1405–9.
 21. Azarpazhooh M.R., Nicol M.B., Donnan G.A. et al. Patterns of stroke recurrence according to subtype of first stroke event: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Int.J. Stroke*. 2008; 3: 158–64.
 22. Blankenberg S., Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? *Circulation*. 2006; 114 (15): 1557–60.
 23. Brunzell J.D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N. Engl.J. Med.* 2007; 357(10): 1009–17.
 24. Di Tullio M.R., Homma S., Jin Z. et al. Aortic Atherosclerosis, Hypercoagulability, and Stroke The APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (10): 855–61.

25. Elkind M.S. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *Neurologist*. 2006; 12(3): 140–8.
26. Flegar-Mestrić Z., Vrhovski-Hebrang D., Preden-Kereković V. et al. C-reactive protein level in severe stenosis of cerebral arteries. *Journal Cerebrovasc Dis*. 2007; 23(5–6): 430–4.
27. Fornoni A., Rajj I. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Atherosclerosis Reports*. 2005; 7: 88–95.
28. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2011.
29. Hackam D.G. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*. 2007; 38: 1881–5.
30. Haslam D.W. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197–209.
31. Kablak-Ziembicka A., Przewłocki T., Stępień E. et al. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis. Department of Cardiac and Vascular Diseases, Jagiellonian University, School of Medicine, The John Paul II Hospital, Krakow, Poland *Kardiologia Polska*. 2011; 69(10): 1024–31.
32. Kovacika M., Madarasz S., Krala M. et al. Risk factors associated with ischemic heart disease occurrence in acute ischemic stroke patients. *Biomedical papers no 2 Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013; 157(2): 168–71.
33. Libby P., Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat. Med*. 2002; 8(11): 1257–62.
34. Lim P., Moutereau S., Simon T. et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am.J. Cardiol*. 2013; 111: 31–7.
35. López-Cuenca A., Manzano-Fernández S., Lip G.Y. et al. Interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la predicción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Rev. Esp. Cardiol*. 2013; 66: 185–92.
36. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006. 3(11): 442.
37. Mathiesen E.B., Johnsen S.H., Wilsgaard T. et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø study. *Stroke*. 2011; 42(4): 972–8.
38. Mente A., Yusuf S., Islam S. et al. Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Case-Control Study of 26,903 Subjects From 52 Countries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 2390–8.
39. Mora S., Rifai N., Buring J.E. et al. Additive value of immunoassay measured fibrinogen and high sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 114(5): 381–7.
40. Myundura M., McGruder H., Khoury M.J. et al. Family history as a risk factor for early-onset stroke/transient ischemic attack among adults in the United States. *Public Health Genomics*. 2010; 13(1): 13–20.
41. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112–23.
42. Papageorgiou N., Tousoulis D., Siasos G. et al. Is Fibrinogen a Marker of Inflammation in Coronary Artery Disease? *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51: 1–9.
43. Parhami F. et al. Regulation of vascular calcification in atherosclerosis. *Z. Kardiol*. 2010; 90(3): 27–30.
44. Polak J.F., Pencina M.J., O'Leary D.H. et al. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2011; 42: 3017–21.
45. Prescott E., Hippe M., Schnohr P. et al. Smoking and risk in the European Union: comparing education and income. *Prev. Med*. 2005; 40: 756–64.
46. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107(3): 363–9.
47. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37: 577–617.
48. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A. et al. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food*. 2009; 12(5): 1173–6.
49. Sidney S., Rosamond W.D., Howard V.J. et al. National Forum for Heart Disease and Stroke Prevention. The «heart disease and stroke statistics – 2013 update» and the need for a national cardiovascular surveillance system. *Circulation*. 2013; 127(1): 21–3.
50. Spencer F., Lessard D., Emery C. et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007; 167(14): 1471–5.

51. Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N. et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron. Artery. Dis.* 2010; 21(2): 78–86.
52. Tuttle K.R. Sex differences in risk factors for atherosclerosis/K.R. Tuttle, R.A. Short. *Am.J. Cardiol.* 2008; 87(6): 1411–4.
53. Yusuf S., Bernard J.G., Sliwa K. et al. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *European Heart Journal.* 2010; 31: 642–8.
54. Zhang Li, Yin Ji-Kai, Duan Yun-You et al. Evaluation of carotid artery elasticity changes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology.* 2014. <http://www.cardiab.com/content/13/1/39>.

◆ Информация об авторах

Билютин-Асланян Роберт Владимирович — аспирант кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: bio-wolf87@mail.ru.

Васильев Андрей Глебович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Родичкин Павел Васильевич — д-р мед. наук, профессор кафедры теории и методики физической культуры. ФГБОУ ВПО Российский Государственный Педагогический Университет им. А.И. Герцена. 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48. E-mail: rodichkin.pavel@gmail.com.

Трашков Александр Петрович — канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Хайцев Николай Валентинович — д-р биол. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Bilyutin-Aslanyan Robert Vladimirovich — MD, PhD student at Dept. Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: bio-wolf87@mail.ru.

Vasiliev Andrei Glebovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head Dept. Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Rodichkin Pavel Vasil'yevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Professor Dept. Theory and method of Physical Training. Herzen State Russian Pedagogical University of Russia. 48, Naberezhnaya reki Moyki, St. Petersburg, 191186, Russia. E-mail: rodichkin.pavel@gmail.com.

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD, PhD, Assoc. Professor., Dept. Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Khaytsev Nikolay Valentinovich — MD, PhD, Dr Biol Sci, Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nvh195725@gmail.com.



КЛИНИЧЕСКАЯ НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕВОЧЕК

© Н.А. Кохреидзе¹, С.А. Леонтьева²

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

²Городская детская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург

Резюме. В диагностике опухолей яичников, с учетом наиболее частых гистотипов, характерных для детского и подросткового возраста, широко применяется исследование онкомаркеров: альфа-фетопroteина (АФП), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и Ca-125. Особенности развития злокачественных новообразований у детей препятствует широкому внедрению исследования онкомаркеров в клиническую практику. В то же время нет ни одного онкомаркера со 100 %-й опухолевой специфичностью. В статье представлено описание клинических случаев 13-летней пациентки с аппендикулярным инфильтратом и вторичным правосторонним аднекстумором и 14-летней – с гематогенным диссеминированным туберкулезом и туберкулезным сальпингоофоритом. В описанных клинических ситуациях в дифференциальной диагностике воспалительной и опухолевой этиологии выявленных образований в малом тазу проведено исследование Ca-125 и отмечено повышение его содержания: в первом случае до 39,41 МЕ/мл, во втором – до 928,1 МЕ/мл. Таким образом, подтверждено, что повышение СА-125 в сыворотке крови прямо пропорционально степени патологического «раздражения» серозного покрова брюшины. Фактически Ca-125 проявляет свойства острофазового белка, что объясняет его низкую опухолевую специфичность, а потому использование этого метода не всегда упрощает задачу дифференциальной диагностики природы опухолевых масс малого таза у девочек.

Ключевые слова: новообразования придатков матки; воспаление придатков матки; онкомаркеры; туберкулез; аппендикулярный абсцесс.

CLINICAL AMBIGUOUSNESS OF MEASUREMENT OF TUMOR MARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE UTERUS APPENDAGES TUMORS AND INFLAMMATORY PELVIC MASS IN GIRLS

© N.A. Kokhreidze¹, S.A. Leont'yeva²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Municipal Children Hospital named after N.F. Filatov, Saint Petersburg

Abstract. In the diagnosis of ovarian tumors, with the most frequent gystotypes specific to childhood and adolescence, is widely used of tumor markers tests: alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG) and Ca-125. Features of the development of malignancies in children restrict of tumor markers tests in clinical practice. At the same time there are no tumor marker with 100% specificity for the tumor. The article describes the clinical cases of 13-year-old female patient with appendicular infiltrate and secondary right adnektumor and 14-year-old girl with hematogenous disseminated tuberculosis and salpingoophoritis. The levels of Ca-125 and was an increased in both cases: in the first – to 39.41 IU/ml, in the second – up to 928.1 IU/ml. Thus, it was confirmed that the increase of serum concentration of CA-125 were in direct proportion to the pathological "irritation" of peritoneal serosa. In fact, the Ca-125 had the feature of acute phase proteins, so, its tumor specificity was low. Therefore the use of tumor marker test for Ca-125 is not always makes more easy task of differential diagnosis of the nature of the tumor mass pelvic in girls.

Key words: neoplasms of uterine appendages; inflammations of uterine appendages; tumor markers; tuberculosis; appendicular abscess; girls.

Три типа этипатогенетических механизмов лежат в основе формирования новообразований придатков матки: собственно онкогенетический (истинные опухоли), дизэмбриогенетический (пороки развития) и флогогенный (воспалительный). Конечной целью обследования у таких больных в любом возрастном периоде является установление этипатогенетического типа новообразования, что определяет тактику ведения. Прорыв в повышении качества неинвазивной диагностики при опухолях и опухолевидных процессах придатков матки в первую очередь связан с совершенствованием методов визуализации. Другим не менее важным достижением технологии онкодиагностического процесса стало исследование опухолевых маркеров. В 1988 г. в Стокгольме на 5-й Международной конференции по онкомаркерам человека было использовано следующее определение: «Биохимические опухолевые маркеры — это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретлируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами». От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются или качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также и в нормальных клетках). Они формируются внутри или на поверхности злокачественно трансформированных клеток, или же в результате индукции образуются в нормальных клетках. Часть онкомаркеров секретруется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммуноферментного анализа. Известно огромное количество различных классов веществ, которые могут рассматриваться как опухолевые маркеры. К ним относятся ассоциированные с опухолью антигены или антитела к ним, гормоны, ферменты, продукты обмена — креатин, гидроксипролин, полиамины, белки плазмы — ферритин, церулоплазмин, β 2-микроглобулин, цитокины, молекулы адгезии, металлопротеиназы, маркеры клеточного цикла, апоптоза, дегградации внеклеточного матрикса и т. д. Но в настоящее время не известен ни один онкомаркер, который соответствует идеальным параметрам [1, 3, 4, 5]. Одним из важнейших признаков «идеального» онкомаркера является 100%-я клиническая специфичность, то есть он должен определяться только при злокачественных заболеваниях, и отсутствовать у здоровых людей и при доброкачественных процессах [1, 2, 4].

В диагностике опухолей яичников, с учетом наиболее частых гистотипов, характерных для детского и подросткового возраста, широко применяется определение альфа-фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и онкомаркера

Ca-125 [2]. АФП — это гликопротеин с молекулярной массой (м. м.) 70 кДа, состоящий из 591 аминокислоты и содержащий 4% углеводов, кодируется на хромосоме 4q11-q13. Повышенная концентрация АФП в сыворотке крови может определяться у больных с опухолями из зародышевого эпителия, например при тератомах яичника. Снижение специфичности этого маркера связано с тем, что его уровень может повышаться при гепатитах. ХГЧ — гликопротеин, с м. м. 46 кДа, состоящий из двух субъединиц, из которых α -субъединица идентична таковой у ЛГ, ТТГ, ФСГ, а именно β -субъединица наиболее специфична. В норме ХГЧ образуется в синцитиотрофобласте плаценты, потому наиболее высокая концентрация маркера отмечается при таких опухолях, как хорионэпителиома, хориобластома и при герминогенных опухолях. Антиген CA125 — это мукогликопротеин с м. м. 200 кДа. Такое название этот онкомаркер получил потому, что был идентифицирован в 1981 г. в линии клеток серозной карциномы яичников. Известно, что CA-125 продуцируется клетками целомического эпителия, потому его повышение в сыворотке крови прямо пропорционально степени патологического «раздражения» серозного покрова брюшины, что обуславливает достаточно низкую опухолевую специфичность маркера. Фактически Ca-125 проявляет некоторые свойства острофазового белка [6]. При обследовании больных с новообразованиями придатков матки следует учитывать возможность неспецифического повышения уровня онкомаркеров.

Воспалительные процессы придатков матки, в том числе у девочек, занимают первое место среди факторов, способствующих снижению опухолевой специфичности маркера, особенно это касается CA-125. При формировании воспалительных опухолей придатков матки характерный анамнез, данные клинического обследования позволяют поставить диагноз, при этом нет ни показаний, ни необходимости в исследовании онкомаркеров. Однако встречаются ситуации, связанные с особенностями клинического течения заболевания и характера воспалительного процесса, когда к этому исследованию прибегают с целью дифференциальной диагностики.

Приводим два клинических случая, демонстрирующих ситуации неспецифического повышения уровня Ca-125 у девочек с вторичным воспалительным поражением придатков матки.

СЛУЧАЙ 1

Пациентка А. Л. 13 лет, поступила на отделение гинекологии в октябре 2013 г. в экстренном порядке с жалобами на боли периодического характера

в правой подвздошной области, которые усилились в течение недели. Из анамнеза известно, что за три недели до поступления у пациентки установлено наличие опухолевидного образования правых придатков матки, которое выявлено при абдоминальном ультразвуковом исследовании (УЗИ). Пациентка дважды консультирована детскими гинекологами. Исследованы онкомаркеры: СА-125 — 39,41 МЕ/мл (норма до 35 МЕ/мл), АФП — 0,5 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл). Поставлен предположительный диагноз: Опухоль (тератома?) правого яичника. Перекрут? Пациентка в срочном порядке направлена в стационар. При сборе анамнеза в стационаре установлено, что за три месяца до поступления (в июле) у девочки отмечался эпизод сильных болей в животе с многократной рвотой и повышением температуры тела до 38 °С. Боли были один день. Дома давали абактал, так как связали заболевание с кишечной инфекцией. После лечения чувствовала себя хорошо, лето проводила на даче. Следующий эпизод повышения температуры без болей в животе был в конце августа, поэтому осмотрена педиатром. Поставлен диагноз инфекции мочевыводящих путей, поскольку в анализе мочи выявлена лейкоцитурия. Амбулаторно назначен 7-дневный курс аугментина. В плане обследования больной выполнено УЗИ брюшной полости на котором, спустя 2 месяца от начала заболевания, выявлено вышеописанное опухолевидное образование. Из анамнеза жизни: проживает с отцом, бабушкой и дедушкой-врачом. Мать умерла год назад в возрасте 39 лет от злокачественной опухоли кишечника. Из перенесённых инфекций — ветряная оспа. Менструации с 12 лет по 3 дня без болей, цикл нерегулярный, через 30–60–180 дней, последние три месяца стали скудными, последняя менструация — 2 месяца назад. Половых контактов не было. При поступлении состояние относительно удовлетворительное, не лихорадила. Язык влажный. Живот мягкий, не вздут, чувствителен справа над лоном. Перитонеальные симптомы отрицательны. Наружные гениталии без воспалительных изменений. Ректоабдоминальное исследование: тело матки расположено в центре малого таза, смещения его чувствительны, слева придатки матки не пальпировались. В области правых придатков матки обнаружено образование округлой неправильной формы, с относительно четкими контурами, расположено довольно высоко, ограничено подвижное, размерами 6,0×5,0 см, болезненное. Клинический анализ крови: Hb — 124 г/л, Eг — $4,1 \times 10^{12}$ /л, Leu — $13,8 \times 10^9$ /л; СОЭ — 28 мм/час, в лейкоцитарной формуле сдвига нет. Общий анализ мочи: цвет — с/ж, плотность — 1010, белок — 0,03 г/л, эпителий — 7–8 — 12 в п/зр.; лейкоциты — 10–12–18 в п/зр.,

эритроциты — 3–4–5 в п/зр., фосфаты+, бактерии — 2+. Биохимический анализ крови и коагулограмма — без изменений. УЗИ органов малого таза: матка нормальных размеров, эндометрий тонкий, левый яичник — 2,1×1,9 см с мелкими фолликулами. В области правых придатков выявлено образование 4,6×4,3 см, округлой формы с толстыми стенками, с четкими контурами, с неоднородным гиперэхогенным содержимым. Диагноз: Опухоль правого яичника (тератома?). Перекрут? В срочном порядке в течение первых суток от момента поступления пациентка была оперирована. При диагностической лапароскопии обнаружено: в малом тазу небольшое количество прозрачного выпота. Тело матки возрастных размеров, над ним расположены правые придатки матки, при этом маточная труба резко инфильтрирована, хрящевидной плотности, утолщена до 1,5 см, ампулярный отдел подвёрнут под яичник, который превращён в образование шаровидной формы 6 см в диаметре. К правым придаткам по задней их поверхности плотно подпаян край большого сальника. Задний свод частично занят описанным инфильтратом. Левая маточная труба и яичник не изменены. Отмечалась выраженная инфильтрация правой широкой связки, что делало придатки матки не смещаемыми и не давало возможности выполнить полноценную ревизию лапароскопически, по этой причине выполнена конверсия на лапаротомию. Преимущественно тупым путём правые придатки выделены из инфильтрата, интимно спаянного с правой боковой стенкой таза, задним листком правой широкой связки. Правая маточная труба превращена в сактосальпинкс, хрупкая, при выделении из спаек «крошится». Правый яичник превращен в пиовар, что установлено после его пункции, при которой получено 30,0 зеленоватого гноя с кишечным запахом. В область инфильтрата сзади подтянут купол слепой кишки, который инфильтрирован, фиксирован плотными сращениями к париетальной брюшине по направлению в малый таз и вправо, аппендикулярный отросток выделить из инфильтрата не удалось, пальпаторно в его основании выявлено несколько каловых камней. Установлен диагноз: Аппендикулярный инфильтрат в стадии разрешения. Вторичный правосторонний гнойный сальпингоофорит с формированием tuboовариального абсцесса, пиовара. Оменит. Из-за тяжелой гнойной деструкции правых придатков матки произведена радикальная санирующая операция: правосторонняя аднексэктомия, резекция прядей большого сальника. Послеоперационный период протекал без осложнений на фоне массивной антибактериальной терапии. Результат гистологического исследования: хронический сальпингоофорит в обо-

стрении с исходом в пиосальпинкс и пиовар. Девочка была выписана в удовлетворительном состоянии. Перед выпиской выполнено УЗИ и КТ брюшной полости: инфильтратов не выявлено. В феврале 2014 года лапароскопически произведена плановая аппендэктомия. Гистологическое заключение: хронический аппендицит.

СЛУЧАЙ 2

Пациентка М.С., 14 лет, поступила в экстренном порядке с жалобами на боли в животе в течение 2 недель, увеличение живота в размерах, повышение температуры тела до 38–39 °С. Считала себя больной в течение месяца, поскольку субфебрильно лихорадила, отмечала болезненное мочеиспускание, потеряла в весе около 4 кг. Из анамнеза: девочка — по национальности армянка, из семьи с хорошим материальным достатком. Семья переехала в Петербург 10 лет назад. Девочка росла здоровой. В течение последнего месяца находилась в Армении. Контакт с инфекционными больными отрицали. Последний раз болела 5 месяцев назад, когда перенесла простудное заболевание. Менструации с 13 лет, регулярные, по 5 дней через 30 дней, безболезненные. Последняя менструация 3 месяца назад. При поступлении: Состояние средней тяжести. Вес — 40 кг, рост 160 см. Кожные покровы бледные. Живот не вздут, но увеличен в объёме, по типу «лягушачьего», диффузно болезнен во всех отделах. Патологические образования в брюшной полости не пальпировались. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. При ректальном исследовании: тело матки обычных размеров и формы, ограничено смещаемо. С обеих сторон придатки в виде опухолевых образований: справа в виде ретортообразного образования 7,0×4,0×3,0 см, слева — 6,0×3,0×2,5 см, умеренно болезненные. Диагноз при поступлении: Острый сальпингоофорит, двусторонние аднекстуморы? Двусторонние опухоли придатков матки? Асцит. Нижнедолевая правосторонняя пневмония. Интоксикация. Данные клинического обследования: Реакция Манту — папула 10 мм. Рентген грудной клетки: затемнение в S₁₀ правого лёгкого, корни структурны, сердце не изменено, диафрагма чёткая, синусы свободные. Компьютерная томография грудной и брюшной полости: в полости плевры с обеих сторон большое количество жидкости. В средней доле правого лёгкого два шаровидных образования 3 и 6 мм. Увеличены и обызвествлены внутригрудные лимфоузлы бифуркационной группы. В брюшной полости и полости малого таза большое количество жидкости. Печень, селезёнка без особенностей. Лимфоузлы брюшной полости не увеличены. Яичники: правый размерами 22×26 мм, левый — 38×31 мм, структура их неодно-

родная, контуры бугристые. УЗИ малого таза — двусторонние образования придатков матки размерами 6,0×2,0×3,0, большое количество жидкости в малом тазу. Кровь на онкомаркеры: СА 125 — 928,1 МЕ/мл (норма до 35 МЕ/мл). При диагностической лапароскопии обнаружено: обширный спаечный процесс между петлями кишечника, париетальной брюшиной, большое количество светлого выпота. Капсула печени в грубых сращениях с передней брюшной стенкой. На париетальной и висцеральной брюшине множественные высыпания в виде бугорков желтоватого и белого цвета. Тело матки в плотном инфильтрате с мочевым пузырьком. Дугласово пространство свободно. Яичники отёчны, небольших размеров, в рыхлых спайках с окружающими тканями. Маточные трубы с обеих сторон утолщены до 2–3 см, плотные, ригидные, ампулярные концы отёчны, при надавливании из просвета труб выделялась светлая жидкость. Множественные милиарные высыпания на серозном покрове маточных труб. Правая маточная труба подпаяна к брюшине над областью мочевого пузыря. Взята биопсия яичников с обеих сторон, маточных труб, спаек, париетальной брюшины. *Результаты гистологического и цитологического исследования:* 1. В левом яичнике и маточной трубе — множество чётко отграниченных гранулём, с гигантоклеточным метаморфозом (клетки Пирогова–Ланганса). Очагов казеозного некроза нет, множество кальцификатов. 2. Правые придатки — гранулём и гигантских клеток не обнаружено. 3. Брюшина — соединительная ткань с признаками гнойного воспаления. 4. Спайки — соединительная ткань, фибрин, нейтрофильные лейкоциты. В посевах из брюшной полости на флору — роста нет. Бактериоскопия аспирата из брюшной полости — микобактерий туберкулёза не обнаружено. *Заключение:* картина может соответствовать туберкулёзному процессу (саркоидоз?) В дальнейшем девочка консультирована в НИИ фтизиатрии. *Заключение:* Гематогенный диссеминированный туберкулёз. Туберкулёзный перитонит. Асцит. Туберкулёзный сальпингоофорит. Туберкулёзный плеврит. Переведена для специфического лечения во фтизиатрический стационар. Послеоперационный период на фоне антибактериальной терапии протекал без осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности развития злокачественных новообразований у детей препятствует широкому внедрению исследования онкомаркеров в клиническую практику [2]. Однако даже использование этого метода не всегда упрощает задачу дифференциальной диагностики природы опухолевых масс малого таза у девочек. Приведенные клинические

наблюдения у 13-летней пациентки с аппендикулярным инфильтратом и вторичным правосторонним аднекстумором и 14-летней больной с гематогенным диссеминированным туберкулезом и туберкулезным сальпингофоритом являются подтверждением низкой специфичности онкомаркера Са-125.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты их клинико-диагностического исследования. Проблемы репродукции. 2005; 3: 65–79
2. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А., ред. Детская онкология: национальное руководство. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина. 2012.
3. Поддубная И.В., ред. Онкология: справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ. 2009.
4. Чиссов В.И., Давыдов М.И., ред. Онкология: национальное руководство. М.: GEOTAR-Media. 2013.
5. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., ред. Онкология: учебник. М.: GEOTAR-Media. 2009.
6. Чиссов В.И., Трахтенберга А.Х., ред. Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей. 3-е

изд. М.: GEOTAR-Media; 2009. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

REFERENCES

1. Alekseeva M.L., Gusarova E.V., Mullabaeva S.M., Ponkratova T.S. Onkomarkery, ikh kharakteristika i nekotorye aspekty ikh kliniko-diagnosticheskogo issledovaniya [The tumor markers, their characteristics and some aspects of their clinical and diagnostic research]. Problemy reproduktiv. 2005; 3: 65–79
2. Aliev M.D., Polyakov V.G., Mentkevich G.L., Mayakova S.A., red. Detskaya onkologiya [Pediatric Oncology]: natsional'noe rukovodstvo. M.: Izdatel'skaya gruppa RONTs. Prakticheskaya meditsina. 2012.
3. Poddubnaya I.V., red. Onkologiya [Oncology]: spravochnik prakticheskogo vracha. M.: MEDpress-inform. 2009.
4. Chissov V.I., Davydov M.I., red. Onkologiya [Oncology]: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media. 2013.
5. Chissov V.I., Dar'yalova S.L., red. Onkologiya [Oncology]: uchebnik. M.: GEOTAR-Media. 2009.
6. Chissova V.I., Trakhtenberg A.Kh., red. Oshibki v klinicheskoy onkologii: rukovodstvo dlya vrachey [Errors in clinical Oncology: a guide for physicians]. 3-e izd. M.: GEOTAR-Media; 2009. (Seriya «Biblioteka vrachaspetsialista»).

◆ Информация об авторах

Кохреидзе Надежда Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kokhreizde@mail.ru.

Леонтьева Светлана Алексеевна – аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; Отделение гинекологии ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134 E-mail: Sonik1977@yandex.ru.

Kokhreizde Nadezda Anatolyevna – MD, PhD, Associate Professor. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kokhreizde@mail.ru.

Leontyeva Svetlana Alekseevna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; Municipal Children Hospital named after N.F. Filatov. 134, Bukharestskaya St., St. Petersburg, 192289. E-mail: Sonik1977@yandex.ru.



К 75-ЛЕТИЮ ЮРИЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА ГУРКИНА

© Г. Ф. Кутушева

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

Резюме. Профессор Ю.А. Гуркин родился 22 декабря 1939 года. Врачебная деятельность Ю.А. Гуркина определена его приверженностью к детской гинекологии, которой он посвятил 49 лет. Его творчество разнопланово. Он имеет большой педагогический стаж, огромный врачебный опыт, разносторонние интересы. И весь накопленный опыт он с радостью передает окружающим.

Ключевые слова: Ю.А. Гуркин; юбилей.

FOR THE 75TH ANNIVERSARY OF YURI ALEKSANDROVICH GURKIN

© G.F. Kutusheva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Professor J.A. Gurkin was born on December, 22nd, 1939. The medical profession Y.A. Gurkin is defined by its commitment to pediatric gynecology, where he spent 49 years. His work is diverse. He has extensive teaching experience, a wealth of medical experience, diverse interests. And the whole experience he gladly passes around.

Key words: Y.A. Gurkin; anniversary.

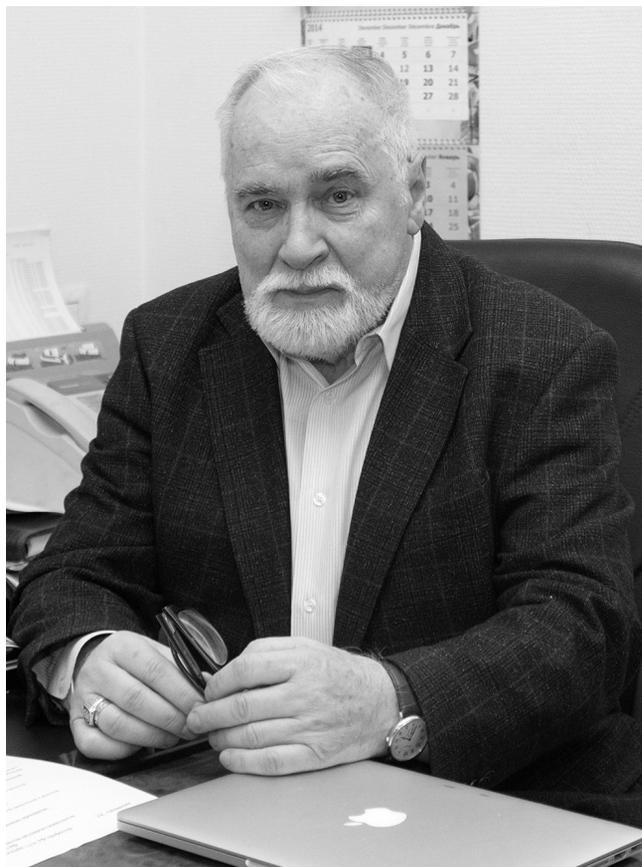
*Быть Врачом ответственно,
почетно и невероятно трудно*

Юрий Александрович Гуркин выбрал этот путь от того, что очень любил мать — Евгению Ивановну, работавшую медсестрой, потому что, родившись в 1939-м, пережил тяготы военного времени и рано осознал ценность человеческой жизни. А еще, вероятно, часто переезжая с военнотрудовой семьей отцом Александром Афанасьевичем из гарнизона в гарнизон, будучи очень любознательным мальчишкой, проявил наблюдательность, столь востребованную в медицинской деятельности. Окончив школу в Ленинграде, Юрий Александрович поступил в Ленинградский педиатрический медицинский институт в 1956 г. Это было время смены жесткого режима Генералиссимуса на посулы Хрущевской оттепели и случившегося в 1957 году VI Всемирного фестиваля молодежи и студентов. Интерес ко всем событиям жизни во всех ее проявлениях сподвиг студента Гуркина стать редактором курсовой стенгазеты. Все годы учебы

Юрий Александрович был студентом многотиражки «Советский педиатр», проявляя свое стремление к самовыражению. Интерес к научно-исследовательской работе и будущей профессии появился на III курсе. Окончательно решил стать акушером-гинекологом на IV курсе. Особое впечатление произвела вводная лекция профессора А. И. Петченко, на которой он рассказал о своем потрясении, когда впервые увидел акт рождения человека. Юрий Александрович стал активным сновцем при кафедре акушерства и гинекологии, выступал с докладами на научных студенческих конференциях и на заседаниях городского научного общества акушеров-гинекологов. «На одном из городских обществ акушеров-гинекологов (а это всегда было особое собрание, куда все ходили как в большой зал филармонии) мною был сделан доклад «Лечение позднего токсикоза интраназальным электрофорезом магния». В процессе проведения исследования мы обратили внимание, что при данном виде лечения улучшалось не только состояние пациенток, но и организм значитель-

но легче готовился к родам (прообраз анодической гальванизации головного мозга, способствующей «дозреванию» родовой доминанты)». Активистов СНО через Министерство здравоохранения направляли в целевую аспирантуру Педиатрического института, и я был очень рад этому событию (хотя меня приглашал в аспирантуру института им. Д. О. Отта профессор Я. С. Кленецкий, заведовавший в то время родильным отделением)». С удовольствием Юрий Александрович вспоминает своих товарищей по учебе: Николая Павловича Шабалова, Юрия Романовича Ковалева, Льва Владимировича Эрмана. Проверить себя Юрий Александрович смог сразу после 6-го курса, распределившись в родильный дом Порховского района Псковской области акушером-гинекологом. Там он трудился до 1964 года, не ограничиваясь практической деятельностью, но и с удовольствием занимаясь сан-просвет-работой выступал с докладами в том числе и на заседаниях Псковского областного научного общества акушеров-гинекологов. Результаты проведенного в те годы научного исследования были опубликованы в двух центральных научных журналах. Как проявивший активный интерес к научной работе специалист, Юрий Александрович был направлен в целевую аспирантуру на кафедру акушерства и гинекологии родного ЛПМИ. В 1964 году кафедру акушерства и гинекологии Педиатрического института возглавила профессор Н. В. Кобозева, она же стала научным руководителем Юрия Александровича. Под ее руководством была проведена серия работ, посвященных становлению женской половой системы, как в антенатальном, так и в постнатальном периодах онтогенеза. Юрий Александрович занимался изучением функциональной морфологии яичников плодов. Консультировал Ю. А. Гуркина член-корреспондент РАН А. Г. Кнорре. В 1969 г. Ю. А. Гуркин защитил кандидатскую диссертацию «Функциональная морфология яичников в антенатальном периоде онтогенеза с учетом особенностей течения беременности». Материалы этого труда составили значительную часть монографии «Плод и внешняя среда», вышедшую в 1973 году.

С 1967 до 1974 работал на кафедре акушерства и гинекологии в должности ассистента, с 1974 г. избран доцентом этой кафедры. В ту пору на профильной акушерско-гинекологической кафедре Юрий Александрович считался самым молодым сотрудником, на которого возлагали самую разнообразную, многоплановую, сложную работу. Однако Юрий Александрович продолжал и научную работу. Докторская диссертация, которая была за-



щищена в 1986 году в нашем вузе, была, по-сути, продолжением ранее начатого исследования и посвящена клинико-морфологическим особенностям формирования яичников в постнатальном периоде. В этой работе было показано, что все проблемы антенатального периода (осложнения беременности, особенно плацентарная недостаточность, и родов), влияют на формирование и дальнейшее функционирование яичников. Как функционировала плацента, такими же характеристиками отличаются и эндокринные органы на всю оставшуюся жизнь. Плацента определяет функциональную активность индивида и даже продолжительность жизни (цитоплазматическая генетика — передача информации). В постнатальном периоде при стрессовых ситуациях, инфекциях яичники, образно говоря, самоотверженно подключаются и помогают надпочечникам, но при этом они истощаются и нередко наблюдается их недостаточность. Оппонентами были профессора Э. К. Айламазян, Н. И. Бескровная, В. В. Черная. Особенно много внимания Юрий Александрович уделял учебно-методической работе, проводя занятия, разборы, создавая пособия. Вместе со своим учителем, профессором Ниной Васильевной Кобозевой, принял участие в создании двух руководств для

врачей: «Перинатальная эндокринология», Медицина 1986 г. и «Гинекология детей и подростков», Медицина 1981 г. Несмотря на напряженную повседневную работу и большую занятость все это время Юрий Александрович упорно работал над докторской диссертацией по теме «Дисфункция яичников у девочек и девушек», которую защитил в 1986 году. С 1976 года Юрий Александрович член правления общества акушеров-гинекологов Ленинграда (Санкт-Петербурга). Все эти годы предметом особого внимания Юрия Александровича являлись вопросы детской и подростковой гинекологии. Именно поэтому с 1981 года Ю. А. Гуркин назначен внештатным специалистом Главного управления здравоохранения Ленинграда по детской гинекологии. В этот период активного процесса формирования службы детской гинекологии в нашей стране Юрий Александрович, не считаясь с личным временем, регулярно проводит научно-практические конференции по всему необъятному Советскому Союзу с целью популяризации знаний по вопросам диагностики, лечения, диспансеризации девочек и девушек с гинекологической патологией. Активно участвует в международных конгрессах акушеров-гинекологов. Научную, клиническую, педагогическую деятельность Юрий Александрович всегда сочетал с активной жизненной позицией и общественной работой: в обществе «Знание», в избиркоме, в 1978–1983 гг. в ЛПМИ возглавлял редакцию «Советского педиатра».

С 1.12.1988 года начался новый период профессиональной деятельности Юрия Александровича — он возглавил первую в стране кафедру детской и подростковой гинекологии на факультете последипломной подготовки Педиатрического института, инициировал создание первого в стране городского консультативно-диагностического центра для подростков «Ювента». За активное участие в организации службы детской гинекологии и учебного процесса по этой субспециальности профессор Гуркин Ю. А. был в 1989 году поощрен Благодарностью Министерства Здравоохранения СССР. С 1996 года Юрий Александрович является бессменным председателем созданной по его инициативе общественной организации «Союз детских и подростковых гинекологов Санкт-Петербурга». В 1997–1999 году совмещал работу на кафедре с должностью проректора факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки СПбГПМА. Много времени Юрий Александрович уделяет популяризации здорового образа жизни и охраны здоровья детей и подростков. Им написано и опубликовано 154 научных работы, 12 монографий, 9 глав в руко-

водствах. С 1990 по 1995 год Юрий Александрович являлся Вицепрезидентом, затем до 2007 года входил в президиум Всемирной ассоциации детской гинекологов.

В июне 2008 года на плечи сотрудников кафедры полностью легла организация и проведение 11-го Европейского конгресса детских и подростковых гинекологов. Президентом конгресса был профессор Ю. А. Гуркин. Диапазон научных изысканий учеников Юрия Александровича достаточно широк: судебно-медицинские проблемы (А. В. Попова), неинвазивные методы исследования — УЗИ (Н. Аль-Тахери), аппендикулярно-генитальный синдром (Н. Ю. Жарова), неспецифические вульвовагиниты (С. М. Абрамян), гормональная контрацепция (А. Д. Зернюк), возможности физической коррекции репродуктивного потенциала (Н. Ю. Солломкина), возрастная мастопатия (Б. Ф. Хурасев из г. Курска), маточные кровотечения при гипоталамическом синдроме (Т. В. Кольцова), микробный пейзаж половых путей у девочек (М. Е. Кравченко) и др.

Несмотря на пережитые проблемы со здоровьем, профессор Ю. А. Гуркин полон творческих планов. И сегодня Юрий Александрович продолжает активно трудиться на благо здоровья наших детей, подростков и их родителей. Но, как все талантливые люди, Юрий Александрович не останавливается на достигнутом. Из под его талантливого пера вышли уже две книги воспоминаний: «Векторы судьбы» 2012 г. и «Что было, то было» 2013 г. «Еще в детстве, вникая в окружающую жизнь, я рано понял, что женщины — особая разновидность людского рода — беззаветная, чуткая, доверчивая до безоглядности, отзывчивая, открытая для восприятия прекрасного, готовая любить до беспамятства. Все это обнаружилось, прежде всего, у моей мамы. Злых женщин видел лишь в кинофильмах, то есть выдуманных, а в жизни не встречал.» «Считаю, что все акушеры-гинекологи и педиатры должны иметь специализацию по детской гинекологии. Так как, оказывая помощь девочке, мы тем самым помогаем целому поколению (то есть у врача должна быть настроенность на перспективу), а когда мы работаем со взрослой женщиной — мы работаем только с данной женщиной. Когда девочка входит в кабинет, мы должны, прежде всего, помнить, что пришла будущая мать.»

Сейчас Юрий Александрович готовит третью книгу воспоминаний...

Пожелаем ему здоровья и успехов!

Основные монографии Ю. А. Гуркина:

- Энциклопедия будущего мужчины.
- Энциклопедия юной леди.
- Детские гинекологи — родителям. В семье растёт дочь.
- Справочник семейного врача. Гинекология (в соавторстве с В. И. Грицюком).
- Детская и подростковая гинекология.
- Гинекология детей и подростков (в соавторстве с Н. В. Кобозевой, М. Н. Кузнецовой).
- Перинатальная эндокринология (в соавторстве Н. В. Кобозевой).
- Гинекология подростков: Руководство для врачей (Под редакцией Ю. А. Гуркина).
- Детская и подростковая гинекология.

◆ Информация об авторе

Кутушева Галия Феттяховна — д-р мед. наук, профессор, заведующая. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.

Kutusheva Galiya Fettyakhovna — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Galiya@chadogyn.ru.



НАРУШЕНИЯ ТЕПЛООБМЕНА И ЛИХОРАДКА

© Л. И. Калюжная, Д. А. Земляной

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

Резюме. Гомойотермность – эволюционное приобретение. Благодаря ему организмы могут управлять интенсивностью метаболизма для увеличения температуры тела и отдавать тепло в окружающую среду. Определенный уровень температуры необходим для функционирования ферментов, реализации химических реакций обмена веществ в клетках. Вязкость крови и внеклеточной жидкости, поверхностное натяжение сурфактанта, набухание коллоидов интерстициального пространства, процессы возбуждения клеток, сокращения мышц, секреции, всасывания, локомоторная активность и фагоцитирующие свойства нейтрофилов также зависят от температуры внутри организма. Лихорадка – типовой патологический процесс временного повышения температуры тела у высших гомойотермных животных и человека. Процесс запускается цитокинами-пирогенами экзогенного и эндогенного происхождения. Пирогены перестраивают систему терморегуляции. Лихорадка является защитным ответом поврежденного организма, но может быть чрезмерной. Тахикардия при лихорадке способствует аритмиям и может осложниться развитием острой сердечной недостаточности. Критическое падение температуры с обильным потоотделением может вызвать коллапс. Лихорадка у беременных женщин в ранних сроках провоцирует нарушения плацентации и дефекты развития нервной трубки зародыша. У маленьких детей лихорадка приводит к накоплению кетоновых веществ в крови из-за неполного липолиза. Кетоацидоз при лихорадке у маленьких пациентов является причиной гипертермических судорог. Негативные последствия лихорадки заставляют прибегать к жаропонижающей терапии и мерам усиления теплоотдачи.

Ключевые слова: температурный гомеостаз; лихорадка; цитокины, фебрильные судороги.

TEMPERATURE IMBALANCE AND FEVER

© L. I. Kalyuzhnaya, D. A. Zemlyanoy

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The ability to have a body temperature that is independent of environment temperature is evolutionary acquisition. Thanks to him, organisms can control the intensity of metabolism to increase body temperature. Homoiothermic animals can maintain an optimum body temperature via the heat transfer into the environment. An optimal level of temperature is necessary for activity of most enzymes, the implementation of metabolic reactions in cells. The viscosity of blood and extracellular fluids, the surface tension of the surfactant, swelling colloids of the interstitial space depend on the temperature inside. The excitation of cells, muscle contraction, secretion, absorption, locomotor activity and phagocytic properties of neutrophils also depend on the temperature of the tissues. Fever is pathological process a temporary increasing of body temperature for homoiothermal animals and humans. The process starts due to cytokines exogenous and endogenous origin. Cytokines rebuild the system of thermoregulation. Fever is protective response to damaged but may be redundant. Tachycardia at a fever promotes arrhythmias and may be complicated by the development of acute heart failure. Critical temperature decrease with profuse sweating can cause collapse. Fever in pregnant women in the early stages of placentation provokes violations and defects of the neural tube of the embryo. Fever leads to accumulation of ketonic substances in the blood due to incomplete lipolysis. Ketoacidosis with fever in young patients is the cause of hyperthermic convulsions. The negative effects of fever forced to resort to antipyretic therapy and measures to increase heat dissipation.

Key words: temperature homeostasis; fever; cytokines; febrile convulsions.

Живому организму любой сложности необходимо поступление питательных субстратов, из которых в присутствии кислорода клетки извлекают энергию разных видов — химическую, электриче-

скую, механическую, тепловую. Благодаря различным видам энергии клетки способны поддерживать свою структуру и функции, в том числе специфические (сокращение, секреция, генерация потенциалов

действия). Организм благодаря выработке энергии способен реагировать на раздражение, реализовывать жизнеспасаящие рефлексы и инстинктивные программы пищедобывания, размножения, избегания угрожающих жизни ситуаций, агрессии, а также адаптироваться к окружающему миру.

Огромное многообразие живых существ, населяющих Землю, представлено не только разнообразными видами. Животный мир представляет собой множества организмов, которые различаются скоростью протекания в клетках биохимических реакций. Активность существования и, в известной степени, продолжительность жизни организма зависят от энергичности процессов превращения веществ в его клетках. Чем более активны эти процессы, тем короче жизнь, и наоборот.

Двигательная активность большинства животных на Земле приходится на теплое время года. Реализация любых инстинктивных программ возможна при условии выработки большого количества энергии из субстратов в присутствии кислорода. Зимой активность животного сведена к минимуму и состоит в переживании неблагоприятного времени в состоянии спячки. Период гибернации характеризуется замедлением течения биохимических процессов в клетках, уменьшением поступления кислорода, и, соответственно, уменьшением выработки разных видов энергии из запасенных в тканях субстратов.

Известна закономерность, выявленная в течении химических реакций, и состоящая в том, что при повышении температуры среды протекания реакции на 10 °С ее скорость увеличивается в 2–3 раза. Закон Вант-Гоффа объясняет, таким образом, увеличение энергетических конечных продуктов химических реакций при повышении температуры среды. Организм, нагревающийся во внешней среде из-за повышения ее температуры, производит больше энергии, в том числе тепловой. У пустынной игуаны в естественных условиях температура тела достигает 42 °С, хотя температура окружающего воздуха составляет только 30 °С.

Беспозвоночные и низшие позвоночные зависят в своей активности от температуры окружающей среды, это пойкилотермные организмы. Не только тепловой баланс, но и количество вырабатываемой энергии АТФ у таких животных зависит от внешнего тепла. Лягушка зимой совершает прыжки в длину на 12–15 см, при этом температура тела ее близка к 0 °С. Летом, когда температура ее тела составляет около 20 °С, ее прыжки достигают в длину одного метра. Увеличение выработки тепловой энергии, нагревающей клетки и организм, ускоряет метаболические реакции и поэтому обеспечивает

другими видами энергии различные виды деятельности. Благодаря этому появились животные, менее зависимые от температуры окружающей среды, и потому способные быть активными не только в теплое время года. У относительно гомойотермных животных (мышь-полевка, суслики, летучие мыши) летом температура тела выше, чем температура воздуха. Зимой же они впадают в состояние гибернации, подобно пойкилотермным. При этом даже при отрицательных температурах среды есть механизмы, позволяющие животному иметь температуру выше 0 °С. Видимо, зависимость от внешнего температурного окружения у беспозвоночных и низших позвоночных не столь однозначна [3].

В результате дальнейшего эволюционного развития появились организмы, способные не только активно производить в клетках тепло, но и умеющие активно его сохранять или избавляться от его избытка, составившие совокупность строго гомойотермных, или теплокровных организмов. Энергичный обмен веществ в клетках присущ представителям этих видов. Благодаря этому животные приобрели возможность активного существования независимо от температуры внешнего пространства. Изумительным примером существования в бесконечно поглощающей тепловую энергию среде мирового океана является жизнь морских млекопитающих.

Таким образом, гомойотермность — это эволюционное приобретение, состоящее не только в способности регулировать метаболизм для увеличения/уменьшения выработки тепловой энергии, но и в способности поддерживать колебания температуры тела в определенных пределах путем эффективной отдачи тепла в среду обитания.

ЗНАЧЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

Определенный уровень температуры необходим для функционирования большинства ферментов, протекания химических реакций обмена веществ в клетках. Температура внутренней среды определяет вязкость крови и внеклеточной жидкости, поверхностное натяжение сурфактанта, набухание коллоидов интерстициального пространства. От температуры тканей и органов зависят процессы возбуждения клеток, сокращения мышц, секреции, всасывания, защитные реакции клеток и тканей (например, скорость локомоторного перемещения нейтрофилов и эозинофилов в тканях при воспалении) [4].

Составляющие теплового баланса организма — производство тепла и его отдача (не только в виде пассивных потерь тепла, но и активно управляемая).

ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ ТЕПЛОПРОДУКЦИИ

1. Метаболический термогенез

Ускорение биохимических реакций в цитозоле клеток-мишеней происходит под влиянием нервных импульсов и гормональных регуляторов, а также молекул, выделяемых бактериями — токсинов, и продуктов клеток иммунной системы — цитокинов, как, например, интерлейкин-1. Информация с активированных рецепторов мембран клеток-мишеней передается системой вторичных клеточных посредников и включает генетические программы, изменяющие соотношения процессов окисления (дающего на выходе тепловую энергию) и окислительного фосфорилирования (продукция АТФ). Агентами, выполняющими роль разобщителей окислительного фосфорилирования, под действием которых клетки во всех теплопродуцирующих тканях переключаются на усиленное производство тепловой энергии, являются адреналин, норадреналин и трийодтиронин. Общность их происхождения из тирозина объясняет их способность активизировать адренорецепторы возбудимых тканей, запуская разнообразные ответы клеток-мишеней, в том числе производство тепловой энергии. Избыток норадреналина, адреналина, который возникает в крови у пациентов, страдающих опухолью мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомой), объясняет повышение температуры тела в моменты кризов. Из лекарственных средств стимуляторами центров, регулирующих теплопроизводство в организме, являются анестетики и миорелаксанты.

У новорожденных и детей до 10–11 лет большую часть теплопродукции обеспечивают клетки бурого жира. Обилие кровеносных сосудов в местах скопления этих клеток с большим количеством в них митохондрий (железосодержащие цитохромы которых окрашивают ткань в бурый цвет) и жировых капель, множество норадреналовых рецепторов на мембранах и близость парааортальных ганглиев, вырабатывающих норадреналин, способствуют быстрой выработке тепла. Митохондрии клеток бурого жира у младенцев содержат также белок термогенин, активирующий свободное окисление. Нехватка бурого и белого жира при недоношенности объясняет нарушения терморегуляции и обосновывает необходимость выхаживания недоношенных младенцев при особом температурном режиме кювезов.

2. Работа мышц (сократительный термогенез)

Разные ткани производят даже в покое разное количество тепла в час. Почки — 6,0 ккал/час, мозг 12,5 ккал/час, органы брюшной полости — 26,2 ккал/час, мышцы — 12,5 ккал/час. Тело человека в состоянии покоя производит около 2000 ккал.

При локомоторных движениях, тяжелой физической работе теплопродукция достигает 6000–9000 ккал. При деятельности мышц только треть произведенной химической энергии переходит в механическую работу, две трети расходуются на нагревание организма. При мышечной дрожи не совершается никакая работа, вся произведенная энергия переходит в тепло. Мышечная дрожь — феномен, в основе которого лежит активация системы центральной регуляции мышечного тонуса (ствол мозга) под влиянием возбуждения гипоталамических структур афферентными сигналами с рецепторов периферических тканей и спинного мозга.

3. Специфическое динамическое действие пищи

Рост теплопродукции связан с активацией функции желудочно-кишечного тракта, который и в состоянии покоя лидирует в производстве тепловой энергии. Продукты промежуточного обмена стимулируют теплопродукцию в клетках ЖКТ. Артериальная гиперемия слизистых оболочек желудка и кишечника способствует распространению тепла по всему организму. Температура используемых в пищу продуктов (горячие блюда, жидкости) также согревает организм человека.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОТДАЧИ ТЕПЛА

Активизация работы органов выделения способствует отдаче тепловой энергии во внешнюю среду. Тахипноэ, усиленное выделение мочи и кала увеличивает теплоотдачу.

Основным тепловыделяющим органом для человека является кожа благодаря изменению кожного кровообращения. От количества крови, протекающей по сосудам кожи, зависит кожная температура, и, стало быть, отдача тепла. *Проведение и теплоизлучение* кожей тем больше, чем больше влажность окружающего воздуха, увеличивающая его теплопроводность и теплоемкость. *Конвекция* тепла от нагретого тела в среду с перемещением воздушных масс напрямую зависит от скорости движения воздуха. Внутри организма способом конвекции кровь, будучи теплоемкой средой, переносит энергию от массивных органов с высоким производством тепла к другим тканям. Теплоизлучение и конвекция как виды теплоотдачи целого организма реализуются только при условии более низкой по сравнению с кожей температуры среды. *Испарение с кожи* (потоотделение) — эффективный способ отдачи тепла, тем не менее оно лимитировано как внешними факторами (высокая влажность воздуха либо высокая температура водной среды), так и внутренними. Например, в силу особенностей онтогенеза реакции потоотделения у грудного ребенка форми-

ругаются к концу первого года жизни. У собак испарение невозможно из-за отсутствия потовых желез и густого шерстного покрова. Для животных этого вида высунутый язык, частое дыхание с обильным слюноотделением, уменьшение двигательной активности — возможные механизмы усиления теплоотдачи при высокой температуре воздуха.

Реакции, сохраняющие тепло в организме, разнообразны. Покровные образования у животных (шерсть), перья у птиц, жировая подкожная прослойка у морских млекопитающих создают преграды для потерь тепла организмом. Явление пилоэрекции («гусиная кожа», появляющаяся у человека на холоде или при лихорадке) возникает из-за сокращения мышц, поднимающих волосы на коже, приводит к созданию воздушной прослойки, способствующей сохранению тепла в организме.

Поведенческие особенности гомойотермных организмов способны усиливать в зимнее время производство тепла (употребление человеком горячей и более калорийной пищи), уменьшать потери тепла (пребывание в помещениях, устройство отопления, использование одежды, сохраняющей тепло; строительство гнезд птицами). Поведенческая терморегуляция пойкилотермных организмов выражается в том, что ящерицы «греются» на солнце, рыбы заплывают в более теплые воды.

Скорость метаболизма в клетках обеспечивается у высших позвоночных работой сложной иерархической **системы многоуровневого управления температурным гомеостазом**. Итогом работы этой сложноорганизованной системы является оптимальная температура крови. Благодаря температуре крови и теплопроводению в ткани обеспечивается скорость биохимических реакций в клетках. Таким образом, температура крови — и результат метаболических превращений, и условие их оптимального протекания.

Общая схема деятельности системы терморегуляции состоит в том, чтобы при нахождении организма в среде с низкой температурой поступление сигналов с периферии в центры приводит к усилению производства тепла и уменьшению его потери в пространство среды. При обитании в среде с высокой температурой система усиливает отдачу тепла и уменьшает его метаболическое производство.

Регуляция температурного гомеостаза основана на суммации сигналов от рецепторов из разных участков организма. *Термочувствительные рецепторы* есть в коже, артериях и венах, органах ЖКТ, дыхательных путях, мочевом пузыре, матке. Распределение рецепторов в тканях неравномерное в функциональном значении (холодовые и тепловые), в плотности на единицу поверхности, по глубине

расположения в коже. Рецепторы также непостоянны по чувствительности. Импульсы определенных частот от терморепторов периферических органов поступают к нейронам гипоталамуса по спино-таламическому тракту.

Нейроны преоптической области *переднего гипоталамуса* суммируют температурные нервные сигналы с разными частотами от разных областей организма, в том числе от нейронов самого гипоталамуса. Поэтому температура самого гипоталамуса представляется как эталон. Избыточность холодной импульсации с периферии (например, при спазме сосудов кожи) заставляет включаться механизмы теплопродукции. Потоки импульсов с тепловых рецепторов в гипоталамус и распространение возбуждения на парные паравентрикулярные, супраоптические, супрахиазматические, а также на медиальные преоптические ядра, анатомически не входящие в гипоталамус, на нейроны продолговатого мозга, приводят к возбуждению этих структур. Активизация нейронов передается на периферию в виде изменения тонуса сосудов, активизации потоотделения, дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы. Совокупность этих ядер обозначают как «центры теплоотдачи».

Ядра *заднего гипоталамуса*, возбужденные соответствующими сигналами из периферических зон и от преоптических ядер переднего отдела, передают нервные сигналы, в силу которых норадреналин в синапсах клеток-мишеней активизирует рецепторы мембраны и приводит к увеличению в тканях скорости окислительных процессов (метаболический термогенез). Вследствие этого теплообразование в организме увеличивается. У новорожденных детей и животных особо теплопроизводительными являются клетки «бурого жира» с большим количеством митохондрий и субстрата в виде множества капель жира. Выработка тепла у младенцев при этом может повышаться на 100–200% без участия механизмов дрожи. Включение сократительного термогенеза (непроизвольная дрожь) становится возможным благодаря передаче импульсов из области заднего гипоталамуса по центральному пути в моторные ядра ретикулярной формации *ствола* и далее к мышцам. Регуляция теплоотдачи происходит через медиальный пучок переднего мозга, откуда идут потоки импульсов, вызывающие на периферии сосудодвигательные реакции для сохранения или удаления тепла из организма.

Изменение состояния нейронов *коры головного мозга* (при наркозе, коме) неизбежно приводит к снижению производства тепла в организме.

Нейроны *спинного мозга* также термочувствительны и участвуют в терморегуляции. Отсутствие дрожи как теплопроизводительного механизма у но-

ворожденных детей связано, как полагают, с нагревом нейронов спинного мозга на уровне C_5 - Th_1 теплой кровью, оттекающей от скоплений бурого жира, благодаря наличию венозных анастомозов в этой области и залегания здесь парааортальных ганглиев — источников норадреналина для стимуляции липолиза в клетках бурого жира. У пациентов с травмами спинного мозга при параплегиях из-за перерыва восходящих путей и прекращения поступления температурной информации, а также из-за прекращения нисходящих сигналов не развивается дрожь и не усиливается теплопродукция, поэтому для них необходимо создание определенных температурных условий.

Температура тела человека или животного — показатель интегральный, зависимый от мышечной активности, времени года, времени суток, приема и особенностей пищи, эмоционального состояния, фазы сна или бодрствования. Температура тела непостоянна и различна в разных местах ее измерения (в печени — 37,8–38 °С, на коже подмышечной впадины 36,6–36,9 °С). Для научных целей наиболее информативна температура крови правого предсердия, ибо она собирается со всех частей организма и смешивается здесь, диапазон ее колебаний составляет 36–38 °С. Для клинических целей предпочтительно и легкодоступно измерение ректальной температуры на глубине 10 см, она репрезентативна для всей внутренней части тела.

ЛИХОРАДКА

Лихорадка — типовой патологический процесс временного повышения температуры тела высших гомойотермных животных и человека, запускаемый пирогенами экзогенного и эндогенного происхождения, под влиянием которых перестраивается система терморегуляции. Лихорадка — эволюционно выработанная защитно-приспособительная реакция поврежденного организма.

В течении лихорадки всегда (даже при своевременно начатом этиологически и патогенетически обоснованном лечении) можно выделить фазы повышения, стояния температуры и ее снижения. *Процесс* лихорадки разворачивается во времени, обусловленный программами, заложенными в генетическом аппарате ядродержащих клеток. Эти программы преформированы, с ними организмы рождаются, они наследуемы. Возникновение и закрепление этого события в филогенезе — самое убедительное доказательство его приспособительного и защитного значения.

Многие этиологические факторы после воздействия на организм способны провоцировать лихорадку. *Полиэтиологичность и независимость*

от локализации повреждения — свойство большинства типовых процессов, и лихорадки в том числе. Любое инфекционное заболевание закономерно проявляется септическим лихорадочным синдромом разной степени выраженности. Асептические лихорадки возникают при некоторых неинфекционных заболеваниях. Застой молока в молочных железах, даже при отсутствии мастита, сопровождается повышением температуры тела. При облучении гипоталамуса, радиоабляции щитовидной железы развивается лучевая лихорадка. Неинфекционные иммунопатологические заболевания, стадии распада опухолей, закрытые травмы, обезвоживание и стрессовое состояние сопровождаются повышением температуры тела. Кровоизлияние в ткань головного мозга вызывает цитолиз астроцитов, высвобождающих пироген интерлейкин-1, возникает лихорадка. Инфаркт миокарда сопровождается синдромом Дресслера, включающим лихорадочную реакцию на повреждение клеток. Эти заболевания и состояния не связаны с присутствием в организме инфекционных возбудителей и свидетельствуют об асептическом характере лихорадки, механизм развития которой запущен эндогенными молекулами пирогенов.

Аутохтонность и эквивалентность лихорадки как свойства типового патологического процесса состоят в том, что, будучи только запущена повреждением, она будет протекать запрограммировано в пострадавшем организме и закончится снижением температуры в связи с реализацией различных защитных процессов (например, фагоцитоза возбудителей или иным образом поврежденных собственных клеток) [2].

Основное звено патогенеза лихорадки, в отсутствие которого лихорадка не развивается, — это поступление в кровяной ток пирогенов.

В организме пирогены появляются извне в виде молекул разной биохимической природы на поверхности клеток — возбудителей инфекционных заболеваний: липополисахариды грам-негативных возбудителей, капсульные липополисахариды бактерий, липотейхоевая кислота грам-позитивных бактерий, пептидогликаны, токсины золотистого стафилококка, полимеры жгутиковых, олигопептиды. Экзогенные пирогены, особенно ЛПС, самостоятельно (без участия эндогенных пирогенов) воздействуют на эндотелий сосудов в области высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера, стимулируют их к выработке молекул простагландинов, достигающих нейронов гипоталамуса и перестраивающих их активность. Эти события под действием экзогенных пирогенов требуют времени для реализации. Однако механизм перестройки центров терморегуляции

с участием клеток иммунной системы, которые продуцируют вторичные информационные молекулы для активизации системы терморегуляции (цитокины, или эндогенные пирогены), наиболее эффективен. Это выражается в том, что такие молекулы не только воздействуют с помощью посредников на нейроны гипоталамуса и вызывают лихорадку. Эндогенные пирогены в гепатоцитах стимулируют синтез и выделение многих белков острой фазы, выполняющих важнейшие функции в уничтожении возбудителей или дефектных структур собственных тканей. Они обеспечивают перераспределение субстратов, кислорода от одних тканей в пользу других, непосредственно участвующих в уничтожении возбудителей. Цитокин-пироген интерлейкин-1 (ИЛ1) тормозит активность парасимпатических центров, что обеспечивает уменьшение слюноотделения, снижение секреции ферментов клетками ЖКТ. Цитокины подавляют активность нейронов центра голода, что проявляется снижением аппетита у пациента. Сонливость и заторможенность, присущие заболеваниям с лихорадкой, связаны с воздействием цитокинов на центры сна и бодрствования. Болезненность мышц и суставов обеспечена периферическим действием пирогенов. Влияние инфекционных агентов, опосредованное через эндогенные пирогены, приводит к включению сразу нескольких линий борьбы организма с возбудителем, и лихорадка является одной из них. Лихорадка с клинической точки зрения — это синдром, включающий совокупность симптомов в виде временного фазного повышения температуры тела с рядом нетемпературных реакций в виде усиления катаболизма, функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, угнетением пищеварения, снижением аппетита, ухудшением самочувствия [2, 5].

Цитокины, появляющиеся в крови при активизации иммунной системы, проникают через гематоэнцефалический барьер главным образом в зоне разветвленной сети сосудов преоптического ядра из-за его высокой проницаемости и в циркулярной зоне, лишенной гематоэнцефалического барьера [2].

Наиболее исследованы эффекты эндопирогена интерлейкина-1. Молекулы ИЛ1 выделяются в кровь разными клетками иммунной системы, стимулированными вторгшимися микроорганизмами. Множество разнообразных эффектов этих молекул, обилие источников свидетельствует о том, что ИЛ1 — один из самых эволюционно древних факторов, обеспечивающих эффективную защиту организма от инфекционных агентов. Благодаря пирогену ИЛ1 лихорадка является событием колоссального защитного значения для организма при его ответе на любые повреждающие воздействия.

Процесс синтеза ИЛ1 в клетках иммунной системы требует синтеза мРНК и белка *de novo*. Через 2 часа после стимуляции клеток иммунной системы — продуцентов ИЛ1, появляются молекулы специфической мРНК, а через 3 часа — секретируется крупномолекулярный предшественник, обладающий активностью ИЛ1. В эксперименте повышение температуры у животного под влиянием инъекции пирогенала происходит спустя несколько часов.

Повышение температуры тела определяется влиянием ИЛ1 на нервные клетки. Микроглия, перициты, астроглия под влиянием пирогена преобразуются в макрофаги. В нейронах появляются признаки функциональной активности в виде конгломератов синаптических пузырьков, их слияния с синаптическими мембранами. Происходит увеличение ядра, активируются органеллы. Активированные астроциты и микроглия сами начинают синтезировать ИЛ1. Конкурендно связываясь с опиоидными рецепторами, ИЛ1 обеспечивает одно из проявлений воспалительного процесса, сопряженное с лихорадкой — сонливость (медленный сон). ИЛ1 в структурах мозга через молекулы посредников (простагландинов PGE₁ и PGE₂) приводит к изменению состояния нейронов гипоталамуса, который включает эффекторные события, приводя к увеличению теплопродукции в тканях.

При лихорадке уровень температуры тела обеспечен не только ростом теплопродукции в органах под влиянием сигналов из гипоталамуса, получившего активизирующие воздействия в виде нервных сигналов, пирогенов и/или токсинов, но и фазным изменением теплоотдачи. Перестройка деятельности системы терморегуляции под влиянием пирогенов — это принципиальная особенность лихорадки.

Лихорадка — фазный патологический процесс. *Стадия подъема температуры (stadium incrementi)* у взрослого пациента связана с усилением термогенеза, в большей степени сократительного. Однако ограничение теплоотдачи в этот период наиболее значимо. Спазм гладких мышц сосудов кожи и ограничение кровотока по ним из-за возбуждения цитокинами и гипоталамическими импульсами центров симпатической нервной системы приводит к снижению температуры кожи. Импульсация с кожных рецепторов достигает гипоталамуса, нейроны которого включают новый частотный режим для запуска программ усиления теплосбережения. В гипоталамус поступают также сигналы корковых нейронов из-за возникновения ощущения озноба. В ответ на перестройку деятельности гипоталамических структур возникает ощущение гусиной кожи из-за

явления пилоэрекции (сокращение мышц волосяных луковиц на конечностях) как реакции, направленной на сохранение тепла. У птиц и животных эта реакция очень заметна в виде нахохливания и взъерошивания шерсти. У человека выражены также поведенческие реакции сохранения тепла: укрывание теплым одеялом, принятие позы, способствующей сохранению тепла. При таких инфекционных заболеваниях, как брюшной тиф, столбняк, на фоне ограничения теплоотдачи существенно возрастает теплопродукция. Поэтому температура у таких пациентов достигает высоких значений с небольшими колебаниями.

Учащение дыхания и сердечных сокращений связаны как с прямым действием пирогенов на нейроны дыхательного и сосудодвигательного центров, так и с действием высокой температуры крови на структуры продолговатого мозга. Диурез у взрослых пациентов усилен из-за ускорения кровотока, увеличения объема ОЦК, возникшего вследствие сужения сосудов кожи и перераспределения крови в центральное русло. Усиленное выделение мочи способствует выведению воды, ионов натрия, и является способом теплоотдачи.

У детей грудного возраста в фазе подъема температуры доминирует метаболическое теплопроизводство в клетках бурого жира, а реакции дрожи угнетены. Активный липолиз и катаболизм в целом объясняют существенную потерю веса маленьких пациентов с лихорадкой. Даже в первые часы лихорадки маленькие дети выглядят осунувшимися из-за уменьшения комочков Биша на щеках, скопления бурого жира под мышками и в межлопаточной области. При адекватной реакции ребенка на повышение температуры теплоотдача соответствует повышению теплопродукции, что клинически проявляется нормальным самочувствием, розовой или умеренно гиперемированной окраской кожи, влажной и теплой на ощупь (так называемая «розовая лихорадка»). Тахикардия и учащение дыхания соответствуют уровню температуры тела, т. е. на каждый градус прироста температуры происходит учащение работы сердца на 8–10 сокращений (правило Либерамейстера). Такой вариант лихорадки считается прогностически благоприятным.

Неадекватность теплоотдачи теплообразованию приводит к выраженному нарушению состояния и самочувствия ребенка, ознобу, бледности и мраморности кожи. Ногтевое ложе и губы с цианотичным оттенком, стопы и ладони холодные (так называемая «бледная лихорадка»). Чрезмерная тахикардия, одышка, бред и судороги являются прогностически неблагоприятными знаками и требуют оказания неотложной помощи.

Злокачественный гипертермический синдром — еще один вариант патологического течения лихорадки. Быстрое (1 °C в час) и неадекватное (до 41–42 °C) повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем (например, угнетением дыхания и кровообращения). Лихорадка у ребенка, страдающего серьезными заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной систем, может привести к развитию их декомпенсации. У детей с патологией центральной нервной системы лихорадка провоцирует судорожную активность. Чем меньше возраст ребенка, тем опаснее для него быстрый и значительный подъем температуры тела в связи с возможным развитием прогрессирующих метаболических нарушений, отека мозга, нарушением витальных функций. Злокачественные гипертермические синдромы встречаются нечасто, но представляют большую опасность и требуют срочной интенсивной терапии для предотвращения смертельного исхода. Чаще развиваются у новорожденных, особенно недоношенных. В основе синдрома лежит несовершенство терморегуляции детского организма — несоответствующие друг другу соотношения теплопродукции и теплоотдачи путем теплопроводности и испарения (потоотделения).

Разновидность злокачественной гипертермии — синдром Омбредана, который возникает у грудных детей через 10–36 часов после операции (например, по поводу расщелины губы, твердого неба) вследствие накопления в организме пирогенов (в связи с травматизацией тканей) и влияния наркоза (особенно ингаляционных анестетиков и миорелаксантов) на гипоталамус. Для синдрома характерна быстро нарастающая гипертермия до 42 °C при резко выраженной бледности из-за спазма сосудов. Дыхание становится частым, поверхностным, пульс слабее, развиваются судороги, коматозное состояние, и смертельный исход наступает через 15–20 часов. В основе синдрома Омбредана лежит не только несовершенство терморегуляции, но и особенности окислительного фосфорилирования в тканях.

Особой формой гипертермической реакции является злокачественная гипертермия в сочетании с ригидностью скелетных мышц. Она характеризуется быстрым повышением температуры до 42 °C в начале наркоза с применением деполяризующих миорелаксантов типа сукцинилхолина, любых анестетиков, но особенно часто — при применении фторотана (галотана). В ответ на введение препаратов мышцы не только не расслабляются, но, наоборот, становятся ригидными, напряженными, нередко возникает ларингоспазм. Быстрое

прогрессирование гипертермии сопровождается гемодинамическими расстройствами (тахикардией, гиповолемией), метаболическими расстройствами (ацидозом, гиперкалиемией, миоглобинурией). В основе синдрома лежат генетические дефекты клеточных мембран и митохондрий мышечных клеток. Сукцинилхолин вызывает стойкое увеличение проницаемости синаптической мембраны, во время которого в цитоплазме накапливается кальций, приводящий к постоянному сокращению миофибрилл (актомиозина) с одновременным возрастанием теплопроизводства. Этот синдром сравнительно редок — 0,005% всех видов наркоза, но летальность при нем достигает 70% [6].

В фазу стояния температуры (*stadium fastigii*) механизмы поддержания температуры тела сбалансированы. Перестройка функционирования гипоталамического центра осуществлена. Теперь высокой теплопродукции соответствует усиленная теплоотдача. Кожные покровы пациента гиперемированы из-за расширения сосудов, но субъективное ощущение жара либо холода отсутствует. Диурез снижен в соответствии со снижением ОЦК в центральном русле.

Длительность фазы стояния температуры определяется наличием токсинов в организме, эффективностью применения антибактериальных либо противовирусных средств и/или антипиретических препаратов, а также активностью эндогенной антипиретической системы.

Фаза снижения температуры (*stadium decrementi*) характеризуется преобладающими в системе терморегуляции реакциями теплоотдачи и снижения производства тепла в организме. *Критическое* снижение температуры за короткий интервал времени сопровождается столь большим перераспределением объемов крови в сосуды кожи, что это существенно уменьшает ОЦК и снижает артериальное давление в центральном русле. ОЦК снижается также из-за энергичного потоотделения и усиления диуреза. Компенсаторное усиление работы сердца в этот период на фоне предшествующих его заболеваний может способствовать развитию острой сердечной недостаточности. Постепенное (*литическое*) снижение температуры, происходящее в течение нескольких суток, переносится пациентом более благоприятно. Оно сопровождается усилением выведения с мочой солей натрия, воды, а также потоотделением.

Система антипиреза играет существенную роль в этот период лихорадки, поскольку молекулы антипиретиков подавляют производство тепловой энергии. Подобно противосудорожной, антиноцицептивной, стресс-лимитирующей системам, антипиретическая система представляет собой преформированную организацию контроля интенсив-

ности лихорадочной реакции. Совокупность молекулярных агентов разной биохимической природы, производимых клетками нервных и эндокринных структур, ограничивает процессы теплопродукции путем блокирования возбуждения симпатoadrenalовой, гипоталамической и других структур системы терморегуляции. Эффекторными молекулами антипиретической системы являются кортиколиберин, эндорфины и энкефалины гипоталамуса, аргинин-вазопрессин, соматостатин, адренкортикотропин, α -меланоцит-стимулирующий гормоны гипофиза, кортикоиды надпочечников. По сути, это смысловые антагонисты эндогенных пирогенов [2].

Лихорадоподобные состояния также сопровождаются повышением температуры тела, однако ее повышение не связано с действием пирогенов. Кровоизлияния, травмы с отеком-набуханием, опухоли головного мозга приводят к изменению активности центров терморегуляции в ответ на ишемию и набухание нейронов. Повышение температуры тела при тиреотоксикозе обусловлено разобщающим действием избытка тиреоидных гормонов к клеткам-мишеням возбудимых тканей. Рост теплопродукции при тиреотоксикозе не связан с изменением функционирования терморегуляторных центров гипоталамуса. Гипернатриемия и обезвоживание влияют на активность нейронов головного мозга через изменение возбудимости их мембраны, в том числе нейронов терморегуляторного центра гипоталамуса, и приводят к повышению температуры тела [4].

Перегревание — патологическое состояние организма, возникающее вследствие нарушения теплоотдачи при задержке в организме большого количества тепловой энергии внешней среды, не связанное с действием пирогенов [2, 5]. Существенными отличиями лихорадки от перегревания являются следующие:

- Независимость повышения температуры тела при лихорадке от температуры окружающей среды и от условий, влияющих на теплопотери. Перегревание сопровождается прямой зависимостью накопления тепла от условий окружающей среды и теплопотерь.
- Общая деятельность центров терморегуляции при лихорадке направлена на выведение тепла, этот процесс протекает фазно.
- Повышение температуры тела при перегревании пассивное, зависимое от условий теплоотдачи. Нарушение (или недоразвитие) центров или функций, обеспечивающих теплоотдачу, — прямое условие перегревания. Лихорадка — процесс активный, недоразвитие функции терморегуляции делает в ряде случаев формирование лихорадки невозможной или слабо выраженной.

- При перегревании быстро выключается реакция метаболического теплопроизводства, холодовые раздражения не вызывают прироста теплопродукции. При лихорадке метаболический термogenesis не выключается, холодовые стимулы вызывают прирост производства тепла.
- Водный баланс при остром перегревании в связи с усиленным испарением отрицательный. Вслед за дефицитом воды при перегревании возникают нарушения электролитного баланса. Лихорадка не сопровождается выраженными потерями жидкости.
- Жаропонижающая терапия эффективна только при лихорадке.

ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Временный более высокий уровень температуры стимулирует обменные процессы во всех клетках, повышая их функциональную активность. Особенно важно повышение активности клеток иммунной системы, выполняющих фагоцитарную и антителопродуцирующую, киллерную функции. Усиление кровоснабжения внутренних органов способствует активизации антитоксической функции печени. Высокая температура тормозит размножение вирусов гриппа, полиомиелита, спирохет, пневмококков, а также снижает их устойчивость к бактериостатическим препаратам. Одним из механизмов этого эффекта может быть уменьшение в крови уровня железа и цинка из-за уменьшения выработки печенью соответствующих белков-транспортёров металлов. Клетки опухолей становятся более чувствительными к химио- и радиотерапии при лихорадке. Пирогены активируют не только систему терморегуляции, но и симпатическую, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы, способствуя повышению общей резистентности организма.

НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЛИХОРАДКИ

Любая приспособительная реакция, лихорадка в том числе, может быть чрезмерной относительно стимулов, вызывающих ее появление [5]. Чрезмерность приспособительной реакции может быть обусловлена ограниченными возможностями исполнительных органов и систем, вовлеченных в процесс. Тахикардия, возникающая при лихорадке в силу активизации сосудодвигательного центра, симпатoadrenalовой системы, а также в силу прямого стимулирующего действия крови с высокой температурой на синоатриальный узел, может быть опасна развитием аритмий, а для сердца, измененного гипертрофией, ишемической болезнью или пороками перегрузочного и миокардиального типов — острой сердечной недостаточностью. Критическое падение

температуры с обильным потоотделением, перераспределением крови в сосуды кожи может вызвать коллапс из-за уменьшения объема циркулирующей в центральном русле крови.

Лихорадка у беременных женщин в ранних сроках провоцирует нарушения плацентации и опасна дефектами развития нервной трубки зародыша (spina bifida, гидроцефалия).

Энергичный гидролиз бурого жира во время подъема температуры у маленьких детей, а также липидов у взрослых пациентов, страдающих сахарным диабетом обоих типов, опасен увеличением в крови продуктов неполного липолиза — кетонных тел, и их токсическим воздействием на нейроны двигательных зон коры головного мозга, приводящим к усилению в них биоэлектrogenеза. Кетоацидоз при лихорадке — одна из причин фебрильных судорог у маленьких пациентов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Защитное значение лихорадки столь очевидно, что сама по себе лихорадка не должна ассоциироваться с явлением, требующим купирования. Однако негативные эффекты быстрого или чрезмерного повышения температуры тела у детей и взрослых, а также потенциальная опасность критического снижения температуры тела у лихорадящих пациентов заставляют прибегать к жаропонижающей терапии [1, 6]. Снижение температуры необходимо в следующих случаях:

- у детей до 6 месяцев при температуре более 38 °С;
- у детей от 6 месяцев до 6 лет при внезапном повышении температуры более 39 °С;
- во всех случаях бледной лихорадки при температуре 38 °С и более;
- у детей и взрослых с заболеваниями сердца и легких, с судорожным синдромом (любой этиологии), с заболеваниями ЦНС при температуре 38 °С и выше;
- у беременных при температуре более 38 °С.

При «розовой лихорадке» для улучшения теплоотдачи ребенка необходимо раздеть. Обтирание тела способствует отдаче тепла, при этом проводить его следует, избегая спазма периферических сосудов (возникающего, например, при использовании прохладной воды для обтирания). Уменьшения теплопродукции достигают применением жаропонижающих препаратов (в большинстве своем — ингибиторов синтеза простагландинов, блокаторов PGE₁-синтазы в нейронах гипоталамуса).

При «бледной лихорадке» неотложная помощь заключается во введении жаропонижающих средств с миотропными спазмолитиками для достижения

сосудорасширяющего эффекта, способствующего усилению теплоотдачи. При гипертермическом синдроме специалисты лечебного учреждения, помимо мер усиления теплоотдачи, применяют антипиретики, спазмолитики, антигистаминные или нейролептики в возрастных дозировках [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветров В.П., ред. Рациональное применение антипиретиков у детей: пособие для врачей. М.: МИА. 2002.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. СПб.: ЭЛБИ. 2001.
3. Судаков К.В. ред. Нормальная физиология: Курс физиологии функциональных систем. М.: МИА. 1999.
4. Литвицкий П.Ф. ред. Патофизиология. Курс лекций. М.: Медицина. 1995.
5. Шанин В.Ю. ред. Патофизиология. СПб.: ЭЛБИ-СПБ. 2005.
6. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией. Лечащий врач. 2008: 8. Доступен по:

<http://www.lvrach.ru/2008/08/5618933> (дата обращения 02.07.2012).

REFERENCES

1. Vetrov V.P., red. Ratsional'noe primeneniye antipiretikov u detey [Rational use of antipyretics in children]: posobie dlya vrachey. M.: MIA. 2002.
2. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Obshchaya patofiziologiya [General pathophysiology]. SPb.: ELBI. 2001.
3. Sudakov K.V. red. Normal'naya fiziologiya: Kurs fiziologii funktsional'nykh sistem [Normal physiology: a Course in physiology of functional systems]. M.: MIA. 1999.
4. Litvitskiy P.F. Patofiziologiya. Kurs lektsiy [The pathophysiology. A course of lectures]. M.: Meditsina. 1995.
5. Shanin V.Yu. red. Patofiziologiya [Patofiziologiya]. SPB.: ELBI-SPB. 2005.
6. Timchenko V.N., Pavlova E.B. Sovremennye podkhody k terapii likhoradki u detey s infektsionnoy patologiyey [Modern approaches to the treatment of fever in children with infectious pathology]. Lechashchiy vrach. 2008: 8. Available at: <http://www.lvrach.ru/2008/08/5618933> (accessed 02.07.2012).

◆ Информация об авторах

Калюжная Лидия Ивановна — д-р мед. наук, доцент. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: terrestra@mail.ru.

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

Kalyuzhnaya Lidiya Ivanovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: terrestra@mail.ru.

Zemlyanoy Dmitriy Alekseevich — Assistant Professor. Department of General Hygiene. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zemlianoj@mail.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 19.02.2014

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 разделе «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья

уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайтах: <http://nauka.gpma.ru> и <http://pediatr.gpma.ru>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;

- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление,

издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

- 8) при перепечатке статьи или её части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

- 9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ**Статья должна иметь
(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):**

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения.

2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, степень, должность, подразделение, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

3. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Педиатр» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура резюме: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. **Ключевые слова** (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке ещё отсутствуют подходящие обозначения для недавно вве-

денных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. **Литература** (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.:

Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), название книги или статьи (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в спе-

циальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)] (znak tochka) III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric

tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch. 1: 516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S.M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiyavnormeipriperifericheskikhporazheniyakh slukha [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература.

На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Объём рукописей.

Объём рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объём рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокра-

щённый заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчёте на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1. Текст на иллюстрациях должен быть четким. Если нет качественного цифрового изображения, фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге и присланы в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и название статьи.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензентов возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

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. Сайт журнала: <http://pediatr.gpma.ru>.

КВИТАНЦИЯ СБЕРБАНКА ДЛЯ ОПЛАТЫ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ «ПЕДИАТР»

Извещение	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»	
	Северо-Западный банк ОАО «Сбербанк России»	
	г. Санкт-Петербург	
	Р/с 40702810855240160863	
	К/с 30101810500000000653	
	БИК 044030653 КПП 780601001	
	Плательщик	
	Адрес с индексом и телефоном	
	Назначение платежа	Сумма
	Ф.И.О.	
Кассир	Подпись плательщика	
Квитанция	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»	
	Северо-Западный банк ОАО «Сбербанк России»	
	г. Санкт-Петербург	
	Р/с 40702810855240160863	
	К/с 30101810500000000653	
	БИК 044030653 КПП 780601001	
	Плательщик	
	Адрес с индексом и телефоном	
	Назначение платежа	Сумма
	Ф.И.О.	
Кассир	Подпись плательщика	

ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ КВИТАНЦИИ

1. В графе **Адрес с индексом и телефоном** указываются *Почтовый индекс, адрес по которому Вы хотите получить издания и контактный телефон.*
2. В графе **Ф.И.О.** указываются *Ваша фамилия, имя и отчество.*
3. В графе **Подпись плательщика** — *Ваша подпись.*
4. В графе **Назначение платежа** дописать период подписки
5. В графе **Сумма** указать стоимость подписки (стоимость полугодовой подписки, 2 номера — 350 рублей)

После оплаты, пожалуйста, сообщите о ней в редакцию.

ЕСЛИ У ВАС ВОЗНИКЛИ КАКИЕ-ЛИБО ВОПРОСЫ, МЫ БУДЕМ РАДЫ ОТВЕТИТЬ НА НИХ

по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;

по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»

Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Гордеев

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
У ДЕТЕЙ:
пособие для врачей**

СПб.: Изд-во Н-Л, 2014. 976 с.

Твердый переплет, 138 рисунков, 389 таблиц

ISBN 978-5-94869-164-0

В пособии изложены современные принципы интенсивной терапии критических состояний у детей, которые могут использоваться в стационарах любого уровня, независимо от степени оснащенности. Издание предназначено для педиатров, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, клинических интернов и ординаторов.

Розничная цена в издательстве 800 р.

Оглавление

- Глава 1. Анатомо-физиологические особенности детского возраста
- Глава 2. Обследование ребенка в критическом состоянии
- Глава 4. Управление сердечным выбросом при критических состояниях у детей
- Глава 3. Сердечно-легочная реанимация
- Глава 5. Респираторная поддержка
- Глава 6. Антимикробная и иммуномодулирующая терапия
- Глава 7. Нутритивная поддержка при критических состояниях
- Глава 8. Анальгезия и седация
- Глава 9. Интенсивная терапия церебральной недостаточности
- Глава 10. Интенсивная терапия дыхательной недостаточности
- Глава 11. Интенсивная терапия недостаточности кровообращения
- Глава 12. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности
- Глава 13. Интенсивная терапия метаболических нарушений
- Глава 14. Интенсивная терапия нарушений гемостаза
- Глава 15. Интенсивная терапия отравлений у детей
- Глава 16. Интенсивная терапия ожоговой травмы
- Глава 17. Интенсивная терапия сепсиса
- Глава 18. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний
- Глава 19. Интенсивная терапия критических состояний неонатального периода
- Глава 20. Врачебные манипуляции в педиатрическом ОРИТ
- Приложения

Полный список изданий можно запросить в издательстве.

ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПРОСИМ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л»

по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;

по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»