2017
ТОМ 8 Volume
Выпуск 1 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР
Pediatrician (St. Petersburg)
Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850
Key title: Pediatr (Saint Petersburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Учредители:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего 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.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Распространяется по подписке.
Электронная версия —
http://www.pediatr.gpma.ru
https://gpma.ru/science/pediatr/
http://elibrary.ru
http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr
Печатная версия по каталогу агентства «Роспечать» **70 479**

Издатель, учредитель:
ООО «Издательство Н-Л»
Щепин Е. В. (генеральный директор)
Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)
Дич Т. А. (корректор)
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 просьба направлять по адресу:
http://gpma.ru/science/pediatr/

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.
http://gpma.ru/science/pediatr

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 18.
Тираж 1000 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Издательство Н-Л».
Отпечатано ООО «Светлица»,
199106, Санкт-Петербург,
Московское шоссе, 25. Заказ 43.
Подписано в печать 27.02.2017.

На обложке — фрагмент скульптуры «Доктор и больной», автор — академик И.Я.Гинцбург (1859–1939), добрый друг Юлии Ароновны Менделевой (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.

Редакционная коллегия:

И. о. главного редактора —
д. м. н., профессор **Д. О. Иванов**

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**

Академик 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**
член-корреспондент РАН
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**
д. м. н., профессор **Н. В. Скрипченко**

Редакционный совет:

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

Editorial Board:

Acting Head Editor
Professor **D. O. Ivanov**, 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 of Russian Academy of Sciences
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
Member by Correspondence of Russian Academy of Sciences
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
Professor **N. V. Skripchenko**, MD, PhD

Editorial Counsil:

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
Member of Russian Academy of Sciences
Professor **Yu. V. Lobzin**, MD, PhD,
Member of Russian Academy of Sciences
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. Tatevian**, MD, PhD (USA)

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

В.Г. Часнык, Е.В. Гайдар, А.В. Кононов, Т. Аммосова, А. Хайнес, М.Ф. Дубко, М.М. Костик, Т.Н. Никитина, Е.Д. Серогодская, О.В. Калашникова, В.В. Масалова, Л.С. Снегирева, В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина, Ю. Обухов, К. Лин, С. Нехай
Протеомный профиль слезы в диагностике увеита, ассоциированного с ювенильным и диопатическим артритом: от постановки задачи до первых результатов 5

◆ EDITORIAL

V.G. Chasnyk, E.V. Gaidar, A.V. Kononov, T. Ammosova, A. Hynes, M.F. Dubko, M.M. Kostik, T.N. Nikitina, E.D. Serogodskaia, O.V. Kalashnikova, V.V. Masalova, L.S. Snegireva, V.A. Keltsev, L.I. Grebenkina, Yu. Obukhov, K. Lin, S. Nekhay
Proteomic profile of tears for the diagnosis of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: setting targets to achieve results 5

◆ ЮБИЛЕИ

Д.А. Лебедев, Е.В. Соснин, А.И. Осипов, М.В. Лифанова, С.А. Сарычев, Д.Е. Красильников, Л.А. Алексеева
Главный детский уролог Санкт-Петербурга, профессор Игорь Борисович Осипов (к 70-летию со дня рождения) 27

◆ ANNIVERSARIES

D.A. Lebedev, E.V. Sosnin, A.I. Osipov, M.V. Lifanova, S.A. Sarychev, D.E. Krasilnikov, L.A. Alekseeva
Main pediatric urology Saint Petersburg, professor Igor Borisovich Osipov (70th anniversary) 27

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Н. Терлецкая, Е.В. Антонова, Н.В. Устинова, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова
Итоги профилактических медицинских осмотров детского населения Российской Федерации в 2014 году 33

Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов
Нервно-психическое развитие у детей, имевших внутриутробную задержку роста, в первом полугодии жизни 40

В.Н. Тимченко, Е.Б. Ястребова, О.В. Булина
Эффективность противовирусной терапии ВИЧ-инфекции и интеркуррентных заболеваний у детей 50

О.В. Соколова, Р.А. Насыров
Особенности морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии 55

А.С. Рудой, А.М. Урываев
Серологический уровень трансформирующего фактора роста — β как прогностический биомаркер расширения аорты у пациентов с синдромом Марфана 61

Д.С. Юрьева, А.Б. Пальчик, З.А. Юлдашев, Г.А. Машевский, А.В. Ульянова, Ю.В. Саблина
Закономерности психомоторного развития у детей с тугоухостью 67

◆ ORIGINAL PAPERS

A.A. Baranov, L.S. Namazov-Baranova, R.N. Terletsky, E.V. Antonova, N.V. Ustinova, E.N. Baybarina, O.V. Chumakova
Results of routine medical examinations of the children's population of the russian federation in 2014 33

D.O. Ivanov, L.V. Kozlova, V.V. Derevtsov
Neuropsychiatric development of children in the first 6 months of life born with fetus growth delay 40

V.N. Timchenko, E.B. Yastrebova, O.V. Bulina
Effective of antiviral therapy of HIV infection and intercurrent diseases in children 50

O.V. Sokolova, R.A. Nasyrov
Features of morphological changes of the liver's tissue in cases of sudden cardiac death because of alcoholic cardiomyopathy 55

A.S. Rudoy, A.M. Uryvaev
Serological level of transforming growth factor-β as a predictive biomarker of aortic enlargement in patients with Marfan syndrome 61

D.S. Yuryeva, A.B. Palchik, Z.A. Yuldashev, G.A. Mashevskii, A.V. Ulyanova, Y.V. Sablina
Mechanism of neurodevelopment of children with hearing deprivation 67

С.Г. Пискунова, Ф.Г. Шаршов, Д.В. Прометной, Г.А. Прометная, В.П. Еременко
Анализ эффективности оптимизированной системы реанимационно-консультативного обеспечения оказания экстренной медицинской помощи детям на территории Ростовской области 74

В.Н. Абрамова, С.Н. Гайдуков, А.Н. Тайц
Значение иммуногистохимического исследования при патологии эндометрия у пациенток с неудачами в программах вспомогательных репродуктивных технологий 82

S.G. Piskunova, F.G. Sharsov, D.V. Prometnoy, G.A. Prometnaya, V.P. Eryomenko
The analysis of effectiveness of the optimized intensive care consultative system of urgent medical care to children in the territory of Rostov region 74

V.N. Abramova, S.N. Gajdukov, A.N. Tajc
The importance of immunohistochemical examinations for patients with failed IVF-methods 82

◆ ОБЗОРЫ

О.В. Телеш, Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов
Возможные пути снижения младенческой смертности в отдельных регионах РФ 89

П.С. Бакетин, Р.А. Моллаев, Д.А. Мазуренко, В.Е. Григорьев, Н.К. Гаджиев, В.М. Обидняк, А.В. Писарев, Н.С. Тагиров, В.А. Малхасян, П.С. Петров, С.В. Попов
Патогенетические варианты мочекаменной болезни 95

◆ REVIEWS

O.V. Telesh, Y.V. Petrenko, D.O. Ivanov
Possible ways of decline of infantile death rate are in the separate regions of Russian Federation 89

P.C. Baketin, R.A. Mollaev, D.A. Mazurenko, V.E. Grigoryev, N.K. Gadzhiev, V.M. Obidnyak, A.B. Pisarev, N.C. Tagirov, V.A. Malkhasyan, P.S. Petrov, S.B. Popov
Pathogenic Variants of Urolithiasis 95

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л.А. Даниленко, М.Б. Белогурова, А.А. Гайдук
Опыт медицинской реабилитации пациента после комплексного лечения медуллобластомы мозжечка с метастазами в оболочки и вещество спинного мозга 106

◆ CLINICAL CASE

L.A. Danilenko, M.B. Belogurova, A.A. Gayguk
Experience medical rehabilitation of the patient after a comprehensive treatment of medulloblastoma of cerebellum with metastases in the shell and the substance of the spinal cord 106

◆ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.И. Орел, В.М. Середа, А.В. Ким, Л.Л. Шарафутдинова, С.И. Беженар, Т.И. Булдакова, З.А. Рослова, В.В. Орел, Н.А. Гурьева
Здоровье детей Санкт-Петербурга 112

С.Л. Акимова
Финские инновации в медицине и социальной сфере 120

◆ ORGANIZATION OF HEALTH CARE

V.I. Orel, V.M. Sereda, A.V. Kim, L.L. Sharafutdinova, S.I. Bezhenar, T.I. Buldakova, Z.A. Roslova, V.V. Orel, N.A. Gureva
Children's health of Saint Petersburg 112

S.L. Akimova
Finnish innovations in medicine and social sphere 120

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

Н.В. Козина, Л.С. Горбань
Самоотношение больных параноидной формой шизофрении в состоянии ремиссии 130

◆ ПЕРСОНАЛИИ

Памяти Алексея Степановича Фокина (1929–2017).....136

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....138

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

N.V. Kosina, L.S. Gorban
Self-conception of patients with paranoid schizophrenia in remission 130

◆ OBITUARY

May the memory of Alexei Stepanovich Fokin (1929-2017) live on forever.....136

◆ INFORMATION

Rules for authors.....138

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.17816/PED815-26

ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ СЛЕЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ УВЕИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: ОТ ПОСТАНОВКИ ЗАДАЧИ ДО ПЕРВЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

© В.Г. Часнык[1], Е.В. Гайдар[1], А.В. Кононов[2], Т. Аммосова[3,4], А. Хайнес[5], М.Ф. Дубко[1], М.М. Костик[1], Т.Н. Никитина[1], Е.Д. Серогодская[1], О.В. Калашникова[1], В.В. Масалова[1], Л.С. Снегирева[1], В.А. Кельцев[6], Л.И. Гребенкина[6], Ю. Обухов[3], К. Лин[3], С. Нехай[3,4]

[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, РФ;
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, РФ;
[3]Центр серповидноклеточной анемии, Университет Говарда, США;
[4]Департамент медицины, Университет Говарда, США;
[5]Центр хирургической и терапевтической офтальмологической помощи, США;
[6]Городская клиническая больница № 5, Тольятти

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 5–26. doi: 10.17816/PED815-26
Поступила в редакцию: 12.12.2016
Принята к печати: 03.02.2017

В статье представлены эпидемиологические и патофизиологические аспекты формулировки задачи распознавания увеитов (Ув), ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), в терминах анализа протеомного профиля слезы, а также результаты попытки решения этой задачи с использованием тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Актуальность раннего распознавания ЮИА-Ув определяется тем, что в лечении этой патологии в последние годы произошли революционные изменения в связи с успешным использованием генно-инженерных препаратов. Анализ данных литературы позволяет считать, что: 1) в Северо-Западном федеральном округе частота вновь выявленных случаев ЮИА-Ув составляет 0,5–0,7 случая на 100 000 детского населения при в 10 раз большей его пораженности; 2) без использования метотрексата в течение 4–7 лет после выявления ЮИА-Ув у 35–40 % детей формируется катаракта, у 5 % — глаукома; 3) даже при использовании метотрексата у 28–40 % детей неизбежно возникают осложнения, а у 10–36 % детей ухудшается зрение; 4) своевременная диагностика ЮИА-Ув и назначение адекватного лечения снижают риск осложнений до 4 % в год; 5) при существующей системе диагностики у трети детей ЮИА-Ув выявляют уже при наличии его осложнений. Выявление в слезе белковых информационных молекул-триггеров, запускающих мобилизацию/торможение клеток, определяющих течение Ув, противоречит традиционным представлениям о наличии естественных анатомических и физиологических барьеров, ограничивающих внутриглазную среду, но представляется возможным, поскольку ЮИА относится к системным заболеваниям, а Ув сопровождается нарушением гематоретинальных барьеров. С целью поиска белковых маркеров ЮИА-Ув исследована слеза 31 ребенка в возрасте 2–17 лет (17 — хронический ЮИА-Ув, 4 — ЮИА без Ув, 4 — идиопатический Ув, 3 — системный васкулит, 3 — здоровые дети). Обследуемых группировали с учетом стандартных клинических протоколов, использована ТМС с иерархической кластеризацией: наноколонка C18, хроматограф Shimadzu nano + масс-спектрометр LTQ Orbitrap XL, четырехступенчатое сканирование с применением Фурье-преобразования (FT-MS) в качестве первой ступени с последующей тандемной FT-MS/MS для трех наиболее значимых пептидов. Белки идентифицировали с использованием пакета Proteome Discoverer 1.2, международного протеинового индекса (International Protein Index (IPI)) и базы данных Human Protein Database. Количественный анализ проводили с использованием программы SIEVE 2.0 после нормализации по альбумину, полагая доказанной пропорциональность его концентрации разведению слезы при стимулированном слезоотделении. Характеристики протеинов экспортировали из SIEVE в пакет IPA (Ingenuity Pathway Analysis). По генетико-белковым идентификационным номерам искали связи выявленных белковых кластеров с известными биологическими феноменами. В результате ТМС в слезе было обнаружено более 3000 белков, из которых в результате последующего анализа были выбраны около 300 кандидатов на роль маркеров ЮИА-Ув. Концентрация

двух наиболее вероятных биомаркеров Ув — лактотрансферрина и липокалина — у детей с ЮИА-Ув была выше более чем в 10 раз. Анализ связей выявил ассоциацию этих белков с интерлейкином-1, фактором некроза опухолей — альфа и белками, участвующими в формировании эндотелиальной дисфункции, воспаления и ретинопатии. Было подтверждено участие в формировании Ув интерлейкина-23. В целом наше пилотное исследование, представляющее собой новый, не использованный ранее подход к идентификации ранних биомаркеров ЮИА-Ув, доказало его перспективность и выявило несколько белков-кандидатов.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; увеит; диагностика; тандемная масс-спектрометрия; протеом; биомаркеры.

PROTEOMIC PROFILE OF TEARS FOR THE DIAGNOSIS OF UVEITIS ASSOCIATED WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SETTING TARGETS TO ACHIEVE RESULTS

© V.G. Chasnyk[1], E.V. Gaidar[1], A.V. Kononov[2], T. Ammosova[3,4], A. Hynes[5], M.F. Dubko[1], M.M. Kostik[1], T.N. Nikitina[1], E.D. Serogodskaia[1], O.V. Kalashnikova[1], V.V. Masalova[1], L.S. Snegireva[1], V.A. Keltsev[6], L.I. Grebenkina[6], Yu. Obukhov[3], K. Lin[3], S. Nekhai[3,4]

[1] St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia
[3] Centre for Sickle Cell Disease, Howard University, USA;
[4] Department of Medicine, Howard University, USA;
[5] Eye Care Physicians and Surgeons, USA;
[6] Municipal Clinical Hospital No 5, Togliatti, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg). 2017;8(1):5-26

Received: 12.12.2016
Accepted: 03.02.2017

The paper presents epidemiologic and pathophysiological aspects of the problem statement for early recognition of Uveitis (Uv) associated with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in terms of the proteomic profile of tears as well as the results of an attempt to solve this problem by means of the Tandem Mass-Spectrometry (TMS). The solution of this problem is of the highest relevance due to revolutionary changes in treatment strategies after introducing highly effective biologics. Content analysis of literature reviews reveals the following: 1. the incidence of JIA-Uv in the Northwest Federal District of Russian Federation averages 0.5-0.7 per 100 000 of children with the prevalence being ten-fold higher than incidence, 2. without Methotrexate treatment 4-7 years after the diagnosis of JIA-Uv cataract is revealed in 35-40% of children and in 5% – glaucoma as well, 3. even with Methotrexate in 28-40% of children the complications of JIA-Uv inevitably will be revealed with blurred vision in 10-36% of children, 4. timely diagnosis of JIA-Uv and adequate treatment reduce the risk of complications by 4% per year, 5. current medical care system reveals in one third of children already the complications of JIA-Uv. Revelation in tears of the motif mode for protein interaction network, triggering mobilization/inhibition of cells which moderate Uv would contradict the traditional point of view on existing natural anatomic and physiologic barriers, isolating the intraocular space, but however seems to be possible since JIA is a systemic disease and Uv leads to damage of the blood-retinal barriers. To reveal protein biomarkers of JIA-Uv tears of 31 children aged 2-17 years were studied: 17 – chronic JIA-Uv, 4 – JIA without Uv, 4 – idiopathic Uv, 3 – systemic vasculitis, 3 – healthy children. We used the current clinical guidelines and standards to diagnose the pathology and TMS with hierarchical clustering methodology for protein identification: nano C18 column attached to Shimadzu nano LC coupled in-line to LTQ Orbitrap XL tandem mass spectrometer, data-dependent 4-event scan method, a survey FT-MS parent scan followed by sequential data dependent FT-MS/MS scans on the three most abundant peptide ions. Proteins were identified from the mass spectra results with Proteome Discoverer 1.2 software for protein database search using the International Protein Index (IPI) and Human Protein Database. Quantification was conducted using SIEVE 2.0 after normalization to albumin keeping in mind the validity of proportional change of its concentration after stimulation of lacrimation. Data from SIEVE were exported to IPA (Ingenuity Pathway Analysis) for filtering. The extracellular proteins selected in Ingenuity were further analyzed for disease relation and networks formation. TMS revealed more than 3000 proteins in tears and 300 of them have been considered to be the first row candidates to be biomarkers of JIA-Uv. The top two proteins, lactoferrin and lipocalin were upregulated over ten-fold in children with Uv. Pathway analysis placed these proteins into the inflammation-related IL-1 and TNF-α related networks which also included proteins involved in the development of endothelial dysfunction, inflammation and retinopathy. In addition, IL-23, which was previously linked to Uveitis, was found to be upregulated. Taken together, our proof-of-principle study presents a novel and yet untested approach for detection of early biomarkers of Uveitis and identified several candidate proteins.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis; uveitis; diagnosis; tandem mass-spectrometry; proteome; biomarkers.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как известно, увеит, т. е. воспаление увеальных (сосудистых) компонентов глаза — радужки, сосудистой оболочки и сетчатки, распространен в детской популяции не очень широко. В год в среднем выявляется 4,3–6,9 новых случая увеита на 100 000 населения при общей распространенности около 30 случаев на 100 000 [23, 54, 70]. До 6 % всех увеитов у взрослых начинаются в детстве [67]. Диагностика и лечение увеита у детей, составляющих всего 5 % от всей численности страдающих увеитом в популяции [70], представляют большую проблему, поскольку течение заболевания часто маломанифестно [9], дети, как правило, не жалуются на ухудшение зрения и настроены негативно по отношению к активному офтальмологическому осмотру. В результате до 30–40 % детей, страдающих увеитом, в значительной степени теряют зрение [4, 107]. Слепота, по крайней мере односторонняя, наступает у 17–35 % детей, а ухудшение зрения ниже 20/40 — у 17–41 % детей [23, 79].

Причины увеита у детей, как и у взрослых, чрезвычайно разнообразны, причем неинфекционные увеиты являются наиболее частой формой, а в 60 % случаев причина заболевания вообще остается нераспознанной [9, 23, 54, 70, 79, 94].

Увеит классифицируют в соответствии со стандартами, определенными номенклатурой SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) [22, 42], предполагающей учет времени протекания патологического процесса и вовлеченных в него структур глаза (рис. 1) [40].

В табл. 1 представлены критерии увеита согласно протоколу SUN [42].

Увеит может быть острым, подострым, хроническим и рецидивирующим. В патологический процесс вовлекаются все отделы глаза (см. рис. 1), но с разной частотой: передний увеит — в 30–90 % случаев [54, 94], средний — в 25–42 % случаев [42, 54, 94], задний встречается

Таблица 1

Классификация степеней увеита и критерии обострения согласно протоколу SUN

Протокол SUN: степени увеита по количеству клеток в передней камере (для поля зрения щелевой лампы 1 мм^2)	
Степень	Количество клеток в поле зрения
0	< 1
0,5+	1–5
1+	6–15
2+	16–25
3+	26–50
4+	50+
Протокол SUN: критерии обострения увеита по визуально наблюдаемому накоплению плазменных белков	
Степень	Описание
0	Нет обострения
1+	Легкое
2+	Умеренное (радужка/хрусталик чисты)
3+	Выраженное (радужка/хрусталик замутнены)
4+	Сильное (коагуляция фибрино/серозно-пластическая)

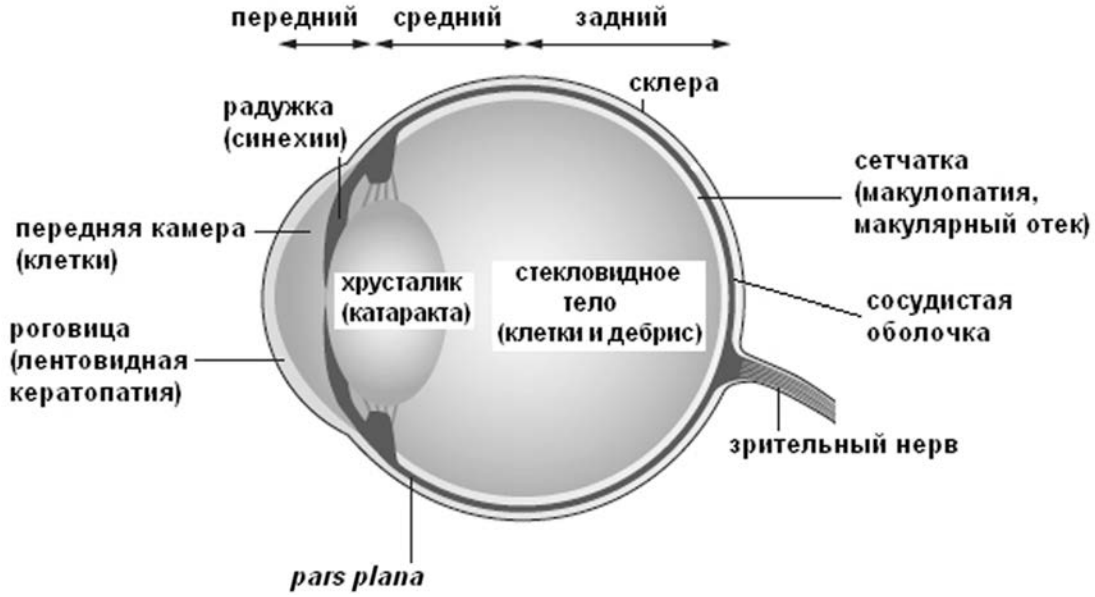


Рис. 1. Схематическое изображение глаза с указанием структур, поражаемых при переднем, среднем и заднем увеите. В скобках приведены симптомы поражения

редко и, как и у взрослых, в большинстве случаев обусловлен инфицированием токсоплазмой [23, 70]. Еще реже заболевание поражает все оболочки глаза (панувеит).

Из-за задержек с диагностикой ребенок часто поступает на первый осмотр окулиста уже со снижением зрения вследствие наличия осложнений увеита, в числе которых наиболее частыми являются катаракта (35–52 %), отек зрительного нерва (17–29 %), рубцы макулы (27 %), вторичная глаукома (15–33 %), неврит зрительного нерва (8 %), отслойка сетчатки (8 %) [4, 9, 39, 54, 79, 107], причем общеизвестно, что увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, является наиболее частой причиной этих осложнений [54], вероятность возникновения которых при этой форме заболевания составляет до 34 % в течение последующих за постановкой диагноза 5–6 лет наблюдения [11].

Увеит — одно из наиболее частых экстраартикулярных проявлений ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита (ЮИА), представляющего собой достаточно гетерогенную группу хронических артритов детского возраста [34], из которых в части, имеющей отношение к увеиту, особое значение приобретает олигоартикулярная форма (поражение четырех или менее суставов в течение первых 6 месяцев заболевания).

Частота выявления новых случаев ЮИА в США и Канаде составляет 0,041–0,061 на 1000 детей при доле олигоартикулярной формы в группе детей с ЮИА в США, как и в Европе, 30–60 % [59]. В некоторых этнических группах (индейцы, коренные жители Азии и Австралии) эти значения могут быть на порядок больше [61, 63].

Данные о распространенности увеита, ассоциированного с ЮИА, весьма вариабельны: от 11,6 [5] до 30 % [66] всех детей с ЮИА, или у 30 % всех детей с ЮИА, имеющих антинуклеарные антитела [75].

Исследование большой группы детей с ЮИА, проведенное в Германии, выявило наличие увеита у 12 % больных в целом и у 16–25 % детей с олигоартикулярной формой артрита [34].

Широта диапазона вариации распространенности отчасти обусловлена наличием четырех известных управляющих групп факторов, часть из которых ассоциирована с генетическими особенностями популяций [64].

Большинство специалистов считают, что, кроме олигоартикулярной формы артрита, еще как минимум три фактора определяют большую вероятность возникновения увеита: женский пол, возраст дебюта артрита младше 6 лет, а также наличие антинуклеарных антител в крови [14, 35, 74].

В частности, в возрастной группе 1–2 года увеит был выявлен у 37 % девочек и только у 7 % мальчиков [82]. Такое же соотношение частоты увеита было обнаружено для той же возрастной группы у больных ЮИА с наличием антинуклеарных антител (47 против 10 % соответственно). Вместе с тем при манифестации артрита в возрасте позже 7 лет вероятность выявления увеита у девочек была меньше 10 %, а мужской пол более тесно ассоциировался с катарактой, макулярным отеком и папиллитом, возникающими в течение последующих 5 лет наблюдения [48], мужской пол определял более чем шестикратное увеличение вероятности слепоты [49].

Таким образом, пол, возраст дебюта артрита, наличие антинуклеарных антител не могут считаться общепринятыми неблагоприятными маркерами, особенно в том, что касается оценки независимости влияния каждого из этих факторов [13, 76, 82, 86].

Наиболее частой формой увеита, ассоциированного с ЮИА, является *хронический* передний увеит, который может быть уни- или билатеральным (доля последнего — 70 %). Доля переднего увеита достигает 83 %, средний, задний увеиты и панувеит встречаются значительно реже (9, 1, 7 % соответственно) [34].

В 68 % всех случаев течение увеита — хроническое, в 16 % случаев — острое и в 12 % случаев — рецидивирующее [81].

Острый передний увеит у больных ЮИА встречается обычно при энтезит- или HLA B27-ассоциированном артрите.

Среднее время от появления суставного синдрома до регистрации первых признаков возникновения увеита составляет 1,8 года, причем чем короче этот интервал, тем более тяжелым по течению является увеит и тем больше вероятность осложнений [104]. Иногда увеит возникает еще до клинических признаков поражения суставов, и длительность этого лага может достигать нескольких лет [38, 94]. Количество таких случаев доходит до 3–7 % детей с ЮИА, а сам факт появления увеита до артрита является признаком неблагоприятного течения увеита [34, 35].

Результаты ретроспективных исследований течения увеита, ассоциированного с ЮИА **(**см. обзор Sen E.S. et al., 2015**)**, показывают, что в целом у 28–67 % детей возникают осложнения [6, 84, 102], а у 9,2–36 % детей высока вероятность существенного ухудшения зрения (< 20/40 оба глаза) [6, 14, 102] из-за формирования катаракты (20,5 %), глаукомы (18,9 %) и лентовидной кератопатии (15,7 %).

Длительное мониторирование в семидесятые — восьмидесятые годы прошлого века (эпоха до введе-

ния метотрексата в лечение ЮИА) состояния детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА [52, 87], позволило установить: через 7 лет у 42 % детей сформировалась катаракта, у 5 % — глаукома. К взрослому возрасту у половины пациентов формируется катаракта, у 22 % — глаукома и около 50 % имеют признаки активного увеита или получают местно кортикостероиды для купирования его обострения.

Надо признать, что в последние годы в связи с широким внедрением новых программ диагностики и иммуносупрессивной терапии частота осложнений постепенно уменьшается [53, 91]. Так, сравнение течения заболевания у 239 детей с ЮИА-ассоциированным увеитом, леченных в 1990–1993 гг., с таковым у 240 детей, леченных в 2000–2003 гг., приводит к выводу о существенном снижении частоты осложнений — с 35 до 21 % соответственно. До 91 % глаз удается сохранить, хотя и с падением остроты зрения. Около 6 % глаз полностью теряют способность видеть [11]. Вместе с тем частота обнаружения тяжелого увеита в момент постановки диагноза с 1993 г., когда были впервые предложены стандарты офтальмологического скрининга для детей, страдающих ЮИА, не уменьшилась [16].

Увеит, начавшийся у детей в раннем возрасте, может иметь двухфазное течение: снижение активности в возрасте около 9 лет с последующей активацией патологического процесса в пубертатном возрасте [37].

Среди факторов риска тяжелого течения увеита и развития осложнений, кроме раннего дебюта и короткого лага между появлением артрита и увеита, можно отметить мужской пол и наличие синехий при первом офтальмологическом осмотре [5, 16, 23, 46].

Ретроспективный анализ течения увеита, ассоциированного с ЮИА, у 327 пациентов позволил выявить общую частоту потери зрения до 20/50 или меньше, равную 0,18 случая/глаза × год, общую частоту развития новых осложнений — 0,15 случая/глаза × год. Для случаев, когда диагноз увеита был поставлен еще до появления осложнений, частота развития новых осложнений была существенно меньше — 0,04 случая/глаза × год. При этом наличие двустороннего поражения, длительное течение увеита, наличие задних синехий, низкое (< 5 мм рт. ст.) или высокое (> 21 мм рт. ст.) внутриглазное давление, активный увеит (степень ≥ 1 по количеству клеток в передней камере или ≥ 0,5 по мутности стекловидного тела), офтальмологические операции в анамнезе являются факторами неблагоприятного прогноза [31].

Риск формирования катаракты у детей с хроническим передним увеитом в течение четырех лет, рассчитанный Thorne [103], соответствует формуле 0,04/глаз × год. При этом существенными неблагоприятными факторами являлись задние синехии, активный увеит и использование локально кортикостероидов. Вероятность катаракты была равна 0 при использовании двух или менее капель кортикостероидов, но возрастала до 0,16/глаз × год при использовании трех и более капель в сутки.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общепринятым является мнение о том, что ЮИА является заболеванием, сопряженным с нарушением Т-клеточного звена иммунитета. Дисрегуляция цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухолей — альфа (TNF-α), лежит в основе как олиго-, так и полиартикулярного артрита и увеита при генетическом детерминировании [45, 101] и предположительном (но недоказанном) участии внешних факторов [59].

Традиционно предполагается, что неинфекционные увеиты по своей природе являются аутоиммунными заболеваниями, возникающими вследствие потери иммунной толерантности к аутоантигенам и последующей активации аутореактивных Т-лимфоцитов [15, 55, 57, 68, 96]. Эта точка зрения сформировалась в результате анализа исследований, проведенных на экспериментальных моделях аутоиммунного увеита, ассоциированного с энцефалитом, а также вызванного введением эндотоксина, меланина [64].

Механизмы формирования увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, не вполне ясны. Современные представления о его патогенезе схематически представлены на рис. 2 [15]. Неинфекционный увеит считается обусловленным вовлечением в патологический процесс Т-клеточного звена иммунитета с участием $CD4^+$ Т-хелперных клеток типов 1 и 17, продуцирующих соответственно интерферон-гамма и интерлейкин-17 [15, 57, 68].

Активность этих провоспалительных Т-клеток управляется $CD4^+$, $CD25^+$, $FoxP3^+$, Т-регуляторными клетками, в том числе и индуцируемыми. Патогенетическая роль как Т-хелперных клеток 1-го и 17-го типов, так и регуляторных Т-клеток при неинфекционном увеите установлена в ходе эксперимеетальных и клинических исследований, однако детальные механизмы участия каждого из этих звеньев в формировании заболевания неизвестны [2, 47, 71, 80].

Неполная элиминация в тимусе эффекторных прекурсоров Т-клеток, ответственных за распоз-

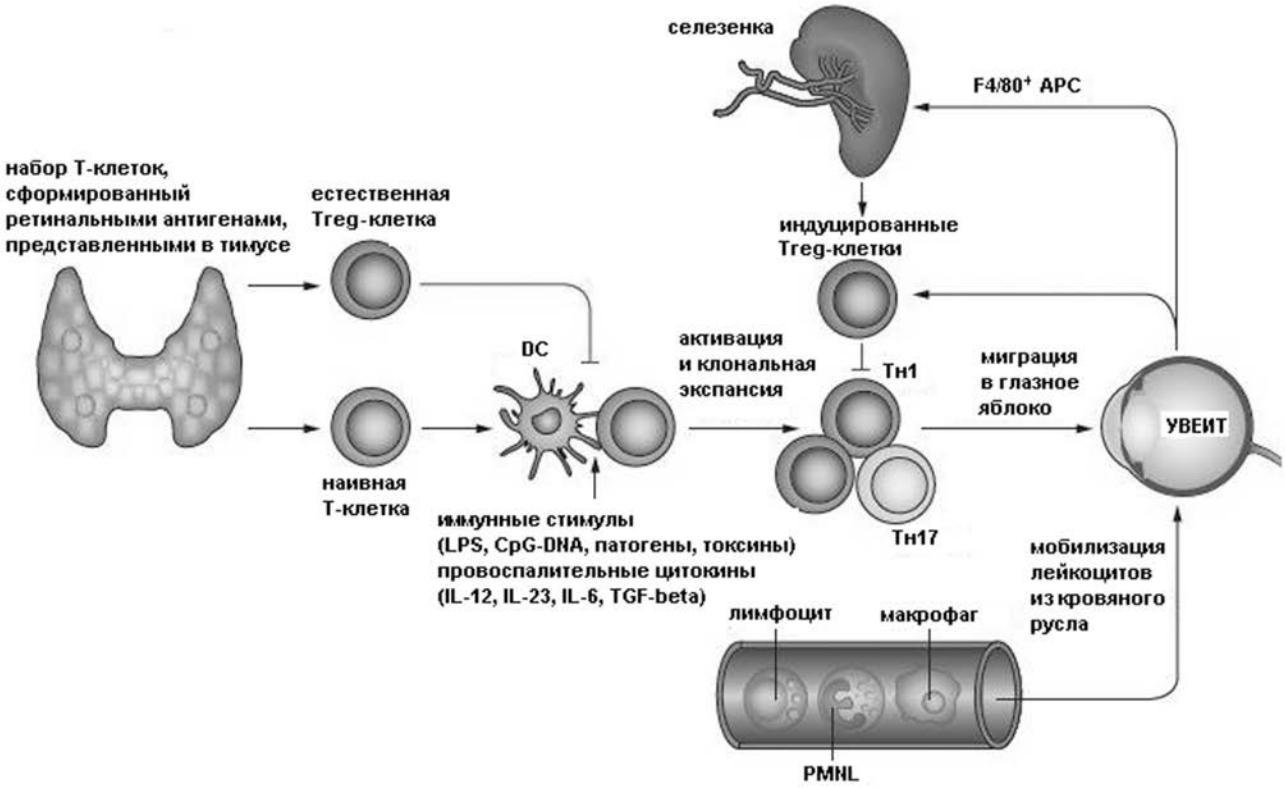


Рис. 2. Клеточные механизмы увеита: APC — антигенпрезентирующая клетка, DC — дендритная клетка, LPS — липополисахарид, PMNL — полиморфноядерный лимфоцит, Тн — Т-хелпер, Treg-клетка — Т-регуляторная клетка, CpG-DNA — цитозин-фосфат-гуанин динуклеотид

навание ретинальных антигенов, приводит к существованию циркулирующих нетолеризованных Т-клеток. Эти клетки активируются антигенами или кроссреактивными антигенами сетчатки при наличии эндо- или экзогенных воспалительных стимулов и дифференцируются в аутоагрессивные $Т_н1$- или $Т_н17$-клетки.

Хотя естественные $Т_{reg}$-клетки, происходящие из тимуса, тормозят активацию и клональную экспансию прекурсоров, некоторые активированные эффекторные Т-клетки все же достигают внутренней среды глаза. Идентификация антигенов глаза приводит к возникновению воспалительного каскада, результатом которого являются прорыв гематоретинального барьера, миграция лейкоцитов и формирование увеита. Одновременно антигены сетчатки, высвобожденные из поврежденных тканей, запускают генерацию антигенспецифических $Т_{reg}$-клеток в селезенке, стремящихся остановить воспаление и ограничить патологический процесс в глазу.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Анализ данных литературы позволяет с известными допущениями сформулировать следующие выводы в части актуальности исследования.

1. Для популяции европеоидов Северо-Западного федерального округа России предположительная частота вновь выявленных случаев увеита, ассоциированного с ЮИА, составляет 0,5–0,7 случая на 100 000 детского населения при его в 10 раз большей пораженности, а для детских популяций коренных жителей Крайнего Севера эти частоты могут быть в разы больше.
2. Без использования метотрексата в терапии ЮИА-ассоциированного увеита в течение 4–7 лет после его выявления приблизительно у 35–40 % детей сформируется катаракта, у 5 % — глаукома, а к взрослому возрасту катаракта будет зарегистрирована у половины пациентов, глаукома — у каждого пятого, а половина пациентов будет продолжать получать местно кортикостероиды для купирования обострений увеита, причем если для купирования обострения будет требоваться 3 и более капель в сутки, то расчетная вероятность осложнений составит 16 % в год на 1 глаз.
3. При более широком использовании метотрексата у 28–40 % детей неизбежно возникнут осложнения, а у 10–36 % детей ухудшится зрение (20/40 и меньше) и 6 % глаз полностью потеряют

способность видеть из-за формирования катаракты (каждый пятый), глаукомы (каждый пятый) и лентовидной кератопатии (каждый шестой).
4. Постановка диагноза ЮИА-ассоциированного увеита до появления осложнений и назначение адекватного лечения снижает расчетный риск осложнений его течения до 4 % в год на 1 глаз.
5. Существующая в настоящее время система диагностики увеита не обеспечивает его раннего распознавания, в связи с чем у трети детей с ЮИА-ассоциированным увеитом диагноз ставят уже при наличии его осложнений.

Одним из ключевых элементов дифференциальной диагностики неинфекционных увеитов является необходимость наиболее раннего распознавания увеита, ассоциированного с ЮИА, поскольку в лечении этой формы патологии в последние годы произошли революционные изменения в связи с успешным использованием генно-инженерных (биологических) препаратов. В связи с высокой стоимостью этих препаратов их назначению предшествует декретированная процедура установки диагноза. Эта процедура неукоснительно соблюдается при наличии суставного синдрома, когда диагноз ЮИА-ассоциированного увеита не вызывает сомнений, но в случаях, когда поражение суставов запаздывает, а увеит уже регистрируют, биологическую терапию не назначают, поскольку идентифицировать форму увеита не представляется возможным, и его квалифицируют как идиопатический, что не является показанием для назначения этого вида терапии.

Решением проблемы было бы выявление маркеров ЮИА-ассоциированного увеита при общеизвестном отсутствии надежных маркеров самого ЮИА в случае отсутствия суставного синдрома. Естественным предложением является исследование внутриглазной жидкости с целью обнаружения элементов, являющихся маркерными. Но, во-первых, тонкие патофизиологические механизмы увеита, ассоциированного с ЮИА, неизвестны, во-вторых, забор внутриглазной жидкости у ребенка практикуется редко и только по очень ограниченным показаниям. Получение положительных результатов оценки внутриглазной жидкости по составу, например, слезы или крови с использованием достаточно трудоемких и дорогостоящих методов исследования маловероятно, поскольку:
1) противоречит традиционным представлениям о наличии естественных анатомических и физиологических барьеров;
2) состав слезы и крови определяется слишком широким спектром факторов, среди которых найти ключевые представляется очень сложной задачей.

Вместе с тем в пользу наличия ассоциации состава внутриглазной жидкости и слезы/крови свидетельствует:
1) известная системность патологического процесса при ЮИА, предположительно изменяющая и состав слезы/крови;
2) наличие дефектов гематоретинального барьера, возникающих вследствие воспаления и являющихся, по современным представлениям, одним из важных звеньев патогенеза увеита.

В связи с вышеизложенным наиболее вероятными маркерами увеита, ассоциированного с ЮИА, должны быть высокомолекулярные соединения, являющиеся, по сути, информационными молекулами — триггерами появления циркулирующих нетолеризованных к элементам внутренней структуры глаза Т-клеток, и/или запускающими активацию и клональную экспансию Т-клеток и/или мобилизацию лимфоцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток из кровяного русла, и/или тормозящими генерацию антигенспецифических T_{reg}-клеток в селезенке, стремящихся остановить воспаление и ограничить патологический процесс (см. рис. 2).

Инструментом такого поиска может быть прецизионная масс-спектрометрия, а средой, в которой надо искать информационные молекулы, по крайней мере на первом этапе, — слеза, поскольку очень большое количество разных по молекулярной массе соединений, содержащихся в крови, чрезвычайно затруднит как предварительную подготовку к проведению анализа, так и сам анализ.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОБРАЗОВАНИЯ СЛЕЗЫ И ЕЕ СОСТАВ

Как известно, слой слезы, покрывающей роговицу и конъюнктиву, имеет сложную структуру (рис. 3) [29], а в ее формировании участвует несколько типов желез (рис. 4) [44].

Железы Krause (около 40 на верхнем веке, 6–8 — на нижнем веке) и Wolfring/Ciaccio (около 2–5 на верхнем веке) по структуре и функции подобны основной слезной железе. Крипты Henle, железы Manz и бокаловидные клетки секретируют муцин. Мейбомиевы железы (около 50 на верхних веках и около 25 — на нижних) секретируют сложный субстрат с высоким содержанием липидов. Железы Zeis и Moll секретируют липиды. Жидкость, продуцируемая основной и дополнительными слезными железами, содержит также электролиты.

Количество и качество слезы регулируется по парасимпатическим (медиаторы: ацетилхолин и вазоактивный интестинальный пептид) и симпатическим (медиатор: норадреналин) каналам. Сенсорные сигналы передаются при участии суб-

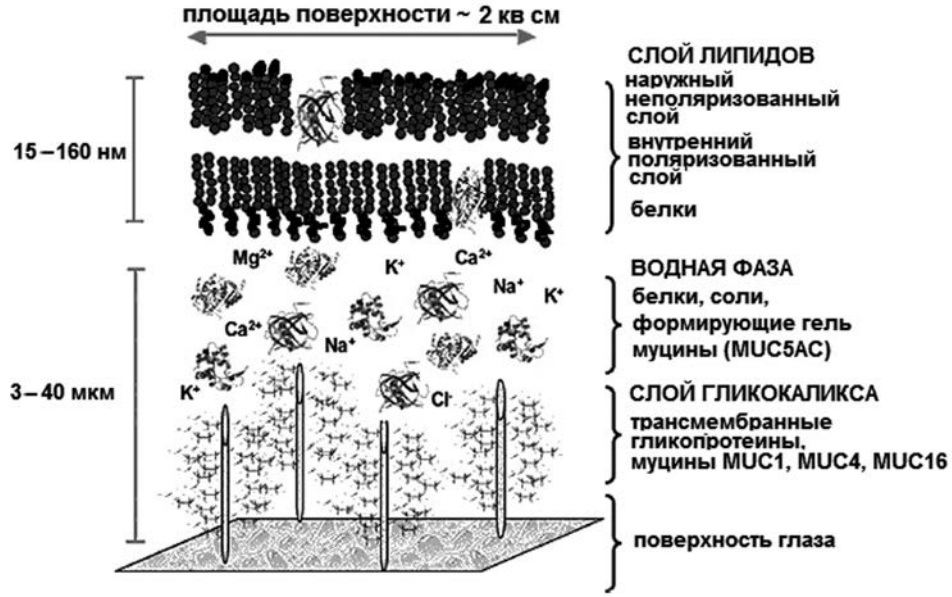


Рис. 3. Структура слезной пленки

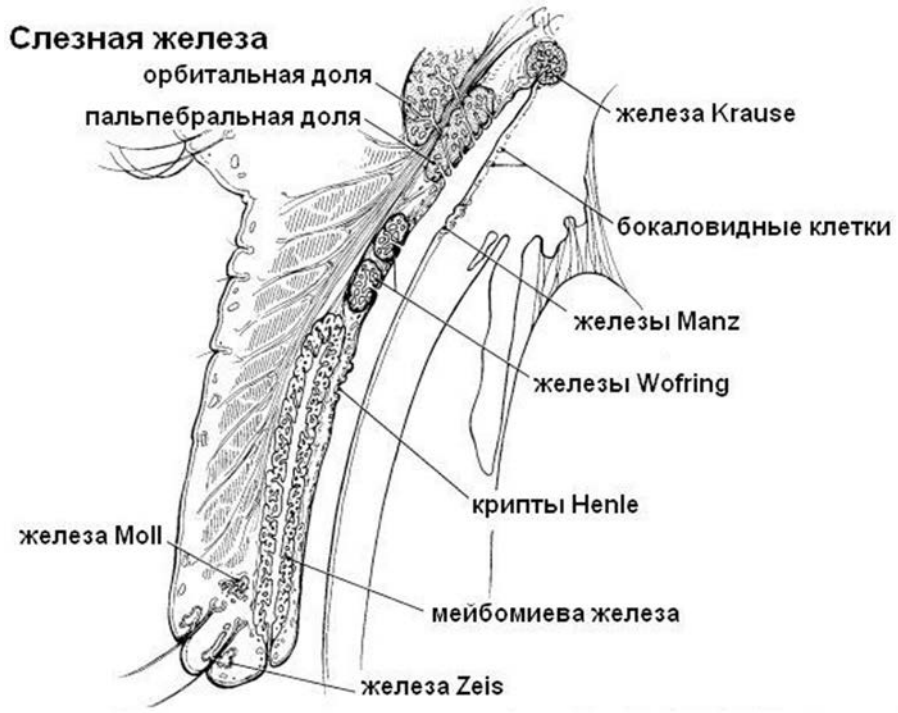


Рис. 4. Железы, принимающие участие в формировании слезы

станции Р и кальцитонин-генерируемого пептида. Основная слезная железа, иннервируемая в основном парасимпатическими волокнами, функционирует рефлекторно в ответ на стимуляцию, а дополнительные железы обеспечивают нерефлекторную базальную секрецию слезы [1].

Слеза изотонична, электролиты представлены в основном ионами Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^- и в значительно меньшей степени — Mg^{2+} и Ca^{2+}. Слеза содержит в незначительных количествах мелкие молекулы (глюкоза, лактат, мочевина и др.).

Муцин MUC5AC формирует конъюнктивальный гель, еще как минимум два типа молекул этого гликопротеина — MUC1 и MUC4 — связываются с поверхностью роговицы и образуют гликокаликс.

Таблица 2

Относительное содержание белковых фракций в слезе

Фракции	В нестимулированной слезе, %	В стимулированной слезе, %
Альбумин	58,2	20,2
Глобулин	23,9	56,9
Лизоцим	17,9	22,9

Особый интерес представляют белки, содержащиеся в слезе. Классические представления о протеоме слезы определяют четыре белка, находящихся в ней в большом количестве: лизоцим, лактоферрин, липокалин и sIGA [25]. Эти белки секретируются слезными железами и клетками эпителия их протоков, а также плазматическими клетками, причем концентрация белковых компонентов в слезе очень зависит от того, каков ее объем: стимулированная слеза содержит меньшие концентрации белков (3–7 и 20 мг/л соответственно) при изменении их соотношения (табл. 2) [1].

С возрастом количество белка в слезе уменьшается пропорционально уменьшению объема слезы, что приводит к сохранению или даже увеличению концентрации в слезе, например, альбумина и церулоплазмина [33, 62, 83], а во время сна секреция жидкости и основных белков, кроме sIgA, прекращается [90].

Эта вариабельность концентрации компонентов слезы является одним из факторов, требующих стандартизации отбора слезы для ее исследования [92].

В последние годы исследование протеома слезы вызывает все больший интерес [58, 69, 97, 98]. Все больше научных данных указывают на то, что анализ белкового состава слезы является перспективным направлением исследований его применимости для раннего распознавания офтальмологической патологии.

Количество белков, выявляемых в слезе, определяется методом, который при этом используется. Первые исследования белкового состава слезы проводили с использованием электрофореза в полиакриламидном геле [3, 18, 65], в дальнейшем все более широкое распространение стали получать различные подходы с использованием метода масс-спектрометрии [29, 58, 89]. В настоящее время наиболее широко построение протеомного профиля слезы используют для поиска биомаркеров синдрома сухого глаза [32, 43, 93, 97, 106]. С использованием все более совершенных методов исследования количество идентифицируемых в слезе белков увеличилось от 17 до 491 [89].

В настоящее время все белковые компоненты могут быть разделены на две группы [1].

Группа А. Белки, сходные с белками плазмы, их количество составляет <15 % всех белков слезы, некоторые из этих белков всегда присутствуют в слезе (альбумин, IgG, α-L-антитрипсин, трансферрин, α-L-антихимотрипсин, B-2-микроглобулин), другие — обнаруживаются транзиторно (церулоплазмин, гаптоглобин, цинк-α-2-гликопротеин).

Группа В. Специфические белки, синтезируемые только слезной железой, например белок RMP (rapid migration protein), и поступающие из прочих мест (лизоцим, лактоферрин, IgA).

Цель исследования: поиск белковых маркеров ЮИА-ассоциированного увеита в слезе с использованием прецизионной масс-спектрометрии и иерархической методики кластеризации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение исследования одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

В исследование включен 31 ребенок. Распределение детей по диагнозам представлено в табл. 3.

Диагностику и терапию проводили с использованием стандартных клинических протоколов [10, 78].

Таблица 3

Распределение обследованных по диагнозам

Диагноз	Количество обследованных	Количество девочек	Средний возраст, лет (диапазон)	Длительность заболевания, месяцев
ЮИА, хронический передний увеит 2+–3+	17	8	13 (2–16)	6–120
ЮИА без увеита	4	0	14–17	18–33
Системный васкулит	3	1	10–17	3–36
Идиопатический увеит	4	2	5–9	0–1
Здоровые дети	3	0	9–11	

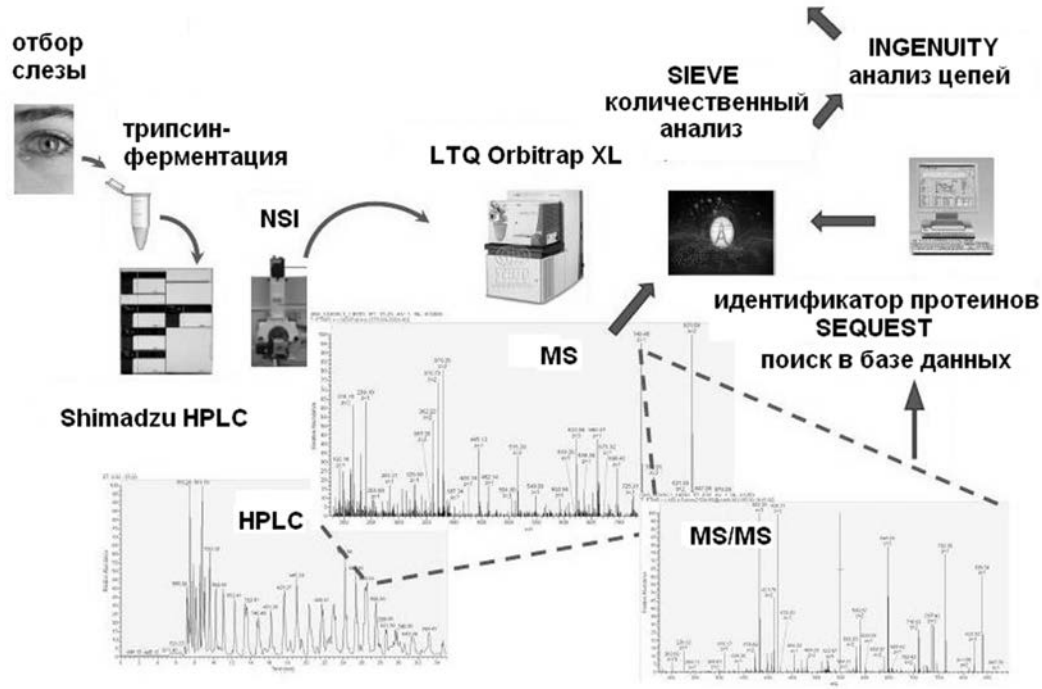


Рис. 5. Последовательность анализа проб слезы. NSI — наноспрей-ионизация, HPLC — высокопроизводительный жидкостный хроматограф, MS — масс-спектрометрия

Перед забором слезы пациенты наклоняли голову набок на 2–3 минуты для стекания слезы во внутренний угол глаза, после чего угол глаза промокали фильтровальной бумагой, не касаясь конъюнктивы для исключения активации рефлекторного слезоотделения. Высушенная при комнатной температуре слеза хранилась до 2–3 месяцев в стерильном герметично закрытом пакете в холодильнике при температуре 4,0–6,0 градуса Цельсия.

Последовательность анализа проб слезы представлена на рис. 5.

Непосредственно перед исследованием пробы были *in situ* алкилированы и обработаны трипсином. Полученные пептиды концентрировались и загружались в наноколонку C18, соединенную с жидкостным хроматографом Shimadzu nano, работающим in line с масс-спектрометром LTQ Orbitrap XL (Thermo Fischer Scientific, GA, USA). Масс-спектры белков определяли методом четырехступенчатого последовательного сканирования с использованием масс-спектрометрии с Фурье-преобразованием (FT-MS) в качестве первой ступени с последующей по результатам предшествующей ступени тандемной FT-MS/MS для трех наиболее значимых пептидов.

Белки идентифицировали с использованием пакета Proteome Discoverer 1.2, международного протеинового индекса (International Protein Index (IPI)) и базы данных Human Protein Database. С целью минимизации вариабельности состава слезы из-за активации лакримального рефлекса при ее отборе все количественные оценки проводили после нормализации по альбумину. Альбумин был выбран для этой роли на основании того, что его концентрация в слезе пропорциональна ее разведению при стимулированном слезоотделении (см. табл. 2). С целью количественного анализа использовали программу SIEVE2.0 (Thermo Scientific, San Jose, CA).

Характеристики протеинов экспортировали из SIEVE в пакет IPA (Ingenuity Pathway Analysis). IPA фильтровал и сортировал эти данные с учетом внеклеточного и внутриклеточного происхождения выделенных протеинов. Внеклеточные белки отбирались и сортировались по уровню значения доверительной вероятности (p). Затем по генетико-белковым идентификационным номерам производили поиск связей выявленных белковых кластеров с уже известными биологическими феноменами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате масс-спектрометрии в слезе было обнаружено около 3000 протеинов, из которых в результате последующего анализа были выбраны около 300 наиболее вероятных кандидатов на роль маркеров ЮИА-ассоциированного увеита.

При сравнении протеома слезы здоровых и больных ЮИА-ассоциированным увеитом детей были выделены белки, концентрация которых существенно различалась (порог 2,5 раза, $p < 0,05$): концентрация 45 белков в опытной группе была выше, а концентрация 1 белка — ниже (табл. 4).

Таблица 4

Список белков — кандидатов на маркер ЮИА-ассоциированного увеита

Entrez Gene Name	Fold Change	*p*-Value	Symbol	Location	Type(s)
laminin, alpha 2	54,516	4,57E-02	LAMA2	Extracellular Space	other
coagulation factor IX	32,964	8,33E-04	F9	Extracellular Space	peptidase
primase and polymerase (DNA-directed)	30,827	1,63E-02	PRIMPOL	Extracellular Space	enzyme
laminin, alpha 4	30,236	5,48E-05	LAMA4	Extracellular Space	enzyme
mediator complex subunit 12-like	27,043	2,71E-02	MED12L	Extracellular Space	other
cystatin SA	26,125	3,57E-02	CST2	Extracellular Space	other
prolactin-induced protein	24,952	1,19E-06	PIP	Extracellular Space	peptidase
cystatin SN	23,691	3,39E-03	CST1	Extracellular Space	other
versican	19,297	2,26E-03	VCAN	Extracellular Space	other
fucosidase, alpha-L-2, plasma	19,185	3,15E-02	FUCA2	Extracellular Space	enzyme
hemicentin 2	18,659	1,08E-02	HMCN2	Extracellular Space	other
EF-hand calcium binding domain 7	17,314	4,63E-02	EFCAB7	Extracellular Space	other
carboxyl ester lipase	16,106	2,89E-02	CEL	Extracellular Space	enzyme
ubiquitin protein ligase E3B	15,049	4,83E-02	UBE3B	Extracellular Space	enzyme
lipocalin 1	14,899	2,80E-11	LCN1	Extracellular Space	transporter
C1q and tumor necrosis factor related protein 1	14,484	3,91E-02	C1QTNF1	Extracellular Space	other
SPARC related modular calcium binding 2	13,987	1,96E-02	SMOC2	Extracellular Space	other
lactotransferrin	13,493	6,71E-07	LTF	Extracellular Space	peptidase
WAP four-disulfide core domain 1	13,262	5,19E-03	WFDC1	Extracellular Space	other
cystatin S	11,353	4,05E-04	CST4	Extracellular Space	other
neurotrophin 3	11,047	1,02E-02	NTF3	Extracellular Space	growth factor
laminin, alpha 3	10,152	1,85E-02	LAMA3	Extracellular Space	other
laminin, alpha 5	10,152	1,85E-02	LAMA5	Extracellular Space	other
arylsulfatase family, member K	9,697	6,76E-03	ARSK	Extracellular Space	enzyme
contactin associated protein-like 3	9,407	2,38E-02	CNTNAP3	Extracellular Space	other
collagen, type XXI, alpha 1	9,35	2,34E-02	COL21A1	Extracellular Space	other
dynein, axonemal, heavy chain 3	8,95	9,82E-05	DNAH3	Extracellular Space	enzyme
fibroblast growth factor 3	8,567	1,65E-03	FGF3	Extracellular Space	growth factor
slit homolog 3 (Drosophila)	8,567	1,65E-03	SLIT3	Extracellular Space	other
BMP binding endothelial regulator	7,951	2,74E-03	BMPER	Extracellular Space	other
cilia and flagella associated protein 58	7,628	2,05E-02	CFAP58	Extracellular Space	other
zinc finger, C3H1-type containing	6,58	3,82E-02	ZFC3H1	Extracellular Space	other
lysozyme	5,845	3,40E-03	LYZ	Extracellular Space	enzyme
thyroglobulin	5,467	4,73E-02	TG	Extracellular Space	other
ADAM-like, decysin 1	5,072	1,74E-02	ADAMDEC1	Extracellular Space	peptidase
chemokine (C–X3-C motif) ligand 1	5,008	2,74E-02	CX3CL1	Extracellular Space	cytokine
secretoglobin, family 1D, member 1	3,933	4,24E-02	SCGB1D1	Extracellular Space	other
relaxin 2	3,839	3,50E-02	RLN2	Extracellular Space	other
secretoglobin, family 2A, member 1	3,814	5,39E-03	SCGB2A1	Extracellular Space	other
transferrin	3,775	2,57E-02	TF	Extracellular Space	transporter
von Willebrand factor	3,479	4,52E-02	VWF	Extracellular Space	other
proline rich 4 (lacrimal)	3,272	2,20E-02	PRR4	Extracellular Space	other
single-pass membrane protein with aspartate-rich tail 1	3,182	1,84E-02	SMDT1	Extracellular Space	other

Таблица 4 (Окончание)

Entrez Gene Name	Fold Change	*p*-Value	Symbol	Location	Type(s)
growth differentiation factor 9	2,899	2,41E-02	GDF9	Extracellular Space	growth factor
immunoglobulin heavy constant gamma 1 (G1m marker)	2,616	1,71E-03	IGHG1	Extracellular Space	other
albumin	1	1,17E-02	ALB	Extracellular Space	transporter
fibroblast growth factor 8 (androgen-induced)	–4,679	2,87E-02	FGF8	Extracellular Space	growth factor

Таблица 5

Белки — маркеры увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим (ревматоидным) артритом

Entrez Gene Name	Fold Change	*p*-Value	Symbol	Location	Type(s)
lipocalin 1	14.899	2.80E-11	LCN1	Extracellular Space	transporter
lactotransferin	13.493	6.71E-07	LTF	Extracellular Space	peptidase
prolactin-induced protain	24.952	1.19E-06	PIP	Extracellular Space	peptidase
laminin, alpha 4	30.236	5.48E-05	LAMA4	Extracellular Space	enzyme
dynein, axonemal, heavy chain 3	8.950	9.82E-05	DNAH3	Extracellular Space	enzyme
cystatyn S	11.353	4.05E-04	CST4	Extracellular Space	other
coagulation factor IX	32.964	8.33E-04	F9	Extracellular Space	peptidase
fibroblast growth factor 3	8.567	1.65E-03	FGF3	Extracellular Space	growth factor
slit homolog 3 (Drosophila)	8.567	1.65E-03	SLIT3	Extracellular Space	other
immunoglobulin heavy constant gamma 1 (G1m maker)	2.616	1.71E-03	IGHG1	Extracellular Space	other
versican	19.297	2.26E-03	VCAN	Extracellular Space	other
BMP binding endothelial regulator	7.951	2.74E-03	BMPER	Extracellular Space	other
cystatin SN	23.691	3.39E-03	CST1	Extracellular Space	other
lysozyme	5.845	3.40E-03	LYZ	Extracellular Space	enzyme
WAP four-disulfide core damain 1	13.262	5.19E-03	WFDC1	Extracellular Space	other
secretoglobin, family 2A, member 1	3.814	5.39E-03	SCGB2A1	Extracellular Space	other
arylsulfatase family, member K	9.697	6.76E-03	ARSK	Extracellular Space	enzyme
neurotrophin 3	11.047	1.02E-02	NTF3	Extracellular Space	growth factor
hemicentin 2	18.659	1.08E-02	HMCN2	Extracellular Space	other
albumin	1.000	1.17E-02	ALB	Extracellular Space	transporter

С учетом кратности различия и уровня доверительной вероятности в группу маркеров вошли липокалин 1(LCN_1), лактотрансферрин (LTF), пролактин-индуцированный протеин (PIP) и ламинин-α-4 ($LAMA_4$) (табл. 5).

IPA-анализ позволил сформировать группу воспалительных кластеров, состоящих из протеинов с наилучшим *Z*-критерием, и описать этот кластер в терминах известных биологических феноменов (рис. 7). Один из таких кластеров представлен на рис. 6, выявленные связи с биологическими феноменами — на рис. 7.

Как видно, в кластеры включены ранее не ассоциированные с увеитом белки, в частности IL-23A.

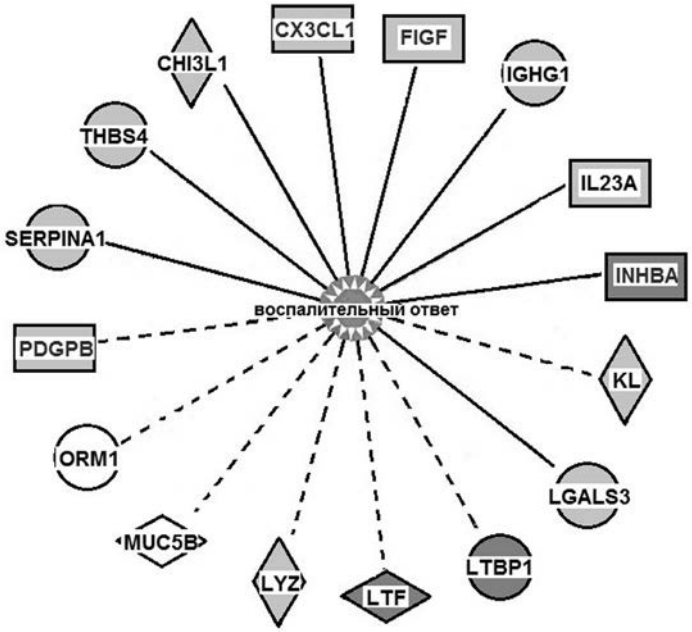


Рис. 6. Кластер белков, сформированный программой Ingenuity Pathway Analysis (IPA). Серый цвет кодирует большее содержание белка в слезе больных ЮИА-ассоциированным увеитом, чем у здоровых. Оттенок серого кодирует уровень экспрессии. Белый цвет кодирует белки, содержание которых в слезе больных ЮИА-ассоциированным увеитом меньше, чем у здоровых

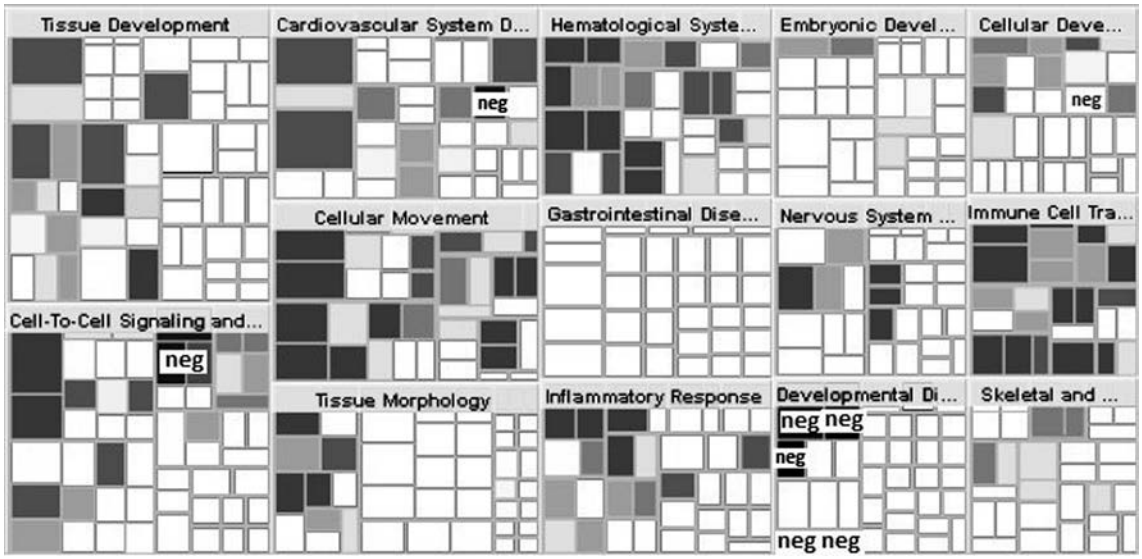


Рис. 7. Программа IPA: фрагмент результатов поиска известных биологических феноменов, описываемых совокупностью белковых кластеров, выявленных в слезе больных ЮИА-ассоциированным увеитом. Площадь элемента пропорциональна доверительной вероятности *p*, серый цвет отражает вариабельность *Z*-критерия: белый цвет — не определено, neg — область отрицательных значений *Z*-критерия в диапазоне от 0 до –2,437, интенсивность оттенка серого отражает динамику положительного значения *Z*-критерия от 0 до +2,618

Выявленные из слезы больных ЮИА-ассоциированным увеитом белковые кластеры в наибольшей степени могут быть описаны в терминах «развитие ткани», «межклеточная передача сигнала», «сердечно-сосудистая система», «миграция клеток», «гематология», «воспалительный ответ», «трансформация иммунных клеток», что в целом соответствует современным представлениям о патогенезе ЮИА-ассоциированного увеита.

Один из сформированных программой IPA кластеров белков, включающих в себя, в частности, лактотрансферрин группировался вокруг цитокина

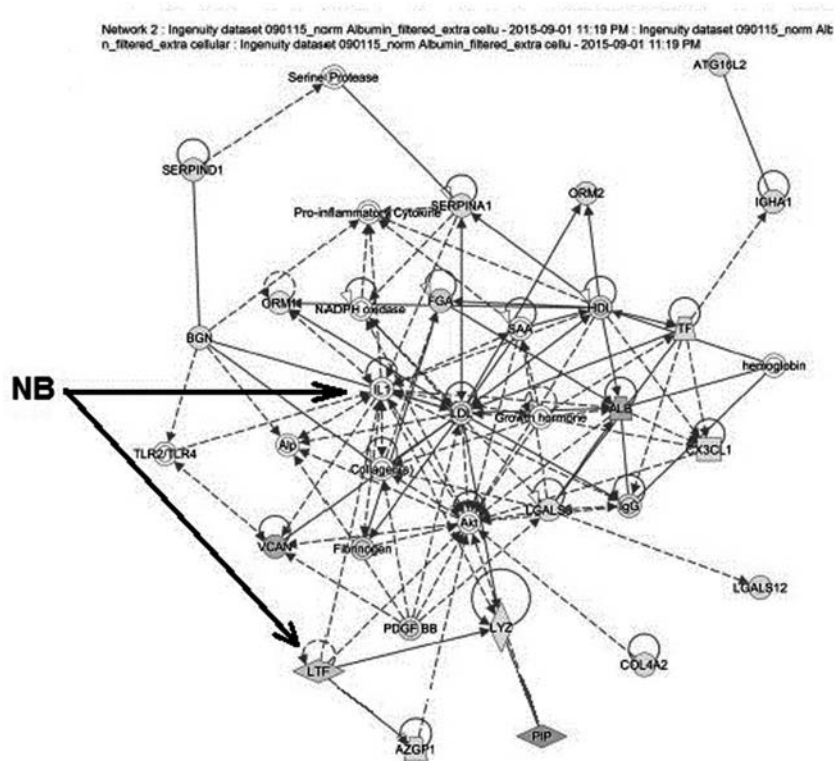


Рис. 8. Белковый кластер, сформированный вокруг интерлейкина-1 (IL-1), альбумина (ALB), человеческого гомолога вирусного онкогена (Akt), липопротеинов низкой плотности (LDL) и гормона роста (Growth hormone) при участии лактотрансферрина (LTF)

IL-1 (рис. 8), что дало основания для более детального исследования связи ЮИА-ассоциированного увеита с системным васкулитом.

Как видно на рис. 6, воспалительный ответ обеспечивается активацией продукции LTF и еще 13 белков.

В отличие от увеита увеличения экспрессии лактотрансферрина при системном васкулите не зарегистрировано, а экспрессия липокалина даже снизилась.

Как видно на рис. 9, выявленные в слезе больных системным васкулитом белковые кластеры

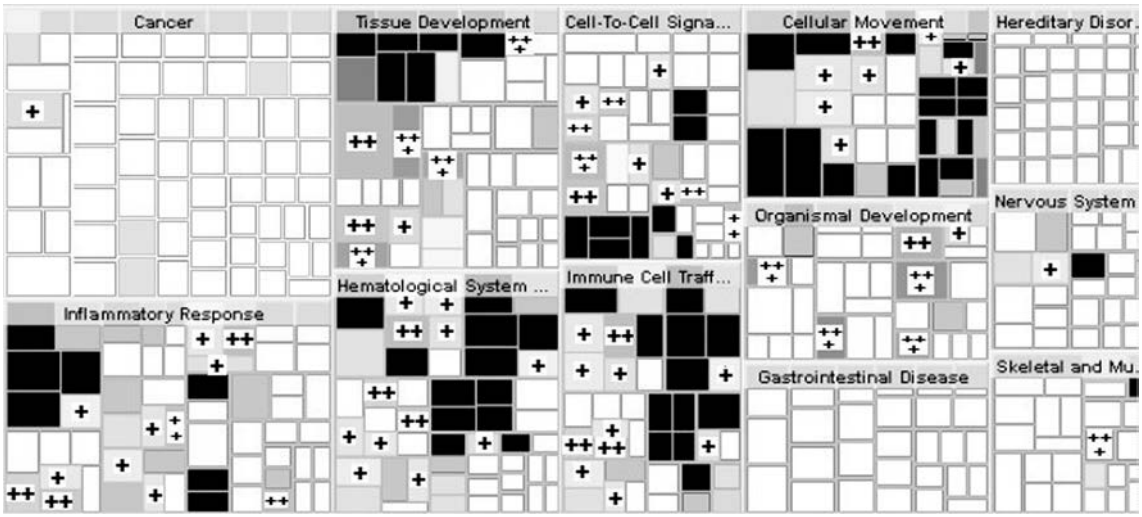
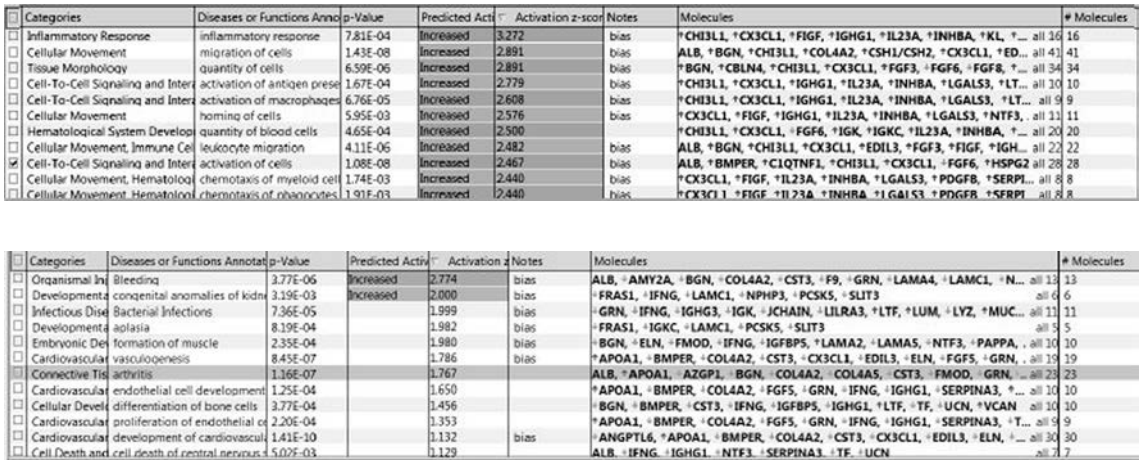


Рис. 9. Программа IPA: фрагмент результатов поиска известных биологических феноменов, описываемых совокупностью белковых кластеров, выявленных в слезе детей, больных системным васкулитом. Площадь элемента пропорциональна доверительной вероятности *p*, серый цвет отражает вариабельность *Z*-критерия: белый цвет — не определено, оттенки серого до черного — динамика значений *Z*-критерия в области отрицательных значений от 0 до –1,660, количество крестиков — динамика положительного значения *Z*-критерия от 0 до +2,219



Categories	Diseases or Functions Anno	p-Value	Predicted Acti	Activation z-scor	Notes	Molecules	# Molecules
Inflammatory Response	inflammatory response	7.81E-04	Increased	3.272	bias	†CHI3L1, †CX3CL1, †FIGF, †IGHG1, †IL23A, †INHBA, †KL, †... all 16	16
Cellular Movement	migration of cells	1.43E-08	Increased	2.891	bias	ALB, †BGN, †CHI3L1, †COL4A2, †CSH1/CSH2, †CX3CL1, †ED... all 41	41
Tissue Morphology	quantity of cells	6.59E-06	Increased	2.891	bias	†BGN, †CBLN4, †CHI3L1, †CX3CL1, †FGF3, †FGF6, †FGF8, †... all 34	34
Cell-To-Cell Signaling and Inter	activation of antigen prese	1.67E-04	Increased	2.779	bias	†CHI3L1, †CX3CL1, †IGHG1, †IL23A, †INHBA, †LGALS3, †LT... all 10	10
Cell-To-Cell Signaling and Inter	activation of macrophages	6.76E-05	Increased	2.608	bias	†CHI3L1, †CX3CL1, †IGHG1, †IL23A, †INHBA, †LGALS3, †LT... all 9	9
Cellular Movement	homing of cells	5.95E-03	Increased	2.576	bias	†CX3CL1, †FIGF, †IGHG1, †IL23A, †INHBA, †LGALS3, †NTF3, all 11	11
Hematological System Develop	quantity of blood cells	4.65E-04	Increased	2.500		†CHI3L1, †CX3CL1, †FGF6, †IGK, †IGKC, †IL23A, †INHBA, †... all 20	20
Cellular Movement, Immune Cel	leukocyte migration	4.11E-06	Increased	2.482	bias	ALB, †BGN, †CHI3L1, †CX3CL1, †EDIL3, †FGF3, †FIGF, †IGH... all 22	22
Cell-To-Cell Signaling and Inter	activation of cells	1.08E-08	Increased	2.467	bias	ALB, †BMPER, †C1QTNF1, †CHI3L1, †CX3CL1, †FGF6, †HSPG2 all 28	28
Cellular Movement, Hematologi	chemotaxis of myeloid cell	1.74E-03	Increased	2.440	bias	†CX3CL1, †FIGF, †IL23A, †INHBA, †LGALS3, †PDGFB, †SERPI... all 8	8
Cellular Movement, Hematologi	chemotaxis of phagocytes	1.91E-03	Increased	2.440	bias	†CX3CL1, †FIGF, †IL23A, †INHBA, †LGALS3, †PDGFB, †SERPI... all 8	8

а

Categories	Diseases or Functions Annotat	p-Value	Predicted Activ	Activation z	Notes	Molecules	# Molecules
Organismal Inj	Bleeding	3.77E-06	Increased	2.774	bias	ALB, †AMY2A, †BGN, †COL4A2, †CST3, †F9, †GRN, †LAMA4, †LAMC1, †N... all 13	13
Developmenta	congenital anomalies of kidn	3.19E-03	Increased	2.000	bias	†FRAS1, †IFNG, †LAMC1, †NPHP3, †PCSK5, †SLIT3 all 6	6
Infectious Dise	Bacterial Infections	7.36E-05		1.999	bias	†GRN, †IFNG, †IGHG3, †IGK, †JCHAIN, †LILRA3, †LTF, †LUM, †LYZ, †MUC... all 11	11
Developmenta	aplasia	8.19E-04		1.982	bias	†FRAS1, †IGKC, †LAMC1, †PCSK5, †SLIT3 all 5	5
Embryonic Dev	formation of muscle	2.35E-04		1.980	bias	†BGN, †ELN, †FMOD, †IFNG, †IGFBP5, †LAMA2, †LAMA5, †NTF3, †PAPPA, . all 10	10
Cardiovascular	vasculogenesis	8.45E-07		1.786	bias	†APOA1, †BMPER, †COL4A2, †CST3, †CX3CL1, †EDIL3, †ELN, †FGF5, †GRN, . all 19	19
Connective Tis	arthritis	1.16E-07		1.767		ALB, †APOA1, †AZGP1, †BGN, †COL4A2, †COL4A5, †CST3, †FMOD, †GRN, . all 23	23
Cardiovascular	endothelial cell development	1.25E-04		1.650		†APOA1, †BMPER, †COL4A2, †FGF5, †GRN, †IFNG, †IGHG1, †SERPINA3, †... all 10	10
Cellular Develo	differentiation of bone cells	3.77E-04		1.456		†BGN, †BMPER, †CST3, †IFNG, †IGFBP5, †IGHG1, †LTF, †TF, †UCN, †VCAN all 10	10
Cardiovascular	proliferation of endothelial ce	2.20E-04		1.353		†APOA1, †BMPER, †COL4A2, †FGF5, †GRN, †IFNG, †IGHG1, †SERPINA3, †T... all 9	9
Cardiovascular	development of cardiovascul	1.41E-10		1.132	bias	†ANGPTL6, †APOA1, †BMPER, †COL4A2, †CST3, †CX3CL1, †EDIL3, †ELN, †... all 30	30
Cell Death and	cell death of central nervous	5.02E-03		1.129		ALB, †IFNG, †IGHG1, †NTF3, †SERPINA3, †TF, †UCN all 7	7

б

Рис. 10. Программа IPA: белковые кластеры слезы детей с ЮИА-ассоциированным увеитом (*а*) и системным васкулитом (*б*) в терминах известных биологических феноменов

также могут быть описаны премущественно в терминах «эволюция ткани», «межклеточная передача сигнала», «миграция клеток», «гематология», «воспалительный ответ», «трансформация иммунных клеток», что в целом соответствует современным представлениям о патогенезе системного васкулита. Однако при системном васкулите в отличие от ЮИА-ассоциированного увеита существенно большее значение имеет низкая экспрессия многих белков, входящих в кластер. Это фактически и является основой различий патогенетических механизмов этих состояний.

На рис. 10 представлены фрагменты более детального описания карт, представленных на рис. 7 и 9. Как видно, по количеству включенных в соответствующий кластер белковых молекул при ЮИА-ассоциированном увеите лидируют феномены «миграция клеток» (41 молекула), «количество клеток» (34), «активация клеток» (28), «миграция лейкоцитов» (22), «количество клеток крови» (20), «воспалительный ответ» (16), в то время как при системном васкулите — «эволюция сердечно-сосудистой системы» (30), «артрит» (23), «васкулогенез» (19).

ОБСУЖДЕНИЕ

На наш взгляд, одним из наиболее важных результатов проведенного исследования является сам факт обнаружения и описания характерного для интраокулярного воспалительного процесса протеомного профиля в слезе, т. е. экстраокулярно. Причем достаточно убедительно показано, что повышенная экспрессия целого ансамбля белков обусловлена именно наличием увеита, поскольку патология, близкая по иммуновоспалительным свойствам и сопровождающаяся значительно более обширным системным воспалением без вовлечения интраокулярных структур, характеризовалась совершенно другим профилем экспрессии протеинов. По сути, это подтверждает факт нарушения гематоретинального барьера при ЮИА-ассоциированном увеите.

Достаточно неожиданно ключевым протеином в выявленном белковом ансамбле явился лактотрансферрин.

Как известно, лактотрансферрин (лактоферрин) входит в семейство трансферринов. Он обладает наибольшей железосвязывающей способностью из всех членов семейства, относится к гликопротеинам с молекулярным весом 78 кДа и состоит из остатков 690 аминокислот [7]. У человека он является одним из основных белков в составе секретов экзокринных желез, включая грудное молоко, слюну, слезу, семенную и вагинальную жидкость, жидкости желудочно-кишечного тракта, слизистую носовых ходов и бронхов [17, 28, 77, 95]. Будучи важным звеном в механизмах врожденного иммунитета [99], он обладает антибактериальными, антигрибковыми, антивирусными, антипаразитарными, противовоспалительными и антиаллергенными свойствами, а также антиоксидантным и даже, как считают многие исследователи, — антиканцерогенным действием [41, 51, 72, 105], в целом являясь противовоспалительным агентом.

Трудно предположить, что повышенная секреция лактоферрина со слезой имеет целью борьбу с неинфекционным воспалительным процессом, происходящим интраокулярно. Наиболее вероятным представляется еще одно свойство лактоферрина — его участие в межклеточных сетях обмена информацией.

Кроме постоянной секреции экзокринными железами, лактоферрин синтезируется нейтрофилами

в стадии их грануляции, в том числе и при ревматоидном артрите [12].

Известно, что лактоферрин является сигнальной молекулой в нескольких межклеточных информационных сетях, управляющих циклом развития клетки и запускающих торможение развития клетки, истинный митохондриальный апоптоз и разрушение клеточной мембраны. Все эти эффекты реализуются через торможение активности Akt (протеинкиназы B), активацию p21, p27, p38 и JNK (c-Jun *N*-terminal kinase), вызывающих выброс каспаз-8, -3 и цитохрома C, что, собственно, и обусловливает апоптоз [50, 105].

Показано, что, используя информационные цепи, реализующие эффекты через нуклеарный фактор каппа-B (NF-κB) и MAP-киназу, лактоферрин на клеточном уровне модулирует дифференциацию, созревание, активацию, миграцию, пролиферацию иммунных клеток [26].

В экспериментах *in vitro* лактоферрин активировал иммунный ответ локально, мобилизуя нейтрофилы, обеспечивающие межклеточное взаимодействие, и активируя фагоцитоз полиморфноядерными лейкоцитами (PMNs) и макрофагами. В результате концентрация провоспалительных цитокинов уменьшалась, а активность естественных клеток-киллеров увеличивалась [20, 21].

Концентрация лактоферрина в месте воспаления многократно увеличивается с 0,4–2,0 до 200 мкг/мл, что обеспечивает работу механизмов обратной связи воспалительного ответа [24].

Лактоферрин, регулируя соответствующие звенья воспаления, управляет как клеточными, так и гуморальными реакциями, ответственными за его формирование [8, 56, 73, 85, 108], включая и продукцию интерлейкинов, в частности IL-1, IL-6, TNF-α [19, 60, 88]. Интересно, что в кластеры воспалительного ответа ЮИА-ассоциированного увеита закономерно включались IL-1, IL-6, TNF-α, значение которых в формировании воспалительного процесса общеизвестно. Спектр интерлейкинов, принимающих участие в формировании неинфекционного увеита, достаточно широк [49, 64], но большинство исследователей не включают в этот спектр IL-23, вошедший в кластер воспалительного ответа в нашем исследовании (см. рис. 6). Этому интерлейкину, описанному как один из факторов формирования аутоиммунного увеита [15], отводят роль инициатора синтеза IL-22 дифференцированными клетками Th17 [100] в условиях взаимного антагонизма между клетками Th17 и Th1, возникающего вследствие индукции реципрокных путей развития Т-клеток интерлейкинами Th-23 и Th-27 [100].

Вероятнее всего, роль лактотрансферрина сводится к мобилизации лимфоцитов, макрофагов и полиморфноядерных лимфоцитов из кровяного русла, блокировке иммунных стимулов и/или торможению активации и клональной экспансии Т-хелперов 1 и 17 регулированием формирования индуцированных Treg-клеток посредством модуляции функции антигенпрезентирующих клеток (см. рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало возможность идентификации увеита, ассоциированного с ЮИА, по протеомному профилю слезы. Одним из ключевых протеинов, обеспечивающих эту идентификацию, является лактотрансферрин. Результаты исследования протеомных кластеров и поиска их связей с различными биологическими феноменами позволяют предположить, что лактотрансферрин, являясь сигнальной белковой молекулой, играет роль иммуномодулятора, обеспечивающего формирование иммунного ответа во время воспалительного процесса, что позволяет считать его потенциально наиболее вероятным биомаркером, позволяющим распознать увеит еще до появления клинических симптомов поражения суставов.

В ходе настоящей работы разработан протокол исследования слезы, включающий в себя технологию забора проб слезы, их транспортировку и прецизионный анализ с помощью тандемной масс-спектрометрии. Ключевым элементом протокола является нормализация по альбумину, результаты использования которой мы считаем вполне удовлетворительными.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на более детальное изучение роли липокалина-1, ламинина-α-4, пролактининдуцированного протеина и механизмов обмена железа, нарушение которых, наиболее вероятно, лежит в основе патогенеза увеита, ассоциированного с ЮИА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal S, Agarwal A, Apple DJ, et al. Textbook of Ophthalmology. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2002. 657 p.
2. Amadi-Obi A, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL 2 and inhibited by IL 27/STAT1. *Nat Med.* 2007;13:711-718. doi: 10.1038/nm1585.
3. Ananthi S, Santhosh RS, Nila MV, et al. Comparative proteomics of human male and female tears by two-dimensional electrophoresis. *Exp Eye Res*. 2011;92:454-63. doi: 10.1016/j.exer.2011.03.002.

4. Anesi SD, Foster CS. Importance of Recognizing and Preventing Blindness From Juvenile Idiopathic Arthritis – Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;5:653-657. doi: 10.1002/acr.21599.
5. Angeles-Han ST, Yeh S, Vogler LB. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8:109-121. doi: 10.2217/ijr.12.83.
6. Asproudis I, Felekis T, Tsanou E, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: Data from a region in western Greece. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:343-7.
7. Baker E, Baker H. Lactoferrin. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:2531-2539. doi: 10.1007/s00018-005-5368-9.
8. Baynes RD, Bezwoda WR. Lactoferrin and the inflammatory response. *Adv Exp Med Biol*. 1994;357:133-141. doi: 10.1007/978-1-4615-2548-6_13.
9. Ben Ezra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:444-8. doi: 10.1136/bjo.2004.050609.
10. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, et al. American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465-82. doi: 10.1002/acr.20460.
11. Bolt IB, Cannizzaro E, Sege R, Saurenmann RK. Risk factors and longterm outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland. *J Rheumatol*. 2008;35:703-706.
12. Caccavo D, Garzia P, Sebastiani GD, Ferri GM, et al. Expression of lactoferrin on neutrophil granulocytes from synovial fluid and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:220-224.
13. Calandra S, et al. Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:1416-1425. doi: 10.3899/jrheum.131494.
14. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:281-290. doi: 10.1007/s00417-005-0087-3.
15. Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest*. 2010;120:3073-3083. doi: 10.1172/JCI42440.
16. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening programme. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:757-762. doi: 10.1016/S0002-9394(03)00225-3.
17. McClellan K. Mucosal defense of the outer eye. *Surv Ophthalmol*. 1997;42:233-246. doi: 10.1016/S0039-6257(97)00090-8.
18. Coyle PK, Sibony PA, Johnson C. Electrophoresis combined with immunologic identification of human tear proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30:1872-8.
19. Cumberbatch M, Bhushan M, Dearman RJ. IL-1beta-induced langerhans' cell migration and tnf-alpha production in human skin: Regulation by lactoferrin. *Clin Exp Immunol*. 2003;132:352-359. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02146.x.
20. Damiens E, Mazurier J, El Yazidi I, et al. Effects of human lactoferrin on nk cell cytotoxicity against haematopoietic and epithelial tumour cells. *BBA-Mol. Cell Res*. 1998;1402:277-287.
21. Dashper SG, Pan Y, Veith PD, et al. Lactoferrin inhibits porphyromonas gingivalis proteinases and has sustained biofilm inhibitory activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1548-1556. doi: 10.1128/AAC.05100-11.
22. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. & International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:1-2. doi: 10.1080/09273940801899822.
23. Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003;135:676-80. doi: 10.1016/S0002-9394(02)02148-7.
24. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin-A multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol*. 2003;40:395-405. doi: 10.1016/S0161-5890(03)00152-4.
25. Gachon AM, Verrelle P, Betail G, Dastugue B. Immunological and electrophoretic studies of human tear proteins. *Exp Eye Res*. 1979;29:539-553. doi: 10.1016/0014-4835(79)90154-4.
26. Gahr M, Speer C, Damerau B, Sawatzki G. Influence of lactoferrin on the function of human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Leukoc Biol*. 1991;49:427-433.
27. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. TGF-[beta] and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain TH-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol*. 2007;8(12):1390-7.
28. González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: Structure, function and applications. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:32-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
29. Green-Church KB, Butovich I, Willcox M. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Tear Film Lipids and Lipid — Protein Interactions in Health and

Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(4):1979-1993. doi: 10.1167/iovs.10-6997d.
30. Green-Church KB, Nichols KK, Kleinholz NM, et al. Investigation of the human tear film proteome using multiple proteomic approaches. *Mol Vis*. 2008;14:456-70.
31. Gregory AC, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases study. *Ophthalmology*. 2013;120:186-192. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.052.
32. Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:863-76. doi: 10.1167/iovs.04-0448.
33. van Haeringen NJ. Aging and the lacrimal system. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:824-826. doi: 10.1136/bjo.81.10.824.
34. Heiligenhaus A, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1015-1019. doi: 10.1093/rheumatology/kem053.
35. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, et al. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21:180-191. doi: 10.3109/09273948.2013.791701.
36. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1015-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem053.
37. Hoeve M, Kalinina Ayuso V, Schalij-Delfos NE, et al. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(6):852-856. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301023.
38. Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:667-78. doi: 10.1016/j.ajo.2008.11.009.
39. Holland GN, Stiehm ER. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:867-78. doi: 10.1016/S0002-9394(03)00314-3.
40. Hughes EH, Dick AD. The pathology and pathogenesis of retinal vasculitis. Neuropathol. *Appl Neurobiol*. 2003;29:325-340. doi.org/10.1046/j.1365-2990.2003.00499.x.
41. Iigo M, Alexander DB, Long N, et al. Anticarcinogenesis pathways activated by bovine lactoferrin in the murine small intestine. *Biochimie*. 2009;91:86-101. doi: 10.1016/j.biochi.2008.06.012.
42. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
43. Jacob JT, Ham B. Compositional profiling and biomarker identification of the tear film. *Ocul Surf*. 2008;6:175-85. doi: 10.1016/S1542-0124(12)70178-7.
44. Jones LT, Reeh MJ, Wirtschafter JD. Manual of Ophthalmic Anatomy. Rochester, MN: American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology; 1970. 597 p.
45. Julián K, Terrada C, Quartier P, et al. Uveitis related to juvenile idiopathic arthritis: familial cases and possible genetic implication in the pathogenesis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:172-177.45.
46. Kalinina Ayuso V, Ten Cate HA, van der Does P, et al. Male Gender as a Risk Factor for Complications in Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(6):994-9. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.016.
47. Kalinina Ayuso V, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:517-531. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.03.002.
48. Kalinina Ayuso V, Ten Cate HA, van der Does P, et al. Male gender and poor visual outcome in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:987-93. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.014.
49. Kalinina Ayuso V. Uveitis in childhood. Clinical and fundamental developments. Thesis. Utrecht: University Medical Centre; 2013. P. 259.
50. Kanwar JR, Mahidhara G, Roy K, et al. Fe-blf nanoformulation targets survivin to kill colon cancer stem cells and maintains absorption of iron, calcium and zinc. *Nanomedicine*. 2014;10:35-55. doi: 10.2217/nnm.14.132.
51. Kanwar JR, Roy K, Patel Y, Zhou SF, et al. Multifunctional Iron Bound Lactoferrin and Nanomedicinal Approaches to Enhance Its Bioactive Functions. *Molecules*. 2015;20:9703-9731. doi: 10.3390/molecules20069703.
52. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:871-874. doi: 10.1136/ard.2004.026955.
53. Kotaniemi K, et al. The frequency and outcome of uveitis in patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis in two 4 year cohorts from 1990-1993 and 2000-2003. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:143-147.

54. Kump LI, Cervantes-Castaneda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology*. 2005;112:1287-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.01.044.
55. Lee RW, Dick AD. Current concepts and future directions in the pathogenesis and treatment of noninfectious intraocular inflammation. *Eye (Lond)*. 2012;26:17-28. doi: 10.1038/eye.2011.255.
56. Legrand D, Elass E, Carpentier M, Mazurier J. Lactoferrin: A modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:2549-2559. doi: 10.1007/s00018-005-5370-2.
57. Levy RA, de Andrade FA, Foeldvari I. Cutting-edge issues in autoimmune uveitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:214-223. 75.
58. Li N, Wang N, Zheng J, et al. Characterization of human tear proteome using multiple proteomic analysis techniques. *J Proteome Res*. 2005;4:2052-61. doi: 10.1021/pr0501970.
59. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, et al. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(11):616-26.105.
60. Machnicki M, Zimecki M, Zagulski T. Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 *in vivo*. *Int J Exp Pathol*. 1993;74:433-439.
61. Manners PJ, Diepeveen D. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12 year old children in urban Australia. *Pediatrics*. 1996;98:84-90.
62. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea*. 1996;15:229-34. doi: 10.1097/00003226-199605000-00001.
63. Mauldin J, Dan Cameron H, Jeanotte D, et al. Chronic arthritis in children and adolescents in two Indian health service user populations. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004;5:30. doi: 10.1186/1471-2474-5-30.
64. Menezo V. The Genetic Predictors of Severe Outcome in Patients with Anterior Uveitis. Thesis. London: Institute of Ophthalmology, University College; 2011. P. 238.
65. Mii S, Nakamura K, Takeo K, Kurimoto S. Analysis of human tear proteins by two-dimensional electrophoresis. *Electrophoresis*. 1992;13:379-82. doi: 10.1002/elps.1150130177.
66. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmol*. 2014;4:610-78. doi: 10.1155/2014/461078.
67. Nguyen QD, Foster CS. Saving the vision of children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *JAMA*. 1998;280(13):1133-4. doi: 10.1001/jama.280.13.1133.
68. Nussenblatt RB, Gery I. Experimental autoimmune uveitis and its relationship to clinical ocular inflammatory disease. *J Autoimmun*. 1996;9:575-585. doi: 10.1006/jaut.1996.0077.
69. Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clin Chim Acta*. 2006;369:17-28. doi: 10.1016/j.cca.2005.12.035.
70. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:84-8. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078001084.x.
71. Parikh JG, Tawansy KA, Rao NA. Immunohistochemical study of chronic nongranulomatous anterior uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Ophthalmology*. 2008;115:1833-1836. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.03.027.
72. Parhi P, Mohanty C, Sahoo SK. Nanotechnology-based combinational drug delivery: An emerging approach for cancer therapy. *Drug Discov Today*. 2012;17-18, 1044-1052. doi: 10.1016/j.drudis.2012.05.010.
73. Puddu P, Valenti P, Gessani S. Immunomodulatory effects of lactoferrin on antigen presenting cells. *Biochimie*. 2009;91:11-18. doi: 10.1016/j.biochi.2008.05.005.
74. Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:468-472. doi: 10.1097/ICU.0b013e32833eab83.
75. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):826-32. doi: 10.1002/art.20945.
76. Reininga JK, Los LI, Wulffraat NM, Armbrust W. The evaluation of uveitis in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients: are current ophthalmologic screening guidelines adequate? *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:367-372.
77. Reitamo S, Konttinen Y, Segerberg-Konttinen M. Distribution of lactoferrin in human salivary glands. *Histochemistry*. 1980;66:285-291. doi: 10.1007/BF00495741.
78. Roque MR, Foster CS, Miserocchi E, Roque BL, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis Uveitis. 06 January, 2016. 30/11/2016: [http://emedicine.medscape.com/article/1209891].
79. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology*. 2004;111:2299-306. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.014.
80. Ruggieri S, Frassanito MA, Dammacco R, Guerriero S. TREG lymphocytes in autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:255-261. doi: 10.3109/09273948.2012.681830.
81. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS*. 2008;12:539-545. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.03.007.
82. Saurenmann RK et al. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile

idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1824-1828. doi: 10.1002/art.27416.
83. Seal DV. The effect of ageing and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985;104: 355-362.
84. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:338-348. doi: 10.1038/nrrheum.2015.20.
85. Shau H, Kim A, Golub SH. Modulation of natural killer and lymphokine-activated killer cell cytotoxicity by lactoferrin. *J Leukoc Biol*. 1992;51:343-349.
86. Sim KT, Venning HE, Barrett S, et al. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA-associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14:353-357. doi: 10.1080/09273940600977233.
87. Skarin A, Elborgh R, Edlund E, Bengtsson-Stigmar E. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17:104-108. doi: 10.1080/09273940802650398.
88. Sorimachi K, Akimoto K, Hattori Y, et al. Activation of macrophages by lactoferrin: Secretion of TNF-alpha, IL-8. *Biochem Mol Biol Int*. 1997;43:79-87. doi: 10.1080/15216549700203841.
89. de Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol*. 2006;7:72-5. doi: 10.1186/gb-2006-7-8-r72.
90. Tan KO, Sack RA, Holden BA, Swarbrick HA. Temporal sequence of changes in tear film composition during sleep. *Curr Eye Res*. 1993;12:1001-1007. doi: 10.3109/02713689309029226.
91. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):840-6. doi: 10.1016/j.ajo.2007.01.033.
92. Tiffany JM. Tears in Health and Disease. *Eye*. 2003;17:923-926. doi: 10.1038/sj.eye.6700566.
93. Tomosugi N, Kitagawa K, Takahashi N, et al. Diagnostic potential of tear proteomic patterns in Sjögren's syndrome. *J Proteome Res*. 2005;4:820-5. doi: 10.1021/pr0497576.
94. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6:259-69.
95. Valore EV, Park CH, Igreti SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:561-568. doi: 10.1067/mob.2002.125280.
96. Vastert SJ, Bhat P, Goldstein DA. Pathophysiology of JIA-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:414-423. doi: 10.3109/09273948.2014.926937.
97. Versura P, Bavelloni A, Blalock W, et al. A rapid standardized quantitative microfluidic system approach for evaluating human tear proteins. *Molecular Vision*. 2012;18:2526-2537
98. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, et al. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Molecular Vision*. 2013;19:1247-1257
99. Wakabayashi H, Takakura N, Yamauchi K, Tamura Y. Modulation of immunity-related gene expression in small intestines of mice by oral administration of lactoferrin. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:239-245. doi: 10.1128/CVI.13.2.239-245.2006.
100. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T-cell ties. *Immunity*. 2006;24(6):677-88. doi: 10.1016/j.immuni.2006.06.002.
101. Willermain F, et al. Interplay between innate and adaptive immunity in the development of non-infectious uveitis. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31:182-194. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.004.
102. Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, et al. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):647-55. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.025.
103. Ying Qian, Nisha R. Acharya. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(6):468-472. doi: 10.1097/ICU.0b013e32833eab83.
104. Zannin ME et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:91-95. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01815.x.
105. Zhang Y, Lima CF, Rodrigues LR. Anticancer effects of lactoferrin: Underlying mechanisms and future trends in cancer therapy. *Nutr Rev*. 2014;72:763-773. doi: 10.1111/nure.12155.
106. Zhou L, Beuerman RW, Chan CM, et al. Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteome Res*. 2009;8:4889-905. doi: 10.1021/pr900686s.
107. Zierhut M, Michels H, Stubiger N, et al. Uveitis in children. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:135-56. doi: 10.1097/01.iio.0000155903.87679.c2.
108. Zimecki M, Mazurier J, Machnicki M, et al. Immunostimulatory activity of lactotransferrin and maturation of CD4-CD8-murine thymocytes. *Immunol Lett*. 1991;30:119-123. doi: 10.1016/0165-2478(91)90099-V.

◆ Информация об авторах

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

Екатерина Владимировна Гайдар — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gaidare85@gmail.com.

Анатолий Викторович Кононов — аспирант, кафедра офтальмологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: 7435020@gmail.com.

Татьяна Аммосова — канд. биол. наук, ассистент, центр серповидноклеточной анемии. Университет Говарда, отделение медицины, США. E-mail: t.ammosova@gmail.com.

Алла Хайнес — врач-офтальмолог, директор. Центр хирургической и терапевтической офтальмологической помощи, США. E-mail: rozalat@hotmail.com.

Маргарита Федоровна Дубко — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: andrq@rambler.ru.

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

Татьяна Николаевна Никитина — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Елена Дмитриевна Серогодская — врач-офтальмолог, отделение офтальмологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

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

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

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

Владимир Алексеевич Кельцев — д-р мед. наук, профессор-консультант. Городская клиническая больница № 5, Тольятти. E-mail: keltsev@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

Ekaterina V. Gaidar — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: gaidare85@gmail.com.

Anatolii V. Kononov — MD, Research Fellow, Chair of ophthalmology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: 7435020@gmail.com.

Tatyana Ammosova — PhD, Assistant Professor, Center for Sickle Cell Disease. Howard University, Department of Medicine, USA. E-mail: t.ammosova@gmail.com.

Alla Hynes — MD, Ophthalmologist, Director. Eye Care Physicians and Surgeons, USA. E-mail: rozalat@hotmail.com.

Margarita F. Dubko — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: andrq@rambler.ru.

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

Tatiana N. Nikitina — MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Ophthalmology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Elena D. Serogodskaia — MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Ophthalmology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

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

Vera V. Masalova — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

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

Vladimir A. Keltsev — MD, PhD, Consulting professor. Togliatti Municipal Clinical Hospital No 5. E-mail: keltsev@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Людмила Ивановна Гребенкина — канд. мед. наук, детский кардиолог. Городская клиническая больница № 5, Тольятти. E-mail: keltsev@mail.ru.

Юрий Обухов — канд. физ.-техн. наук, научный сотрудник, центр серповидноклеточной анемии. Университет Говарда, США. E-mail: yuobukhov@hotmail.com.

Ксенгхао Лин — канд. хим. наук, научный сотрудник, центр серповидноклеточной анемии. Университет Говарда, США. E-mail: xionghao.lin@howard.edu.

Сергей Нехай — канд. физ.-мат. наук, профессор, отделение медицины, центр серповидноклеточной анемии, директор. Университет Говарда, США. E-mail: snekhai@howard.edu.

◆ Information about the authors

Liudmila I. Grebenkina — MD, PhD, Pediatric cardiologist. Togliatti Municipal Clinical Hospital No 5. E-mail: keltsev@mail.ru.

Yuri Obukhov — PhD, Research Scientist, Centre for Sickle Cell Disease. Howard University, USA. E-mail: yuobukhov@hotmail.com.

Xionghao Lin — PhD, Research Scientist, Centre for Sickle Cell Disease. Howard University, USA. E-mail: xionghao.lin@howard.edu.

Sergei Nekhai — PhD, Professor, Center for Sickle Cell Disease, Howard University. Department of Medicine, USA. E-mail: snekhai@howard.edu.

DOI: 10.17816/PED8127-32

ГЛАВНЫЙ ДЕТСКИЙ УРОЛОГ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, ПРОФЕССОР ИГОРЬ БОРИСОВИЧ ОСИПОВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© Д.А. Лебедев, Е.В. Соснин, А.И. Осипов, М.В. Лифанова, С.А. Сарычев, Д.Е. Красильников, Л.А. Алексеева

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 27–32. doi: 10.17816/PED8127-32
Поступила в редакцию: 16.01.2017
Принята к печати: 16.02.2017

Исполнилось 70 лет со дня рождения и 40 лет врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности профессора Игоря Борисовича Осипова, заведующего кафедрой урологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ», д-ра мед. наук, профессора, главного внештатного детского уролога Санкт-Петербурга. Высшее образование Игорь Борисович получил в Крымском государственном медицинском институте. С 1973 по 1977 год И.Б. Осипов работает врачом-урологом в детской больнице № 2 имени Н.К. Крупской, а в дальнейшем становится одним из лучших учеников члена-корреспондента АМН СССР профессора Г.А. Баирова и Е.А. Остропольской. В 1996 году блестяще защищает докторскую диссертацию, посвященную хирургическому лечению детей с экстрофией мочевого пузыря и с 1997 года становится профессором кафедры детской хирургии. Игорь Борисович находит время для каждой из сторон своего многогранного таланта, активно занимается научной работой, педагогической практикой, не обходит своим вниманием ни одного сотрудника, ученика, родителя больного ребенка. Профессор И.Б. Осипов — автор 280 научных публикаций, 11 патентов на изобретение. Многие годы он является внештатным главным детским урологом-андрологом Санкт-Петербурга, прилагая все свои силы и возможности в вопросах улучшения организации детской урологической службы. На протяжении многих лет И.Б. Осипов — член правления Российского общества урологов. С 1999 по 2010 год Игорь Борисович занимал должность проректора по НИР Педиатрического университета, успешно сочетая руководство научной деятельностью университета и одновременное руководство кафедрой урологии. Человеческие качества Игоря Борисовича — доброта, человеколюбие, отзывчивость, настойчивость и трудолюбие, его трудовые достижения определили его успех, явились основой формирования огромного научного, врачебного и организаторского авторитета в России и за рубежом.

Ключевые слова: Игорь Борисович Осипов; кафедра урологии СПбГПМУ.

MAIN PEDIATRIC UROLOGY SAINT PETERSBURG, PROFESSOR IGOR BORISOVICH OSIPOV (70TH ANNIVERSARY)

© D.A. Lebedev, E.V. Sosnin, A.I. Osipov, M.V. Lifanova, S.A. Sarychev, D.E. Krasilnikov, L.A. Alekseeva

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg). 2017;8(1):27-32

Received: 16.01.2017
Accepted: 16.02.2017

It has become 70 years since birth and 40 years of medical, scientific, pedagogical and social activity of Professor Igor B. Osipov, ScD, chief of urology chair of Federal State Budget Educational Institution of High Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University and not established chief pediatric urologist of Saint Petersburg. Igor B. Osipov graduated from Crimea State Medical Institute. Since 1973 till 1977 he had worked as an urologist at Pediatric Hospital No 2 named after N. Krupskaya and later he became one of the best followers of Professor G.A. Bairov, corresponding member of USSR Academy of Science, and E.A. Ostropolskaya. In 1996 he brilliantly got the degree of ScD on the subject of surgical treatment of children with bladder extrophy and in 1997 he became professor of pediatric surgery chair. Igor B. Osipov is always finding time for every side of his polyhedral talent. He actively performs scientific work, pedagogical practice and newer gives short

of his attention to any colleague, follower or a parent of sick child. Professor Osipov is an author of 280 scientific works and 11 patents. For many years he has been not established chief pediatric urologist-andrologist of Saint Petersburg applying all his forcers and abilities on improvement of management of pediatric urology service. For long years Professor Igor Osipov has been board member of Russian Urology Society. Since 1999 to 2010 he had been scientific work pro-rector of Pediatric University, successfully uniting leadership at scientific activity of University and urology chair. His human characteristics as kindness, philanthropy, tenderness, insistence and diligence, his working achievements lay at the base of his success and huge scientific, medical and organizer authority in Russia and abroad.

Keywords: Igor Borisovich Osipov; SPbSPMU Urology Department.

Исполнилось 70 лет со дня рождения и 40 лет врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности профессора Игоря Борисовича Осипова, прошедшего трудовой путь от врача-ординатора детского урологического отделения до заведующего кафедрой урологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ», доктора медицинских наук, профессора, главного внештатного детского уролога Санкт-Петербурга.

Судьба распорядилась так, что родившись в Татьянин день, Игорь Борисович накрепко связал свою жизнь со студенчеством. Будучи единственным ребенком в семье военнослужащего, еще до поступления в институт ему пришлось объехать страну вдоль и поперек от Западной Украины до Сахалина и от Ленинграда до Севастополя. Высшее образование Игорь Борисович получил в Крымском государственном медицинском институте, где уже с третьего курса стал углубленно изучать урологию под руководством таких выдающихся преподавателей, как профессора Э. М. Шимкус и А. П. Вайнер. Окончив в 1971 году субординатуру по детской хирургии, он больше года работал детским хирургом в Ровенской областной детской больнице под крылом замечательного человека и потрясающего специалиста М.П. Шейнбаума. Затем школу жизни и профессиональное усовершенствование в качестве врача первичной медицинской помощи проходил в рядах Советской армии. После демобилизации из Вооруженных Сил Игорь Борисович понимает, что лучший научный потенциал, медицинские технологии и библиотечные ресурсы страны сосредоточены в Северной столице, и меняет теплый южный климат Крымского полуострова на город своей мечты — Ленинград, где помимо возможности жить в окружении жемчужин мировой культуры ему открываются безграничные возможности получения опыта у специалистов мирового уровня, колоссальные возможности профессионального и научного роста. С 1973 по 1977 год И.Б. Осипов работал врачом-урологом в детской больнице № 2 имени Н.К. Крупской, в отделении, руководимом С.В. Богдановой. Здесь он познакомился с корифеями детской урологии Е.А. Остропольской и А.Д. Петропавловской. В 1977 году, в связи с открытием ДГБ № 1, получил предложение занять должность заведующего отделением урологии, однако отказался от заманчивой перспективы в пользу работы простым ординатором в клинике Ленинградского педиатрического медицинского института, чтобы быть ближе к своему кумиру и учителю, выдающемуся детскому хирургу, лауреату Государственной премии, профессору Гирею Алиевичу Баирову.

Переступив порог института, он учится у лучших профессоров, впитывая традиции ленинградской высшей школы и ленинградской школы детской хирургии.

В то время детальное, глубокое изучение ряда разделов детской хирургии продиктовало необходимость выделения их в самостоятельные дисциплины. С приходом в академическую группу Гирея Алиевича Баирова доктора медицинских наук Елены Аркадьевны Остропольской начинает активно развиваться оперативная детская урология. Внедряются новые реконструктивно-пластические операции: резекция и реимплантация мочеточников в мочевой пузырь, операция Грегуара, уретеросигмостомия при экстрофии мочевого пузыря и др. Игорь Борисович становится одним из лучших учеников члена-корреспондента АМН СССР профессора Г.А. Баирова и Е.А. Остропольской, проявляет себя талантливым, любящим свое дело специалистом, постоянно совершенствующим профессиональные навыки.

Под руководством своих Учителей он делает первые шаги в научной деятельности. С 1976 года И.Б. Осипов — активный участник работы Пироговского общества детских хирургов, в 1977 году — автор научной статьи о гидронефрозе единственной почки [1]. В 1977 году Игорь Борисович блестяще защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение гидронефроза при аномалиях почек у детей». После ухода из жизни Е.А. Остропольской И.Б. Осипов получил предложение возглавить академгруппу профессора Г.А. Баирова, однако отказался в пользу практической хирургической работы.

Через 7 лет после защиты кандидатской диссертации И.Б. Осипов избирается на должность ассистента (1984 г.), а затем доцента (1991 г.) кафедры детской хирургии, становится ведущим хирургом урологического профиля в отделении плановой хирургии ЛПМИ.

Благодаря врачебному таланту, эрудиции и опыту И.Б. Осипова хирургическое отделение института, руководимое С.Н. Трухмановым, стабильно занимало одно из первых мест в ряду аналогичных медицинских учреждений г. Ленинграда.

В эти годы активно разрабатываются и внедряются в практическое здравоохранение новые методы оперативного лечения обструктивных уропатий, тяжелых пороков развития нижних мочевых путей, таких как экстрофия мочевого пузыря у детей. Результаты научного анализа своей практической работы Игорь Борисович опубликовал в центральных научных медицинских изданиях [2, 3]. С первых дней работы в клинике Игорь Борисович внедряет новые и усовершенствует рутинные диагностические приемы и методы лечения урологических заболеваний у детей. В 1996 году защищает докторскую диссертацию, посвященную хирургическому лечению детей с экстрофией мочевого пузыря [4], и с 1997 года избирается на должность профессора кафедры детской хирургии с курсом вертебрологии ФУВ, которой в то время руководил профессор Э.В. Ульрих.

В это время доктор медицинских наук Игорь Борисович Осипов глубоко задумывается о создании собственной научной школы, вдумчиво занимается с молодыми, активными хирургами, также мечтающими посвятить свою деятельность детской хирургической урологии. Активный член научно-координационного совета СПбГПМА, специализированного ученого совета по детской хирургии и специализированного ученого совета по урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Игорь Борисович находит время для каждой из сторон своего многогранного таланта, активно занимается научной работой, педагогической практикой, не обходит своим вниманием ни одного сотрудника, ученика, родителя больного ребенка. Продолжая много оперировать, И.Б. Осипов передает свой накопленный десятилетиями практики, раздумий, труднейших решений, поистине бесценный опыт своим ученикам. Профессор Игорь Борисович Осипов придает огромное значение научному анализу результатов работы детской урологической клиники. Под его руководством ведется значительное количество научных исследований, и ни один аспект практической деятельности врачей клиники не остается без внимания и должной научной оценки. Профессор И.Б. Осипов является автором 280 научных публикаций, 11 патентов на изобретение РФ, им впервые дано новое расширенное толкование физиологического закона Wegert-Meyer при удвоении почки [5].

Профессор Игорь Борисович Осипов

Многие годы он является внештатным главным детским урологом-андрологом Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ, направляя все свои силы на улучшение организации детской урологической службы.

В 2002 году по инициативе профессора Игоря Борисовича Осипова организовывается кафедра урологии в СПбГПМУ, в состав которой вошли опытные педагоги и клиницисты. Он вместе с коллективом преподавателей и врачей — профессором С.И. Гореловым, доцентами А.А. Семенюком, Е.В. Сосниным, Д.А. Лебедевым, А.И. Осиповым, Л.А. Алексеевой, ассистентами В.Г. Григорьевым, А.Б. Левандовским, В.В. Бурхановым, М.В. Лифановой и зав. отделением К.В. Грищенко закладывает основы учебной и научной деятельности единственной в Российской Федерации кафедры, объединяющей взрослую и детскую урологию в единое целое. Значение формирования уникальной кафедры урологии под эгидой Игоря Борисовича трудно переоценить, оно не только определялось потребностями преподавания, но и отвечало нуждам практического здравоохранения в необходимости преемственности специализированной урологической помощи от детского до взрослого и пожилого возраста с привлечением высококлассных специалистов

и материальных ресурсов в структуре одного подразделения. Преподавание студентам заболеваний, нехарактерных для детского возраста, было организовано на взрослой базе кафедры в урологическом отделении городской клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова и отделениях урологии Ленинградского областного онкодиспансера и Городской больницы № 26. До сегодняшнего дня отделение урологии ГКБ № 122 служит кафедре клинической базой. Здесь освоены и широко применяются самые современные методы лечения онкоурологических заболеваний, эндовидеоурология, радиоонкоурология, проводится клиническая апробация новых методов и препаратов. Все это находит применение в процессе обучения студентов, клинических ординаторов и врачей.

Научно-исследовательская работа кафедры урологии, проводимая под активным и чутким руководством профессора И.Б. Осипова, посвящена решению ряда актуальных урологических проблем детского и взрослого населения. Прежде всего это хирургические технологии в лечении комплекса «экстрофия — эписпадия» у детей, рака почки и мочевого пузыря, рака предстательной железы, реконструкция наружных половых органов при гипоспадии, при травматическом повреждении уретры, применение новейших медицинских технологий в лечении нарушений уродинамики верхних мочевых путей [6].

Нет такого направления в детской урологии, которое не развивалось бы на детской базе кафедры, в клинике детской урологии, руководимой профессором И.Б. Осиповым. Научная и практическая работа коллектива заострена на лечение врожденных пороков и хирургических заболеваний органов мочевыделительной системы. Отделение является центром урологии детского возраста Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, в котором применяются инновационные методы диагностики и лечения нарушений уродинамики верхних и нижних мочевых путей у детей, функциональных расстройств органов малого таза, мочекаменной болезни, травматических повреждений органов мочевой системы, репродуктивной патологии детского и подросткового возраста.

С использованием современного инструментария и оборудования выполняются все виды хирургических вмешательств на органах мочевой и половой системы у детей. Специалисты отделения единственные в Северо-Западном регионе освоили реконструктивно-пластические операции при экстрофии мочевого пузыря (аугментационные методики, создание артифициального мочевого пузыря), тотальной эписпадии. Данная патология выбрана как одна из приоритетных в научных исследованиях. Игорь Борисович Осипов, обладая колоссальной научной прозорливостью, стал активно внедрять малоинвазивные технологии лечения в детской урологической практике. Так, одними из первых в стране в клинике стали выполнять эндоскопическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса, эндоскопическое рассечение стриктур уретры и мочеточника, лазерную абляцию клапанов задней уретры и деструкцию мочевых конкрементов, эндоскопическое рассечение уретероцеле, пункционные методики в лечении кистозных дисплазий почек. С открытием рентгенхирургической операционной широко применяется баллонная дилатация стриктур мочеточника при гидронефрозе и обструктивном мегауретере [7], окклюзионные методики лечения варикоцеле [8]. Активно изучаются возможности хирургических технологий в лечении нарушений накопительной функции мочевого пузыря [9].

Благодаря руководящему таланту и творческой инициативе профессора И.Б. Осипова, сотрудники кафедры и клиники являются признанными лидерами нового направления в урологии России, а именно нейроурологии детского возраста. Они составили группу специалистов, занимающихся хирургическим лечением детей с различными видами нарушения уродинамики при врожденных пороках и хирургических заболеваниях центральной нервной системы. На кафедре выполняются уникальные операции при всех видах данной патологии, направленные на возвращение накопительной способности и нормализацию эвакуаторной функции мочевого пузыря.

Обладая филигранной хирургической техникой, профессор И.Б. Осипов щедро делится приобретенными за долгие годы работы в операционной навыками с молодым поколением урологов.

Будучи заведующим кафедрой урологии, Игорь Борисович воспитал большое количество достойных учеников, которые продолжают дальнейшие исследования в области детской урологии, оказывают хирургическую помощь детям в различных уголках России и за рубежом и с благодарностью вспоминают уроки своего Учителя.

Юбиляр гордится всеми своими учениками, среди которых особенно можно выделить Е.В. Соснина — заместителя главного врача по хирургии СПбГПМУ, А.И. Осипова — зав. отделением детской урологии, Д.А. Лебедева — доцента кафедры, С.А. Сарычева — врача-ординатора урологического отделения. Все сотрудники кафедры исполняют обязанности консультантов-урологов в отделениях университетской клиники. Весь диагностический и лечебный процесс проходит на самом современном

уровне медицинской науки и знаний в соответствии с международными стандартами, что обеспечивается постоянной учебой путем участия в конференциях и конгрессах самого высокого уровня.

Под руководством профессора И.Б. Осипова защищен ряд кандидатских диссертаций: Е.В. Соснин — о морфофункциональном состоянии удвоенной почки при различных видах эктопии устья, И.Ш. Джелиев — об отдаленных результатах операции Грегуара, Д.А. Лебедев — об эндоскопическом лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей, А.Б. Левандовский — о прогностической значимости предикторов эффективности лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса, С.А. Сарычев — о малоинвазивном лечении спинального нейрогенного мочевого пузыря, Д.Е. Красильников — об эффективности дренирования мочевого пузыря путем аппендикостомии, А.И. Осипов — об аугментационных технологиях в лечении экстрофии мочевого пузыря, И.А. Соколова — о травме мочевого пузыря и уретры, В.В. Бурханов — о хирургической коррекции эписпадии, Т.А. Курбанов — о дистопии почек, М.К. Азизов — об отдаленных результатах оперативного лечения гидронефроза, И.Ф. Колесникова — о лечении кистозных аномалий почек.

После открытия перинатального центра как структурного подразделения клиники кафедра стала ведущим методическим и научным центром неонатальной урологии в регионе. В Перинатальном центре профессор И.Б. Осипов активно способствует внедрению микрохирургических методов оперирования и прецизионной техники вмешательств у детей ранней возрастной группы, участвует в разработке методов ранней диагностики пороков развития органов мочевой системы у детей пренатального возраста, проводит показательные операции.

Использование самых современных медицинских технологий, лечение тяжелейших пациентов, основанное на принципах доказательности и персонифицированности подхода, высочайшая научная активность определяют значимость руководимой И.Б. Осиповым кафедры в структуре вуза и ее вес среди других медицинских и научных структур нашей страны.

Игорь Борисович Осипов всегда нацелен на отличный результат, готов к быстрому принятию новаторских решений, а также несению ответственности за них и за действия подчиненных.

На протяжении многих лет И.Б. Осипов избирается в правление Российского общества урологов и Ассоциации детских урологов-андрологов России. Его труд отмечен множеством благодарностей и грамот от руководства Педиатрического университета, Законодательного собрания Санкт-Петербурга и Министерства здравоохранения РФ. С 1999 по 2010 год Игорь Борисович занимал должность проректора по НИР Педиатрического университета. Отличаясь высокой степенью ответственности, умением глубоко вникать в существо проблем, обладая качествами инициативного человека, профессор И.Б. Осипов долгие годы успешно сочетал руководство научной деятельностью университета и одновременное руководство кафедрой урологии.

Человеческие качества Игоря Борисовича — доброта, человеколюбие, отзывчивость, настойчивость и трудолюбие, его трудовые достижения определили его успех, явились основой формирования огромного научного, врачебного и организаторского авторитета в России и за рубежом.

Одним из основных своих достижений Игорь Борисович считает свою многочисленную семью. Любящий отец троих детей, заботливый дед шестерых внуков — прекрасный семьянин, служит примером для подражания не только своим родным и близким, но и ученикам, коллегам, сотрудникам.

Игорь Борисович — один из лучших детских хирургов-урологов страны. Его добрые руки помогли восстановить здоровье многим маленьким пациентам, а спокойный голос и улыбка всегда вселяют надежду на успех лечения. Игорь Борисович общительный доброжелательный человек, обладает тонким чувством юмора. Его боготворят в коллективе за душевное тепло, отзывчивость и заботу, бесконечно уважают за высокий профессионализм, многогранность таланта и постоянный творческий поиск во благо тяжелобольных детей. Игорь Борисович являет собой пример ежедневного многолетнего врачебного подвижничества, настоящего профессионального подвига.

Коллектив кафедры урологии, клиники детской урологии-андрологии сердечно поздравляет своего Учителя с замечательным Юбилеем и желает крепкого здоровья, долгих счастливых лет совместной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остропольская Е.А., Осипов И.Б. О гидронефрозе единственной почки у детей // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 1977. – Т. 118. – № 6. – С. 100–102. [Ostropol'skaja EA, Osipov IB. O gidronefroze edinstvennoj pochki u detej. *Vestn. hir. im. I.I. Grekova*. 1977;118(6):100-102. (In Russ.)]
2. Остропольская Е.А., Осипов И.Б., Петропавловская А.Д. Хирургические заболевания сращенной почки у детей // Урология. – 1981. – №. 2. – С. 15–23. [Ostropol'skaja EA, Osipov IB, Petropavlovskaja AD. Hirurgicheskie zabolevanija srashhennoj pochki u detej. *Urologija*. 1981;(2):15-23. (In Russ.)]
3. Осипов И.Б., Ахмеджанов И. Оперативное лечение полной эписпадии у детей // Вестн. хир. им. И.И. Гре-

кова. – 1986. – Т. 137. – № 9. – С. 114–116. [Osipov IB, Ahmedzhanov I. Operativnoe lechenie polnoj epispadii u detej. *Vestn. hir. im. I.I. Grekova*. 1986;137(9): 114-116. (In Russ.)]
4. Осипов И.Б. Реконструктивно-пластические операции при экстрофии мочевого пузыря у детей: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 1996. [Osipov IB. Rekonstruktivno-plasticheskie operacii pri jekstrofii mochevogo puzyrja u detej. [dissertation] Saint Petersburg; 1996. (In Russ.)]
5. Осипов И.Б., Соснин Е.В., Лебедев Д.А. Хирургическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса при удвоении почек у детей // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. –1997. – Т. 156. – № 2. – С. 88–91. [Osipov IB, Sosnin EV, Lebedev DA. Hirurgicheskoe lechenie puzyrno-mochetochnikovogo refljuksa pri udvoenii pochek u detej. *Vestn. hir. im. I.I. Grekova*. 1997;156(2):88-91. (In Russ.)]
6. Осипов И.Б., Лебедев Д.А. Эндоскопическое лечение детей с комбинированной патологией мочевых путей // Материалы IX научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения». – СПб., 2016. – С. 107–108. [Osipov IB, Lebedev DA. Endoskopicheskoe lechenie detej s kombinirovannoj patologiej mochevyh putej. In: Materialy IX Nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Voroncovskie chtenija". (conference proceedings). Saint Petersburg; 2016. P. 107-8. (In Russ.)]
7. Осипов И.Б., Лебедев Д.А. Баллонирование стриктуры мочеточника при обструктивном мегауретере у детей // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 207–208. Ballonirovanie striktury mochetochnika pri obstruktivnom megauretere u detej. *Pediatr.* 2016;7(2):207-208. (In Russ.)]
8. Осипов Б.Б., Лебедев Д.А., Комиссаров М.И. Тестикулопатия у подростков с варикоцеле // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 214. [Osipov BB, Lebedev DA, Komissarov MI. Testikulopatija u podrostkov s varikocele. *Pediatr*. 2016;7(2):214. (In Russ.)]
9. Осипов И.Б., Сарычев С.А., Щедрина А.Ю., и др. Хирургические методы лечения нарушения накопительной функции мочевого пузыря у детей и подростков с миелодисплазией // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 5. – С. 41–47. [Osipov IB, Sarychev SA, Shhedrina AJu, et al. Hirurgicheskie metody lechenija narushenija nakopitel'noj funkcii mochevogo puzyrja u detej i podrostkov s mielodisplaziej. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2016;95(5):41-47. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Дмитрий Анатольевич Лебедев — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. E-mail: Urolog.Lebedev@gmail.com.

Евгений Владимирович Соснин — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии, зам. главного врача по хирургии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. E-mail: doctor.sosnin@gmail.com.

Антон Игоревич Осипов — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии, заведующий отделением урологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. E-mail: a-osipov@bk.ru.

Мария Владимировна Лифанова — ассистент кафедры урологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. E-mail: maria.lifanova@mail.ru.

Сергей Александрович Сарычев — канд. мед. наук, сотрудник кафедры урологии, врач-уролог отделения урологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. E-mail: serg_sarychev@mail.ru.

Дмитрий Евгеньевич Красильников — канд. мед. наук, старший лаборант кафедры урологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. E-mail: dkrasilnikov@iclousd.com.

Людмила Анатольевна Алексеева — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. E-mail: k2madicin@mail.ru.

◆ Information about the authors

Dmitry A. Lebedev — MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology. St Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: Urolog.Lebedev@gmail.com.

Evgeny V. Sosnin — MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Deputy Chief Physician for Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: doctor.sosnin@gmail.com.

Anton I. Osipov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Head of the Department of Urology. St Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: a-osipov@bk.ru.

Maria V. Lifanova — Assistant Professor, Department of Urology. St Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: maria.lifanova@mail.ru.

Sergey A. Sarychev — MD, PhD, Department of Urology employee Department of Urology physician-urolog. St Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: serg_sarychev@mail.ru.

Dmitry E. Krasilnikov — MD, PhD, Senior Assistant of the Department of Urology. St Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dkrasilnikov@iclousd.com.

Ludmila A. Alekseeva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology. St Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: k2madicin@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED8133-39

ИТОГИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2014 ГОДУ

© А.А. Баранов[1], Л.С. Намазова-Баранова[1], Р.Н. Терлецкая[1], Е.В. Антонова[1], Н.В. Устинова[1], Е.Н. Байбарина[2], О.В. Чумакова[2]

[1] ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва;
[2] Минздрав России, Москва

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 33–39. doi: 10.17816/PED8133-39
Поступила в редакцию: 28.11.2016
Принята к печати: 28.01.2017

Актуальность исследования определялась необходимостью совершенствования и повышения эффективности профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних Российской Федерации. Изучались информационно-статистические материалы профилактических медицинских осмотров детского населения 2014 г., касающиеся здоровья различных возрастных групп в разрезе федеральных округов и субъектов. Проанализированы показатели охвата детского населения профилактическими медицинскими осмотрами, распределение по группам здоровья, уровень и структура выявленной общей и первичной заболеваемости, частота постановки на диспансерный учет, нуждаемость в дополнительных консультациях, исследованиях и лечении в условиях амбулатории, дневного стационара, стационара круглосуточного пребывания, санаторно-курортных организаций, а также охват данными медицинскими услугами. Зарегистрирован высокий уровень охвата несовершеннолетних профилактическими медицинскими осмотрами. Доля здорового детского населения составляла более одной трети от всех прошедших указанные осмотры. Выявленная общая и первичная заболеваемость детского населения в значительной части (более одной трети) субъектов имеет уровень выше российского. Основными причинами заболеваемости у детей являются болезни органов дыхания, костно-мышечной и нервной систем, у подростков — болезни костно-мышечной системы, глаза и его придаточного аппарата и органов дыхания. Высокая распространенность хронической патологии среди детского населения при профилактических медицинских осмотрах не сопровождалась достаточным объемом рекомендаций по лечению и реабилитации. Региональные особенности полученных результатов позволили выделить наиболее неблагополучные территории, выявить дефекты в ее организации и отсутствие преемственности между медицинскими учреждениями, оказывающими данный вид услуг.

Ключевые слова: профилактические медицинские осмотры; диспансеризация; детское население; группы здоровья; заболеваемость; инвалидность; профилактика.

RESULTS OF ROUTINE MEDICAL EXAMINATIONS OF THE CHILDREN'S POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2014

© A.A. Baranov[1], L.S. Namazov-Baranova[1], R.N. Terletsky[1], E.V. Antonova[1], N.V. Ustinova[1], E.N. Baybarina[2], O.V. Chumakova[2]

[1] FGAU "Scientific Center of Children`s Health", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;
[2] Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):33-39

Received: 28.11.2016
Accepted: 28.01.2017

Relevance of research was determined by need of enhancement and increase of efficiency of routine medical examinations of minors of the Russian Federation. The information and statistical materials of medical examination of the children's population of 2014 concerning health of various age groups in a section of federal districts and subjects were studied. The following indicators were studied: coverage of the children's population by routine medical examination; level and structure

of the revealed general and primary incidence; frequency of dispensary registration; neediness in additional consultations, researches and treatment in the conditions of out-patient clinic, a day hospital, a hospital of the round-the-clock stay, the sanatorium organizations, as well as coverage by these medical services. The high level of coverage of minors by routine medical examinations was registered. The share of healthy children's population more than one third from all passed medical examination. The revealed general and primary incidence of the children's population in large part (more than one third) subjects has level above Russian. The leading reasons of children's incidence are diseases of respiratory organs, bone and muscular and nervous systems while teenagers mostly have diseases of bone and muscular system, an eye and its additional device and respiratory organs. Despite the high prevalence of chronic diseases among the children's population, recommendations for treatment and rehabilitation at routine medical examinations were given insufficient. Regional characteristics of the results of medical examination which allowed to identify the most disadvantaged areas, to identify defects in its organization and the lack of continuity between medical institutions providing this type of service had been established.

Keywords: routine medical examinations; medical examination; children's population; groups of health; incidence; disability; prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Профилактическое направление в охране здоровья населения с применением диспансерного метода является приоритетным в российском здравоохранении [1–3, 5].

Дети относятся к группе населения, которая подлежит обязательному профилактическому наблюдению в соответствии с утвержденным порядком его проведения. Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 21.12.2012 № 1346н «Порядок прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»[1] в 2014 г. в 83 субъектах России была проведена диспансеризация детского населения. Осуществляемые профилактические медицинские осмотры представляли собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на выявление патологических состояний, заболеваний и факторов риска их развития. Концептуальное ведение диспансеризации населения основано на совокупности теоретических представлений и новой парадигмы оздоровления населения [4].

Цель исследования — оценка качества профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужило детское население в возрасте 0–17 лет. Проведен анализ данных отчетной формы № 030-ПО/о-12 «Сведения о профилактических медицинских осмотрах несовершеннолетних» в целом по Российской Федерации (РФ) в разрезе ее федеральных округов (ФО) и субъектов. Выделялись возрастные группы 0–14 и 15–17 лет.

Изучались показатели охвата детского населения профилактическими медицинскими осмотрами, распределение по группам здоровья, уровень и структура выявленной общей и первичной заболеваемости, частота постановки на диспансерный учет, нуждаемость в дополнительных консультациях, исследованиях и лечении в условиях амбулатории, дневного стационара, стационара круглосуточного пребывания, санаторно-курортных организаций, а также охват данными медицинскими услугами.

Исследование выполнено при поддержке Государственного контракта МЗ РФ № К-27-НИР/126 на выполнение НИР «Разработка методики оценки качества проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации». Конфликт интересов отсутствует.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Профилактическому медицинскому осмотру в 2014 г. подлежало 16 527 812 детей в возрасте 0–17 лет, из которых 14 204 440 (85,9 %) были в возрасте 0–14 лет и 2 323 372 (14,1 %) — в возрасте 15–17 лет. Общая численность детского населения, которое прошло указанные осмотры, составила 15 962 850 человек — 13 667 964 (85,6 %) детей и 2 294 886 (14,4 %) подростков. Следовательно, 96,6 % детского населения РФ было охвачено профилактическими медицинскими осмотрами. Доля детей в возрасте 0–14 лет, прошедших данные осмотры, составила 96,2 % и была несколько ниже, чем у подростков в возрасте 15–17 лет (98,8 %).

Почти во всех федеральных округах РФ отмечалась аналогичная ситуация, кроме Северо-Западного и Дальневосточного ФО, в которых охват профилактическими медицинскими осмотрами подросткового населения был меньше, чем населения в возрасте 0–14 лет.

26 (31,3 %) из 83 субъектов РФ не имели полного (100 %) охвата профилактическими медицинскими

[1] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.12.2012 № 1346н «Порядок прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них». Доступен по: http://base.garant.ru/70355102/.

Таблица 1

Распределение детей в возрасте 0–17 лет по группам здоровья в федеральных округах РФ, 2014 г. (%)*

Территории	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Российская Федерация	32,7	52,9	12,8	0,6	0,6
Центральный ФО	38,6	48,2	11,9	0,7	0,8
Северо-Западный ФО	20,2	61,0	17,4	0,6	0,7
Южный ФО	38,7	48,2	11,5	0,6	0,8
Северо-Кавказский ФО	30,5	50,1	14,4	1,0	1,2
Приволжский ФО	26,3	59,0	13,2	0,7	0,8
Уральский ФО	33,9	52,9	12,1	0,5	0,6
Сибирский ФО	32,2	53,2	13,6	0,6	0,4
Дальневосточный ФО	31,1	58,2	9,5	1,2	0,6
Примечание: * отсутствие в сумме 100 % также свидетельствует о дефектах регистрации					

осмотрами несовершеннолетних. Наиболее неблагополучными в этом отношении (охват менее 80 %) были Чеченская Республика (79,5 %), Курганская область (76,5 %), Республика Ингушетия (73,6 %), Карелия (70,5 %), Самарская (70,1 %), Кемеровская (61,7 %) области и Камчатский край (51,4 %).

Превышение показателя охвата профилактическими медицинскими осмотрами детского населения 100 % свидетельствует о дефектах регистрации или отсутствии преемственности между медицинскими учреждениями, оказывающими данный вид услуг на данных территориях. Видимо, с одной стороны, повторные визиты неправильно рассматривались как первичные, с другой стороны, один ребенок, возможно, проходил данные осмотры в различных медицинских учреждениях.

Распределение по группам здоровья является одним из показателей состояния здоровья детского населения. В 2014 г. I группа здоровья была установлена у одной трети детей (в 32,7 % случаев), II группа — в 52,9 %, 12,8 % детей имели хронические заболевания, у 1,2 % детей была установлена инвалидность (табл. 1).

Доля детей 1-й группы здоровья была несколько выше российского уровня только в Центральном, Южном и Уральском ФО. Самые низкие показатели удельного веса здоровых детей имели место в Северо-Западном и Приволжском ФО. Соответственно, в этих же регионах отмечались более высокие (выше российского уровня — 52,9 %) доли детей с функциональными нарушениями (2-я группа здоровья). Частота хронической патологии (3-я группа здоровья) колебалась от 9,5 % в Дальневосточном до 17,4 % в Северо-Западном ФО. В четырех регионах (Северо-Западный, Северо-Кавказский, Приволжский и Сибирский) она превышала российский уровень.

Установлены значительные колебания численности здоровых детей по субъектам РФ — от 8,5 % в г. Санкт-Петербурге до 67,5 % в Республике Саха (Якутия), детей с функциональными расстройствами — от 27,9 % в Московской области до 72 % в Республике Алтай и с хронической патологией — от 3,4 % в Республике Тыва до 31,2 % в Чукотском автономном округе.

Доля детей 1-й группы здоровья ниже российского уровня была зарегистрирована в 50,6 % субъектов РФ. Среди них Курганская (14,1 %), Ивановская (15,6 %), Нижегородская (17,3 %), Вологодская (18,4 %), Тверская (19 %) и Самарская (19,9 %) области. Несомненно, указанный разброс показателей определяется диагностическими возможностями и доступностью медицинской помощи на региональном уровне.

При профилактических медицинских осмотрах было выявлено 11 601 783 случая заболеваний, что на 100 тыс. осмотренных в возрасте 0–17 лет составило 72 679,9, среди которых детей в возрасте 0–14 лет было 9 124 512 (78,6 %) человек, подростков в возрасте 15–17 лет — 2 528 199 (21,4 %) человек, а их заболеваемость соответственно составила 66 758,4 и 110 166,6 на 100 тыс. осмотренных указанного возраста. При этом первичная заболеваемость была 22 760,8; 21 319,3 и 31 990,2 соответственно. Таким образом, общая и первичная заболеваемость с возрастом достоверно повышалась, $p < 0,05$.

Выше российского уровня зарегистрирована общая и первичная заболеваемость у детей в возрасте 0–17 лет в Северо-Кавказском, Приволжском и Уральском ФО, только общей заболеваемости — в Северо-Западном, первичной заболеваемости — в Сибирском ФО (табл. 2)

Следует обратить внимание на низкий уровень общей и первичной заболеваемости в Дальневосточном ФО, для которого традиционно характерны неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья детского населения. Для выяснения причин такого

Таблица 2

Заболеваемость детей в возрасте 0–17 лет в федеральных округах РФ, 2014 г. (на 100 тыс. осмотренных)

Территории (ранг)	Зарегистрировано заболеваний	
	всего	впервые
Российская Федерация	72 679,9	22 760,8
Центральный ФО (5)	67 440,7	18 441,4
Северо-Западный ФО (3)	89 638,0	20 560,7
Южный ФО (7)	54 233,6	18 116,3
Северо-Кавказский ФО (2)	92 244,6	29 823,6
Приволжский ФО (4)	80 276,5	23 448,0
Уральский ФО (1)	98 609,5	33 252,6
Сибирский ФО (6)	59 465,3	26 421,2
Дальневосточный ФО (8)	49 475,6	16 193,1

несоответствия необходимо проведение специального анализа. Аналогичная картина, хотя и в меньшей степени, наблюдалась в Южном ФО.

Высокие уровни общей заболеваемости у детей данной возрастной группы регистрировались в 44,6 % субъектов. Наиболее неблагополучными в этом отношении были Курганская, Вологодская, Самарская, Мурманская области и Республика Мордовия, в которых данный показатель превышал российский в 2 и более раза.

В 37,3 % территорий имели место высокие уровни заболеваемости, выявленной впервые, среди детей в возрасте 0–17 лет. В Курганской, Саратовской, Вологодской областях, Республиках Мордовия, Алтай и Ингушетия данные показатели превышали российские также в 2 и более раза.

Ранговое распределение причин общей заболеваемости детей данной возрастной группы показало, что первые места занимали болезни костно-мышечной системы (за счет кифоза, лордоза, сколиоза) (15,7 %), органов дыхания (14,1 %) и нервной системы (10,8 %). Далее по убыванию следовали болезни органов пищеварения, глаза и его придаточного аппарата, эндокринной системы, врожденные аномалии развития, болезни мочеполовой системы, кожи и подкожной клетчатки, системы кровообращения, крови и кроветворных органов, психические расстройства и расстройства поведения, болезни уха и его сосцевидного отростка. Остальные причины составляли в структуре общей заболеваемости менее 1 %.

Структура причин заболеваемости детей в возрасте 0–17 лет, выявленной впервые, несколько отличалась. Так, первые места занимали болезни органов дыхания (17,7 %), костно-мышечной системы (13,1 %) и органов пищеварения (11,7 %). Далее классы болезней располагались примерно в том же порядке, что и при общей заболеваемости, болезни глаза и его придаточного аппарата в обоих случаях занимали пятое место, остальные причины разнились в пределах одного рангового места.

При профилактических медицинских осмотрах в 2014 г. в РФ было зарегистрировано 220 682 (1,4 %) ребенка-инвалида в возрасте 0–17 лет, что на 100 тыс. осмотренных составило 1382,5. Среди них впервые установленная инвалидность имела место у 18 705 (0,12 %) детей (117,2 на 100 тыс.), прошедших профилактические медицинские осмотры. Анализ показал, что распространенность общей инвалидности была выше российского уровня только в Северо-Кавказском ФО (3719,5), первичной — в Северо-Кавказском (420,2) и Приволжском (122,8) округах. Следует обратить внимание на очень низкий уровень впервые выявленной инвалидности в Северо-Западном (29,6), Южном (38,4), Уральском (60,4) и Дальневосточном (46,2) ФО.

Общая инвалидность превышала российские показатели в 32,5 % субъектов РФ, первичная — в 28,9 % территорий. Очень высокой распространенность общей инвалидности среди детей в возрасте 0–17 лет была в Чеченской Республике, Республике Ингушетия и Дагестан, Курганской, Самарской областях, Республике Марий Эл, в которых ее значения превышали российский уровень в 1,5–2 раза и более. На указанных территориях отмечались высокие уровни впервые установленной инвалидности и еще дополнительно в Новгородской области и Красноярском крае.

На диспансерный учет после проведения профилактических медицинских осмотров всего было поставлено 35,2 % детей, или 35 237,7 на 100 тыс. осмотренных. Среди них детей в возрасте 0–14 лет — 32 % (31 986,4 на 100 тыс. осмотренных) и подростков 15–17 лет — 56 % (56 042,1).

Наибольшее число случаев постановки на диспансерный учет во всех возрастных группах отмечалось в одних и тех же пяти федеральных округах: Северо-Западном, Южном, Северо-Кавказском, Приволжском и Уральском. При взятии на учет по результатам данных осмотров (т. е. впервые) это были Южный, Северо-Кавказский и Уральский округа.

В половине (54,2 %) территорий частота постановки детей в возрасте 0–17 лет на диспансерный учет превышала российский уровень. Максимальные ее значения регистрировались в Республике Карелия, Мурманской области, Республике Дагестан, Вологодской области и Еврейской автономной области.

В структуре причин постановки под диспансерное наблюдение первые ранговые места занимали: в возрасте 0–17 и 0–14 лет — болезни нервной, костно-мышечной систем и органов дыхания, в возрасте 15–17 лет — болезни глаза и его придаточного аппарата, костно-мышечной и эндокринной систем.

Результаты профилактических медицинских осмотров показали, что в дополнительных консультациях и исследованиях в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара нуждались 1 740 269 детей в возрасте 0–17 лет, т. е. 10,9 % от числа прошедших профилактические осмотры. В дополнительных консультациях и исследованиях в стационарных условиях нуждалось 118 847 (0,7 %) детей. Установлена неравномерная нуждаемость в указанном виде услуг: самая высокая нуждаемость имела место в Северо-Кавказском (19,6 %) и Уральском (18,8 %) ФО, самая низкая — в Северо-Западном (7,4 %) округе.

Самая высокая нуждаемость в обследовании в стационаре также была в Северо-Кавказском ФО (3,7 %), и она превышала таковую в других федеральных регионах в несколько раз. С другой стороны, в Южном и Уральском ФО эта потребность была минимальной и составляла всего 0,1 %.

Установлено, что дополнительные консультации и исследования в России в целом были проведены в 68,9 % случаев в амбулаторных и 80,4 % случаев — в стационарных условиях. При этом самый низкий охват необходимыми амбулаторными исследованиями имел место в Южном (48,5 %) и Уральском (49,5 %) ФО, а стационарными обследованиями — в Северо-Кавказском ФО (5,8 %). Следует отметить, что почти во всех федеральных округах реализация необходимых исследований в стационарных условиях была выше таковой в амбулаторных условиях.

Уровень охвата амбулаторными исследованиями ниже российского имел место в 55,4 % территорий и стационарными — в 51,8 %. Менее одной трети нуждающихся детей получили дополнительные амбулаторные обследования в Республиках Калмыкия, Тыва, Бурятия, Хакасия и Архангельской области, стационарные — в Псковской, Ленинградской, Иркутской и Костромской областях.

Проведение лечения было рекомендовано 4 536 195 (28,4 %) детям в возрасте 0–17 лет в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара, 364 985 (2,3 %) — в стационарных условиях и 310 749 (1,9 %) — в санаторно-курортных организациях. Высокие уровни потребности во всех трех видах лечения отмечались в Северо-Кавказском ФО (в амбулаторном — 37,6 %, стационарном — 17,8 % и санаторно-курортном — 10,2 %). В Уральском ФО регистрировалась самая высокая необходимость в амбулаторном лечении — в 39,4 % случаев.

В субъектах Федерации детям было рекомендовано лечение в амбулаторных условиях от 0,2 % случаев в Московской области до 58,1 % случаев в Астраханской области. В 55,4 % территорий частота потребности в лечении в указанных условиях была выше, чем в среднем по России, при этом показатель был более 50 % в Архангельской, Вологодской, Мурманской, Свердловской областях, Чувашской Республике и Ставропольском крае.

Анализ показал, что потребность в стационарном лечении колебалась от 0,1 % в Пензенской области до 33,1 % в Республике Дагестан. В 12 % субъектов Федерации она превышала российский уровень и более 3 % была в Тверской, Самарской, Брянской областях, Республиках Мордовия, Ингушетия, Чеченской Республике.

Санаторно-курортное лечение рекомендовалось самое большое в 16,5 % случаев в Республике Дагестан. Только в 21,7 % субъектов этот показатель был выше среднего по России. В ряде территорий такие рекомендации не давались совсем: Курганская, Псковская, Волгоградская, Калужская, Владимирская, Калининградская, Тюменская области, Республики Тыва, Марий Эл, Бурятия, Калмыкия.

ВЫВОДЫ

1. В большинстве субъектов РФ зарегистрирован высокий уровень охвата детского населения профилактическими медицинскими осмотрами, особенно среди подростковой возрастной группы. Выявляются региональные особенности, которые позволяют выделить наиболее неблагополучные территории. Наличие субъектов РФ с уровнем охвата, превышающим 100 %, свидетельствует о дефектах в организации профилактических медицинских осмотров детского населения или об отсутствии преемственности

между медицинскими учреждениями, оказывающими данный вид услуг.

2. Доля здорового детского населения в РФ составляет более одной трети от всех осмотренных. Установлены значительные колебания в показателях частоты здоровых детей, детей, имеющих функциональные нарушения и хронические заболевания, по субъектам Федерации, что определяется качеством и доступностью медицинской помощи на местах.
3. Общая и первичная заболеваемость детского населения в значительной части (более одной трети) субъектов РФ имеет уровень выше российского, с возрастом увеличивается ее распространенность и изменяется структура. Заболеваемость детей всех возрастных групп отличается выраженными региональными особенностями.
   Ведущими причинами заболеваемости у детей являются болезни органов дыхания, костно-мышечной и нервной систем, у подростков — болезни костно-мышечной системы, глаза и его придаточного аппарата и органов дыхания.
   Ситуацию с высокой заболеваемостью можно расценить, с одной стороны, как неблагоприятную, однако, с другой — это может свидетельствовать о достаточно высокой выявляемости хронической патологии на территории.
4. Частота общей и первичной инвалидности среди детского населения РФ имеет значительные региональные особенности, почти в одной трети территорий ее показатели превышали российский уровень.
5. Небольшая доля детей, прошедших профилактические медицинские осмотры, нуждалась в дополнительных консультациях и исследованиях в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара и еще меньше в условиях стационара круглосуточного пребывания, однако в более половине субъектов Федерации охват данными медицинскими услугами был ниже российского уровня. Несмотря на высокую распространенность хронической патологии среди детского населения РФ, рекомендации по лечению и реабилитации при профилактических медицинских осмотрах были даны в недостаточном объеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Зелинская Д.И. Многоуровневая система оказания медицинской помощи детскому населению // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 5–10. [Baranov AA, Al'bickij VYu, Terleckaja RN, Zelinskaja DI. Multilevel system of delivery of health care to the children's population. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2014;13(2):5-10. (In Russ.)]
2. Грибина Н.Н. Инновационные подходы к диспансеризации детей и подростков // Здоровье и образование в XXI веке. — 2014. — Т. 16. — № 1. — С. 9–15. [Gribina NN. Innovative approaches to medical examination of children and teenagers. *Zdorov'ei obrazovanie v XXI veke*. 2014;16(1):9-15. (In Russ.)]
3. Мурзабаева С.Ш. Государственная политика в сфере охраны здоровья детей: основной принцип — профилактика // Вестник Росздравнадзора. — 2012. — Т. 5. — С. 29–32. [Murzabaeva SSh. A state policy in the sphere of health protection of children: the basic principle — prevention. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2012;5:29-32. (In Russ.)]
4. Щепин О.П. Роль диспансеризации в снижении заболеваемости населения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2015. — Т. 23. — № 1. — С. 3–7. [Shhepin OP. A medical examination role in decrease in incidence of the population. *Problemy social'noj gigieny, zdravoohranenija i istorii mediciny*. 2015;23(1):3-7. (In Russ.)]
5. Яковлева Т.В., Баранов А.А., Иванова А.А., Альбицкий В.Ю. Организационные принципы и технологии профилактики XXI века // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2014. — Т. 6. — С. 3–9. [Jakovleva TV, Baranov AA, Ivanova AA, Al'bickij VYu. Organizational principles and technologies of prevention of the 21st century. *Problemy social'noj gigieny, zdravoohranenija i istorii mediciny*. 2014;6:3-9. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Александр Александрович Баранов — д-р мед. наук, директор, член-корреспондент РАН, Администрация. ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России». E-mail: baranov@nczd.ru.

◆ Information about the authors

Alexander A. Baranov — MD, PhD, Dr Med Sci, Director, Member by Correspondence of Russian Academy of Sciences, administration. FGAU "Scientific Center of Children`s Health", Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: baranov@nczd.ru.

◆ Информация об авторах

Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова — д-р мед. наук, Академик РАН, директор НИИ педиатрии. ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. E-mail: namazova@nczd.ru.

Римма Николаевна Терлецкая — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии. ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. E-mail: rterletskaya@nczd.ru.

Елена Вадимовна Антонова — д-р мед. наук, заведующая отделом прогнозирования и планирования научных исследований. ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. E-mail: antonova@nczd.ru.

Наталья Вячеславовна Устинова — д-р мед. наук, заведующая лабораторией социальной педиатрии. ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. E-mail: ustinova@nczd.ru.

Елена Николаевна Байбарина — д-р мед. наук, профессор, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения. Министерство здравоохранения Российской Федерации. E-mail: baibarina@mail.ru.

Ольга Васильевна Чумакова — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения. Министерство здравоохранения Российской Федерации. E-mail: chumakova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Leila S. Namazova-Baranova — MD, PhD, Dr Med Sci, Member of Russian Academy of Sciences, Director of Scientific Research Institute of Pediatrics. FGAU "Scientific Center of Children`s Health", Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: namazova@nczd.ru.

Rimma N. Terletskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Project Leader of laboratory of Social Pediatrics. FGAU "Scientific Center of Children`s Health", Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: rterletskaya@nczd.ru.

Elena V. Antonova — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Dept. of Forecasting and Planning of Scientific Research. FGAU "Scientific Center of Children`s Health", Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: antonova@nczd.ru.

Natalya V. Ustinova — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Laboratory of Social Pediatrics Federal state autonomous institution. FGAU "Scientific Center of Children`s Health", Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ustinova@nczd.ru.

Elena N. Baibarina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Director of The Department of Medical Care to Children and Maternity Obstetric Services. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: baibarina@mail.ru.

Olga V. Chumakova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Deputy Director of The Department of Medical Care to Children and Maternity Obstetric Services. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: chumakova@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED8140-49

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ, ИМЕВШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ ЗАДЕРЖКУ РОСТА, В ПЕРВОМ ПОЛУГОДИИ ЖИЗНИ

© Д.О. Иванов[1], Л.В. Козлова[2], В.В. Деревцов[3]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Москва;
[3] ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 40–49. doi: 10.17816/PED8140-49
Поступила в редакцию: 21.12.2016
Принята к печати: 01.02.2017

В статье представлены неврологический статус и нервно-психическое развитие у детей, имевших внутриутробную задержку роста (ВЗР) (1-я группа), в сравнении с детьми, не имевшими ВЗР (2-я группа), в первом полугодии жизни. Группу внимания составили 22,41 % детей, имевших ВЗР. В 3 месяца жизни задержка нервно-психического развития встречалась у 15,69 % детей 1-й группы и у 20,51 % детей 2-й группы. У всех детей доминировало нижнегармоничное развитие. Группу внимания составили 13,73 % детей 1-й группы и 17,95 % детей 2-й группы, группу риска — 1,96 и 2,56 % соответственно. К 6 месяцам жизни частота и выраженность нарушений нервно-психического развития у детей 1-й и 2-й групп возросли. Так, нормальное нервно-психическое развитие имело место практически в одинаковом проценте случаев у детей 1-й и 2-й групп (у 33,33 % детей 1-й группы). У всех детей доминировало нижнегармоничное развитие, однако у двух детей 1-й группы имело место негармоничное нервно-психическое развитие. Группу внимания составили 58,82 %, группу риска — 5,88 %, диспансерную группу — 1,96 % детей 1-й группы. Доказано, что ВЗР у детей в грудном периоде жизни связана с увеличением частоты и нарастанием степени тяжести задержки нервно-психического развития уже к первому полугодию жизни.

Ключевые слова: нервно-психическое развитие; дети; внутриутробная задержка роста.

NEUROPSYCHIATRIC DEVELOPMENT OF CHILDREN IN THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE BORN WITH FETUS GROWTH DELAY

© D.O. Ivanov[1], L.V. Kozlova[2], V.V. Derevtsov[3]

[1] St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation, Moscow, Russia;
[3] Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):40-49
Received: 21.12.2016
Accepted: 01.02.2017

Features of the neurological status and neuropsychiatric development (NPD) in children at the age of 6 month of life born with fetus growth delay (G 1) in comparison with children born without fetus growth delay (G 2) are revealed in the article. Attention group was composed of 13 (22.41%) of children G 1. NPD delay was reported in 15.69% of children in G 1 and in 20.51% of children in G 2 at the age of 3 month of life. Thus, 13.73% of G 1 children (17.59% of G 2 children) were included in the attention group while 1.96% of G 1 children (2.56% of G 2 children) composed the control group. By the end of the first six months of life proper NPD was observed in the same percentage of cases (33.33% in G 1). Lower harmonious development dominated in all cases, but non-harmonious NRD was observed in children of G 2 born with fetus growth delay. Attention group was composed of 58.82% of G 1 children, risk group – of 5.88% and dispensary group – of 1.96%. Changes in the following lines of development were registered: general movement, active speech, skills and social behavior.

Keywords: neuropsychological development; children; fetus growth delay.

ВВЕДЕНИЕ

Нервно-психическое развитие является одним из важных критериев здоровья у детей [4, 19], которое на протяжении последних лет жизни ухудшается [1]. Анализ доступных литературных источников указал на наличие противоречивых взглядов у ученых в отношении внутриутробной задержки роста (ВЗР) [2, 3, 5–12, 14, 16], в том числе и особенностей психомоторного развития у детей [21]. Некоторые ученые утверждают, что в неврологическом статусе в возрасте семи лет у детей, рожденных с ВЗР, нет отличий от детей, рожденных без таковой [20, 24]. Другие исследователи доказали, что при ВЗР у детей имеются существенные отклонения в неврологическом статусе, психическом развитии, развитии высших корковых функций и формировании микроцефалии [22, 24]. При ВЗР в возрасте шести лет большие неврологические нарушения (детский церебральный паралич, микроцефалия, эпилепсия, задержка психомоторного развития) имеют 2 % доношенных, минимальные неврологические дисфункции (нарушения тонуса, рефлексов, мелкой и крупной моторики) — 24 % доношенных [22]. При ВЗР имелись чаще снижение IQ, нарушения координации, латерализация, расстройства графомоторной активности, нарушение сна [23]. Особое значение в катамнезе у лиц, имевших ВЗР, занимает развитие гипоталамического синдрома, клинически манифестируемого в любом возрасте [6, 13, 15–18]. В связи с развернутой широкой дискуссией в отношении вопросов ВЗР и ее последствий в онтогенезе, неоднозначными взглядами у ученых в отношении неврологического статуса и психомоторного развития у детей становится актуальным их изучение.

Цель исследования: изучить особенности нервно-психического развития у детей, имевших ВЗР, в динамике первого полугодия жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в возрасте 2–3 суток, 1, 3 и 6 месяцев жизни находились дети 1-й группы (имевшие ВЗР) и дети 2-й группы (не имевшие ВЗР). Обследованные дети 1-й и 2-й групп рождены доношенными от матерей с отягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом. Распределение детей представлено в табл. 1.

Проведено нерандомизированное, контролируемое, сравнительное, проспективное, когортное исследование. Включение младенцев в группы происходило с рождения. Критериями включения участников исследования в сравниваемые группы явилось наличие осложненной беременности, в том

Таблица 1

Распределение обследованных детей

Показатель, абс. (%)	1-я группа	2-я группа
2–3-и сутки жизни (*n* = 141)		
Всего	72 (51,06)	69 (48,94)
Мальчики	25 (34,72)	34 (49,28)
Девочки	47 (65,28)	35 (50,72)
1 месяц жизни (*n* = 131)		
Всего	66 (50,38)	65 (49,62)
Мальчики	24 (36,36)	33 (50,77)
Девочки	42 (63,64)	32 (49,23)
Нервно-психическое развитие определено	58 (87,88)	47 (72,31)
3 месяца жизни (*n* = 118)		
Всего	57 (48,31)	61 (51,69)
Мальчики	21 (36,84)	32 (52,46)
Девочки	36 (63,16)	29 (47,54)
Нервно-психическое развитие определено	51 (89,47)	39 (63,93)
6 месяцев жизни (*n* = 109)		
Всего	55 (50,46)	54 (49,54)
Мальчики	20 (36,36)	29 (53,7)
Девочки	35 (63,64)	25 (46,3)
Нервно-психическое развитие определено	51 (92,73)	35 (64,82)
Примечание: здесь и в табл. 2–4 *n* — количество пациентов		

числе с ВЗР и без таковой, а также добровольного информированного согласия. Критерием невключения участников исследования явилась ВЗР, обусловленная наследственными и инфекционными факторами. Критерий исключения — добровольный отказ законных представителей.

Набор материала осуществлялся на базе отделения физиологии новорожденных. В последующем дети и их родители приглашались в консультативно-диагностическое отделение центра. Исследование проводилось на базе Перинатального центра ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на выводы исследования, не зафиксировано.

Продолжительность периода включения в исследование — 6 месяцев. Период наблюдения — 1 год. Измерение показателей проводили при рождении, в 1, 3 и 6 месяцев жизни. В ходе исследования не произошло смещения запланированных временных интервалов. Нежелательные явления отсутствовали. Существенных ограничений исследования не имелось.

Использовали клинико-анамнестические, физикальные, статистические методы и наблюдение. Оценивали анамнез, физическое и психомоторное развитие. Масса тела, длина тела, окружность головы и окружность грудной клетки измерялись с помощью сантиметровой ленты по стандартной методике. Нервно-психическое развитие оценивали по методике, разработанной Н.М. Аскариной и др. [19].

Объем выборки продиктован научными и этическими соображениями, а также критериями включения в исследование. Подобраны статистически равнозначные выборочные совокупности, воспроизводящие генеральную совокупность. Оценивали достоверность различий показателей между группами с установлением *t*-критерия Стьюдента в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса (критерий Шапиро–Вилкса, $p < 0,05$). В работе также использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Уилкоксона в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v. 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети 1-й группы рождались от более старших ($p < 0,05$) отцов и матерей, от матерей с меньшими ($p < 0,05$) весоростовыми показателями до беременности и значениями прибавок в весе за беременность (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика факторов риска, зарегистрированных у родителей, для групп детей, имевших внутриутробную задержку роста, и без нее

Показатель, $M \pm m$, абс. (%)	1-я группа	2-я группа
Возраст у родителей: отец, лет	33,0 ± 6,0	31,0 ± 6,5
мать, лет	29,51 ± 4,99	28,44 ± 4,09
Масса тела у матери до беременности, кг	60,51 ± 12,29	65,18 ± 12,6
Длина тела у матери, см	164,18 ± 6,2	166,45 ± 5,93
Прибавка в весе за беременность, кг	9,78 ± 5,1	10,56 ± 4,4
Экстрагенитальные заболевания у матери	66 (91,67)	54 (78,26)
Гинекологические заболевания	38 (52,78)	33 (47,83)
Аборты в анамнезе	25 (34,72)	30 (43,48)
Срок между последней беременностью меньше года	9 (12,5)	15 (21,74)
Беременность: первая	34 (47,22)	29 (42,03)
вторая	18 (25)	19 (27,54)
третья и последующие	20 (27,78)	21 (30,43)
На учете в консультации после 8 недель	53 (73,61)	50 (72,46)
Токсикоз	6 (8,33)	10 (14,49)
Угроза прерывания	19 (26,39)	25 (36,23)
Преэклампсия	17 (23,61)	19 (27,54)
Гестационный диабет	10 (13,89)	7 (10,15)
Вызванная беременностью гипертензия	5 (6,94)	5 (7,25)

Таблица 2 (Окончание)

Показатель, $M \pm m$, абс. (%)	1-я группа	2-я группа
Резус-иммунизация	7 (9,72)	9 (13,04)
Вызванные беременностью отеки	13 (18,06)	17 (24,64)
Измененное количество околоплодных вод	12 (16,67)	11 (15,94)
Гематологические отклонения	51 (70,83)	61 (88,41)
Признаки гипоксии у плода	39 (54,17)	9 (13,04)
Роды: первые	50 (69,44)	44 (63,77)
вторые	17 (23,61)	21 (30,43)
третьи	5 (6,94)	4 (5,8)
Преждевременный разрыв околоплодных оболочек	29 (40,28)	38 (55,07)
Безводный промежуток 12 часов и более	7 (9,72)	9 (13,04)
Стимуляция родовой деятельности	4 (5,56)	6 (8,7)
Вагинальные роды	55 (76,39)	59 (85,51)
Роды, осложненные отхождением мекония	4 (5,56)	1 (1,45)

Примечание: здесь и в табл. 4 M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение среднего значения показателя

Хронические соматические заболевания имела практически каждая мать детей 1-й группы, особенно настораживало сочетанное поражение органов и систем (у 90,28 %). Среди экстрагенитальных заболеваний у матерей 1-й группы доминировала патология сердечно-сосудистой (у 91,67 %) и эндокринной (у 75 %) систем. Дефицит массы тела, поливалентная аллергия у матерей 1-й группы встречались соответственно в 5,63 раза (у 14,81 %) и в 1,48 раза (у 27,78 %) чаще, чем у матерей 2-й группы (см. табл. 2).

Отягощенным оказался акушерско-гинекологический анамнез. Следует отметить хоть и не преобладающий, в сравнении с матерями 2-й группы, но высокий процент абортов у матерей 1-й группы (см. табл. 2).

Отягощенность соматического и акушерско-гинекологического анамнеза с учетом преобладания более поздних сроков постановки на учет в женской консультации при наступлении беременности сказалась на ее течении. У матерей 1-й и 2-й групп отмечались токсикоз легкой и средней степеней тяжести, угроза прерывания, гематологические отклонения, преэклампсия легкой и средней степеней тяжести, гестационный диабет, изменение количества (преобладало маловодие) околоплодных вод (см. табл. 2).

С учетом особенностей соматического, акушерско-гинекологического анамнеза плоды, имевшие ВЗР, оказались более чувствительны к повреждающим факторам, о чем свидетельствовало наличие у них признаков гипоксии, подтвержденных результатами кардиотокографии (см. табл. 2).

Патологическое течение родов наблюдалось у 59,72 % женщин 1-й группы. Дети 1-й группы, в сравнении с детьми 2-й группы, в 1,63 раза чаще рождались оперативным путем, а роды через естественные пути в 3,83 раза чаще осложнялись отхождением мекония в околоплодные воды (см. табл. 2).

В раннем неонатальном периоде жизни переходные состояния регистрировались у 86,11 % детей 1-й группы и у 71,01 % детей 2-й группы, чаще были представлены: максимальной убылью массы тела более 10 %, токсической эритемой, желтухой I–II степеней тяжести, полицитемией и гипогликемией (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика новорожденных

Показатель, абс. (%)	1-я группа	2-я группа
Обвитие пуповины вокруг шеи	7 (9,72)	15 (21,74)
Оценка по шкале Апгар: 6–7 баллов	0	3 (4,35)
7–8 баллов	15 (20,83)	4 (5,8)
8–9 баллов	57 (79,17)	62 (89,86)
Максимальная убыль массы тела: на 1–2-е сутки	45 (62,5)	36 (52,17)
больше 10 %	4 (5,56)	5 (7,25)

Таблица 3 (Окончание)

Показатель, абс. (%)	1-я группа	2-я группа
Эритема токсическая	9 (12,5)	5 (7,25)
Кожно-геморрагический синдром	5 (6,94)	12 (17,39)
Родовая опухоль	10 (13,89)	17 (24,64)
Кефалогематома	3 (4,17)	5 (7,25)
Анемия	9 (15,25)	17 (42,5)
Полицитемия	18 (30,51)	10 (25)
Желтуха	49 (68,06)	39 (56,52)
Гипогликемия	14 (33,33)	5 (29,41)
Церебральная ишемия I–II степеней тяжести	47 (65,28)	33 (47,83)
Данные нейросонографии:	31 (43,06)	25 (36,23)
• кисты сосудистых сплетений	19 (61,29)	12 (48)
• внутрижелудочковые кровоизлияния I степени	2 (6,45)	2 (8)
• вентрикулодилатация	10 (32,26)	10 (40)
• субарахноидальное кровоизлияние	0	1 (4)
• сочетанные изменения	4 (12,9)	3 (12)
Клинические синдромы:	47 (65,28)	33 (47,83)
• угнетения ЦНС	21 (44,68)	6 (18,18)
• возбуждения ЦНС	8 (17,02)	12 (36,36)
• вегетативных нарушений	18 (38,3)	15 (45,46)
• сочетание синдромов	18 (38,3)	16 (48,49)
Примечание: общий анализ крови выполнен у 59 детей 1-й группы, у 40 детей 2-й группы, уровень сахара в крови определен у 42 и 17 детей соответственно		

Таблица 4

Антропометрические показатели у детей первого полугодия жизни

Показатель, $M \pm m$	При рождении		Один месяц жизни	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	$n = 72$	$n = 69$	$n = 64$	$n = 56$
Масса тела, г	2678,0 ± 242,1	3343,6 ± 366*	3717,6 ± 465**	4326,9 ± 536,8*/
Длина тела, см	48,96 ± 1,42	51,83 ± 1,84*	52,75 ± 1,89**	55,53 ± 2,33*/
Окружность головы, см	33,14 ± 1,23	34,75 ± 1,31*	36,03 ± 1,2**	37,18 ± 1,1*/**
Окружность груди, см	30,88 ± 1,89	35,54 ± 1,59*	33,97 ± 1,82**	35,77 ± 1,84*/
Показатель, $M \pm m$	3 месяца жизни		6 месяцев жизни	
	$n = 58$	$n = 55$	$n = 58$	$n = 55$
Масса тела, г	5502,2 ± 658,3/	6167,9 ± 664,7*/	7125,3 ± 746,3/	7832,6 ± 832,0*/
Длина тела, см	59,73 ± 1,85/	61,9 ± 2,27*/	66,01 ± 2,3/	68,03 ± 2,52*/
Окружность головы, см	39,21 ± 1,24/	40,25 ± 1,52*/	42,21 ± 1,37/	43,23 ± 1,42*/
Окружность груди, см	38,51 ± 1,96/	39,59 ± 1,74*/	41,65 ± 1,98/	42,43 ± 2,01*/
Примечание: здесь достоверность различий ($p < 0,05$): * между 1-й и 2-й группами, / в динамике				

У детей 1-й группы гипогликемия чаще купировалась медикаментозно, а желтуха клинически проявлялась более выраженно и нередко имела волнообразное течение, нуждаясь в фототерапии.

При рождении у детей 1-й группы определены меньшие ($p < 0,05$) антропометрические данные, что сохранялось в течение периода наблюдения и представлено в табл. 4.

Неврологический статус и психомоторное развитие у детей

Высокую частоту церебральной ишемии ученые отмечали при ВЗР [9–12]. В нашем исследовании при ВЗР у новорожденных церебральная ишемия I–II степеней тяжести выявлена в 1,36 раза чаще. Наиболее часто у детей 1-й группы имела место общемозговая симптоматика в виде синдрома угнетения ЦНС. Синдром угнетения ЦНС у детей был представлен мышечной гипотонией, гипорефлексией, монотонным слабым криком. Несколько реже регистрировался синдром возбуждения ЦНС, который проявлялся громким криком, двигательным беспокойством, кожной гиперестезией, напряжением мышечного тонуса, оживлением рефлексов, ярко выраженным поисковым рефлексом с нарушением акта сосания. Значительным процентом представлена вегетативная дисфункция. В то же время у новорожденных 2-й группы наиболее часто имела место общемозговая симптоматика в виде синдрома возбуждения ЦНС, фиксировались синдром угнетения ЦНС и вегетативная дисфункция (см. табл. 3).

По данным нейросонографии у детей, имевших ВЗР, определялись кисты сосудистых сплетений, внутрижелудочковые кровоизлияния I степени тяжести, вентрикулодилатация (см. табл. 3).

В 1-й месяц жизни у детей, имевших ВЗР, среднее значение окружности головы меньше ($p < 0,05$), чем у детей 2-й группы. За месяц жизни у детей 1-й и 2-й групп средние значения прибавки окружности головы сопоставимы и составили 2,82 ± 1,47 и 2,48 ± 1,3 см соответственно. Увеличение окружности головы более 1,5 см зарегистрировано практически у каждого ребенка 1-й и 2-й групп. Средние значения окружности головы у детей 1-й и 2-й групп преобладали над средними значениями окружности грудной клетки (см. табл. 4).

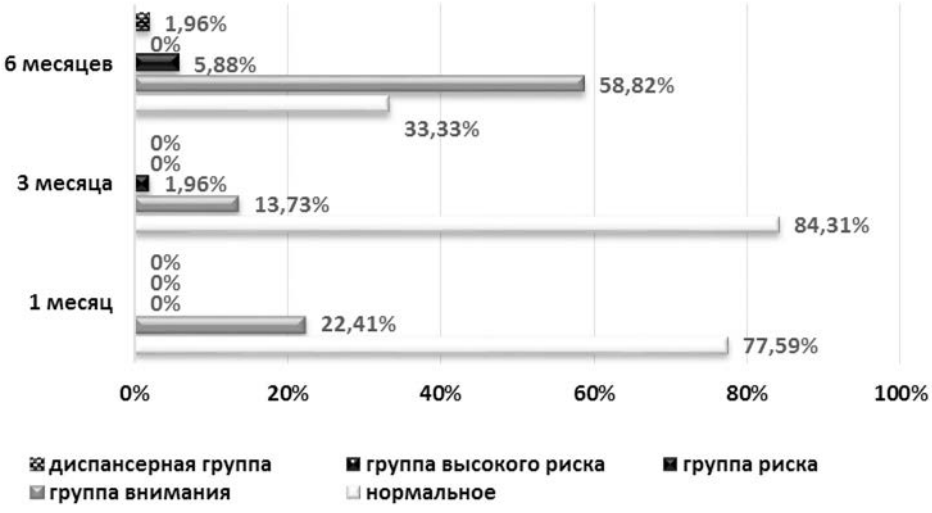
В неврологическом статусе у 10 (17,24 %) детей, имевших ВЗР, отмечались тремор подбородка и верхних конечностей, нарушение сна (плохое засыпание, беспокойный сон, изменение соотношения дневного и ночного сна), повышение мышечного тонуса, выражавшееся в общей скованности, сохранение при различных манипуляциях флексорной позы, при пассивных движениях повышенное сопротивление разгибанию. Мышечная гипотония с умеренным снижением физиологического флексорного тонуса наблюдалась у 9 (15,51 %) детей. Спонтанная двигательная активность снижена при всех нарушениях мышечного тонуса. Рефлекторная деятельность у 21 (36,21 %) ребенка также была изменена. Наблюдались спонтанные рефлексы Моро, Бабинского. При проверке тонического шейного и лабиринтного рефлексов отмечены асимметрия мышечного тонуса и позы. Другие безусловные рефлексы в отдельных случаях были усилены (у 13,79 %) или угнетены (у 17,24 %). Слуховое и зрительное сосредоточение у детей 1-й группы, в сравнении с детьми 2-й группы, оказалось менее длительным. Способности к прослеживанию за движущимся предметом у 12,07 % детей 1-й группы не наблюдалось.

В динамике проявления вегетативных нарушений у новорожденных, имевших ВЗР, выявлялись в 3,8 раза чаще, были более выраженны, чем у детей, не имевших ВЗР.

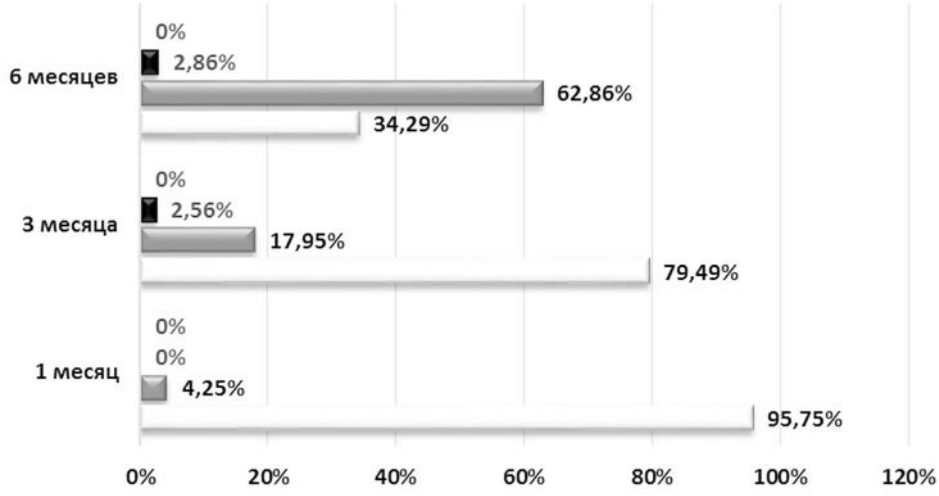
Таким образом, 13 (22,41 %) детей, имевших ВЗР, составили группу внимания. У этих детей уже в неонатальном периоде жизни имели место признаки нарушения нервно-психического развития в разной степени выраженности, в основном по линии развития «движение общее», т. е. дети пытались поднимать голову, но не могли удерживать ее лежа на животе 5–20 секунд. У всех детей доминировало нижнегармоничное развитие, а ускоренное нервно-психическое развитие имело место у 9 (15,52 %) детей 1-й группы и у 5 (10,64 %) детей 2-й группы (в основном по линиям развития «зрительный анализатор» (длительно следили взглядом за движущейся перед глазами игрушкой), «слуховой анализатор» (прислушивались, искали источник звука поворотами головы), «эмоции» (улыбались в ответ на речь взрослого), «движений общих» (хорошо держали голову 1–2 минуты в вертикальном положении, лежа на животе) (рис. 1).

В 3 месяца жизни у детей 1-й группы среднее значение окружности головы меньше ($p < 0,05$), чем у детей 2-й группы. За два месяца жизни у детей 1-й и 2-й групп средние значения прибавок окружности головы практически сопоставимы и составили 3,11 ± 0,77 и 3,15 ± 0,84 см соответственно. Увеличение окружности головы более 3 см зарегистрировано у 15 (25,86 %) детей 1-й группы и у 18 (32,73 %) детей 2-й группы. При этом средние значения окружности головы у детей 1-й и 2-й групп достоверно не различались (несколько преобладали) от средних значений окружности грудной клетки, происходило их выравнивание (см. табл. 4).

Среди жалоб у детей, имевших ВЗР, преобладали указания на беспокойство ребенка, немотивированный плач. Реакция прослеживания была фрагментарной у 19,61 % детей. Изменение мышечного тонуса разной степени выраженности обнаруживалось у 19,61 % пациентов. Так, 8 (15,69 %) детей плохо удерживали голову в положении лежа на животе. Безусловные рефлексы не редуцировались у 9,8 % пациентов. Последующее наблюдение за детьми позволило установить уменьшение частоты



а



б

Рис. 1. Нервно-психическое развитие у детей первого полугодия жизни: *а)* дети, имевшие внутриутробную задержку роста; *б)* дети, не имевшие внутриутробной задержки роста

и выраженности клинических проявлений вегетативной дисфункции.

Задержка нервно-психического развития встречалась у 15,69 % детей 1-й группы и у 20,51 % детей 2-й группы. Негармоничное развитие наблюдалось у 5 (9,8 %) детей 1-й группы и у 2 (5,13 %) детей 2-й группы. Так, задержку по одной или нескольким линиям развития на один эпикризный срок (группа внимания) имели 13,73 % детей 1-й группы и 17,95 % детей 2-й группы, на два эпикризных срока (группа риска) — 1,96 и 2,56 % соответственно (см. рис. 1). В основном изменения касались таких линий развития, как «движение общее» (дети лежа на животе на предплечья не опирались и голову высоко не поднимали, в вертикальном положении на руках у взрослого не удерживали хорошо голову, при поддержке подмышки крепко не упирались о твердую опору ногами, согнутыми в тазобедренных суставах и выпрямленными в коленных суставах), «движение руки» (дети случайно не наталкивались на игрушки, низко висящие над их грудью (10–15 см справа и слева), не разжимали пальцы и не пытались захватить игрушку). Отставание в нервно-психическом развитии I степени тяжести имели 15,69 % детей 1-й группы и 12,82 % детей 2-й группы. Ускоренное нервно-психическое развитие, опережение на один эпикризный срок, фиксировалось у 50,98 % детей 1-й группы и у 71,79 % детей 2-й группы. Высокое развитие, опережение на два эпикризных срока, имели 7,69 % детей 2-й группы. Опережение нервно-психического развития наблюдалось в основном по таким линиям развития, как «зрительный» (находили глазами источник звука) и «слуховой» (поворачивали голову на звук) анали-

заторы, «эмоции» (громко смеялись, узнавали мать), и в некоторых случаях по таким линиям развития, как «движение руки» (захватывали подвешенную игрушку, ощупывали и осматривали ее), «активная речь» (длительно и певуче гулили), «навыки» (при кормлении придерживали грудь, бутылочку).

В 6 месяцев жизни у детей 1-й группы среднее значение окружности головы меньше ($p < 0,05$), чем у детей 2-й группы. За три месяца жизни у детей 1-й и 2-й групп средние значения прибавок окружности головы практически сопоставимы и составили $3,07 \pm 1,06$ и $3,19 \pm 1,21$ см. Увеличение окружности головы более 4,5 см зарегистрировано у 3 (5,36 %) детей 1-й группы и у 3 (6 %) детей 2-й группы. Средние значения окружности головы у детей 1-й и 2-й групп достоверно не различались (несколько преобладали) от средних значений окружности грудной клетки (см. табл. 4).

Нарушение мышечного тонуса, чаще его снижение или дистония, встречалось у 21,57 % детей 1-й группы и у 14,29 % детей 2-й группы. Последующее наблюдение за детьми позволило установить рост частоты и выраженности клинических проявлений вегетативной дисфункции, но процент ее был ниже, чем при рождении.

Частота и выраженность нарушений нервно-психического развития у детей возросли. Так, нормальное нервно-психическое развитие имело место практически в одинаковом проценте случаев у детей 1-й группы и у детей 2-й группы. Нижнегармоничное развитие определено у 35,29 % детей 1-й группы и у 37,14 % детей 2-й группы. Негармоничное нервно-психическое развитие наблюдалось у 54,9 % детей 1-й группы и у 23,08 % детей 2-й группы. Группу внимания составили 58,82 %, группу риска — 5,88 %, а диспансерную группу — 1,96 % детей 1-й группы. В то же время группу внимания составили 62,84 %, группу риска — 2,86 % детей 2-й группы (см. рис. 1). Отмечались изменения по следующим линиям развития: «движение общее» (затруднения в переворачивании с живота на спину, не начинали ползать) — у 21,57 % детей 1-й группы и у 14,29 % детей 2-й группы, «активная речь» (не произносили отдельные слоги) — у 70,59 и 60 %, «навыки» (не ели с ложки, не раскрывали рот раньше, чем ложка коснется губ, не снимали пищу губами) — у 13,73 и 2,86 %, «социальное поведение» (не реагировали на свое и чужое имя) — у 19,61 и 14,29 % соответственно. Отставание нервно-психического развития I степени тяжести (в основном по линии «активная речь», реже по линиям «движение общее», «движение руки») имело место у 60,78 % детей 1-й группы и у 57,14 % детей 2-й группы, II степени тяжести зафиксировано у 5,88 и 8,57 %, ускоренное нервно-психическое развитие определено у 23,53 и 17,14 % соответственно. Опережение нервно-психического развития на один эпикризный срок имело место в основном по линии «движение руки», т. е. дети постукивали игрушкой об игрушку, перекладывали игрушки из одной руки в другую.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учетом особенностей соматического, акушерско-гинекологического анамнеза плоды, имевшие ВЗР, в сравнении с плодами, не имевшими ВЗР, оказались более чувствительны к повреждающим факторам. В раннем неонатальном периоде жизни у новорожденных, имевших ВЗР, чаще, чем у детей, рожденных без таковой, фиксировались меньшие показатели физического развития (что сохранялось в течение всего наблюдения), большая частота церебральной ишемии с преобладанием синдрома угнетения ЦНС и высоким процентом вегетативной дисфункции. В возрасте 1 месяца жизни задержка нервно-психического развития у детей 1-й группы преобладала по группе внимания. К 3 месяцам жизни задержка нервно-психического развития выявлялась несколько реже. К 6-месячному возрасту частота и степень выраженности задержки психомоторного развития возрастали у детей 1-й и 2-й групп, более выраженные изменения имели дети 1-й группы.

ВЫВОД

ВЗР у детей в грудном периоде жизни связана с увеличением частоты и нарастанием степени тяжести задержки нервно-психического развития к первому полугодию жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 3. – С. 9–14. [Baranov AA. Children's state of health in the Russian Federation. *Pediatriya.* 2012;91(3):9-14. (In Russ.)]
2. Бикметова Е.С. Задержка роста плода: молекулярно-генетические особенности, факторы риска, прогнозирование. Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Кемерово, 2014. [Bikmetova ES. Delay of fetus growth: molecular and genetic features, risk factors, prognosis. [dissertation] Kemerovo; 2014. (In Russ.)]
3. Бушуева Э.В., и др. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т 6. – № 3. – С. 528–530. [Bushueva EV, et al. Risk factors for prenatal development delay in children. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2010;6(3):528-530. (In Russ.)]

4. Громбах С.М. О критериях оценки состояния здоровья детей и подростков // Вестник АМН СССР. – 1976. – № 1. – С. 29–34. [Grombakh SM. To the criteria of children's and young adults' health assessment. *Vestnik AMN SSSR*. 1976;(1):29-34. (In Russ.)]
5. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Кашменская В.Н. Особенности ангиогенеза у новорожденных с ЗВУР // Детская медицина Северо-Запада. – 2013. – Т. 4. – № 4. – С. 4–10. [Ivanov DO, Petrenko YV, Kashmenskaya VN. Features of angiogenesis in neonates with IUGR. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2013;4(4):4-10. (In Russ.)]
6. Иванов Д.О., Козлова Л.В., Деревцов В.В. Вегетативная дисфункция и адаптационно-резервные возможности у детей, рожденных с внутриутробной задержкой роста, в первом полугодии жизни // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 4. – С. 77–89. [Ivanov DO, Kozlova LV, Derevtsov VV. Vegetative disfunction and adaptive reserve potential in children born with fetus growth delay in the first 6 months of life. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2016;7(4):77-89. (In Russ.)].
7. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. – М.: Медпресс-информ, 2012. [Makarov IO, Yudina EV, Borovkova EI. Delay of fetus growth. Moscow: Medpress-inform; 2012. (In Russ.)]
8. Оразмурадов А.А., Апресян С.В., Радзинский В.Е. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы. Информационное письмо с комментариями проф. В.Е. Радзинского «Плацентарная недостаточность — опять загадки и предложения». – М.: StatusPraesens, 2009. [Orazmuradov AA, Apresyan SV, Radzinskiy VE. Placental insufficiency: reality and prospects. Informatsionnoe pis'mo s kommentariyami prof. V.E. Radzinskogo "Platsentarnaya nedostatochnost' — opyat' zagadki i predlozheniya". Moscow: StatusPraesens; 2009. (In Russ.)]
9. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. – М.: Медпресс-информ, 2013. [Pal'chik AB. Lecture on development neurology. Moscow: Medpress-inform; 2013. (In Russ.)]
10. Пальчик А.Б., Евстафеева И.В. Концепция оптимальности в перинатологии: понятийные границы и диагностическая ценность // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 4. – С. 3–6. [Pal'chik AB, Evstafeeva IV. Optimality concept in perinatology. *Pediatr*. 2011;2(4):3-6. (In Russ.)]
11. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. – М.: Медпресс-информ, 2014. [Pal'chik AB, Fedorova LA, Ponyatishin AE. Neurology of premature infants. Moscow: Medpress-inform; 2014. (In Russ.)]
12. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: Медпресс-информ, 2006. [Pal'chik AB, Shabalov NP. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. Moscow: Medpress-inform; 2006. (In Russ.)]
13. Середа Ю.В., Шабалов Н.П. Нейроциркуляторная дисфункция. – СПб.: Питер, 2006. [Sereda YuV, Shabalov NP. Neurocirculatory dysfunction. Saint Petersburg: Piter; 2006. (In Russ.)]
14. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., и др. Синдром задержки роста плода. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV, et al. Fetus growth inhibition syndrome. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
15. Тропников Е.К., Мирончик И.Н. Патологическая анатомия внутриутробной гипотрофии // Архив патологии. – 1982. – Т. 44. – № 4. – С. 75–77. [Tropnikov EK, Mironchik IN. Pathological anatomy of fetal hypotrophy. *Arkhiv patologii*. 1982;44(4):75-77. (In Russ.)]
16. Тур А.Ф. Пропедевтика детских болезней. Учебник для педиатрических факультетов медицинских институтов. – 6-е изд. – СПб., 1971. [Tur AF. Propaedeutics of children's diseases. The textbook for pediatric faculties of medical institutes. Saint Petersburg; 1971. (In Russ.)]
17. Фатеева Е.М. Дистрофия пренатального происхождения в раннем детском возрасте. – М.: Медицина, 1969. [Fateeva EM. Dystrophy of the prenatal origin at an early children's age. Moscow: Meditsina; 1969. (In Russ.)]
18. Шварков С.Б. Особенности вегетативной дистонии у детей. – М.: Медицина, 1991. [Shvarkov SB. Features of vegetative dystonia in children. Moscow: Meditsina; 1991. (In Russ.)]
19. Шестакова В.Н. Концептуальные взгляды на здоровье ребенка. – Смоленск: Смоленская городская типография, 2004. [Shestakova VN. Conceptual views upon children's health. Smolensk: Smolenskaya gorodskaya tipografiya; 2004. (In Russ.)]
20. Berg AT. Child neurological morbidity and its association with gestational age, intrauterine growth retardation and perinatal stress. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 1988;2:229-38.
21. Bos AF, Einspieler C, Prechtl HFR. Intrauterine growth retardation, general movements and neurodevelopmental outcome: a review. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2001;43:61-68.
22. Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BCL. Perinatal risk factors and minor neurological dysfunction: significance for behaviour and school achievement at nine years. *Dev Medicine and Child Neurol*. 1988;30:482-491.
23. Harel S, Leitner Y, et al. Children with intrauterine-growth retardation: a longitudinal followup at 3 and 6 years of age. Longitudinal studies in children atrisk; 1998.

24. Low JA, et al. Intrauterine growth retardation: a study of longterm morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142:670-77.

25. Tenuovo A, et al. Developmental outcome of 519 small-for-gestational age children at the age of two years. *Neuropediatrics*. 1988;19:41-5.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, и. о. ректора ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, главный неонатолог МЗ РФ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Людмила Вячеславовна Козлова — д-р мед. наук, профессор, заместитель председателя комитета Совета Федерации по социальной политике. Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Москва. E-mail: LVKozlova@senat.gov.ru.

Виталий Викторович Деревцов — канд. мед. наук, педиатр, кардиолог, докторант. Институт перинатологии и педиатрии. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector, Chief Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Lyudmila V. Kozlova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Deputy Chairman of the Federation Council Committee on social policy. The Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation, Moscow. E-mail: LVKozlova@senat.gov.ru.

Vitaly V. Derevtsov — MD, PhD, pediatric cardiologist. Institute of Perinatology and Pediatrics. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg. E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com.

DOI: 10.17816/PED8150-54

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ИНТЕРКУРРЕНТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

© В.Н. Тимченко[1], Е.Б. Ястребова[2], О.В. Булина[1]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 50–54. doi: 10.17816/PED8150-54
Поступила в редакцию: 10.01.2017
Принята к печати: 09.02.2017

Под наблюдением находились 366 ВИЧ-инфицированных детей (В-23) и 350 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (R-75), состоящих на диспансерном учете в отделении материнства и детства Санкт-Петербургского городского центра СПИД. Абсолютное большинство детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией получают высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) (95,0 %) с высокой эффективностью (неопределяемая вирусная нагрузка, нормализация уровня CD4-лимфоцитов, отсутствие клинических проявлений). В структуре оппортунистических инфекций вирусные (герпесвирусные, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)) составили 40,0 %, бактериальные (бронхит, ангина, пиодермия, туберкулез легких) — 28,6 %, грибковые инфекции (кандидоз слизистой оболочки полости рта) и пневмоцистная пневмония — 31,4 %. Комплексная терапия (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая) ОРВИ у детей с В-23 и R-75 позволяет добиться в ранние сроки (в течение 4–5 сут) регресса основных симптомов острых респираторных заболеваний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; дети; ВААРТ; острые респираторные вирусные инфекции.

EFFECTIVE OF ANTIVIRAL THERAPY OF HIV INFECTION AND INTERCURRENT DISEASES IN CHILDREN

© V.N. Timchenko[1], E.B. Yastrebova[2], 1O.V. Bulina[1]

[1] St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):50-54

Received: 10.01.2017
Accepted: 09.02.2017

The study included 366 HIV-infected children (under-23) and 350 children with perinatal contact with HIV infection (R-75), consisting on the dispensary account in the Department of motherhood and childhood of the Saint Petersburg city AIDS center. The vast majority of children with perinatal HIV receive HAART (95.0%) with high efficacy (undetectable viral load, normalization of CD4 lymphocytes, the absence of clinical manifestations). In the structure of opportunistic viral infections (herpes, respiratory infections) 40.0%, bacterial (bronchitis, tonsillitis, pyoderma, pulmonary tuberculosis) — 28.6%, fungal infections (candidiasis mucous membranes of the oral cavity) and *Pneumocystis pneumonia* — 31.4%. Complex therapy (etiotropic, pathogenetic, symptomatic) acute respiratory viral infections in children with B-23 and R-75, allows us to achieve in the early stages (6 days treatment) of the regression of the main symptoms of acute respiratory diseases.

Keywords: HIV-infection; children; HAART; acute respiratory viral infections.

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в РФ на 31.12.2015 выявлено 1 006 388 ВИЧ-инфицированных людей, из них 9776 детей. С 1995 по 2015 г. в Санкт-Петербурге рождено 7436 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (в 2012 г. — 751, в 2013 г. — 655, в 2014 г. — 659, в 2015 г. — 658 детей), из них 6358 детей сняты с учета в возрасте 18–24 мес., установлен диагноз «перинатальная ВИЧ-инфекция» 396 пациентам. В России за все годы наблюдения умерло 326 детей (4,0%) с ВИЧ-инфекцией на ста-

дии СПИДа, в Санкт-Петербурге — 16 детей (4,0%). Непосредственными причинами смерти в городе явились: пневмоцистная пневмония — 9 чел. (56,3%), генерализованная цитомегаловирусная инфекция — 5 чел. (31,3%), токсоплазмоз головного мозга — 1 чел. (6,2%), криптоспоридиоз — 1 чел. (6,2%) [6, 7].

У ВИЧ-инфицированных детей в случае поздней диагностики заболевания или при отсутствии проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) возрастают риски развития вторичных инфекций, в том числе с развитием тяжелых осложнений и летальными исходами [5, 7]. В структуре вторичной патологии у детей часто регистрируются поражения нервной системы различной этиологии (50–90 %), туберкулез (14–65 %), кандидоз слизистой полости рта (28–67 %), герпесвирусные инфекции (10–70 %), в том числе простой герпес — 3–5 % и Эпштейна–Барр вирусная инфекция — 2–5 %, хронический вирусный гепатит С — 5–22 % детей [2, 3]. Частота сопутствующих заболеваний на стадии СПИДа представлена следующим образом: поражения нервной системы — 80–90 %, поражения кожи различной этиологии (грибковая, вирусная, бактериальная) — 90–95 %, пневмоцистная пневмония — 33 %, респираторные вирусные инфекции дыхательных путей — 32–40 %, токсоплазмоз головного мозга — 10–50 %, генерализованная цитомегаловирусная инфекция — 10–20 % [4, 7].

С целью предотвращения быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей необходим комплексный подход — назначение высокоактивной антиретровирусной терапии и эффективное лечение оппортунистических заболеваний современными препаратами.

Цель исследования: изучить эффективность противовирусной терапии ВИЧ-инфекции и интеркуррентных вирусных заболеваний у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения материнства и детства Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Под наблюдением находились 366 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Возраст пациентов составил от 1 месяца до 17 лет, в среднем — 8,5 ± 0,4 года. Среди детей с ВИЧ-инфекцией мальчики составили 186 (50,8 %), девочки — 180 (49,2 %). Стадии ВИЧ-инфекции и иммунологические категории определялись согласно классификации CDC, 1993 [1]. По стадиям ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 2001) дети распределились следующим образом: стадия 2А — 4 (1,1 %), стадия 2Б — 10 (2,7 %), стадия 2В — 2 (0,5 %), стадия 3 — 176 (48,1 %), стадия 4А — 127 (34,7 %), стадия 4Б — 41 (11,2 %) и стадия 4В — 6 (1,7 %). ВААРТ получали 348 (95,0 %) пациентов.

Вирусологическое исследование (качественная ПЦР — определение вирусной ДНК в лимфоцитах и количественная ПЦР — определение РНК-вируса иммунодефицита человека в плазме) проводилось с использованием отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системы фирмы Roche — Amplicor HIV-1 Monitor test.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 6.0) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При перинатальной ВИЧ-инфекции основными клиническими проявлениями явились: персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ) у 223 чел. (60,9 %), дерматит — у 150 чел. (41,0 %), гепатомегалия — у 143 чел. (39,1 %), рецидивирующие ОРВИ — у 124 чел. (33,9 %), гипотрофия — у 106 чел. (29,0 %), кандидоз кожи и слизистых оболочек — у 93 чел. (25,4 %), спленомегалия — у 90 чел. (24,6 %), тромбоцитопения — у 88 чел. (24,0 %) и задержка нервно-психического развития — у 85 чел. (23,2 %).

Из 366 обследованных ВИЧ-инфицированных детей в 2015 г. у 35 (9,6 %) диагностированы вторичные инфекции, в 2014 г. — у 31 чел. (9,2 %) и в 2013 г. — у 32 чел. (9,5 %). В 2013 г. преобладали бактериальные инфекции (43,7 %) за счет туберкулеза (25,0 %), в 2014 г. увеличилась доля герпесвирусных инфекций, что привело к превалированию вирусных инфекций (45,1 %). В 2014 г. возросла доля грибковых инфекций (29,0 %) за счет выявления кандидоза слизистой оболочки полости рта у ВИЧ-инфицированных детей. В 2015 г. из вторичных инфекций лидирующее положение сохранили вирусные инфекции (в большей степени за счет регистрации ОРВИ) — у 14 (40,0 %). Доля грибковых заболеваний не претерпела значительных изменений по сравнению с 2014 г. — 11 чел. (31,4 %). Уменьшился вклад бактериальных инфекций — 10 чел. (28,6 %) ввиду отсутствия выявленных новых случаев туберкулеза в городе у ВИЧ-инфицированных детей.

По клиническим, иммунологическим и вирусологическим показаниям ВААРТ назначена

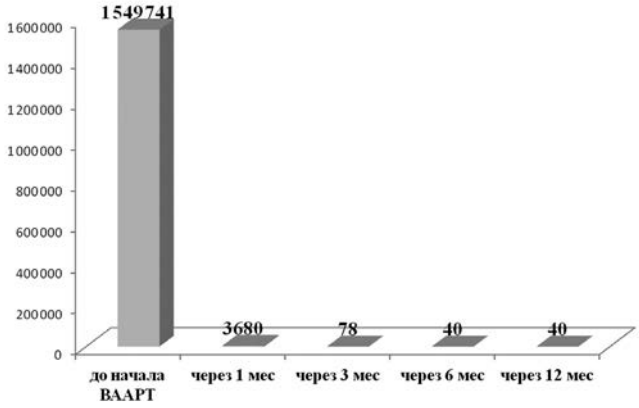


Рис. 1. Динамика РНК ВИЧ в крови на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии у детей, коп/мл, *n* = 150

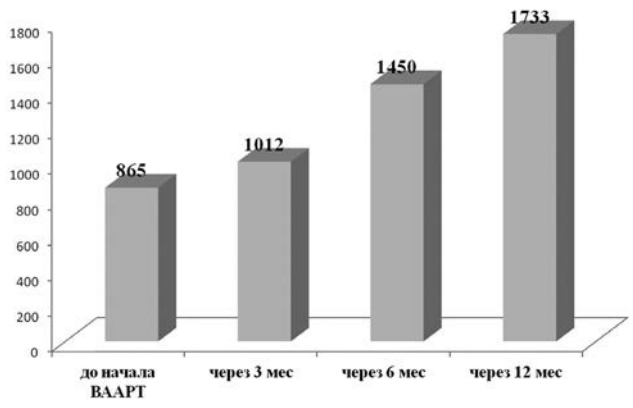


Рис. 2. Динамика CD4-лимфоцитов на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии у детей, кл/мкл, *n* = 150

348 чел. (95,0 %). На первом году жизни ВААРТ начали получать 122 чел. (35,0 %), в возрасте 1–3 лет — 192 чел. (55,2 %), старше 3 лет — 34 чел. (9,8 %). Проанализирована эффективность ВААРТ у 150 детей первых двух лет жизни. Средний возраст начала ВААРТ составил 10,0 ± 6,5 месяца. Основная схема ВААРТ в этой группе детей включала в себя абакавир (зиаген), ламивудин (эпивир), лопинавир/ритонавир (калетра) и назначена 105 детям (72,0 %). Всем детям перед назначением абакавира проведен тест на гиперчувствительность (HLA B*5701). В свою очередь, 5 детей (3,3 %) получают комбинацию препаратов диданозин (видекс), ламивудин (эпивир), лопинавир/ритонавир (калетра) и 37 детей (24,7 %) — зидовудин (ретровир), ламивудин (эпивир), лопинавир/ритонавир (калетра). Динамика показателей РНК ВИЧ и уровня CD4-лимфоцитов в крови на фоне ВААРТ у детей представлена на рис. 1, 2.

Среди 350 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции повторные эпизоды ОРВИ на 1-м году жизни зарегистрированы в 14,0 % случаев. В свою очередь, у детей с ВИЧ-инфекцией в этом же возрасте ОРВИ встречались в 19,8 % ($p > 0,05$). Врожденная цитомегаловирусная инфекция отмечалась на 1-м году жизни у 6,0 % детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и у 12,5 % детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией ($p < 0,05$). С целью верификации ОРВИ использован иммунофлюоресцентный экспресс-метод диагностики — выявление антигена вируса в мазках-отпечатках из носоглотки. Этиология установлена у 86,3 % больных (рис. 3).

В свою очередь, с целью установления структуры популяции вирусов гриппа, циркулирующих у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и перинатальной ВИЧ-инфекцией, изучено 17 изолятов в эпидемическом сезоне 2013–2014 гг. и 15 изолятов в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. Установлено, что в сезоне 2013–2014 гг. вирус гриппа A(H1N1)pdm09 выявлен у 2 чел. (11,8 %), A(H3N2) — у 14 чел. (82,3 %) и вирус гриппа B — у 1 чел. (5,9 %). В сезоне 2014–2015 гг. вирус гриппа A(H1N1)pdm09 определялся у 1 чел. (6,7 %), A(H3N2) — у 5 чел. (33,3 %) и вирус гриппа B — у 9 чел. (60,0 %). У 51 чел. (22 чел. с B-23 и 29 чел. с R-75) первого года жизни при среднетяжелой форме ОРВИ проводили комплексную этиопатогенетическую и симптоматическую терапию. Все дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией получали ВААРТ (в соответствии с протоколом «Диагностика ВИЧ-инфекции и применение антиретровирусных препаратов у детей», Национальные клинические рекомендации, МЗ РФ, 2013) [1]. В качестве противовирусного средства при терапии ОРВИ использовали человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b в виде ректальных суппозиториев виферон (Viferon, фирма-производитель ООО «Ферон», Россия). Виферон назначали 2 раза в сутки в течение 5 дней. Контрольную группу составили 50 детей первого года жизни (19 чел. с B-23, 31 чел. с R-75), получившие патогенетическое и симптоматическое лечение. Длительность клинических симптомов и вирусологической ак-

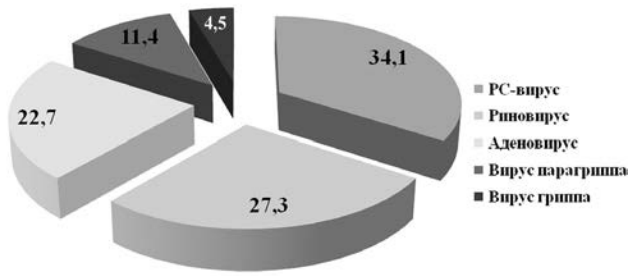


Рис. 3. Этиологическая расшифровка острой респираторной вирусной инфекции у детей, %

Таблица 1

Клинико-лабораторная эффективность терапии виферoном острой респираторной вирусной инфекции у детей, больных ВИЧ-инфекцией и с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции ($M \pm m$)

Длительность синдромов, сут	Характеристика терапии		
	Базисная терапия + виферон		Базисная терапия
	Дети с B-23 $n = 22$	Дети с R-75 $n = 29$	Контрольная группа (B-23 + R-75) $n = 50$
Лихорадка	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,5	6,0 ± 0,3*
Интоксикация	4,4 ± 0,4	4,3 ± 0,3	7,3 ± 0,2*
Катаральное воспаление	6,3 ± 0,4	6,3 ± 0,5	8,1 ± 0,5*
Выявление в назальных секретах методом ПЦР ДНК/РНК респираторных вирусов	7,3 ± 0,3	7,2 ± 0,4	14,3 ± 0,3*
Примечание: * достоверность различий, $p < 0,05$			

тивности в различных исследуемых группах при ОРВИ представлена в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время абсолютное большинство детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией получают ВААРТ (95,0 %) с высокой эффективностью (неопределяемая вирусная нагрузка, нормализация уровня CD4-лимфоцитов, отсутствие клинических проявлений), что обусловливает существенное снижение частоты регистрации оппортунистических инфекций (2013–2015 гг. — 9,5 %). В структуре вторичной патологии лидирующие позиции занимают ОРВИ и герпесвирусные инфекции (40,0 %). В этиологической структуре ОРВИ у детей раннего возраста с перинатальной ВИЧ-инфекцией и перинатальным контактом преобладают риновирусы (34,1 %) и аденовирусы (27,3 %). В структуре гриппа в эпидемическом сезоне 2013–2014 гг. ведущая роль принадлежала вирусу гриппа A(H3N2) (82,3 %), в сезоне 2014–2015 гг. — вирусу гриппа B (60,0 %). Комплексная современная терапия сопутствующих респираторных вирусных инфекций у детей с B-23 и R-75 при использовании человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b (виферон суппозитории ректальные) позволяет добиться быстрого клинико-лабораторного выздоровления (в течение 4–5 сут).

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков / Национальная ассоциация вирусологов. — М., 2013. — 16 с. [National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV infection in children and adolescents. National Association of Virology. Moscow; 2013. P. 16. (In Russ.)]
2. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., Булина О.В. Опыт лечения хронического вирусного гепатита С у детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами // Детские инфекции. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 45–49. [Timchenko VN, Arkhipov AYu, Bulina OV. Experience in the treatment of chronic viral hepatitis C in children born to HIV-positive women. *Children's infections*. 2015;14(4):45-49. (In Russ.)]
3. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., Джангавидзе Н.Д. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4. — № 4. — С. 80–87. [Timchenko VN, Arkhipova YuA, Dgangavadze ND. The clinical-epidemiological features of HIV-infectionfor the children of first-year of life. *HIV-infection and Immunosuppressions*. 2012;4(4):80-87. (In Russ.)]
4. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., и др. Особенности физического развития детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами // Педиатр. — 2010. — Т. 1. — № 2. — С. 97–101. [Timchenko VN, Arkhipova YuA. The features of physical development of first-year infants born to HIV-positive women. *Pediatr*. 2010;1(2):97-101. (In Russ.)]
5. Ястребова Е.Б., Рахманова А.Г., Курильская М.Б., и др. Перинатальная ВИЧ-инфекция у детей Санкт-Петербурга (клиника, диагностика, лечение) // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 6. — С. 27–31. [Yastrebova EB, Rakhmanova AG, Kurilskaya MB, et al. Perinatal HIV-infection for the children of Saint Petersburg (clinic, diagnostics, treatment). *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2006;(6):27-31. (In Russ.)]
6. Ястребова Е.Б., Рахманова А.Г., Щербук Ю.А. Пути передачи ВИЧ как факторы риска прогрессирования заболевания у детей // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10. — № 4. — С. 14–17. [Yastrebova EB,

Rakhmanova AG, Shcherbuk YuA. Ways of transmission of HIV as risk of progress of disease factors for children. *Detskie infekcii*. 2011;10(4)14-17. (In Russ.)]

7. Ястребова Е.Б., Самарина А.В. Анализ клинико-эпидемиологических характеристик ВИЧ-инфицированных детей в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6. — № 2. — С. 74–79. [Yastrebova EB, Samarina AV. Analysis of clinical-epidemiological descriptions of the HIV-infected children in Saint Petersburg. *HIV-infection and Immunosupressions*. 2014;6(2)74-79. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Елена Борисовна Ястребова — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры социально-значимых инфекций. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: elena_yastrebova@inbox.ru.

Оксана Владимировна Булина — канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: detinfection@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Infectious Diseases in Children in the name of M. G. Danilevich. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Elena B. Yastrebova — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: elena_yastrebova@inbox.ru.

Oksana V. Bulina — MD, PhD, Associate Professor. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: detinfection@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED8155-60

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В СЛУЧАЯХ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ОТ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

© О.В. Соколова, Р.А. Насыров

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 55–60. doi: 10.17816/PED8155-60
Поступила в редакцию: 20.12.2016
Принята к печати: 03.02.2017

Проведен ретроспективный анализ актов судебно-медицинских вскрытий из архива СПб ГБУЗ «БСМЭ» и гистологическое исследование ткани печени в количестве 152 случаев (78 женщин и 74 мужчины) со статистической обработкой полученных результатов с целью изучения и оценки морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. Выявленные в ходе исследования морфологические изменения эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла показали, что помимо прямого цитотоксического действия этанола и его метаболитов в основе развития повреждения эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла лежат клеточные реакции, связанные с воздействием медиаторов, выброс которых происходит вследствие раздражения реактивных клеток, что влечет за собой набухание, деформацию и повышение активности клеточных мембран эндотелия с расширением межклеточных пространств. Развитие повышенной проницаемости эндотелиальной выстилки способствует нарушению транспорта электролитов и питательных веществ с изменениями трофики ткани печени, что является субстратом для возникновения дистрофических и некробиотических процессов в основных структурных компонентах органа. В свою очередь, прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на стенку сосудов микроциркуляторного русла способствует возникновению ишемии и некроза гепатоцитов с развитием выраженной воспалительной реакции в окружающей ткани печени, что, в свою очередь, является непосредственной причиной для нарушения характера регенерации, а также избыточного разрастания соединительной ткани с последующей перестройкой сосудистого русла. Выявленные и описанные морфологические критерии изменений ткани печени в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии следует рассматривать в совокупности с другими висцеральными проявлениями, являющимися отражением алкогольной интоксикации при хроническом алкоголизме.

Ключевые слова: жировой гепатоз; цирроз печени; алкогольная кардиомиопатия.

FEATURES OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER'S TISSUE IN CASES OF SUDDEN CARDIAC DEATH BECAUSE OF ALCOHOLIC CARDIOMYOPATHY

© O.V. Sokolova, R.A. Nasyrov

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):55-60

Received: 20.12.2016
Accepted: 03.02.2017

A retrospective analysis of acts of forensic autopsies from the archives of St Petersburg GBOOSE BSME and histological examination of liver tissue in an amount of 152 cases (78 women and 74 men) with a statistical processing of the results for studying and evaluating the morphological changes of liver's tissue in cases of sudden cardiac death from alcohol cardiomyopathy. Identified in the course of the study morphological changes in the endothelial lining of the microvasculature showed that in addition to direct cytotoxic effects of ethanol and its metabolites in the basis of damage to the endothelial lining of the microvasculature are the cellular responses associated with exposure to mediators, the release of which is due to irritation of reactive cells, which entails a swelling deformation and increased activity endothelial cell membranes with the expansion of intercellular spaces. The development of increased permeability of the endothelial lining of transport contributes to a violation of electrolytes and nutrients to the changes of the liver's tissue trophism, which is a substrate for the occurrence of degenerative processes and necrobiotic major structural components of the body. In turn, a direct toxic effect of ethanol and its metabolites on the wall microvascular contributes to ischemia and necrosis of the hepatocytes with the development of severe inflammatory reactions in the surrounding liver tissue, which in turn is the direct cause of the disturbances regeneration nature and excessive proliferation connective tissue with the subsequent restructuring of the

vascular bed. Identified and described the morphological criteria of changes in liver's tissue in cases of death from alcoholic cardiomyopathy should be considered in conjunction with other visceral manifestations, being a reflection of the alcohol intoxication in chronic alcoholism.

Keywords: steatosis; cirrhosis of the liver; alcoholic cardiomyopathy.

В настоящее время известно, что главную роль в развитии патологических процессов в жизненно важных органах при хронической алкогольной интоксикации играет прямое токсическое действие этанола и его метаболитов [8, 9, 12, 13]. Подавляя процессы энергетического метаболизма, этанол и его метаболиты активируют не только лизосомальный аппарат, но и сложные многогранные процессы окисления липидов, что непосредственно ведет к развитию дистрофических, а также деструктивных изменений основных компонентов гистогематического барьера (ГГБ) внутренних органов. В свою очередь, тяжелые дистрофические и деструктивные изменения ГГБ влекут за собой развитие функциональной декомпенсации жизненно важных органов.

Несомненно, одним из ярких висцеральных проявлений хронической алкогольной интоксикации является алкогольное поражение печени. Ведь именно в ней, как известно, под действием сложных ферментативных систем происходит основной обмен этанола и его метаболитов с развитием мощного сдвига окислительно-восстановительного равновесия и кислотно-основного состояния [1, 4, 14, 15].

Однако, несмотря на обилие значительного количества морфологических данных о токсическом поражении печени, структурные изменения основных компонентов ГГБ ткани печени при ее алкогольном поражении остаются до сих пор актуальными и малоизученными, что, в свою очередь, затрудняет возможность установления диагностических критериев и алгоритма микроскопического исследования данного органа.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение и оценка морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для настоящего исследования послужили акты судебно-медицинских вскрытий и парафиновые блоки аутопсийного материала из архива СПб ГБУЗ «БСМЭ» в количестве 152 случаев (78 женщин и 74 мужчины) за период с 2013 по 2015 г. Средний возраст умерших мужчин составил 42 ± 2 года, женщин — 44 ± 2 года. Согласно данным судебно-медицинских исследований СПб ГБУЗ «БСМЭ» во всех исследуемых случаях непосредственной причиной смерти явилась острая недостаточность сердца, обусловленная алкогольной кардиомиопатией. Сопутствующие заболевания в исследуемых наблюдениях были представлены хроническим индуративным панкреатитом, хроническим бронхитом вне обострения, у отдельных лиц женского пола была выявлена миома матки и узловатый коллоидный зоб.

Для проведения гистологического исследования изготавливали парафиновые срезы толщиной 5 мкм и монтировали их на подготовленные предметные стекла. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, суданом III, а также была использована окраска эластических волокон по Вейгерту. Гистологический материал изучали с помощью световой микроскопии при двадцатикратном увеличении (DP-2 BSW OLIMPUS, Tokio, Japan). Статистический анализ полученных значений сосудисто-стромального и паренхиматозного компонентов проводился с применением пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20 (США). При статистическом анализе значения полученных данных были представлены в виде средневыборочного и полуширины доверительного интервала ($M \pm m$). Анализ различий значений независимых выборок проводился с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверно значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам анализа макроскопического описания, зафиксированных в актах судебно-медицинского исследования трупа, во всех изученных случаях патологические изменения печени независимо от пола и возраста умершего носили яркий характер. В 123 исследуемых случаях (60 женщин, 63 мужчины) печень была равномерно увеличена в своих размерах, с гладкой поверхностью, на разрезе желтого цвета с выраженно полнокровными сосудами. Однако в 19 % исследуемых случаях (18 женщин, 11 мужчин) печень была резко уменьшена в размерах, с мелкобугристой поверхностью, плотной консистенции. На разрезе умеренно полнокровная ткань печени была преимущественно желто-коричневого цвета и представлена множественными мелкими четко контурированными узлами, отграниченными друг от друга фиброзными прослойками сероватого цвета.

В процессе гистологического исследования во всех образцах ткани печени особое внимание обращало на себя выраженное полнокровие центральных вен, синусоидных капилляров, а также вен портальных трактов с умеренным отеком сосудистых стенок во всех полях зрения. Просвет вен был значительно расширен с выраженным уплощением эндотелия. На фоне выраженного полнокровия вен и капилляров отмечалось неравномерное полнокровие артерий с некоторым сужением их просвета. Эндотелиоциты артерий резко выбухали в просвет сосуда и располагались частоколом, ядра гладкомышечных клеток были укорочены, а внутренняя эластическая мембрана была извита. Набухшие и деформированные эндотелиальные клетки синусоидных капилляров с неравномерно эозинофильной цитоплазмой располагались на относительно одинаковом расстоянии друг от друга с умеренным, местами выраженным отеком пространства Диссе.

В исследуемых случаях с сохранной структурой ткани печени склеротические изменения вокруг сосудов были незначительными и проявлялись в виде слабовыраженного разрастания нежноволокнистой соединительной ткани вокруг отдельных центральных вен. В свою очередь, в исследуемых образцах с выраженной перестройкой ткани печени в случаях ее цирроза отмечалось выраженное разрастание соединительной ткани как вокруг сосудов, так и в сосудистой стенке преимущественно в венах с последующей деформацией просвета сосуда. Необходимо отметить, что в исследуемых случаях цирроза печени отмечалось формирование системы капилляризации синусоидов ложных долек в виде появления в синусоидах соединительнотканной мембраны. При окраске исследуемых образцов тканей печени по Вейгерту ход эластических волокон в стенках сосудов изменен не был.

При микроскопическом исследовании в 81 % исследуемых случаев (60 женщин, 63 мужчины) структура ткани печени была сохранена либо полностью нарушена, особенно при жировом гепатозе, когда отмечалась диссоциация гепатоцитов и дискомплексация печеночных балок.

Во всех полях зрения гепатоциты находились в состоянии разной степени выраженности жировой дистрофии (от микровезикулярного до макровезикулярного стеатоза), лишь в отдельных исследуемых случаях жировая дистрофия гепатоцитов носила очаговый характер. Как правило, мелкие жировые капли отмечались в цитоплазме гепатоцитов, располагающихся преимущественно в центре печеночных долек (центролобулярно), тогда как крупные жировые вакуоли были визуализированы в гепатоцитах периферических частей долек. В срединных и периферических отделах печеночных долек среди гепатоцитов с «пенистой» жировой дегенерацией цитоплазмы определялись гепатоциты в состоянии крупнокапельной жировой дистрофии со смещением ядра к клеточной оболочке с образованием так называемых «перстневидных клеток» (рис. 1).

Наряду с жировой дистрофией гепатоцитов (в 100 % исследованных случаев) нами были определены гепатоциты (увеличенные в размерах клетки в виде огромных вакуолей с пузырьковидным ядром) в состоянии гидропической и баллонной дистрофии, которые располагались преимущественно в центральных и срединных отделах печеночных долек и в редких случаях в периферических отделах долек. В значительной части исследуемых случаев (в 62 %) в цитоплазме гепатоцитов, располагающихся как в центральных, так и в периферических отделах долек, нами были визуализированы в виде глыбок эозинофильные включения, известные под таким названием, как алкогольный гиалин или тельца Маллори (рис. 2). Вокруг гепатоцитов,

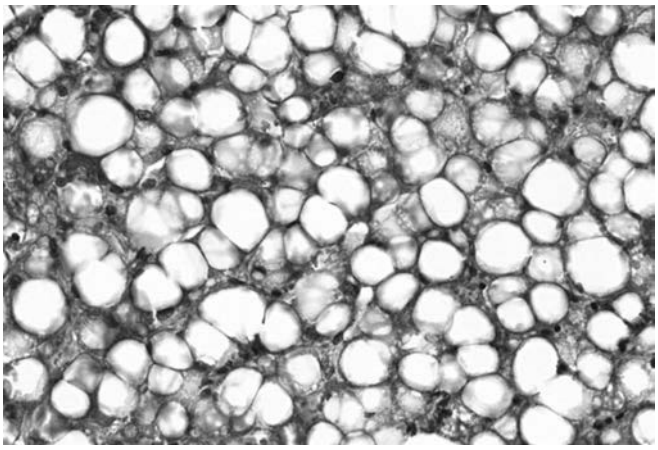


Рис. 1. Макровезикулярный стеатоз (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400)

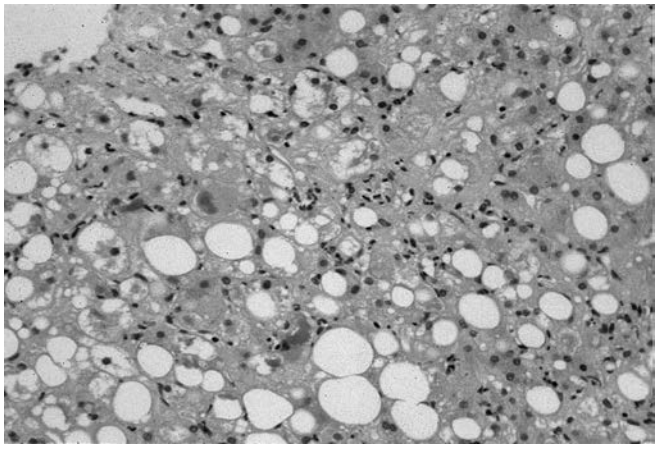


Рис. 2. Тельца Маллори в цитоплазме гепатоцитов, вокруг которых отмечаются лейкоциты (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400)

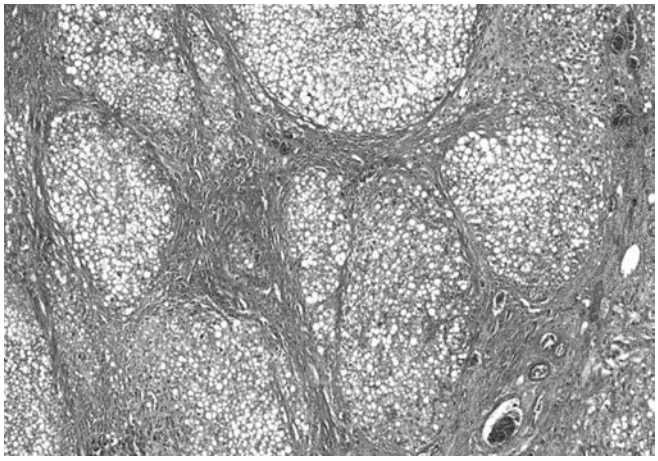


Рис. 3. Цирроз печени с формированием ложных долек, состоящих из гепатоцитов в состоянии выраженной жировой и белковой дистрофии (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×100)

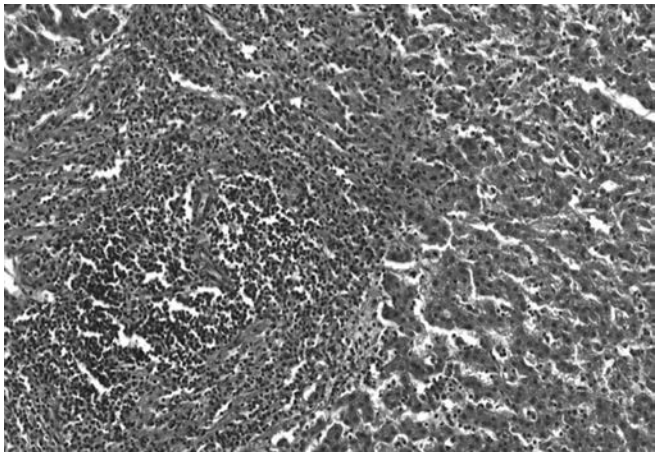


Рис. 4. Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов расширенных склерозированных портальных трактов (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400)

содержащих тельца Маллори, располагались нейтрофильные лейкоциты — от единичных до небольших скоплений.

Во всех исследуемых случаях на фоне выраженных дистрофических изменений в ткани печени отмечались разной степени выраженности склеротические изменения стромы: от разрастания рыхлой, нежноволокнистой соединительной ткани вокруг центральных вен с незначительным расширением портальных трактов до выраженного перипортального и центролобулярного перивенулярного фиброза, а также местами перицеллюлярного фиброза. В 19 % исследуемых случаев (18 женщин, 11 мужчин) в ткани печени мы наблюдали выраженную перестройку структуры ткани печени вследствие формирования портального цирроза печени. В исследуемых образцах ткани печени отмечалось вклинение в печеночные дольки тонких фиброзных септ из расширенных фиброзированных перипортальных полей с последующим соединением центральных вен с сосудами портальных трактов и образованием мелких ложных долек, состоящих из пролиферирующих гепатоцитов в состоянии жировой и белковой дистрофии с отсутствием радиальной ориентации печеночных балок (рис. 3).

В отдельных полях зрения отмечалась пролиферация желчных протоков с явлениями холестаза. На большем исследуемом протяжении в строме расширенных склерозированных портальных трактов, а также в фиброзных септах определялась диффузная, местами очаговая воспалительная инфильтрация, состоящая преимущественно из лимфоцитов и макрофагов с примесью лейкоцитов (рис. 4).

Выявленные показатели корреляционного анализа морфологических изменений паренхиматозного и стромально-сосудистого компонентов ткани печени в исследуемых группах мужчин и женщин отличались друг от друга статистически незначимо ($p > 0{,}05$).

Отсутствие значимых различий позволило нам предположить, что соотношения морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии в исследуемых группах не находились в прямой корреляционной зависимости от возраста и половой принадлежности.

Таким образом, как описанные макроскопические изменения печени, так и выявленные нами в процессе исследования гистологические признаки тяжелой паренхиматозной жировой и белковой дистрофии ткани печени со сложной перестройкой сосудисто-стромального компонента являются следствием непосредственного токсического воздействия этанола и его метаболитов на составные компоненты ткани печени.

Как известно, под действием этанола происходит подавление окисления жирных кислот в цикле лимонной кислоты с увеличением концентрации альфа-глицерофосфата, что и ведет к накоплению жирных кислот не только в гепатоцитах, но и в макрофагах портальных трактов, при этом увеличивается количество липофибробластов, участвующих в формировании фиброза печени [3, 7, 10]. Выраженность и распространенность жировой дегенерации ткани печени, вероятнее всего, связаны с длительностью токсического действия этанола и его метаболитов [2, 5, 6, 11].

В свою очередь, нарастающие явления стеатоза печени сопровождаются повреждением клеточных органелл. В результате тяжелых дистрофических изменений гепатоцитов возникает агрегация филамен-

тов цитоскелета с образованием телец Маллори (алкогольный гиалин), которые обладают антигенными свойствами, что является субстратом для воспалительной реакции и одной из причин формирования фиброза ткани печени. Однако стоит отметить, что наличие в ткани печени телец Маллори не является характерным только для алкогольного поражения печени, так как их появление может быть выявлено и при других заболеваниях, таких как сахарный диабет, болезнь Вильсона и первичный билиарный цирроз печени.

Также необходимо отметить, что в развитии ряда патологических изменений в ткани печени в случаях ее алкогольного повреждения важную и, пожалуй, главную роль играет нарушение органного кровотока, а именно микроциркуляции. Выявленные нами в ходе исследования морфологические изменения эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла показали, что помимо прямого цитотоксического действия этанола и его метаболитов в основе развития повреждения эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла лежат клеточные реакции, связанные с воздействием медиаторов (гистамин, серотонин и т. п.), выброс которых происходит вследствие раздражения реактивных клеток, что влечет за собой набухание, деформацию и повышение активности клеточных мембран эндотелия с расширением межклеточных пространств. Развитие повышенной проницаемости эндотелиальной выстилки способствует нарушению транспорта электролитов и питательных веществ с изменениями трофики ткани печени, что является субстратом для возникновения дистрофических и некробиотических процессов в основных структурных компонентах органа.

Процессу развития выраженных склеротических изменений в ткани печени предшествует ряд патологических изменений. Прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на стенку сосудов микроциркуляторного русла способствует возникновению ишемии и некроза гепатоцитов с развитием выраженной воспалительной реакции в окружающей ткани печени, что, в свою очередь, является непосредственной причиной нарушения характера регенерации, а также избыточного разрастания соединительной ткани с последующей перестройкой сосудистого русла.

Выявленное преимущественно венозное полнокровие сосудов исследуемой ткани печени, скорее всего, является проявлением острой сердечной недостаточности вследствие непосредственного алкогольного поражения структур миокарда, в том числе и сосудов микроциркуляторного русла.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что выявленные морфологические изменения ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии являются ярким отражением алкогольной интоксикации и их следует рассматривать в совокупности с другими висцеральными проявлениями, развивающимися при хроническом алкоголизме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витер В.И., Кунгурова В.В., Коротун В.В. Судебно-медицинская гистология. Руководство для врачей. – Ижевск; Пермь: Экспертиза, 2011. [Viter VI, Kungurova VV, Korotun VV. Forensic histology. A guide for doctors. Izhevsk; Perm': Ekspertiza; 2011. (In Russ.)]
2. Осьминкин В.А. Некоторые гистологические критерии поражения почек и печени при смерти от острого отравления этиловым спиртом // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – № 1. – С. 18–21. [Os'minkin VA. Some histological criteria for the renal and hepatic lesions in the case of death from acute intoxication with ethyl alcohol. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2015;1:18-21. (In Russ.)]
3. Пермяков А.В., Витер В.И. Патоморфология и танатогенез алкогольной интоксикации. – Ижевск: Экспертиза, 2002. [Permyakov AV, Viter VI. Morbid anatomy and thanatogenesis of the alcoholic intoxication. Izhevsk: Ekspertiza; 2002. (In Russ.)]
4. Пермяков А.В., Витер В.И., Неволи Н.И. Судебно-медицинская гистология: руководство для врачей. – Ижевск; Екатеринбург: Экспертиза, 2003. [Permyakov AV, Viter VI, Nevoli NI. Forensic histology: a guide for doctors. Izhevsk; Ekaterinburg: Ekspertiza, 2003. (In Russ.)]
5. Пиголкин Ю.И., Богомолова И.Н., Богомолов Д.В., Аманмурадов А.Х. Применение морфометрии печени при дифференциальной диагностике хронических алкогольных и наркотических интоксикаций // Судебно-медицинская экспертиза. – 2002. – № 1. – С. 22–24. [Pigolkin YuI, Bogomolova IN, Bogomolov DV, Amanmuradov AH. The application of morphometry of the liver during the differential diagnosis of chronic alcoholic and narcotic intoxication. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2002;(1):22-24. (In Russ.)]
6. Пиголкин Ю.И., Дубровин И.А., Горностаев Д.В. Судебно-медицинская экспертиза внезапной (скоропостижной) смерти // Атлас по судебной медицине. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 275–299. [Pigolkin YuI, Dubrovin IA, Gornostaev DV. Forensic examination of sudden (unexpected) death. Atlas po sudebnoj medicine. Moscow: GEHOTAR-Media, 2010. P. 275-299. (In Russ.)]
7. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Мамедов В.К. Судебно-медицинская диагностика острой и хронической алкогольной интоксикации // Судебно-медицинская

экспертиза. – 2012. – № 1. – С. 30–33. [Pigolkin YuI, Morozov YuE, Mamedov VK. Forensic diagnosis of sharp and chronic alcohol intoxication. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2012;(1):30-33. (In Russ.)]
8. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р., и др. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в результате антенатального влияния этанола // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 51–55. [Pugach PV, Kruglov SV, Karelina NR, et al. The structure of the thymus and mesenteric lymph nodes of newborn rats as a result of the prenatal influence of ethanol. *Pediatr*. 2015;6(4):51-55. (In Russ.)]
9. Соколова О.В. Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии // Судебно-медицинская экспертиза. – 2016. – № 1. – С. 3–6. [Sokolova OV. The morphological changes in the myocardial tissue after sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2016;(1):3-6. (In Russ).]
10. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек. – СПб.: СПбСГМИ, 1993. [Shulutko BI. Diseases of the liver and kidneys. Saint Petersburg: SPbSGMI; 1993. (In Russ.)]
11. Feldsein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Frontiers in Bioscience*. 2005;10:3093-9. doi: 10.2741/1765.
12. Prado V, Caballería J, Vargas V, et al. Alcoholic hepatitis: How far are we and where are we going? *Annals of Hepatology*. 2016;15(4):463-473.
13. Testino G. Alcoholic diseases in hepato-gastroenterology: a point of view. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:371-377.
14. Wang JH, Batey RG, George J. Role of ethanol in the regulation of hepatic stellate cell function. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12:6926-32. doi: 10.3748/wjg.v12.i43.6926.
15. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006;23:149-60. doi: 10.1053/j.semdp.2006.11.002.

◆ Информация об авторах

Ольга Витальевна Соколова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: last_hope@inbox.ru.

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ran53@mail.ru.

◆ Information about the authors

Olga V. Sokolova — MD, PhD, Associate Professor. Department of pathological anatomy with a course of forensic medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: last_hope@inbox.ru.

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of pathological anatomy with a course of forensic medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ran53@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED8161-66

СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА — β КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР РАСШИРЕНИЯ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

© А.С. Рудой, А.М. Урываев

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 61–66. doi: 10.17816/PED8161-66
Поступила в редакцию: 24.11.2016
Принята к печати: 16.01.2017

Синдром Марфана (СМ) — наследственное, аутосомно-доминантное заболевание с ожидаемой частотой 3–5/10 000 и долей неомутаций 20–25 %, сопровождающееся нарушением соединительной ткани, возникающее вследствие мутации гена *FBN1*, кодирующего синтез фибриллина-1, играющего наиважнейшую роль в модуляции физиологической биодоступности ТФР-β (трансформирующий фактор — β). Прогнозирование разрыва аорты строится на выявлении факторов риска: наследственный анамнез, абсолютный размер корня аорты, скорость расширения аорты, которые основываются на результатах анамнеза и визуализирующих методик УЗИ, КТ, МРТ. В то же время имеется вероятность развития разрыва аорты при нормальных размерах корня аорты и при отсутствии каких-либо факторов риска, а также после проведения профилактического протезирования корня аорты. Это делает необходимым поиск альтернативных прогностических маркеров, угрожающих расслоением и разрывом аорты. Проведена оценка и уточнена прогностическая роль сывороточного трансформирующего фактора роста — β как серологического биомаркера для оценки расширения корня аорты у пациентов с СМ (n = 23, Ж : М / 7 : 16; 33 ± 9,3 года). Установлено, что повышенный уровень ТФР-β1 в сыворотке крови (49,1 vs 29,15 нг/мл в контроле, p < 0,05) у пациентов с СМ с диагностированным расширением корня аорты (Z > 1,96) может служить серологическим маркером, свидетельствующим о неблагоприятном прогнозе, сопровождающемся увеличением размеров корня аорты. При нормальных размерах корня аорты и после протезирования аорты закономерностей изменения сывороточного уровня ТФР-β1 не выявлено. Сывороточный уровень ТФР-β может являться перспективной мишенью для терапевтических, диагностических и прогностических тактик, не основанных на визуализирующих методиках.

Ключевые слова: аневризма; биомаркеры; синдром Марфана; трансформирующий ростовой фактор — β; *Z*-критерий.

SEROLOGICAL LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR-β AS A PREDICTIVE BIOMARKER OF AORTIC ENLARGEMENT IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME

© A.S. Rudoy, A.M. Uryvaev

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):61-66

Received: 24.11.2016
Accepted: 16.01.2017

Marfan syndrome – an inherited, autosomal dominant disease with an expected rate of 3-5/10 000 or fraction of 20-25% of new mutations, accompanied by violation of the connective tissue that occurs as a result of gene mutations *FBN1*, coding for the synthesis of fibrillin-1, performing the most important role in the modulation physiological bioavailability TGF-β (transforming growth factor-β). Prediction of aortic rupture is based on the identification of risk factors: family history, the absolute size of the aortic root, the rate of expansion of the aorta, which are based on the results of the history and techniques of imaging ultrasound, CT, MRI. At the same time there is a chance of developing aortic rupture under normal aortic root size and the absence of any risk factors, as well as after the prophylactic prosthetic aortic root. This makes it necessary to search for alternative prognostic markers, threatening bundle and rupture of the aorta. Article verified the predictive role of TGF-β as a serological biomarker for assessing the extension of the aortic root in patients with Marfan syndrome (n = 23, F : M / 7 : 16; 33 ± 9.3 years). The article describes the patterns between TGF-β and the size and the reconstruction of the aneurysm of the thoracic aorta. It was found that elevated levels of serum TGF-β1 (49.1 ng/ml Vs 29.15 ng/ml in the control, p < 0.05) in patients with MS diagnosed with an extension of the aortic root (Z > 1.96) can serve as a serological marker to poor prognosis, accompanied by an increase in the size of the aortic root. In patients with normal-sized aorta, and

after aortic reconstruction serum TGFβ1 not elevated. Serum TGFβ may be a promising target for therapeutic, diagnostic and prognostic tactics which are not based on imaging techniques.

Keywords: aneurysm; biomarkers; Marfan syndrome; TGF-β; *Z*-criteria.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Марфана (СМ) — наследственное, аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся классическим нарушением соединительной ткани, возникающее вследствие мутации гена *FBN1*, кодирующего синтез фибриллина-1, с ожидаемой частотой 3–5/10 000 и долей неомутаций 20–25 % [19]. Фибриллин-1, наряду с другими большими суперсемействами многодоменных белков, играет наиважнейшую роль в модуляции физиологической биодоступности ТФР-β (трансформирующий фактор — β) [2]. Обладая ТФР-β-сигнализирующими функциями во внеклеточном матриксе (ВКМ), аномалии указанного матричного белка в итоге приводят к повышению, а не к уменьшению внеклеточного уровня ТФР-β («ТФРβ-парадокс»).

В настоящее время доказано изменение ТФР-β-сигнализации при нарушении целостности основных компонентов ВКМ в стенке аорты с формированием аневризм/диссекций — основной причины смертности пациентов с СМ [16].

Изучение мышиной модели СМ убедительно продемонстрировало избыточную ТФР-β-сигнализацию [11, 17], а лечение антителами, нейтрализующими ТФР-β, предотвращало патологические изменения в стенке аорты и останавливало прогрессирующую дилатацию аорты [12], наряду с миксоматозной дегенерацией митрального клапана [18]. Высокие цифры циркулирующего ТФР-β коррелируют с возрастом и размером аорты и снижаются при лечении лозартаном у мышей с СМ [5].

Перед современной кардиологией стоит ряд нерешенных задач, в частности прогнозирование разрыва аорты, для формирования точных показаний к оперативному лечению. В настоящее время решение этой задачи строится на выявлении факторов риска: наследственный анамнез, абсолютный размер корня аорты, скорость расширения аорты, которые основываются на результатах анамнеза и визуализирующих методик УЗИ, КТ, МРТ. В то же время имеется вероятность развития разрыва аорты при нормальных размерах корня аорты и при отсутствии каких-либо факторов риска [10], а также после проведения профилактического протезирования корня аорты [7]. Это делает необходимым поиск альтернативных прогностических маркеров, угрожающих расслоением и разрывом аорты.

Данные литературы о корреляции между циркулирующим ТФР-β и диаметром аорты у людей с классическим фенотипом СМ представлены крайне недостаточно [8, 15], а при марфаноподобных состояниях — до настоящего времени остаются открытыми [3]. Синдром Марфана является болезнью со значительно разнообразными фенотипическими признаками и возрастом наступления различных проявлений, поэтому выявление биомаркеров, которые смогут предсказать активность заболевания и наступление угрожающего состояния (расслоения аорты), имеет первостепенное значение.

Цель: уточнить роль сывороточного ТФР-β как серологического биомаркера для оценки расширения корня аорты у пациентов с СМ с оценкой возможности применения сывороточных концентраций ТФР-β в качестве «серологической томографии» аорты.

Задачи: оценить уровень сывороточного ТФР-β1 у пациентов с СМ в зависимости от размеров и степени реконструкции аневризмы грудного отдела аорты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В простое одномоментное исследование включены 50 человек старше 18 лет (33 ± 9,3 года). Синдром Марфана диагностирован у 23 человек (Ж : М/7 : 16) — основная группа; 27 человек составили группу контроля без признаков наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), все участники исследования сопоставимы по возрастным (30,2 ± 8,6 года) и гендерным (Ж : М/7 : 21) характеристикам. Пациенты основной группы с СМ дополнительно были разделены на три подгруппы: 1-я — с расширением корня аорты ($Z > 1{,}96$), 2-я — с нормальным размером корня аорты ($Z < 1{,}96$), 3-я — перенесшие оперативное протезирование корня аорты. Синдром Марфана диагностировался на основе Гентских критериев 2010 года [14]. Для определения сывороточного уровня ТФР-β1 производился забор венозной крови с подготовкой сыворотки по стандартной методике. Применялся набор для иммуноферментной диагностики фирмы DRG TGF-β1 ELISA (EIA-1864). Измерение сывороточного уровня ТФР-β1 для группы исследования и контроля проводилось в одной лаборатории с использованием идентичного набора. Работа проведена в рамках НИР № ГР 20132073: при финансовой поддержке Белорусского фонда фундаментальных исследований (М13У-001).

Критерием исключения было применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы (ингибиторов АПФ / антагонистов рецепторов 1-го типа ангиотензина II (АРА)), потенциально обладающих влиянием на уровень ТФР-β1. Тактические подходы ведения пациентов с расширением грудной аорты основывались на современных опубликованных рекомендациях [1].

Диагностика расширения корня аорты проводилась на основании оценки эхокардиографических размеров корня аорты по методике «от переднего края до переднего края» (leading edgeto-leading edge) с расчетом показателя *Z*-критерия [4] с использованием регрессионных показателей норм для пациентов старше 15 лет [6]. Достоверность различий оценивалась по *t*-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом в основной группе пациентов с СМ средняя концентрация ТФР-β в сыворотке крови имела тенденцию к повышению в сравнении с группой контроля (34,8 и 29,15 нг/мл соответственно, $t = 0,77$, $p < 0,1$) (рис. 1).

В основной группе у 10 пациентов было проведено оперативное лечение по протезированию аорты, у 6 отмечался нормальный размер аорты (*Z*-критерий в пределах < 1,96) и у 7 диагностировано расширение корня аорты с $Z > 1,96$.

В подгруппах пациентов с СМ с нормальным размером корня аорты ($n = 6$), как и у пациентов, перенесших протезирование аорты ($n = 10$), достоверных различий в концентрации ТФР-β1 в сыворотке крови с группой контроля выявлено не было ($p > 0,05$).

У пациентов с СМ с диагностированным расширением корня аорты ($n = 7$; $Z > 1,96$) средняя концентрация ТФР-β1 в сыворотке крови составила 49,1 нг/мл, достоверно превышающая таковую в контрольной группе — 29,15 нг/мл ($t = 2,01$, $p < 0,05$) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с СМ с диагностированным расширением корня аорты отмечена слабая корреляция между размером аорты и уровнем ТФР-β1 в сыворотке крови ($R = 0,34$, $p < 0,05$) (рис. 3). В других подгруппах положительных корреляционных связей не установлено ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования последних лет закрепили ключевую роль дизрегуляции ТФР-β в прогрессировании СМ [5], сывороточные концентрации которого могут служить маркерами терапевтического ответа на β-адреноблокаторы и АРА (лозартан) [8]. В нашем исследовании мы показали, что сывороточный уровень ТФР-β1 не является уникальным признаком СМ, так как не превышает норму при нормальных размерах корня аорты, а также после протезирования аорты. Однако в подгруппе пациентов с СМ

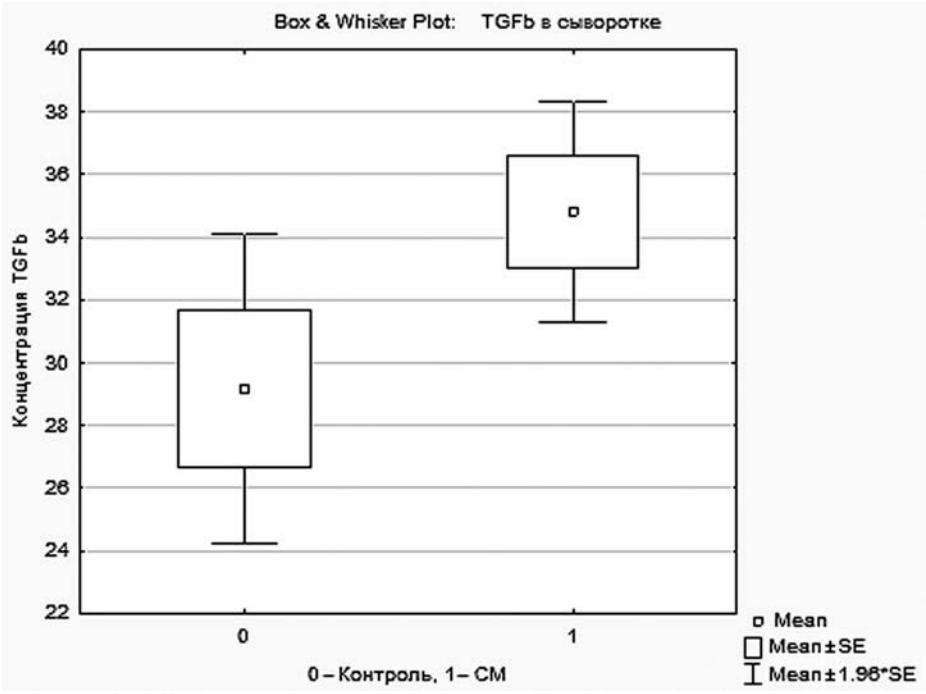


Рис. 1. Среднее и стандартная ошибка среднего ТФР-β в сыворотке крови у пациентов с синдромом Марфана и у здоровых пациентов (контроль), $p = 0,1$

Рис. 2. Среднее и стандартная ошибка среднего ТФР-β в сыворотке крови у пациентов с синдромом Марфана, имеющих расширение аорты (*Z* > 1,96), и у здоровых пациентов (контроль), *p* < 0,005

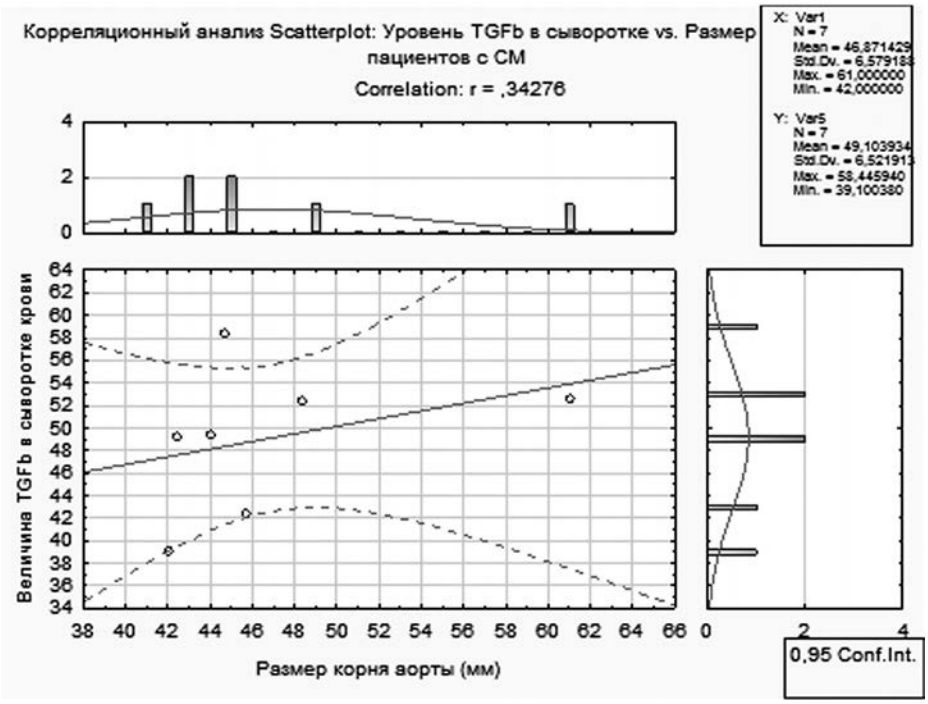


Рис. 3. Среднее и стандартная ошибка среднего ТФР-β в сыворотке крови у пациентов с синдромом Марфана, имеющих расширение аорты (*Z* > 1,96), и у здоровых пациентов (контроль), *p* < 0,005

с диагностированным расширением корня аорты отмечена значимая взаимосвязь размера аорты и уровнем ТФР-β1 в сыворотке, что соответствует данным литературы, полученным как на мышиной модели СМ [15], так и в проспективных исследованиях [8]. Вместе с тем полученные результаты вступают и в некую контрадикцию с более ранними результатами других исследователей, выводы которых являются разноречивыми в отношении сывороточных концентраций ТФР-β1 при СМ [8,15]. Отсутствие единых данных может объясняться различными гипотезами, в том числе модифицирующей ролью

латентного воспаления, которое может «искажать» патофизиологические механизмы дилатации аорты [13]. Остаются нераскрытыми и взаимосвязи между тканевыми (местными) и системными (сывороточными) уровнями ТФР-β. В настоящее время достоверно неизвестно, насколько значимый вклад в сывороточный уровень ТФР-β вносит прогрессивное расширение корня аорты и одновременно какое влияние могут оказывать на системный уровень ТФР-β патология других органов и систем при СМ (в том числе скелетные мышцы, кожа, легкие, желудочно-кишечный тракт и др.).

В целом, по результатам нашего исследования, можно утверждать, что повышенный уровень ТФР-β в сыворотке крови у пациентов с СМ может служить серологическим маркером, свидетельствующим об имеющемся увеличении диаметра корня аорты, и использование сывороточного ТФР-β является крайне заманчивой перспективой, которая потенциально может позволить индивидуализировать подходы к терапевтической тактике ведения пациентов с СМ. Однако данный посыл исходит из упрощения о том, что латентный комплекс ТФР-β просто «вымывается» из тканей в системную циркуляцию из-за недостаточной функциональной активности ВКМ. При этом в системном кровотоке латентный комплекс ТФР-β имеет полупериод жизни 90 минут, а свободный ТФР-β — всего 2 минуты, что может накладывать значительные ограничения на процедуру исследования [9].

Полученные результаты не являются уникальными в данной области [8]. Вместе с тем, учитывая, что предыдущими исследователями не получено однозначного ответа по прогностической значимости сывороточных концентраций ТФР-β для рассечения аорты, наши данные представляют несомненный интерес и требуют дополнительного изучения вопроса, поскольку метод имеет значительное количество ограничений и нюансов. В частности, собственные нестандартизированные нормы (референсные диапазоны нормативных величин ТФР-β1) для каждой отдельной лаборатории, набора производителя не дают возможности сравнивать абсолютные показатели различных исследователей, что делает определение ТФР-β в сыворотке крови больше научным исследованием, нежели методом, применимым на практике, и требует группы контроля.

ВЫВОДЫ

1. Сывороточный уровень ТФР-β1 не является уникальным признаком СМ, так как не превышает норму при нормальных размерах корня аорты, а также после протезирования аорты. 2. Повышенный уровень ТФР-β1 в сыворотке крови у пациентов с СМ может служить серологическим маркером, свидетельствующим о неблагоприятном прогнозе, сопровождающемся увеличением размеров корня аорты. 3. Методические сложности определения сывороточного уровня ТФР-β1 иммуноферментным методом, включающие в том числе собственные нестандартизированные нормы (референсные диапазоны нормативных величин ТФР-β1) для каждой отдельной лаборатории, не дают возможность сравнивать абсолютные показатели, что делает определение ТФР-β в сыворотке крови в настоящее время больше научным исследованием, нежели методом, применимым на практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Рудой А.С., Земцовский Э.В. Тактика ведения пациентов с расширением грудной аорты: выбор методики обследования, оценка результатов // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 123. – № 7. – С. 116–119. [Luneva EB, Malev EG, Rudoy AS, Zemtsovskiy EV. Management of the expansion of the thoracic aorta: Select the survey methodology, evaluation results. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015;123(7):116-119. (In Russ.)]
2. Рудой А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 2. – С. 223–226. [Rudoy AS. TGF-beta-dependent pathogenesis of Marfan syndrome and related inherited disorders of connective tissue. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009;15(2):223-226. (In Russ.)]
3. Рудой А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения): Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2009. [Rudoy AS. Diseases of the upper gastrointestinal tract in young adults associated with hereditary disorders of connective tissue (clinical features, etiology, and prognosis pathomorphogenesis clinical course). [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
4. Рудой А.С., Урываев А.М., Литвиненко А.М., Денещук Ю.С. *Z*-критерий как оптимальный параметр оценки эхокардиографических размеров корня аорты в норме и патологии // Медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 132–139. [Rudoy AS, Uryvaev AM, Litvinenko AM, Deneshchuk YuS. *Z*-criterion, as the optimal parameter estimation of the echocardiographic aortic root dimensions in health and disease. *Meditsinskiy zhurnal*. 2015;(1):132-139. (In Russ.)]

5. Cohn RD, Erp CV, Habashi JP, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-β-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nature Medicine Nat Med*. 2007;13(2):204-10. doi: 10.1038/nm1536.
6. Devereux RB, Simone GD, Arnett DK, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ⩾15 years of age. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(8):1189-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063.
7. Engelfriet P, Mulder B. Is there benefit of β-blocking agents in the treatment of patients with the Marfan syndrome? *International Journal of Cardiology*. 2007;114(3):300-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.01.025.
8. Franken R, Hartog AWD, Waard VD, et al. Circulating transforming growth factor-β as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):2441-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.033.
9. Gleizes P, Munger JS, Nunes I, et al. TGF-β Latency: Biological significance and mechanisms of activation. *Stem Cells*. 1997;15(3):190-7. doi: 10.1002/stem.150190.
10. Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JGP, et al. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart*. 1999Jan;82(4):499-504. doi: 10.1136/hrt.82.4.499.
11. Habashi J, Doyle J, Hokm T. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;54(3):910. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.058.
12. Habashi JP. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006Jul;312(5770):117-21. doi: 10.1126/science.1124287.
13. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, et al. Noncanonical TGF signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science*. 2011;332(6027):358-61. doi: 10.1126/science.1192149.
14. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2010;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
15. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, et al. Circulating transforming growth factor in Marfan syndrome. *Circulation*. 2009;120(6):526-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981.
16. Matt P, Habashi J, Carrel T, et al. Recent advances in understanding Marfan syndrome: Should we now treat surgical patients with losartan? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;135(2):389-94. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.047.
17. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al. Dysregulation of TGF-β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nature Genetics Nat Genet*. 2003;33(3):407-11. doi: 10.1038/ng1116.
18. Ng CM, Cheng A, Myers LA, et al. TGF-β-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004Jan;114(11):1586-92. doi: 10.1172/JCI200422715.
19. Pearson GD, Devereux R, Loeys B, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders. *Circulation*. 2008Nov;118(7):785-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783753.

◆ Информация об авторах

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

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

◆ Information about the authors

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

Alexey M. Uryvaev — Assistant Professor, Department of Military Field Therapy. Educational Institution "Belarusian State Medical University". E-mail: alexeyuryvaev@gmail.com.

DOI: 10.17816/PED8167-73

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ТУГОУХОСТЬЮ

© Д.С. Юрьева[1], А.Б. Пальчик[1], З.А. Юлдашев[2], Г.А. Машевский[2], А.В. Ульянова[2], Ю.В. Саблина[2]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 67–73. doi: 10.17816/PED8167-73
Поступила в редакцию: 19.12.2016
Принята к печати: 02.02.2017

В условиях Городского центра восстановительного лечения для детей со слухоречевой патологией с помощью рутинного соматоневрологического и сурдологического методов обследованы 100 детей с сенсоневральной тугоухостью различной степени. Тринадцати больным проведена высокотехнологичная операция кохлеарной имплантации, 34 детям коррекция слуха была проведена с помощью слуховых аппаратов, остальные дети не имели опыта ношения слуховых аппаратов или оперативной коррекции слуха. Все дети, принимавшие участие в исследовании, были оценены с помощью как минимум двух из трех представленных шкал: Интеллектуальной шкалы по Griffiths (Griffiths Mental Developmental Scale — GMDS), Моторной шкалы Альберта (Alberta Infant Motor Scale — AIMS) и Денверского скрининг-теста (Denver Developmental Screening Test — DDST). Длительность исследования была ограничена уровнем внимания и эмоциональным состоянием ребенка. При необходимости тестирование проводили повторно не позже чем через неделю после попытки первого исследования и не чаще чем 1 раз в полгода. Полученные результаты обработаны с использованием методов непараметрической статистики. Далее были использованы сети доверия Байеса, которые являются эффективным, компактным и интуитивно понятным способом представления знаний, связанных с неопределенностью. Получены закономерности развития психики, моторики, речи и социальных функций у детей с нарушением слуха. Представлена методика, которая в зависимости от факторов, воздействующих на изучаемый признак, может помочь прогнозировать с различной достоверностью вероятность нормального или девиантного развития ребенка.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость; психомоторное и речевое развитие; шкалы развития AIMS, GMDS, DDST; сети Байеса.

MECHANISM OF NEURODEVELOPMENT OF CHILDREN WITH HEARING DEPRIVATION

© D.S. Yuryeva[1], A.B. Palchik[1], Z.A. Yuldashev[2], G.A. Mashevskii[2], A.V. Ulyanova[2], Y.V. Sablina[2]

[1] St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] Saint Petersburg Electrotechnical University LETI

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):67-73
Received: 19.12.2016
Accepted: 02.02.2017

100 children with sensorineural hearing loss, who had confirmed hearing impairment, were examined by routine somatoneurological and surdological survey, as well as standard psychomotor development scales (Alberta Infant Motor Scale (AIMS), Denver Developmental Screening Test (DDST), Griffiths Mental Development Scales (GMDS, GMDS-ER) in the city rehabilitation center for children with hearing and speech pathology. Criterion for inclusion in the study were the following: postconceptual age of the child had to be not more than 36 months at the time of observation; bilateral or unilateral chronic sensorineural hearing loss or deafness and/or the presence of auditory neuropathy, confirmed by objective methods with modern audiological examinations for the core group; the absence of hearing loss, set by the modern objective methods of audiological examination for the comparison group; assessment of psychomotor and speech development of a child with at least two scales from the selection below. The survey results were analyzed using nonparametric statistical methods. Next Bayesian networks were used as efficient, compact, and intuitive way to represent knowledge related to uncertainty. Patterns of mental development, motor skills, speech and social functions in children with hearing impairment were obtained. The technique, which, depending on the factors affecting the trait under study, can help to predict with certainty the likelihood of various normal and deviant development of the child.

Keywords: sensoneural hearing loss (SNHL); developmental delay; deafness, neurodevelopment; scales; Byesian network.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Причинно-следственные связи поражения анализаторов и психомоторного развития ребенка носят противоречивый характер. Первичное поражение анализатора (в частности, слуха) способствует задержке формирования речевых, психических и, возможно, моторных функций. Но раннее поражение нервной системы может стать не только причиной повреждения анализатора, но само по себе являться причиной задержки развития. Соответственно, различное сочетание факторов может приводить к различным исходам.

По данным Социального регистра на 2015 г., в Санкт-Петербурге проживает более 668 тысяч инвалидов, из них более 14,5 тысячи человек (2,2 %) составляют дети, около 17,5 тысячи инвалидов по слуху (2,6 % от общего количества инвалидов) и около 700 детей-инвалидов до 18 лет, страдающих от нарушения слуховой функции [18]. Необходимо отметить, что у новорожденных и у детей раннего возраста нарушение слуха носит главным образом нейросенсорный характер (наследственная или врожденная глухота и тугоухость) [1, 2].

Нарушение слуха в детском возрасте представляет значимую медико-социальную проблему, поскольку ведет к возможным ограничениям жизнедеятельности, в частности в области обучения, коммуникации и инклюзии детей в мире слышащих людей. Однако не только повреждение слухового анализатора у ребенка с нарушением слуха может оказаться препятствием на пути социализации ребенка.

Судьба тугоухого или глухого ребенка может быть различной. Она определяется такими факторами, как возраст, в котором произошло нарушение слуховой функции, срок обнаружения дефекта, степень понижения слуха и правильность оценки потенциальных возможностей остаточной слуховой функции, а при прочих равных условиях — своевременностью начала мероприятий, направленных на мобилизацию остаточных функциональных возможностей звукового анализатора [6]. В равной степени это может зависеть от сопутствующей патологии, усугубляющей прогноз для развития ребенка.

Цель исследования: выявить закономерности психомоторного развития детей с различными нарушениями слуха в зависимости от влияния различного сочетания факторов риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе амбулаторного Городского центра восстановительного лечения для детей со слухоречевой патологией № 1.

В исследовании приняли участие 100 детей (62 мальчика, 38 девочки) в возрасте от 1 до 35 месяцев. Наряду с рутинным соматоневрологическим обследованием дети были осмотрены сурдологом.

Тринадцати обследованным больным проведена высокотехнологичная операция кохлеарной имплантации, из них трем — бинаурально. 34 детям в зависимости от степени тяжести потери слуха и наличия сопутствующей патологии коррекция слуха была проведена с помощью слуховых аппаратов. Остальные дети не имели опыта ношения слуховых аппаратов или оперативной коррекции слуха (операция кохлеарной имплантации) в силу малого возраста на момент обследования или отсутствия показаний к данным вмешательствам.

Все дети, принимавшие участие в исследовании, были оценены с помощью как минимум двух из трех представленных шкал: Интеллектуальной шкалы по Griffiths (Griffiths Mental Developmental Scale — GMDS), Моторной шкалы Альберта (Alberta Infant Motor Scale — AIMS) и Денверского скрининг-теста (Denver Developmental Screening Test — DDST) [11, 19–21]. Ребенку в соответствии с возрастом были предложены задания, входящие в протокол обследования указанных шкал, которые были выполнены самостоятельно без помощи родственников и персонала. Длительность исследования была ограничена уровнем внимания и эмоциональным состоянием ребенка. При необходимости тестирование проводили повторно, не позже чем через неделю после попытки первого исследования и не чаще чем 1 раз в полгода.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 с использованием методов непараметрической статистики (ранговые корреляции Спирмена). Далее были использованы сети доверия Байеса, которые являются эффективным, компактным и интуитивно понятным способом представления знаний, связанных с неопределенностью [3]. По определению Экермана сетью доверия Байеса является графическая модель, отображающая вероятностные зависимости множества переменных и позволяющая проводить вероятностный вывод с помощью этих переменных [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение анамнеза с использованием принципа оптимальности [4, 5] показало, что бóльшая часть (44 %) детей с нарушениями слуха рождены от матерей в возрасте от 29 до 35 лет. У 35 матерей обследованных детей отмечено снижение слуха. Значительная часть детей были рождены от первородящих матерей (35 %), от 2-й и 3-й беременности —

30 и 16 % соответственно. Настоящая беременность протекала с отклонениями от нормы у 87 % женщин, в 16 % во время настоящей беременности было впервые выявлено инфекционное заболевание (цитомегаловирус, краснуха, токсоплазма или вирус простого герпеса) либо мать была носителем хронического вирусного гепатита С (4 случая). Естественное родоразрешение отмечено в 73 случаях, 76 детей были рождены в срок, 84 ребенка — с массой тела более 1500 г. Искусственная вентиляция легких потребовалась 17 новорожденным.

При обследовании в периоде новорожденности гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) выявлена у 36 детей (1-й степени — 18 детей, 2-й степени — 18 детей), стойкая гипербилирубинемия — у 20 детей. Отклонения по нейросонограмме имели 22 ребенка, среди них от вентрикулодилатации страдали 11 детей, признаки внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) отмечались у 12 и 6 детей соответственно.

Медицинская, педагогическая и психологическая помощь детям оказывалась по вышеописанным протоколам [7, 8, 15, 16].

В результате было установлено наличие значимых корреляций речевого развития ребенка с его постконцептуальным возрастом (ПКВ), со степенью его тугоухости, глухотой его родителей, наличием у него ГИЭ, выявления цитомегаловирусной инфекции во время беременности (ЦМВ), заболевания матери гепатитом С, обвитием пуповиной плода во время родов, фактом наличия занятий со специалистами, а также регистрацией задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) на правом ухе.

С социальным развитием ребенка коррелируют ГИЭ, ЦМВ, вирус гепатита С у матери во время беременности, наличие у ребенка кохлеарного имплантата справа, обвитие плода пуповиной во время родов, наличие занятий со специалистами, стимулирующей терапией.

Моторные навыки ребенка коррелируют с постконцептуальным возрастом ребенка, ЦМВ, вирусом гепатита С у матери во время беременности, обвитием плода пуповиной во время родов, фактом наличия стимулирующей терапии, проводимой педагогической коррекцией, регистрацией ЗВОАЭ на правом ухе.

Помимо перечисленных факторов на общее развитие ребенка влияют: наличие мутации в гене коннексин-26, слухопротезирование.

Данный анализ был предпринят для выделения наиболее значимых факторов, влияющих на развитие ребенка в раннем детском возрасте. Некоторые из них имели значимые корреляции с представленными шкалами, но встречались в массиве полученных данных в крайне малом проценте случаев и ввиду этого обстоятельства не рассматривались при дальнейшей обработке данных.

Таким образом, итоговый массив, содержащий факторы, оказывающие влияние на развитие ребенка, включал в себя значения следующих переменных: степень тугоухости, глухота родителей, ГИЭ, ПКВ, ЗВОАЭ справа и педагогическая коррекция, слухопротезирование, недоношенность.

Исходя из полученных значимых корреляций, посредством пакета программ Hugin Lite 8.3 были построены Байесовские сети доверия (Bayesian network) (рис. 1, 2).

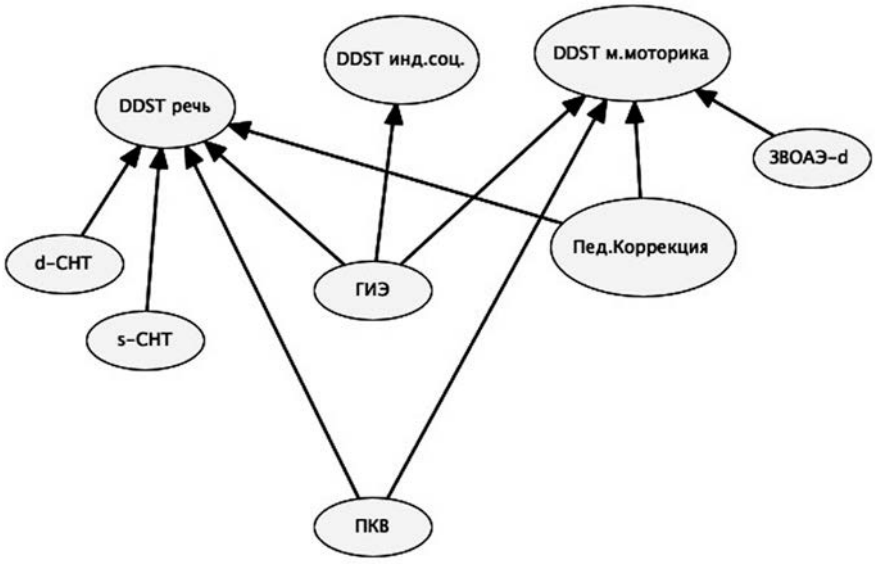


Рис. 1. Сеть Байеса для DDST

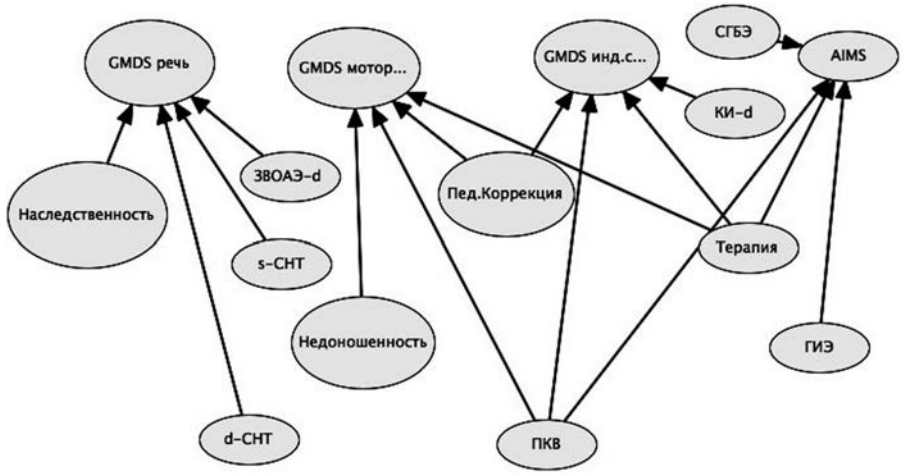


Рис. 2. Сеть Байеса для AIMS и GMDS

Это позволяет учесть сочетание всех заданных признаков, влияющих на основные сферы развития ребенка. Полученный результат исчисляется в процентах и дает возможность достаточно наглядно оценить риск возникновения задержки в развитии.

На примере таблицы можно проанализировать отклонения моторного развития по GMDS в зависимости от его постконцептуального возраста; получаемой корректирующей терапии препаратами ноотропного ряда; проведения с ребенком занятий со специалистами, направленных на улучшение развития ребенка; недоношенности ребенка (рис. 3).

Таким образом, если ребенок был недоношен, получал педагогическую и медикаментозную коррекцию в возрасте от 0 до 6 месяцев, вероятность возникновения отклонения от нормы в моторном развитии равна 49 %, если старше 6 месяцев — можно предположить, что с вероятностью 99,9 % отклонений в моторном развитии не возникнет. Если доношенный ребенок получал медикаментозную и педагогическую коррекцию, то в возрасте от 0 до 12 месяцев вероятность развития отклонений в моторном развитии крайне мала (0,1 %), в возрасте старше 12 месяцев риск увеличивается до 17 %. Если недоношенный ребенок получал только педагогическую коррекцию, то вне зависимости от возраста риск развития задержки моторного развития составляет 49 %. При условии, что недоношенный ребенок получал исключительно медикаментозную поддержку, риск возникновения отклонения в мо-

GMDS моторика(GMDS_motion)

Age RCA	от 0 до 6								от 6 до 12
Stym	Отсутствие				Наличие				Отсутстви
Trening	Наличие		Отсутствие		Наличие		Отсутствие		Наличие
Premature	Наличие	Отсутстви	Наличие	Отсутстви	Наличие	Отсутстви	Наличие	Отсутстви	Наличие
Норма	0.51	0.7	0.999	0.83	0.51	0.999	0.999	0.999	0.51
Патология	0.49	0.3	0.001	0.17	0.49	0.001	0.001	0.001	0.49

Age RCA	от 6 до 12								старше 12	
Stym	Отсутствие				Наличие				Отсутствие	
Trening	Наличие		Отсутствие		Наличие		Отсутствие		Наличие	
Premature	Отсутстви	Наличие	Отсутстви	Наличие	Отсутстви	Наличие	Отсутстви	Наличие	Отсутстви	
Норма	0.51	0.999	0.999	0.999	0.999	0.51	0.8	0.51	0.7	
Патология	0.49	0.001	0.001	0.001	0.001	0.49	0.2	0.49	0.3	

Age RCA	старше 12					
Stym	Отсутствие		Наличие			
Trening	Отсутствие		Наличие		Отсутствие	
Premature	Наличие	Отсутстви	Наличие	Отсутстви	Наличие	Отсутстви
Норма	0.51	0.999	0.999	0.83	0.51	0.51
Патология	0.49	0.001	0.001	0.17	0.49	0.49

Рис. 2. Фрагмент таблицы априорных вероятностей моторных навыков испытуемых по шкале интеллектуального развития по GMDS

торном развитии после 6 месяцев составляет 49 %, до этого возраста он равен 0,1 %. В свою очередь, доношенный ребенок, получивший только занятия со специалистами, имеет риск развития задержки моторного развития 30 % до 6 месяцев и после, в промежутке между полугодом и годом этот риск возрастает до 49 %. Доношенный ребенок, требующий медикаментозной терапии, имеет риск отставания в двигательной сфере от 0 до 6 месяцев — 0,1 %, с 6 до 12 месяцев — 20 %, старше года — 49 %.

Рассмотрев все возможные сочетания основных факторов риска, можно утверждать, что наиболее грозным (>70 %) предиктором задержки *индивидуального социального развития* (GMDS) является сочетание необходимости проведения медико-педагогической коррекции у детей без кохлеарного имплантата справа в возрасте после года. Для *речевого развития* (GMDS) — это одностороннее повреждение слуха от легкой до средней степени и двустороннее повреждение слуха от 2-й до 4-й степени в нормально слышащих семьях. Также высокий риск задержки развития речи есть в глухонемых семьях при 4-й степени нарушения слуха у ребенка. Наименее благоприятными условиями *для моторного развития* (AIMS) является сочетание ГИЭ 1-й или 2-й степени в комплексе с высокими цифрами билирубина в крови длительное время и необходимостью назначения стимулирующей терапии. Для развития *мелкой моторики* (DDST) до 6 месяцев главными факторами риска стали ГИЭ 1-й степени при норме слуха и отсутствии педагогической коррекции, старше 6 месяцев — при ГИЭ 2-й степени, риске снижения слуха справа, без коррекционных занятий.

Речевое развитие ребенка (DDST) находится в высоком риске по задержке до 6 месяцев при ДВ СНТ 4-й степени; ГИЭ 1-й степени и ДВ СНТ 3-й степени; при ГИЭ 2-й степени и одностороннем повреждении слуха 1-й степени, если не проводится педагогическая коррекция. С 6 до 12 месяцев — при односторонней СНТ 3-й степени; ДВ СНТ 3-й и 4-й степеней без проведения педагогических мер реабилитации; ГИЭ 1-й степени, ДВ СНТ 4-й степени, даже при условии занятий со специалистами; ГИЭ 2-й степени, ДВ СНТ 4-й степени с или без проведения педагогической коррекции. Старше 12 месяцев — при ДВ СНТ 2-й или 4-й степени без специализированных занятий; ДВ СНТ 1-й степени, наличие педагогической коррекции; ГИЭ 1-й степени, ДВ СНТ 4-й степени при наличии занятий со специалистами; ГИЭ 2-й степени, ДВ СНТ 3-й степени слева, 2-й справа, без коррекционных занятий; ГИЭ 2-й степени, ДВ СНТ 2-й степени или 4-й степени при условии занятий со специалистами.

В полученных данных отчетливо прослеживается тенденция к увеличению риска задержки речевого развития с возрастом ребенка. Также можно отметить, что педагогические занятия, имевшие прогностически благоприятное значение при невысокой степени тугоухости без сопутствующей ГИЭ в анамнезе, имеют значительно меньший вклад в речевое развитие у детей с тяжелой потерей слуха, в особенности при наличии сопутствующей ГИЭ. При становлении речевых навыков в глухонемых семьях подавляющее большинство детей будут иметь грубую задержку речи.

Необходимо отметить, что на задержку крупной моторики ребенка значительное влияние оказывают ГИЭ в анамнезе и высокие цифры билирубина и чем выше степень гипоксически-ишемической энцефалопатии, тем более отсрочено отмечаются последствия. Похожие результаты были ранее получены у 20 детей с гипербилирубинемией, обследованных в 3 и в 12 месяцев [12]. Однако имеются данные, не соответствующие полученным в настоящем исследовании результатам, что может быть обусловлено тем, что исследование было проведено у детей в возрасте 5 лет, когда дефицит мелкой моторики мог уже быть скомпенсирован [14].

Мелкая моторика оказалась в зависимости от степени ГИЭ и отсутствия коррекционных занятий. Это может быть обусловлено координационной неловкостью, нарушением взаимодействия «глаз — рука».

Как видно из табл. 1, самым высоким эмпирически полученным уровнем доверия обладали шкалы AIMS (92,6 %) и моторная шкала GMDS (91,9 %). Самый низкий уровень доверия был у речевой шкалы GMDS (70,3 %) и речевой шкалы DDST (71,8 %).

Вероятно, уровень доверия речевых шкал оказался наименее низким ввиду того, что формирование речи очень тесно связано с комплементарными

Таблица 1

Уровни доверия в соответствии с сетями Байеса для различных шкал психомоторного развития

Шкала	DDST Речь	DDST Социальная адаптация	DDST Мелкая моторика	AIMS	GMDS Моторика	GMDS Социальная адаптация	GMDS Речь
Уровень доверия	71,73913	82,60870	84,78261	92,59259	91,89189	78,37838	70,27027

сферами развития ребенка, такими как социально-индивидуальная, или навыками мелкой моторики.

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют уточнить закономерности становления развивающихся функций у детей с сенсорной депривацией, в частности с различными нарушениями слуха.

По результатам настоящего исследования мы получили алгоритм, который в зависимости от событий, ассоциированных с изучаемым признаком, может помочь прогнозировать с определенной степенью достоверности вероятность возникновения нормальных вариантов и девиаций развития.

Данный алгоритм может способствовать более корректному определению прогноза заболевания и разработке индивидуальных программ реабилитации у детей с тугоухостью, тем более что аналогичные сети использованы в диагностике других заболеваний [10, 13, 17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреже М. Электрическая активность нервной системы. – М.: Мир, 1979. [Brezier M. Electrical activity of the nervous system. Moscow: Mir; 1979. (In Russ.)]
2. Вартанян И.А., Ратникова Г.И. Локализация частот и временная суммация в слуховых центрах среднего мозга // Пробл. физиол. акустики. – 1966. – № 6. – С. 63. [Vartanjan IA, Ratnikova GI. Localization frequencies and temporal summation in the auditory centers of the midbrain. *Probl. fiziol. akustiki*. 1966;(6):63. (In Russ.)]
3. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. – Л.: Медицина, 1990. – С. 176. [Gubler EV. Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics. Leningrad: Medicina; 1990. P. 176. (In Russ.)]
4. Пальчик А.Б. Основные принципы неврологии развития // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 3. – С. 90–97. [Pal'chik AB. Basic principles of the developmental neurology. *Pediatr*. 2011;2(3):90-97. (In Russ.)]
5. Пальчик А.Б., Евстафеева И.В. Концепция оптимальности в перинатологии: понятийные границы и диагностическая ценность // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 4. – С. 3–7. [Pal'chik AB, Evstafeeva IV. Conception of optimality in perinatology: conceptual boundaries and diagnostic value. *Pediatr*. 2011;2(4):3-7. (In Russ.)]
6. Таварткиладзе Г.А., Загорянская М.Е., Гвелесиани Т.Г., и др. Единая система аудиологического скрининга: Методические рекомендации. – М., 1996. [Tavartkiladze GA, Zagorjanskaja ME, Gvelesiani TG, et al. Unified system of hearing screening: Guidelines. Moscow; 1996. (In Russ.)]
7. Юрьева Д.С., Пальчик А.Б. Особенности психомоторного развития у детей с депривацией слуха // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им В.И. Бехтерева. – 2015. – № 2. – С. 1–95. [Jur'eva DS, Pal'chik AB. Psychomotor development in children with hearing deprivation. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im V.I.Behtereva*. 2015;(2):1-95. (In Russ.)]
8. Юрьева Д.С., Пальчик А.Б. Факторы, влияющие на психомоторное развитие детей с тугоухостью // Якутский медицинский журнал. – 2016. – Т 53. – № 1. – С. 17–20. [Jur'eva DS, Pal'chik AB. Faktory, vlijajushhie na psihomotornoe razvitie detej s tugouhost'ju. Factors influencing the psychomotor development of children with hearing loss. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2016;53(1):17-20. (In Russ.)]
9. Heckerman D, Holmes Dawn E, Jain Lakhmi C, eds. A tutorial on learning with Bayesian networks. In: Innovations in Bayesian Networks. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. P. 33-82.
10. Lucas PJ, de Bruijn NC, Schurink K, Hoepelman A. A probabilistic and decision-theoretic approach to the management of infectious disease at the ICU. *Artif Intell Med*. 2000;19(3):251-79.
11. Piper MC, Darrah J. Motor Assessment of the Developing Infant. Philadelphia PA: WB Saunders; 1994.
12. Soorani-Lunsing I, Woltil HA, Hadders Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res*. 2001;50:701-5.
13. Theiss S, Rose G, Schwarz S, et al. Predicting acute neurological diseases with Bayesian networks.10th International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA). 2010:121-125.
14. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among Newborns with Total Serum Bilirubin Levels of 25 mg per Deciliter or More. *N Engl J Med*. 2006;354:1889-190.
15. Yuryeva DS, Palchik AB. Neurodevelopment features in children with hearing deprivation (Preliminary report). 2nd Pan-Slavic congress of child neurology: Abstracts. Yekaterinburg, Russia. 2014:111-112.
16. Yuryeva DS, Palchik AB. Comparative assessment of neurodevelopment in children with hearing deprivation. 10th International Congress New Developments in the Assessment of Early Brain Damage: Abstracts. Bled, Slovenia. 2014: poster presentation.
17. Xiang Y, Pant B, Eiseny A, et al. Multiply sectioned Bayesian networks for neuromuscular diagnosis. *Artificial Intelligence in Medicine*. 1993;5(4):293-314.
18. Информационная справка к Международному дню инвалида о реализации прав и социальных гарантий инвалидов в Санкт-Петербурге в 2015 году. Доступно по: http://gov.spb.ru/helper/social/soc_invalid/. Ссылка активна на 18.07.2016.

19. Griffiths Mental Development Scales — Revised: Birth to 2 years (GMDS0-2). Доступно по: http://www.hogrefe.co.uk/gmds-0-2.html. Ссылка активна на 18.07.2016.
20. Griffiths Mental Development Scales — Extended Revised: 2 to 8 years (GMDS-ER2-8). Доступно по: http://www.hogrefe.co.uk/gmds-er-2-8.html. Ссылка активна на 18.07.2016.
21. Denver Developmental Materials. Доступно по: http://www.hogrefe.co.uk/denver-ii-developmental-screening-test.html. Ссылка активна на 18.07.2016.

◆ Информация об авторах

Диана Сергеевна Юрьева — ассистент, кафедра психоневрологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mrs.nerve@gmail.com.

Александр Бейнусович Пальчик — д-р мед. наук, профессор, кафедра психоневрологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: xander57@mail.ru.

Зафар Мухамедович Юлдашев — д-р техн. наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра биотехнических систем. Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина). E-mail: yuld@mail.ru.

Глеб Алексеевич Машевский — канд. техн. наук, доцент, кафедра биотехнических систем. Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина). E-mail: Aniket@list.ru.

Анна Владимировна Ульянова — студент, кафедра биотехнических систем. Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина). E-mail: ulyann94@gmail.com.

Юлия Витальевна Саблина — бакалавр, студент, кафедра биотехнических систем. Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина). E-mail: itsallsablina@gmail.com.

◆ Information about the authors

Diana S. Yuryeva — Assistant Professor, Department of Psychoneurology AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: mrs.nerve@gmail.com.

Alexander B. Palchik — M.D., PhD, Dr Med Sci, Psychoneurology Department. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: xander57@mail.ru.

Zafar M. Yuldashev — Dr. Sc. Professor, Head of Department Biotechnical Systems. Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI". E-mail: yuld@mail.ru.

Gleb A. Mashevskiy — PhD, Associate Professor, Department of Biotechnical Systems. Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI". E-mail: Aniket@list.ru.

Anna Vladimirovna Ulyanova — student, Department of Biotechnical Systems. Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI". E-mail: ulyann94@gmail.com.

Yulia V. Sablina — bachelor, student, Department of Biotechnical Systems. Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI". E-mail: itsallsablina@gmail.com.

DOI: 10.17816/PED8174-81

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ РЕАНИМАЦИОННО-КОНСУЛЬТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

© С.Г. Пискунова, Ф.Г. Шаршов, Д.В. Прометной, Г.А. Прометная, В.П. Еременко

ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 74–81. doi: 10.17816/PED8174-81
Поступила в редакцию: 06.12.2016
Принята к печати: 06.02.2017

Повышение эффективности реанимационно-консультативного обеспечения детей является актуальной задачей. ***Цель исследования:*** анализ эффективности оптимизированной системы реанимационно-консультативного обеспечения экстренной медицинской помощи детям в Ростовской области. ***Методы:*** проведено ретроспективное когортное (сплошное) исследование, включающее пациентов реанимационно-консультативного центра (РКЦ). Анализировались базы данных и журналы учета пациентов РКЦ. ***Период исследования:*** 2012 — I половина 2016 г. ***Исследуемые группы:*** 1-я — 2012–2014 гг. (до оптимизации, *n* = 1124), 2-я — 2015–2016 гг. (после оптимизации, *n* = 1432). Эффективность оценивали по динамике показателя летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), дополнительно — по динамике количества дистанционных консультаций, выездов и эвакуаций. ***Результаты.*** В ОРИТ эвакуировано 97 % пациентов РКЦ. Летальность в ОРИТ снизилась с 5,1 % в 2012 г. до 3 % в I полугодии 2016 г. Увеличились: количество дистанционных (телефонных) консультаций на 119,6 % — с 572 до 1363 в 2015 г. по сравнению с 2014 г.; очных консультаций на 37,6 % — с 237 до 326; доля выездов с последующей эвакуацией с 54,8 % в группе 1 до 60,8 % в группе 2; показатели «количество выездов-эвакуаций к выездам-консультациям» до 1,8 в I полугодии 2016 г. по сравнению с 1,2 в 2012 г. и «отношение количества первичных консультаций к повторным консультациям» до 3,1 по сравнению с 2,2. Выявлена значимая сильная отрицательная корреляционная связь между показателем летальности и отношениями количества выездов-эвакуаций к выездам-консультациям (p = 0,028) и первичных дистанционных консультаций к повторным (p = 0,026). ***Заключение.*** Оптимизация реанимационно-консультативного обеспечения позволила снизить летальность в ОРИТ при увеличении потока эвакуируемых пациентов.

Ключевые слова: дети; реанимационно-консультативное обеспечение; медицинская помощь; летальность.

THE ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF THE OPTIMIZED INTENSIVE CARE CONSULTATIVE SYSTEM OF URGENT MEDICAL CARE TO CHILDREN IN THE TERRITORY OF ROSTOV REGION

© S.G. Piskunova, F.G. Sharsov, D.V. Prometnoy, G.A. Prometnaya, V.P. Eryomenko

State Budgetary Institution of Rostov Region «Regional Pediatric Teaching Hospital», Rostov-on-Don, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):74-81
Received: 06.12.2016
Accepted: 06.02.2017

Increase of effectiveness of intensive care consultative providing of children is an actual problem. ***Purpose:*** the analysis of effectiveness of the optimized system of intensive care consultative providing of the emergency medical care to children in the Rostov region. ***Methods:*** the retrospective cohort study, including patients of the of intensive care consultative center (ICCC) is conducted. Databases and log-books of patients of ICCC were analyzed. Research period: 2012-I half of 2016. The studied groups: the 1st – 2012-2014 (before optimization, *n* = 1124), the 2nd – 2015-2016 (after optimization, *n* = 1432). Effectiveness was estimated on dynamics of a lethality in intensive care unit (ICU), it is padding – dynamics of number of distant consultations, departures and evacuations. ***Results:*** Ninety-seven percent of patients of ICCC are evacuated in the ICU. The lethality decreased from 5,1% – in 2012 to 3% in the I half-year 2016. Increased: the number of distant (telephone) consultations for 119,6% from 572 to 1363 in 2015 in comparison with 2014; consultations near the patients for 37,6% with 237 to 326; a share of departures with the subsequent evacuation from 54,8% (338 of 617) in group 1 to 60,8% (270 of 444; p = 0,050) in group 2; indexes "the number of departures evacuations to departures consultations" to 1,8 in the I half-year 2016 in comparison with 1,2 in 2012 and "number of primary consultations to repeated consultations" to 3,1 in comparison

with 2,2. Significant strong negative correlation between an index of a lethality, the relation of number of departures evacuations to departures to consultations (p = 0,028) and the relation of primary distant consultations to repeated is revealed (p = 0,026). ***Conclusion:*** optimization of reanimation providing advice allowed to lower a lethality in ICU at increase in a flow of the evacuated patients.

Keywords: children; intensive care consultative providing; medical care; lethality.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Значительное число летальных исходов в педиатрии может быть предотвращено системой здравоохранения [2, 3, 12, 16, 19]. Исход критического состояния определяется своевременностью и полнотой неотложных лечебно-диагностических мероприятий и доступностью специализированной медицинской помощи со стороны медицинских организаций уровней II и III. Координация действий медицинских организаций различного уровня осуществляется реанимационно-консультативным центром (РКЦ) [9–11]. В литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных эффективности педиатрических РКЦ, в связи с чем нами выполнен анализ реанимационно-консультативного обеспечения пациентов детского возраста в одном из крупных регионов Российской Федерации.

Цель исследования — анализ эффективности оптимизированной системы реанимационно-консультативного обеспечения экстренной медицинской помощи детям на территории Ростовской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено ретроспективное когортное (сплошное) исследование. Критерии включения: пациенты РКЦ 2012 — I половины 2016 г. Источники данных: журналы регистрации пациентов РКЦ, электронные базы данных: АРМ (2012–2015) и «База данных ОРИТ» (2016). Сравнение признаков проводилось в группах: группа 1 — пациенты 2012–2014 гг.; группа 2 — пациенты 2015 — I половины 2016 г.

Система реанимационно-консультативного обеспечения оказания экстренной медицинской помощи детям на территории Ростовской области соответствует принципам этапности и состоит из развитой сети медицинских организаций (табл. 1).

Уровень I. Медицинские организации стационарного типа, оказывающие специализированную помощь в пределах муниципального района.

Уровень II. Медицинские организации стационарного типа, оказывающие специализированную медицинскую помощь в пределах нескольких муниципальных районов. Имеют более высокий уровень оснащения и квалификации медицинского персонала по сравнению с уровнем I. Являются межтерриториальными центрами.

Уровень III. Медицинские организации стационарного типа, оказывающие специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь. Имеют наивысший уровень оснащения оборудованием и квалификации медицинских кадров. Являются межтерриториальными центрами для близлежащих территорий.

РКЦ областной детской клинической больницы (ОДКБ) координирует оказание неотложной и реанимационно-консультативной помощи. Является подразделением отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), подчиняется непосредственно заведующему отделением. Взаимодействует с отделением экстренной и плановой консультативной помощи Областной клинической больницы, входящим в территориальную службу медицины катастроф. Консультанты РКЦ — штатные врачи анестезиологи-реаниматологи ОРИТ. При необходимости привлекаются профильные специалисты медицинских организаций уровня III.

Таблица 1

Медицинские организации, оказывающие экстренную медицинскую помощь детям на территории Ростовской области

Тип стационара	Уровень I	Уровень II	Уровень III
РБ	1	–	–
ЦРБ	41	1	–
ГБ	5	1	2
БСМП	3	–	–
ДГБ	1	3	–
ОДКБ	–	–	1

Примечание: РБ — районная больница, ЦРБ — центральная районная больница, ГБ — городская больница, БСМП — больница скорой медицинской помощи, ДГБ — детская городская больница, ОДКБ — областная детская клиническая больница

В рамках оптимизации реанимационно-консультативной помощи детям был разработан и внедрен в практику приказ Министерства здравоохранения Ростовской области от 16.01.2015 № 29, который, в частности, предусматривает информирование РКЦ ОДКБ в течение 2 часов о госпитализации ребенка реанимационного профиля; определяет межтерриториальные центры и прикрепленные к ним медицинские организации уровня I.

При первичном обращении в РКЦ ОДКБ осуществляется первичная телефонная (дистанционная) консультация, в процессе которой определяется регламент ведения: выезд бригады РКЦ или лечение на месте с последующим дистанционным консультированием.

Классы причин смерти соответствовали МКБ-10.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовался статистический пакет STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения качественных признаков использовался критерий хи-квадрат. Для анализа связи между переменной «летальность в ОРИТ ОДКБ» и переменными «количество первичных дистанционных консультаций», «количество повторных дистанционных консультаций», «количество выездов в медицинские организации», «отношение выездов-консультаций к выездам эвакуациям», «отношение первичных дистанционных консультаций к выездам», «отношение первичных дистанционных консультаций к повторным» использовался коэффициент корреляции Спирмена. Сила связи оценивалась по шкале Чеддока. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество дистанционных (телефонных) консультаций специалистами РКЦ в 2015 г. по сравнению с 2014 г. увеличилось на 119,6 % — с 850 до 1867 (табл. 2), медицинских организаций уровня I — на 138 % — с 572 до 1363, уровня II — на 81,3 % — с 278 до 504.

Преобладали первичные консультации: их доля в группе 2 значимо увеличилась по сравнению с группой 1 — 54 и 47 % (p = 0,000). Увеличение произошло за счет медицинских организаций уровня I — 55,5 и 47,5 % (p = 0,000) соответственно.

Таблица 2

Структура дистанционных консультаций

Консультации	2012	2013	2014	2015	I пол. 2016	Гр. 1: 2012–2014 гг.	Гр. 2: 2015–2016 гг.	$p_{I–II}$
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Всего консультаций, в том числе:	717 (100,0)	826 (100,0)	850 (100,0)	1867 (100,0)	784 (100,0)	2393 (100,0)	2651 (100,0)	–
первичных	358 (49,9)	391 (47,3)	375 (44,1)	953 (51,0)	479 (61,1)	**1124 (47,0)**	**1432 (54,0)**	**0,000**
повторных	166 (23,3)	201 (24,3)	187 (22,0)	434 (23,2)	156 (19,9)	554 (33,2)	590 (22,3)	0,075
консультаций с порядковым номером > 2	193 (26,9)	234 (28,3)	288 (33,9)	480 (25,7)	149 (19,0)	**715 (29,9)**	**629 (23,7)**	**0,000**
МО I, всего консультаций, в том числе:	561 (100,0)	640 (100,0)	572 (100,0)	1363 (100,0)	598 (100,0)	1773 (100,0)	1961 (100,0)	–
первичных	270 (48,1)	311 (48,6)	262 (45,8)	723 (53,0)	366 (61,2)	**843 (47,5)**	**1089 (55,5)**	**0,000**
повторных	125 (22,3)	152 (23,8)	136 (23,8)	300 (22,0)	112 (18,7)	413 (23,3)	412 (21,0)	0,098
консультаций с порядковым номером > 2	166 (29,6)	177 (27,7)	174 (30,4)	340 (24,9)	120 (20,1)	**517 (29,2)**	**460 (23,5)**	**0,000**
МО II, всего консультаций, в том числе:	156 (100,0)	186 (100,0)	278 (100,0)	504 (100,0)	186 (100,0)	620 (100,0)	690 (100,0)	–
первичных	88 (56,4)	80 (43,0)	113 (40,6)	230 (45,6)	113 (60,8)	281 (45,3)	343 (49,7)	0,107
повторных	41 (26,3)	49 (26,3)	51 (18,3)	134 (26,6)	44 (23,7)	141 (22,7)	178 (25,8)	0,214
консультаций с порядковым номером > 2	27 (17,3)	57 (30,6)	114 (41,0)	140 (27,8)	29 (15,6)	**198 (31,9)**	**169 (24,5)**	**0,003**

Примечание: МО — медицинские организации. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся значения

Выявлено значимое снижение доли консультаций с порядковым номером больше 2: с 29,9 % в группе 1 до 23,7 % в группе 2 (p = 0,000). Доля таких консультаций в медицинских организациях уровня I снизилась с 29,2 до 23,5 % (p = 0,000), уровня II — с 31,9 до 24,5 % (p = 0,003) соответственно.

Показатель «отношение количества первичных консультаций к повторным консультациям» в I полугодии 2016 г. вырос до 3,1; в 2012 г. составлял 2,2; в 2013 г. — 1,9; в 2014 г. — 2; в 2015 г. — 2,2.

В возрастной структуре дистанционного консультирования преобладали пациенты до 3 лет — 58,1 % в группе 1 и 57,7 % в группе 2 (p = 0,775). Выявлено значимое увеличение доли детей 1–3 лет с 25,1 до 38,7 % (p = 0,000) и 4–6 лет с 10,7 до 12,7 % (p = 0,031), а также снижение доли пациентов 0–12 месяцев с 33 до 19 % (p = 0,000) соответственно (табл. 3).

Ведущими классами причин обращений являлись травмы, отравления и другие последствия внешних причин — 29,2 % (698 из 2393) в группе 1 и 26,5 % (703 из 2651) в группе 2; болезни органов дыхания — 29,0 % (695) и 26,4 % (701); болезни нервной системы (преимущественно инфекционного характера) — 9,9 % (236) и 11,2 % (296) соответственно.

Анализ выездной консультативной работы выявил увеличение количества очных консультаций специалистов РКЦ в медицинских организациях уровней I и II в 2015 г. по сравнению с 2014 г. на 37,6 %, в том числе в медицинские организации уровня I — на 42 %, уровня II — на 36 % (табл. 4).

Таблица 3

Возрастная структура дистанционного консультирования

Возраст	2012 г. (n = 717)	2013 (n = 826)	2014 (n = 850)	2015 (n = 1867)	I пол. 2016 г. (n = 784)	Гр. 1: 2012–2014 гг. (n = 2393)	Гр. 2: 2015–2016 гг. (n = 2651)	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
0–12 мес.	242 (33,8)	268 (32,4)	280 (32,9)	441 (23,6)	63 (8,0)	**790 (33,0)**	**504 (19,0)**	**0,000**
1–3 года	145 (20,2)	238 (28,8)	217 (25,5)	629 (33,7)	397 (50,6)	**600 (25,1)**	**1026 (38,7)**	**0,000**
4–6 лет	78 (10,9)	84 (10,2)	94 (11,1)	211 (11,3)	125 (15,9)	**256 (10,7)**	**336 (12,7)**	**0,031**
7–11 лет	112 (15,6)	117 (14,2)	107 (12,6)	274 (14,7)	86 (11,0)	336 (14,0)	360 (13,6)	0,651
12–18 лет	140 (19,5)	119 (14,4)	152 (17,9)	312 (16,7)	112 (14,3)	411 (17,2)	424 (16,0)	0,270
> 18 лет	–	–	–	–	1 (0,1)	0 (0,01)	1 (0,04)	0,342

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся значения

Таблица 4

Структура выездной консультативной работы

Выезды	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	I пол. 2016 г.	Гр. 1: 2012–2014 гг.	Гр. 2: 2015–2016 гг.	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Выездов всего, в том числе:	198 (100,0)	182 (100,)	237 (100,0)	326 (100,0)	118 (100,0)	617 (100,0)	444 (100,0)	
выездов-консультаций	89 (44,9)	81 (44,5)	109 (46,0)	132 (40,5)	42 (35,6)	**279 (45,2)**	**174 (39,2)**	**0,050**
выездов-эвакуаций	109 (55,1)	101 (55,5)	128 (54,0)	194 (59,5)	76 (64,4)	**338 (54,8)**	**270 (60,8)**	**0,050**
Выездов в МО I всего, в том числе:	134 (67,7)	130 (71,4)	138 (58,2)	196 (60,1)	71 (60,2)	402 (65,2)	267 (60,1)	0,095
выездов-консультаций	60 (30,3)	54 (29,7)	57 (24,1)	82 (25,2)	18 (15,3)	171 (27,7)	100 (22,5)	0,056
выездов-эвакуаций	74 (37,4)	76 (41,8)	81 (34,2)	114 (35,0)	53 (44,9)	231 (37,4)	167 (37,6)	0,954
Выездов в МО II всего, в том числе:	61 (30,8)	52 (28,6)	89 (37,6)	121 (37,1)	42 (35,6)	202 (32,7)	163 (36,7)	0,179
выездов-консультаций	28 (14,1)	27 (14,8)	51 (21,5)	42 (12,9)	20 (16,9)	106 (17,2)	62 (14,0)	0,157
выездов-эвакуаций	33 (16,7)	25 (13,7)	38 (16,0)	79 (24,2)	22 (18,6)	96 (15,6)	101 (22,7)	0,003
Выездов в МО III всего, в том числе:	3 (1,5)	0 (0)	10 (4,2)	9 (2,8)	5 (4,2)	13 (2,1)	14 (3,2)	0,286
выездов-консультаций	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,4)	8 (2,5)	4 (3,4)	2 (0,3)	12 (2,7)	0,001
выездов-эвакуаций	2 (1,0)	0 (0)	9 (3,8)	1 (0,3)	1 (0,8)	11 (1,8)	2 (0,5)	0,052

Примечание: МО — медицинские организации. Жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся значения

Более 97 % пациентов эвакуированы в ОРИТ ОДКБ. Эвакуация осуществлялась реанимационно-консультативной бригадой ОДКБ, а в единичных случаях — реаниматологами медицинских организаций уровней I–III при наличии у больного ясного сознания, компенсированных нарушений витальных функций, при отсутствии необходимости проведения оксигенотерапии или вазопрессорной поддержки.

В структуре выездов бригады РКЦ значимо увеличилась доля выездов с последующей эвакуацией с 54,8 % в группе 1 до 60,8 % (p = 0,050) в группе 2 за счет медицинских организаций уровня II — с 15,6 до 22,7 % (p = 0,003). Существенно снизилась доля выездов-консультаций с 45,2 до 39,2 % (p = 0,050) за счет медицинских организаций уровня I — с 27,7 % (171) до 22,5 % (p = 0,056).

Показатель «количество выездов-эвакуаций к выездам-консультациям» увеличился в I полугодии 2016 г. до 1,8; в 2012–2014 гг. — 1,2; 2015 г. — 1,5.

Ведущими поводами к выезду в группах 1 и 2 являлись травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин — 34,2 % (214 из 617) и 30,2 % (134 из 444); болезни органов дыхания — 22,7 % (140) и 19,6 % (87); болезни нервной системы (преимущественно инфекционные) — 11,5 % (71) и 11,7 % (52).

В возрастной структуре выездов существенных особенностей выявлено не было.

Уменьшилась доля обращений, завершившихся выездом бригады РКЦ на место с 54,9 % в группе 1 до 31 % (p = 0,000) (табл. 5), в том числе в медицинские организации уровня I с 33,1 до 16 % (p = 0,000), уровня II — с 60,9 до 29,2 % (p = 0,000). Значимое снижение показателя отмечалось и в возрастных группах детей от 1 года до 18 лет.

Таблица 5

Количество выездов к количеству первичных обращений

Обращения и выезды		2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	I пол. 2016 г.	Гр. 1: 2012–2014 гг.	Гр. 2: 2015–2016 гг.	p
В МО I–III									
Первичных обращений	абс.	358	391	375	953	479	1124	1432	
Выездов	абс.	198	182	237	326	118	617	444	
	%	55,3	46,5	63,2	34,2	24,6	**54,9**	**31,0**	**0,000**
МО I									
Первичных обращений	абс.	270	311	262	723	366	843	1089	
Выездов	абс.	89	81	109	132	42	279	174	
	%	33	26	41,6	18,3	11,5	**33,1**	**16,0**	**0,000**
В МО II									
Первичных обращений	абс.	88	80	113	230	113	281	343	
Выездов	абс.	60	54	57	82	18	171	100	
	%	68,2	67,5	50,4	35,7	15,9	**60,9**	**29,2**	**0,000**
0–12 мес.									
Первичных обращений	абс.	113	120	129	233	49	362	282	
Выездов	абс.	24	30	25	54	11	79	65	
	%	21,2	25	19,4	23,2	22,4	**21,8**	**23,0**	**0,711**
1–3 года									
Первичных обращений	абс.	77	115	101	339	214	293	553	
Выездов	абс.	26	26	22	32	25	74	57	
	%	33,8	22,6	21,8	9,4	11,7	**25,3**	**10,3**	**0,000**
4–6 лет									
Первичных обращений	абс.	40	47	37	105	77	124	182	
Выездов	абс.	16	12	20	24	18	48	42	
	%	40	25,5	54,1	22,9	23,4	38,7	23,1	0,003

Таблица 5 (Окончание)

Обращения и выезды		2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	I пол. 2016 г.	Гр. 1: 2012–2014 гг.	Гр. 2: 2015–2016 гг.	*p*
7–11 лет									
Первичных обращений	абс.	61	57	45	120	65	163	185	
Выездов	абс.	18	18	30	33	11	66	44	
	%	29,5	31,6	66,7	27,5	16,9	**40,5**	**23,8**	**0,001**
12–18 лет									
Первичных обращений	абс.	67	52	63	156	73	182	229	
Выездов	абс.	25	15	31	51	11	71	62	
	%	37,3	28,8	49,2	32,7	15,1	**39,0**	**27,1**	**0,010**

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверно различающиеся показатели

Таблица 6

Показатели работы отделения реанимации и интенсивной терапии

Показатели	2012	2013	2014	2015	I пол. 2016
Пролечено больных, абс.	562	544	643	789	469
Летальность, %	5,1	5,6	5,1	4,2	3
Умерло, абс.	30	31	37	33	14
Средний к/д	4,5	4,5	4,1	4,1	–

Учитывая, что около 97 % пациентов РКЦ эвакуируются в ОРИТ ОДКБ, изучена связь между летальностью в ОРИТ и показателями реанимационно-консультативного обеспечения. В 2015 г. по сравнению с 2014 г. увеличилось количество пролеченных больных на 22,7 % — с 643 до 789. Летальность снизилась с 5,1 % в 2012 г. до 3 % в I полугодии 2016 г. (табл. 6).

Выявлена значимая сильная отрицательная корреляционная связь между показателем летальности, отношением количества выездов-эвакуаций к выездам-консультациям (p = –0,917; p = 0,028) и отношением первичных дистанционных консультаций к повторным (p = –0,921; p = 0,026).

ОБСУЖДЕНИЕ

РКЦ ОДКБ функционирует в рамках модели, наиболее распространенной в Российской Федерации: служба оказания экстренной и плановой консультативной помощи детям не является отдельным юридическим лицом, а входит в территориальный центр медицины катастроф на базе территориальной больницы для взрослых [4], однако решения специалистов РКЦ являются самостоятельными. Транспорт РКЦ является собственностью ОДКБ. Такая модель сокращает время принятия решения и подготовки к выезду.

Нами установлено, что после оптимизации реанимационно-консультативного обеспечения на 119,6 % увеличилось количество дистанционных консультаций, обусловленное необходимостью информирования РКЦ о госпитализации ребенка реанимационного профиля в течение 2 часов. Указанная продолжительность периода, на наш взгляд, позволяет соблюдать принцип «золотого часа» и выполнить необходимый минимальный лечебно-диагностический протокол, соблюдая последовательность «оказание неотложной помощи и стабилизация состояния» — «оказание дистанционной реанимационно-консультативной помощи», так как исход критического состояния определяется своевременностью лечебно-диагностических мероприятий [5].

Большее увеличение числа дистанционных консультаций и выездов в медицинские организации уровня I, по сравнению с уровнем II, на 138 и 81,3 %; 42 и 36 % в 2014 и 2015 гг. соответственно связано, по нашему мнению, с меньшим опытом работы указанных стационаров с пациентами реанимационного профиля детского возраста из-за относительно небольшого потока таких больных, что подтверждается литературными данными [6, 8, 13–15, 18].

Увеличение выездов-эвакуаций бригады РКЦ обусловлено необходимостью использования специальных кадровых и технических ресурсов для улучшения исходов этапного оказания стационарной медицинской помощи [1, 7, 17].

Уменьшение доли первичных обращений, завершившихся выездом бригады РКЦ, с 54,9 % в груп-

пе 1 до 31 % в группе 2 связано с ранним участием в оказании стационарной медицинской помощи специалиста РКЦ, которое позволяет дать объективную оценку клинической ситуации ввиду большего опыта работы с педиатрической категорией больных [10] и подтверждается корреляцией снижения летальности в ОРИТ ОДКБ с увеличением отношения первичных консультаций к повторным (p = 0,026). После выполнения необходимых лечебно-диагностических мероприятий наиболее эффективной моделью является эвакуация больного в учреждение более высокого уровня оказания медицинской помощи, о чем свидетельствует корреляция между снижением летальности в ОРИТ ОДКБ с увеличением отношения выездов-эвакуаций к выездам-консультациям (p = 0,028). Наши данные подтверждаются данными литературы [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизация реанимационно-консультативного обеспечения: раннее (в течение 2 часов) информирование РКЦ о госпитализации пациента реанимационного профиля, информирование только после выполнения минимально необходимого лечебно-диагностического протокола, ранжирование медицинских организаций по уровням, директивное закрепление за медицинскими организациями уровня II медицинских организаций уровня I позволили снизить летальность в ОРИТ ОДКБ при увеличении потока эвакуируемых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В., Якушин О.А., Шаталин А.В., Новокшонов А.В. Значение ранней межгоспитальной транспортировки в комплексном лечении пострадавших с позвоночно-спинномозговой травмой в остром периоде // Политравма. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 14–20. [Agadzhanjan VV, Jakushin OA, Shatalin AV, Novokshonov AV. Value of early interhospital transportation in complex treatment of victims with a vertebral and spinal trauma in the acute period. *Politravma*. 2015;14(2): 14-20. (In Russ.)]
2. Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., Яковлева Т.В., Менделевич Б.Д. Предотвратимость потерь здоровья детского населения — эффективная ресурсосберегающая стратегия в здравоохранении // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». http://vestnik.mednet.ru/ просмотрено 14.07.2016. [Al'bickij VJu, Modestov AA, Jakovleva TV, Mendelevich BD. Preventability of losses of health of the children's population — efficient resource-saving strategy in health care. *Informacionno-analiticheskij vestnik "Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija"*. http://vestnik.mednet.ru/ prosmotreno 14.07.2016. (In Russ.)]
3. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 3. – С. 9–14. [Baranov AA. The state of health of children in the Russian Federation. *Pediatrija*. 2012;91(3):9-14. (In Russ.)]
4. Гулин А.Н., Гончаров С.Ф., Гармаш О.А., Мотина Н.А. Пути развития системы экстренной консультативной медицинской помощи и медицинской эвакуации (санитарной авиации) в Российской Федерации // Медицина катастроф. – 2012. – Т. 79. – № 3. – С. 41–44. [Gulin AN, Goncharov SF, Garmash OA, Motina NA. Paths of development of system of the emergency advisory medical care and medical evacuation (sanitary aircraft) in the Russian Federation. *Medicina katastrof*. 2012;79(3):41-4. (In Russ.)]
5. Иванов Д.О., Орел В.И., Петренко Ю.В., Зятина В.В. Оценка межгоспитальной транспортировки новорожденных детей // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013; апрель. – С. 19–28. [Ivanov DO, Orel VI, Petrenko JuV, Zjatina VV. Assessment of interhospital transporting of newborn children. *Bjulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i jendokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013; aprel'. P. 19-28 . (In Russ.)]
6. Капиносов А.А. Совершенствование модели оказания реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. [Kapinosov AA. Perfecting of intensive care to the children needing interhospital transporting model. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
7. Саввина В.А., Варфоломеев А.Р., Николаев В.Н., и др. Роль реанимационно-консультативного центра в обеспечении доступности высокотехнологичной медицинской помощи новорожденным с хирургической патологией // Детская хирургия. – 2013. – Т. 49. – № 6 — С. 52. [Savvina VA, Varfolomeev AR, Nikolaev VN, et al. Role of the reanimation and advisory center in ensuring availability of a hi-tech medical care with the newborn with surgical pathology. *Detskaja hirurgija*. 2013;49(6):52. (In Russ.)]
8. Чичахов Д.А. Научное обоснование анестезиолого-реанимационного обеспечения детского населения региона (на примере Республики Саха (Якутия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2011. [Chichahov DA. Scientific justification of the anesthesiology and intensive care service providing in the children's population of the region (on the example of the Republic of Sakha (Yakutia). [dissertation] Saint Petersburg; 2011. (In Russ.)]
9. Шмаков А.Н., Касымов В.А., Александрович Ю.С. Реанимационно-консультативный центр. Итоги, проблемы, перспективы // Скорая медицинская помощь. – 2009. – Т. 10. – № 3. – С. 19. [Shmakov AN,

Kasymov VA, Aleksandrovich JuS. Reanimation and advisory center. Results, problems, prospects. *Skoraja medicinskaja pomoshh'*. 2009;10(3):19. (In Russ.)]
10. Шмаков А.Н., Кохно В.Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). – Новосибирск, 2007. – 168 с. [Shmakov AN, Kohno VN. Critical states of newborns (technology of distant consultation and evacuation)]. Novosibirsk; 2007. 168 p. (In Russ.)]
11. Юнусов Д.И., Пшениснов К.В., Миронов П.И., Александрович Ю.С. Роль реанимационно-консультативных центров при оказании помощи детям с тяжелой травмой // Скорая медицинская помощь. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 19. [Junusov DI, Pshenisnov KV, Mironov PI, Aleksandrovich JuS. Role of the reanimation and advisory centers at assistance to children with a severe injury. *Skoraja medicinskaja pomoshh'*. 2016;15(1):19. (In Russ.)]
12. Яковлева Т.В., Баранов А.А. Государственная политика в области охраны здоровья детей: проблемы и задачи // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 6–11. [Jakovleva TV, Baranov AA. State policy in the field of health protection of children: problems and tasks. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2009;8(2):6-11. (In Russ.)]
13. Demetriades D, Chan L, Velmahos G, et al. TRISS methodology: an inappropriate tool for comparing outcomes between trauma centers. *J Am Coll Surg*. 2001;193:250-254. doi: 10.1016/S1072-7515(01)00993-0.
14. Demetriades D, Martin M, Rhee P, et al. The effect of trauma center designation and trauma volume on outcome in specific severe injuries. *Annals of Surgery*. 2005;242(4):512-519.
15. Demetriades D, Murray J, Charalambides K, et al. Trauma fatalities: time and location of hospital death. *J Am Coll Surg*. 2004;198:20-26. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.09.003.
16. Guillot M, Gerland P, Pelletier F, Saabneh A. Child mortality estimation: a global overview of infant and child mortality age patterns in light of new empirical data. *PLOS Medicine*. 2012;9(6). doi: 10.1371/journal.pmed.1001299.
17. Sethi D, Subramanian S. When place and time matter: How to conduct safe inter-hospital transfer of patients. *Saudi J Anaesth*. 2014;8(1):104-113. doi: 10.4103/1658-354X.125964.
18. Smith RF, Frateschi L, Sloan EP, et al. The impact of volume on outcome in seriously injured trauma patients: two years' experience of the Chicago Trauma System. *J Trauma*. 1990;30(9):1066-1075.
19. Zafari M, Moslemi L, Abbasi E, Tahmasebi H. A study of frequency and causes of one month to 5-year-old child mortality and its affecting factors. International *Journal of Internal Medicine*. 2012;1(2):33-36. doi: 10.1097/00005373-199009000-00002.

◆ Информация об авторах

Светлана Геннадьевна Пискунова — канд. мед. наук, главный врач, администрация. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница». E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Федор Геннадьевич Шаршов — д-р мед. наук, директор, Центр анестезиологии и реаниматологии. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница». E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Дмитрий Владимирович Прометной — канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница». E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Галина Александровна Прометная — врач-нефролог, отделение нефрологии. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница». E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Вера Павловна Еременко — заведующая, отдел медицинской статистики. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница». E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

◆ Information about the authors

Svetlana G. Piskunova — MD, PhD Director Administration. State Budgetary Institution of Rostov Region "Regional Pediatric Teaching Hospital". E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Fedor G. Sharshov — MD, PhD, Director, The Center of Anesthesiology and Intensive Care. State Budgetary Institution of Rostov Region "Regional Pediatric Teaching Hospital". E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Dmitry V. Prometnoy — MD, PhD, Anesthesiologist, The Intensive Care Unit. State Budgetary Institution of Rostov Region "Regional Pediatric Teaching Hospital". E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Galina A. Prometnaya — Nephrologist, The Department of Nephrology. State Budgetary Institution of Rostov Region "Regional Pediatric Teaching Hospital". E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Vera P. Eryomenko — Head, Medical Statistics Department. State Budgetary Institution of Rostov Region "Regional Pediatric Teaching Hospital". E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

DOI: 10.17816/PED8182-88

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С НЕУДАЧАМИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© В.Н. Абрамова, С.Н. Гайдуков, А.Н. Тайц

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 82–88. doi: 10.17816/PED8182-88
Поступила в редакцию: 21.12.2016
Принята к печати: 03.02.2017

Проблема бесплодия является одной из наиболее острых в современной репродуктологии. Тема исследования недостаточно проработана в современной медицинской литературе, что дополнительно обусловливает ее актуальность и научную значимость. Благодаря применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало возможным наступление беременности в бесплодном браке. В статье авторы уделяют большое внимание роли эндометрия в процессе имплантации. Для повышения эффективности оценки состояния эндометрия применяются следующие исследования: гистероскопия, биопсия эндометрия, морфологическое исследование биопсийного материала, иммуногистохимия. В статье описаны особенности каждого из вышеупомянутых методов исследования, их преимущества и недостатки. При анализе результатов иммуногистохимического исследования выявлено наличие как аутоиммунного хронического эндометрита, так и хронического эндометрита без аутоиммунного компонента. По итогам проведенного комплексного обследования и лечения приведена статистическая информация, демонстрирующая наступление беременности в 90 % случаев у женщин с неудачными попытками ВРТ в анамнезе. При этом в 60 % случаев беременность завершилась родами в срок 36–40 недель. Течение такой беременности имеет ряд специфических особенностей: повышенные риски невынашивания, пороки развития плода, экстрагенитальную патологию. Таким образом, репродуктология крайне заинтересована в поиске новых методик, способствующих положительному результату ВРТ у женщин с бесплодием.

Ключевые слова: иммуногистохимическое исследование; вспомогательные репродуктивные технологии; гиперплазия эндометрия; полип эндометрия; маточный фактор; бесплодие.

THE IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATIONS FOR PATIENTS WITH FAILED IVF-METHODS

© V.N. Abramova, S.N. Gajdukov, A.N. Tajc

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):82-88

Received: 21.12.2016
Accepted: 03.02.2017

The problem of infertility is one of the most acute in modern reproductive science. The theme of research is poorly conceptualized in modern medical literature and this fact is an additional confirmation of relevance and scientific significance of this theme of research. Due to the use of assisted reproductive technology (art), it became possible the occurrence of pregnancy in infertile marriage. In the article the authors pay significant attention to the role of the endometrium in the implantation process. To better assess the status of the endometrium they apply following studies: hysteroscopy, endometrial biopsy, morphological study of biopsy material, immunohistochemistry. In this article there are features of every method of research and treatment, competitive advantages or disadvantages of them. Having analyzed the results of the immunohistochemical studies, the presence of autoimmune chronic endometritis and chronic endometritis without an autoimmune component was revealed. The result of a comprehensive examination and treatment is an demonstration of statistic information, which shows pregnancy in ninety percent of cases in women with failed IVF attempts in anamnesis. At the same time in sixty percent of cases the pregnancy resulted in the childbirth in terms of 36-40 weeks. During such pregnancies there are only a few specific features: high risks of miscarriage, defects of fetus, extragenital pathology. So, reproductology is very interested in search of new methods, which are able to improve positive results of IVF-methods.

Keywords: immunohistochemistry; assisted reproductive technology; endometrial hyperplasia; endometrial polyp; uterine factor; sterility.

Бесплодие — это серьезная проблема репродуктологии, при которой имеется сочетание социального, психического неблагополучия и практически всегда нездоровья в семье (ВОЗ, 1979). Вопросы бесплодия продолжают сохранять свою актуальность и статус наиболее приоритетных направлений в акушерстве и гинекологии в связи со стабильно высокой частотой в мировой популяции и значительной распространенностью [1, 2]. В настоящее время в России более 6 млн супружеских пар репродуктивного возраста, из них 3 млн нуждаются в лечении с применением вспомогательных репродуктивных технологий [6]. Количество женщин с бесплодием растет. Так, в 2007 г. на 100 тыс. женщин фертильного возраста приходилось 485,1 бесплодных, то в 2011 г. этот показатель уже составил 559,6 [7].

Успешная имплантация требует наличия рецептивного эндометрия и нормального взаимодействия между ним и зародышем [12]. Роль эндометрия в процессе имплантации часто недооценивается. В настоящее время было доказано вовлечение в хронический воспалительный процесс не только функционального, но и неотторгающегося базального слоя эндометрия [4]. Известно, что хронический эндометрит формируется в условиях иммунодефицита на фоне перенесенных ранее инфекций, передающихся половым путем, в связи с их длительной персистенцией, а также при наличии хронической соматической патологии [8]. Крайне важна при данной патологии роль и функциональная активность иммунной системы, особенно факторов местного иммунитета: провоспалительных и регуляторных цитокинов, факторов роста, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ, регуляторов апоптоза. При этом иммунологические изменения в эндометрии являются в ряде случаев самостоятельной причиной бесплодия и невынашивания беременности.

Хронический эндометрит сопровождается множественными морфофункциональными изменениями в виде нарушения клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и фиброза. При этом происходит резкая активация клеточных и гуморальных факторов воспаления на локальном уровне. Следует отметить, что в патогенезе хронического эндометрита имеет место несостоятельность иммунных механизмов регуляции, проявляющаяся аутоиммунным характером иммунного ответа, повышенным содержанием в эндометрии CD16, NK- и B-клеток [10]. Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса.

Так называемый «маточный фактор» бесплодия встречается более чем у половины женщин репродуктивного возраста. Максимальная распространенность хронического эндометрита (96,7 %) приходится на возрастной интервал 26–35 лет, наиболее важный в реализации репродуктивной функции [10].

Целью работы являлась оценка эффективности дополнительных методов исследования, в том числе УЗИ малого таза, гистероскопии, биопсии эндометрия, морфологического исследования биопсийного материала, иммуногистохимии у женщин с бесплодием и неудачами в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе гинекологического отделения Перинатального центра СПбГПМУ за 2014–2015 гг. проводилось обследование и лечение 50 женщин в возрасте от 26 до 43 лет с диагнозом «бесплодие», имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе. В исследовании участвовали 20 пациенток, поступивших в стационар с целью подготовки их к повторной попытке ЭКО после неудач ВРТ.

У десяти пациенток в анамнезе отмечались воспалительные заболевания органов малого таза бактериального и вирусного характера, перенесенные внутриматочные вмешательства. Проведено лечение антибиотиками и противовирусными препаратами, к протоколу ВРТ поступили с отрицательными ПЦР-исследованиями бактериальных и вирусных инфекций, однако беременность не наступила.

Всем женщинам планировалось ЭКО в ближайшее время, поэтому необходимость верификации маточного фактора бесплодия стала столь актуальной. Исследуемые пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли женщины с патологией эндометрия по УЗИ малого таза с неудачами ВРТ; во вторую — женщины без видимой патологии по УЗИ малого таза с неудачами ВРТ. Пациенткам проведено ультразвуковое исследование с последующей гистероскопией, биопсией эндометрия, гистоанализом соскоба полости матки, иммуногистохимическим исследованием. Гистероскопия в сочетании с биопсией эндометрия, морфологическим исследованием эндометрия и ИГХ проводилась на 23-й день менструального цикла. Сочетание вышеназванных методов позволило установить правильный диагноз и назначить лечение в случае патологии эндометрия.

Ультразвуковая диагностика органов малого таза проводилась с помощью высокотехнологичного оборудования: аппарата Philips эксперт-класса, оснащенного датчиками для всех видов исследо-

вания, включая 3/4D. Аппарат УЗД имеет функции доплеровского исследования и эластографии. Для операции гистероскопии использовался гистерорезектоскоп фирмы Wolf. Иммуногистохимические реакции (ИГХ) проводили в парафиновых срезах пероксидазно-антипероксидазным методом с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи. Использовали мышиные моноклональные антитела к эстрогеновым рецепторам (ER) и прогестероновым рецепторам (PR)

С помощью ИГХ-метода в эндометриальной ткани определяли показатели местного иммунитета: количество лимфоцитов экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток $CD56^+$, $CD16^+$ и маркеры активации $HLA\text{-}DR(II)^+$ [5]. Параметры местного иммунитета ($CD56^+$, $CD16^+$ и $HLA\text{-}DR(II)^+$) оценивали количественным способом, просматривая в световом микроскопе соскоб эндометрия при увеличении ×400 в трех полях зрения [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании было установлено, что 8 пациенток страдали первичным бесплодием и 12 — вторичным. Число попыток ЭКО в группе обследуемых женщин составляло от 1 до 4. Поступившие пациентки имели отягощенный гинекологический анамнез (табл. 1).

Среди сопутствующих заболеваний встречались сахарный диабет 2-го типа, ожирение, аутоиммунный тиреоидит, фиброаденома молочных желез.

По результатам ультразвуковой диагностики пациентки были разбиты на группы по наличию/отсутствию патологии эндометрия. При этом установлено, что у 13 женщин из 20 (65 %) обнаружены полипы и гиперплазия эндометрия. При ультразвуковом исследовании определялись изменения в эндо- и миометрии, свойственные воспалительным процессам. Так, были обнаружены мелкие гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, которые сохранялись вне зависимости от фазы менструального цикла; в миометрии наблюдались диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне, расширенные вены миометрия; нечеткая линия смыкания листков слизистой. При цветовой доплерографии часто определялась относительно скудная васкуляризация функционального слоя в секреторную фазу менструального цикла, нарушение гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза; несимметричность васкуляризации миометрия (в 49 % случаев); снижение конечной диастолической скорости в маточных артериях; повышение углонезависимых индексов кривых скоростей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева матки, что совпадает с данными литературы [13].

Всем пациенткам из обследуемой группы были проведены дополнительные методы исследования: диагностическая гистероскопия, биопсия эндометрия, морфологическое исследование соскоба полости матки, иммуногистохимическое исследование.

При гистероскопии наблюдались неравномерная толщина эндометрия, полиповидные разрастания, точечные кровоизлияния, очаговая гипертрофия слизистой оболочки, синехии в полости матки. Следует отметить, что при подозрении на хронический эндометрит гистероскопия крайне важна для исключения всего спектра внутриматочной патологии. При этом для верификации диагноза во всех случаях проводилась биопсия эндометрия с морфологическим исследованием.

Морфологическим исследованием определялось наличие в базальном и функциональном слоях эндометрия очаговых или диффузных перигландулярных и периваскулярных лимфогистиоцитарных воспалительных инфильтратов; наличие в инфильтратах плазматических клеток; очаговое фиброзирование стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, что совпадает с данными литературы [3].

Таблица 1

Структура гинекологических заболеваний обследованных женщин

Гинекологическая патология	Количество случаев
Аномалия развития матки (двурогая, седловидная, неполная внутриматочная перегородка)	1
Опухоли яичников	2
Эндометриоидная болезнь	2
Миома матки	1
Хронический сальпингит. Оофорит	10
Носительство вируса папилломы человека. Патология шейки матки	3
Хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция	12
Полип эндометрия	3

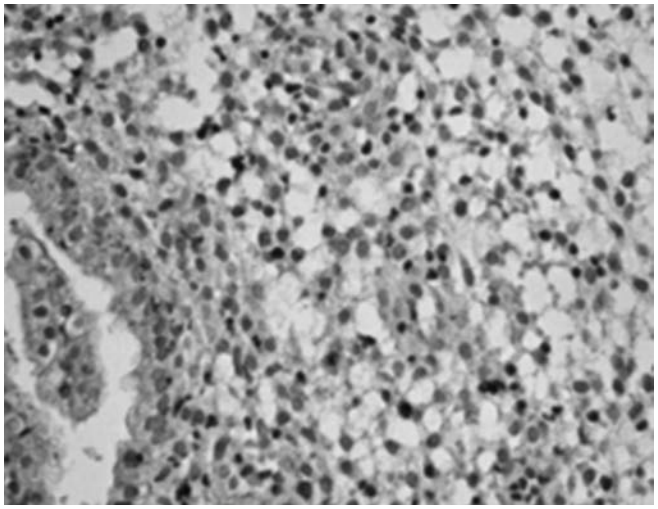


Рис. 1. ER-рецепторы

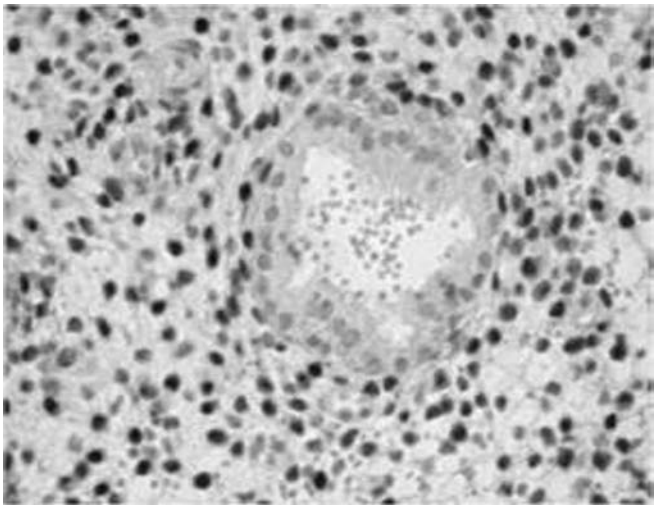


Рис. 2. PR-рецепторы

Установлено, что патология эндометрия в виде полипов и гиперплазии эндометрия отмечена у 15 пациенток (75 %). Так, железистые, железисто-фиброзные полипы обнаружены у 8 женщин, а железистая гиперплазия эндометрия — у 7. Как видно из представленных данных, УЗИ как метод диагностики в данном аспекте не обладает высокой информативностью, однако является инструментом скрининга для выявления патологии. В то же время применение дополнительных методов исследования позволяет поставить окончательный диагноз «хронический эндометрит».

Завершающим этапом исследования стала иммуногистохимия (ИГХ). Обоснованием предлагаемого способа диагностики является факт того, что воспаление нередко развивается только локально, вызывая нарушение функции органа, и всегда сопровождается изменениями параметров системного и локального иммунитета.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования выявлено наличие как аутоиммунного хронического эндометрита, так и хронического эндометрита без аутоиммунного компонента. При исследовании рецепторного статуса эндометрия у женщин с бесплодием обнаружено, что хронический эндометрит сопровождается снижением экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах как в фазе пролиферации, так и в фазе секреции, в строме — преимущественно в фазе секреции (рис. 1). Экспрессия прогестероновых рецепторов в железах и строме эндометрия снижается в фазе секреции (рис. 2).

Результаты применения иммуногистохимического исследования представлены в табл. 2.

Проанализируем результаты ИГХ-исследования на примере пациентки 29 лет, поступившей с диагнозом «первичное бесплодие». У женщины морфологически подтвержден железисто-фиброзный полип эндометрия, ранее выявленный по УЗИ.

Таблица 2

Результаты иммуногистохимического исследования

Данные иммуногистохимического исследования	Количество случаев
Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии не соответствует фазам менструального цикла	8
Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии соответствует фазам менструального цикла	12
Аутоиммунный хронический эндометрит:	11
первичных;	2
без активности	9
Хронический эндометрит без аутоиммунного компонента:	8
с обострением;	3
без обострения	5
Отсутствие эндометрита	1

Согласно иммуногистохимическому заключению экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии соответствует фазе менструального цикла (рис. 3). Выявляются признаки хронического воспаления (хронический эндометрит) со слабым аутоиммунным компонентом (рис. 4–10).

После постановки окончательного диагноза «хронический эндометрит» 19 женщинам проведено лечение соответственно результатам обследования. Пациенткам с гиперплазией эндометрия осуществлялось лечение гестагенами (линдинет-30, жанин, ярина) в течение трех менструальных циклов с последующим ультразвуковым мониторингом. Женщинам с полипом эндометрия специального гормонального лечения не проводилось.

Лечение состояло из двух этапов. На первом — проводилась антимикробная терапия в виде комбинаций фторхинолонов и нитроимидазолов, макролидов и нитроимидазолов, противовирусная терапия препаратами валтрекс таблетированно и виферон вагинально по схеме. Для повышения эффективности противоинфекционной терапии использовались иммуномодуляторы — галавит и иммуномакс. Также назначалась лонгидаза. На втором — проводилась метаболическая и системная энзимотерапия препаратами актовегин, вобэнзим.

Итогом комплексного обследования и лечения стало наступление беременности у 18 пациенток (90 %). Следует отметить, что в 12 случаях беременность завершилась родами в срок 36–40 недель беременности, из них в 2 случаях были двойни. Все дети родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар более 7 баллов. В 4 случаях имели место преждевременные роды в срок 23–29 недель беременности (22,2 %). В одном случае имела место постнатальная гибель плода. Несостоявшийся выкидыш отмечен в 2 случаях (11,1 %) в срок 7/8 недель беременности, потребовавший выскабливания полости матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволяет нам сделать вывод, что применение комплексного исследования и лечения у женщин с бесплодием и внутриматочной патологией является необходимым условием на этапе подготовки к последующим протоколам ВРТ. Обязательным пунктом в обследовании женщин с патологией эндометрия является ИГХ как достоверный и доступный метод оценки состояния эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Винокурова Е.А., Пепеляева Н.А. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности // Проблемы репродуктологии. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 28–29. [Bashmakova NV, Melkozerova OA, Vinokurova EA, Pepeljaeva NA. The State of health of the infants born to mothers with threatened abortion. *Problemy reproduktologii*. 2004;6(2):28-29. (In Russ.)]
2. Гайдуков С.Н., Резник В.А., Антоненко В.С. Характеристика соматизированных расстройств пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в позднем репродуктивном возрасте // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 4. – С. 82–84. [Gaydukov SN, Reznik VA, Antonenko VS. Kharakteristika somatizirovannykh rasstroystv patsientok s giperplasticheskimi protsessami endometriya v pozdnem reproduktivnom vozraste. *Pediatr*. 2011;2(4):82-84. (In Russ.)]
3. Добротворцева О.А. Морфологические исследования эндометрия при различных формах бесплодия // Акушерство и гинекология. – 1987. – Т. 11. – № 12. – С. 25–29. [Dobrotvorceva OA. Morphological study of the endometrium with different forms of infertility. *Akusherstvo i ginekologija*. 1987;11(12):25-29. (In Russ.)]
4. Ковалева Ю.В. Этиология хронического эндометрита. Хронический эндометрит. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2010. – С. 73. [Kovaljova JuV. Etiology of chronic endometritis. Chronic endometritis. Saint Petersburg: Izd-vo Politehn. un-ta; 2010. P. 73. (In Russ.)]
5. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф. Преимущества иммуногистохимического метода в диагностике хронического эндометрита // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 1. – С. 11–15. [Kolmyk VA, Nasyrov RA, Kutusheva GF. Advantages of immunohistochemistry in the diagnosis of chronic endometritis. *Pediatr*. 2015;6(1):11-15. (In Russ.)]
6. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2003. [Korneeva IE. The modern concept of diagnosis and treatment of infertility. [dissertation] Moscow; 2003. (In Russ.)]
7. Корнеева И.Е. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Korneeva IE. Barren marriage. Modern approaches to diagnostics and treatment. Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. (In Russ.)]
8. Лаура Н.Б., Воронова О.В., Ковалева А.В., Хаджиева М.Х. Роль эндометрия в невынашивании беременности. Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 142. [Laura NB, Voronova OV, Kovaljova AV, Hadzhieva MH. The role of the endometrium in miscarriage. (Conference proceedings) Materialy IV S'ezda akusherov-ginekologov Rossii. Moscow; 2008. P. 142. (In Russ.)]

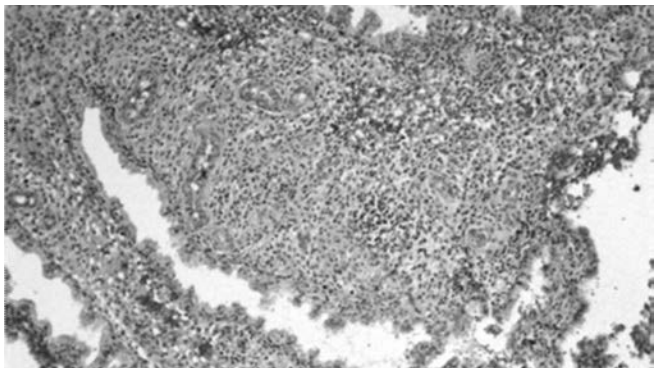


Рис. 3. Соскоб эндометрия поздней фазы секреции при увеличении объектива ×100

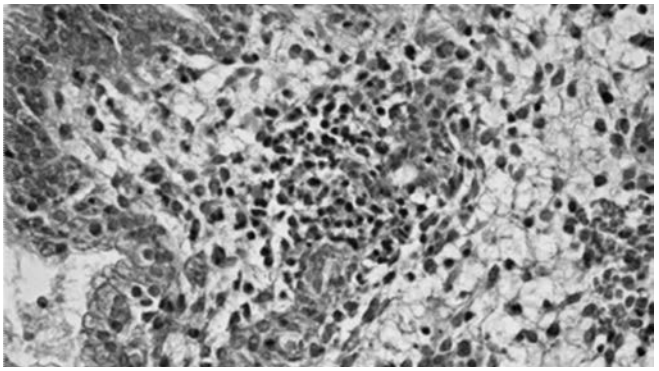


Рис. 4. Очаговая лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация стромы эндометрия при увеличении объектива ×400

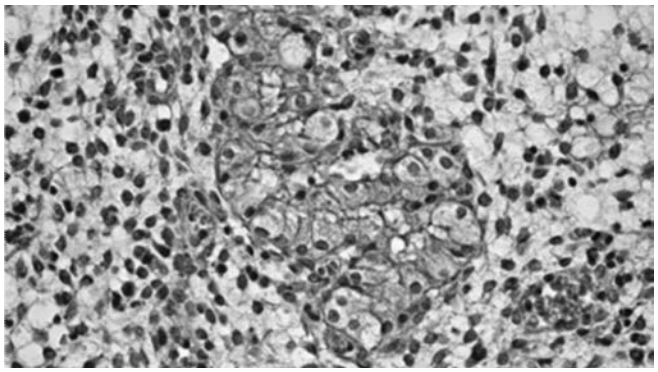


Рис. 5. Вакуольная дистрофия эпителия желез и стромы эндометрия при увеличении объектива ×1000

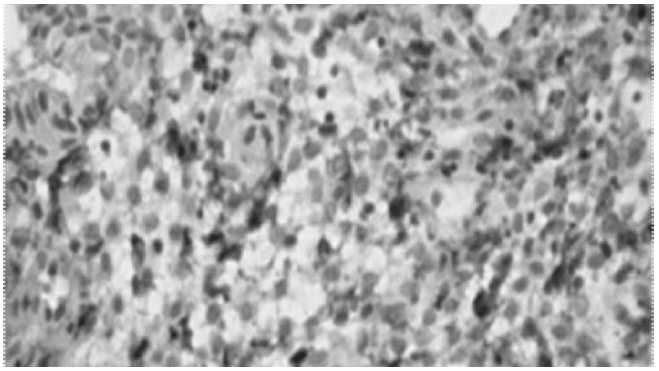


Рис. 6. Экспрессия CD16-рецепторов

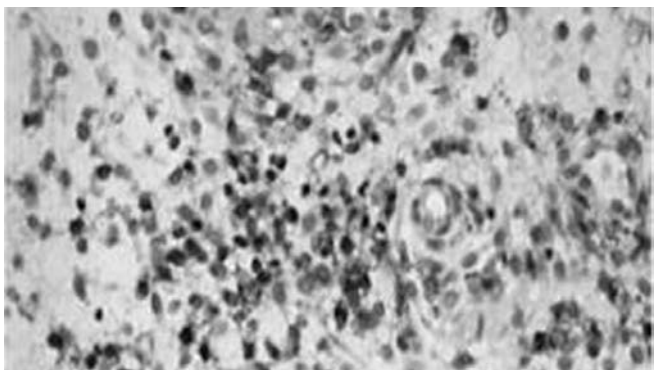


Рис. 7. Экспрессия CD56-рецепторов

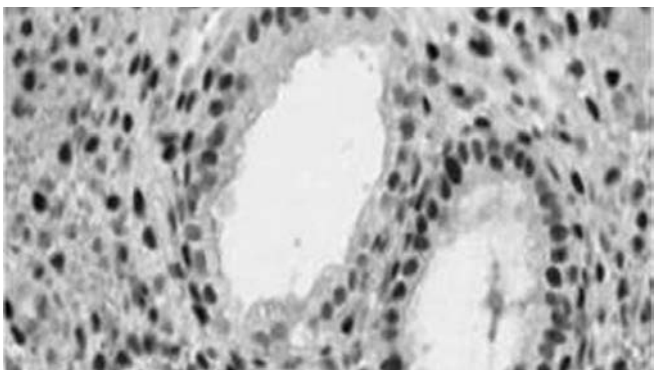


Рис. 8. HLA-DR(II)-рецепторы

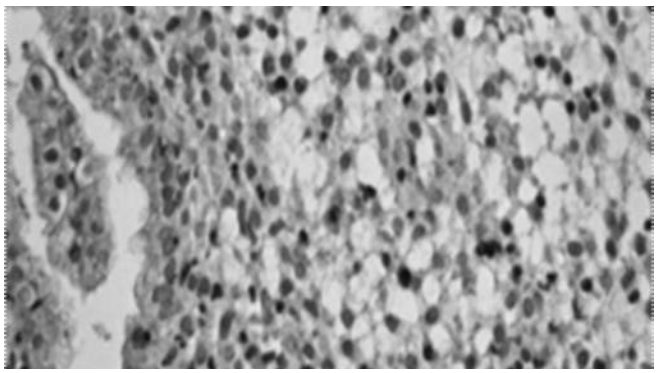


Рис. 9. ER-рецепторы

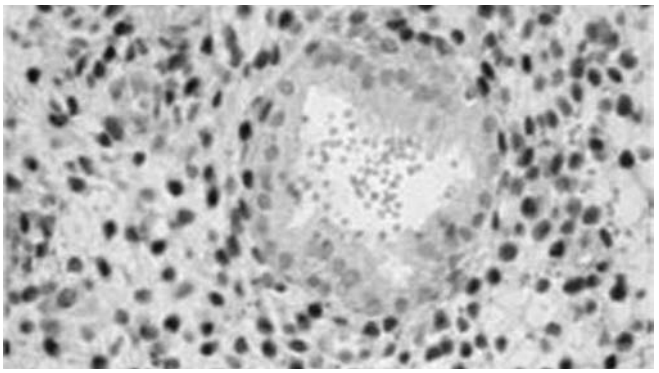


Рис. 10. PR-рецепторы

9. Лунева И.С., Хуцишвили О.С., Иванова Т.С. Хронический эндометрит и привычное невынашивание беременности. Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 128. [Luneva IS, Hucishvili OS, Ivanova TS. Chronic endometritis and habitual miscarriage pregnancy. (Conference proceedings) Materialy XI Vserossijskogo nauchnogo foruma "Mat' i ditja". Moscow; 2010. P. 128. (In Russ.)]
10. Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Комаров Е.К., Орлова О.О. Предгравидарная подготовка эндометрия у женщин с неспецифическим хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая практика — новые горизонты»: сборник тезисов. – М., 2010. – С. 227–228. [Mihnina EA, Davydova NI, Komarov EK, Orlova OO. Predgravidarnaja preparation of the endometrium in women with nonspecific chronic jendometritom and violation of the reproductive function. (Conference proceedings) Vserossijskij kongress "Ambulatorno-poliklinicheskaja praktika – novye gorizonty". Moscow; 2010. P. 227-228. (In Russ.)]
11. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. – М.: Медика, 2005. – С. 179–184. [Ozerskaja IA. Ultrasound in Gynecology. Moscow: Medika; 2005. P. 179-184. (In Russ.)]
12. Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омельяненко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акушерство и гинекология. – 2000. – Т. 12. – № 3. – С. 56. [Pobedinskij NM, Baltuckaja OI, Omel´janenko AI. Steroid receptors of normal endometrium. *Akusherstvo i ginekologija*. 2000;3(12):56. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Виктория Николаевна Абрамова — врач акушер-гинеколог, гинекологическое отделение Перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: grantabramov@mail.ru.

Сергей Николаевич Гайдуков — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

Анна Николаевна Тайц — канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annataits1@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Viktorija N. Abramova — gynecologist, Gynecology Department. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: grantabramov@mail.ru.

Sergej N. Gajdukov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

Anna N. Tajc — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: annataits1@rambler.ru.

DOI: 10.17816/PED8189-94

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ СНИЖЕНИЯ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ

© О.В. Телеш[1], Ю.В. Петренко[2], Д.О. Иванов[2]

[1] ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 89–94. doi: 10.17816/PED8189-94
Поступила в редакцию: 03.11.2016
Принята к печати: 03.02.2017

В статье рассматривается показатель младенческой смертности как важный критерий «демографического благополучия» страны. Приводится краткая историческая характеристика демографических процессов, происходящих в России с конца XX в. по настоящее время. На современном этапе младенческая смертность в России остается выше, чем во многих европейских странах. Для понимания причин различий в уровне младенческой смертности в России и, например, в странах Европы или США необходимо обладать информацией о том, какие факторы влияют на показатель младенческой смертности и какие из этих факторов являются «управляемыми». Такими факторами являются два: непосредственные причины младенческой смертности и система оказания помощи беременным и детям, принятая в стране. Анализируются непосредственные причины неонатальной смертности и пути их устранения. В странах с относительно низкими показателями младенческой смертности создана и успешно функционирует трехуровневая модель оказания перинатальной помощи. В России также происходит модернизация системы помощи детям и беременным женщинам и переход на трехуровневую систему оказания помощи. Основной задачей трехуровневой системы является направление женщин из групп высокого риска в учреждение того уровня, который располагает возможностями для оказания им необходимой помощи. Организация трехуровневой системы и ее функционирование в различных регионах РФ имеют свои особенности, с чем связаны и различия в регионах РФ по коэффициенту младенческой смертности: некоторые регионы имеют высокие показатели, а некоторые — на уровне благополучных европейских стран. Такие различия заставляют задуматься над необходимостью разработок региональных моделей оказания медицинской помощи, которые созданы с учетом особенностей каждого, отдельно взятого региона.

Ключевые слова: младенческая смертность; демография; трехуровневая система оказания помощи в акушерстве; федеральные законы РФ по охране материнства и детства.

POSSIBLE WAYS OF DECLINE OF INFANTILE DEATH RATE ARE IN THE SEPARATE REGIONS OF RUSSIAN FEDERATION

© O.V. Telesh[1], Y.V. Petrenko[2], D.O. Ivanov[2]

[1] Federal Almazov North-West Medical Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
[2] St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):89-94
Received: 03.11.2016
Accepted: 03.02.2017

This article considers the level of infant mortality – one of the most important criterion of “demographic prosperity “in the state. Here is brief historical characterization of demographic processes since the end of 20th century till the present in Russia. Nowadays, the level of infant mortality in Russia much higher than in most European countries. Information about the factors that affect the level of infant mortality and which ones can be controlled will help to understand why infant mortality levels are so different in Russia, European countries and USA for example. First factor is direct causes of infant mortality,

the second one is medical care system responsible for pregnant women and children. Today causes of neonatal mortality and ways of eliminating these causes are analyzed. Countries with low level of infant mortality have a successful three-tier model of perinatal care. Russia is also undergoing modernization care system for children and pregnant women and the transition to a three-tier system of assistance. The main objective of the three-tier system is the direction of women in high-risk groups in the establishment of the level that has the capacity to provide them with necessary assistance. Three-tier system in different regions of Russia have different features so we have various coefficients of infant mortality. Some regions have high rates; some ones have similar level to the European countries. Such differences lead to the conclusion that we need to develop regional patterns of medical care which will take into account the specificities of each region.

Keywords: infant mortality; demography; three-tier model of perinatal care; Federal law on maternal and child health.

Младенческая смертность — смертность среди детей младше одного года; один из базовых статистических показателей демографии, составляющих смертность населения. Младенческая смертность является важной характеристикой общего состояния здоровья и уровня жизни населения страны, региона, города, национального меньшинства и т. д. [2, 5].

Коэффициент младенческой смертности выражается в промилле (‰) и обозначает количество детей, умерших в возрасте до 1 года на 1000 новорожденных за один год; гораздо реже используются коэффициенты в расчете на 100 или 10 000 новорожденных. Младенческую смертность часто выделяют из детской смертности, так как структура младенческой смертности отличается от детской смертности [3].

Для понимания важности показателя младенческой смертности и ответа на вопрос «Почему особенно важным и актуальным является снижение данного показателя в РФ?» необходимо обладать информацией о демографической ситуации в РФ на современном этапе.

Так, демографическая ситуация в России в конце XX в. характеризовалась одновременным падением рождаемости и ростом смертности населения (так называемый «русский крест») [4]. Смертность населения значительно превышала рождаемость. К 2006 г. разница между числом родившихся и умерших составила более 11,1 млн чел., а масштаб убыли населения — около 700 тыс. чел. в год — имел тенденцию к увеличению. Сложилась ситуация, при которой существующие на тот момент показатели рождаемости были в 1,6 раза ниже, чем необходимо для обеспечения простого воспроизводства населения. Такая ситуация привела правительство к разработке и принятию Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года[1]. Данная программа подразумевала совокупность мер, направленных на стабилизацию численности населения и создание условий для естественного прироста населения. К этим мерам можно отнести: поддержание института семьи, снижение смертности, увеличение рождаемости, улучшение качества здравоохранения. Согласно данным Росстата, увеличение численности населения началось еще в 2010 г., а естественный прирост был впервые зафиксирован в 2013 г. [6]. По статистике, за 2014 г. естественный прирост составил 0,20 ‰, в то время как в 2005 г., как было отмечено выше, отмечалась убыль — 5,90 ‰. Таким образом, стоит полагать, что программа мер, принятая правительством РФ в 2006 г., создала условия для улучшения демографической ситуации в России. Принимая во внимание все вышесказанное, становится очевидным, что даже если рождаемость увеличится, но при этом младенческая смертность будет достаточно высокой, естественный прирост населения не будет иметь тенденцию к увеличению.

По данным Росстата, уровень младенческой смертности в современной России в 2015 г. составлял 6,6 ‰, а с января по август 2016 г. — 6,0 ‰ [16]. Однако младенческая смертность в России остается выше, чем во многих европейских странах. Наиболее благополучными странами по уровню младенческой смертности были и остаются Скандинавские страны. Так, например, в Швеции, по тем же отчетам ВОЗ [18], на 2013 г. данный показатель составил 3 ‰, в Финляндии — 2 ‰, в Норвегии — 3 ‰. Несколько выше, чем в европейских странах, наблюдается уровень младенческой смертности в США — 6 ‰.

Для понимания причин различий в уровне младенческой смертности в России и, например, в странах Европы или США необходимо обладать информацией о том, какие факторы влияют на показатель младенческой смертности и какие из этих факторов являются «управляемыми». Такими факторами являются два: непосредственные причины младенческой смертности и система оказания помощи беременным и детям, принятая в стране.

Сегодня эксперты многих стран могут выделить три главные причины неонатальной смертности: недоношенность, врожденные пороки развития и асфиксия [12, 20]. В развивающихся странах нео-

[1] Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, утверждена указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351.

натальная смертность в 86 % случаев является результатом инфекций (36 % тяжелых форм — сепсис, столбняк, пневмония, диарея), в 23 % — асфиксии, в 27 % — преждевременных родов. В Великобритании ведущими причинами младенческой смертности выступают: незрелость новорожденного — в 47 %, врожденные пороки развития — в 23 %, инфекции — в 10 % случаев [21]. В Австралии 95 % смертей новорожденных приходится на две причины: 64 % — состояния перинатального периода и 31 % — врожденные пороки развития (ВПР) [17]. Для России на современном этапе данные причины младенческой смертности также актуальны. Так, проанализировав истории болезни умерших детей, Д.О. Иванов в своих докладах на различных научно-практических конференциях выделил следующие причины смерти: состояния, возникающие в перинатальном периоде, — асфиксия, инфекционные причины (пневмония, сепсис, ОРЗ), синдром дыхательных расстройств, и отдельную группу составляют ВПР. Таким образом, структура причин смерти в России не отличается от таковой в развитых странах [9].

В мире наиболее распространены несколько моделей оказания перинатальной помощи. Несомненно, заслуживают рассмотрения модели помощи в тех странах, которые имеют наиболее низкие показатели младенческой смертности. В странах с относительно низкими показателями младенческой смертности создана и успешно функционирует трехуровневая модель оказания перинатальной помощи[2].

Основной задачей трехуровневой системы является направление женщин из групп высокого риска в учреждение того уровня, который располагает возможностями для оказания им необходимой помощи. Основа данной концепции — соответствие штатов и доступных технологий на каждом уровне потребностям пациентов этого уровня и обеспечение оптимального лечения [2].

Спектр мероприятий первого (базового) уровня помощи минимален — эти вмешательства должны провести в любом родовспомогательном учреждении, включая небольшие акушерские отделения районных больниц. Так, наличие медицинского персонала и оборудования позволяет провести первичную реанимацию новорожденного, оценку состояния его здоровья, обеспечить уход за ребенком и стабилизацию его состояния при заболевании (до перевода в учреждение, оказывающее более сложные виды помощи).

Учреждение второго уровня оказывает помощь новорожденным, страдающим нетяжелыми и быстро купирующимися заболеваниями, или детям, переведенным для долечивания из учреждений третьего уровня.

Учреждения третьего уровня оказывают помощь новорожденным, находящимся в критическом состоянии, детям с очень низкой массой тела или требующим хирургической помощи [1].

В России этапность оказания медицинской помощи беременным женщинам и гинекологическим больным начала реализовываться на практике в 1982 г. в соответствии с приказом МЗ СССР от 27 октября 1982 г. № 1059 «О дальнейшем улучшении организации акушерско-гинекологической помощи женщинам, проживающим в сельской местности». В 2012 г. в России МЗ РФ утвердило два приказа: № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“»[3] и № 921н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю „неонатология“»[4]. Данные приказы регламентируют переход России на трехуровневую модель оказания помощи беременным женщинам и новорожденным. Предполагается, что реализация данной модели в России должна состоять в следующем: первый уровень — районный — подразумевает наличие акушерского пункта; второй — районные или областные больницы с родильными отделениями и родильным домом, третий — перинатальный центр [10]. Таким образом, получается, что модели оказания помощи в благополучных странах Европы и России одинаковые, причины младенческой смертности тоже не имеют значимых различий, возникает вопрос: почему уровень младенческой смертности в России выше, чем во многих странах Европы?

Согласно данным ежегодных статистических отчетов, в России имеются значимые отличия в уровне младенческой смертности в зависимости от региона, субъекта РФ. Так, существуют регионы с более высокими показателями младенческой смертности и более «благополучные» регионы, в которых коэф-

[2] Совершенствование трехуровневой системы оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде. Методическое письмо МЗ РФ, Москва, 2014 г. Т.В. Яковлева <Письмо> Минздрава России от 20.11.2014 № 15-4/10/2-8757.

[3] Приказ № 572н МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“ (Зарегистрирован в Минюсте России 02.04.2013 № 27960).

[4] Приказ № 921н МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „неонатология“».

фициент младенческой смертности приближается по своему значению к странам Европы. Примером такого региона может быть Тамбовская область, где коэффициент младенческой смертности в 2014 г. составлял 4,5 ‰, а по России — 7,4 ‰ [15]. Причины данных различий не всегда понятны. С одной стороны, во всей стране происходит реализация законов, принятых в 2012 г., и переход на трехуровневую систему оказания медицинской помощи, с другой стороны, становится очевидным, что, несмотря на принятие данных законов, реализация их в разных регионах, видимо, осуществляется по-разному, что объяснимо, потому что регионы могут различаться по своим экономическим, географическим и, как следствие, демографическим характеристикам [10].

В соответствии с принципами оказания перинатальной помощи, опубликованными ВОЗ[5] [15], медицинская помощь должна быть районизирована и носить уровневый характер, доступный при необходимости любой пациентке. При этом географическое положение учреждений родовспоможения должно обеспечивать своевременную доступность базовой неотложной акушерской помощи в течение двух часов, а в случае необходимости — оказание высокоспециализированной акушерской помощи максимально в пределах 12 часов[6] [22].

Известно, что в США 62 % женщин репродуктивного возраста проживают в 30 минутах езды до перинатального центра и 82 % в 60 минутах езды (Brown S., 2012). В Великобритании доля женщин, проживающих в 30-минутной автотранспортной доступности от родильного отделения, составляет 79 %, в 60-минутной доступности — 99 % [19, 20].

В России на современном этапе даже при хорошо развитой сети перинатальных центров до 60 % недоношенных рождаются вне этих учреждений, из них около 13–15 % перегоспитализируются в неонатальные центры [7].

Таким образом, очевидно, что принцип доступности базовой неотложной акушерской помощи на практике не соблюдается, и основной причиной этого является недоступность учреждений 3-го уровня для тех групп женщин, которым она необходима. Причины, по которым отсутствует эта доступность, могут быть разными для разных регионов: географическое положение перинатального центра (длительная транспортировка) — отсутствие учреждения 3-го уровня в зоне «быстрой доступности». Анализ конкретных причин в каждом отдельно взятом регионе заслуживает особого внимания, и для проведения этого анализа необходимо учитывать различия регионов и их организационной структуры. На опыте некоторых регионов Российской Федерации, в частности на примере Мурманской области [8], было показано, что введение в эксплуатацию учреждения родовспоможения 3-го уровня позволило снизить перинатальную смертность на 40,5 % в течение 7 лет.

Следовательно, реализация трехуровневой модели оказания помощи должна быть адаптирована под конкретный регион и с учетом особенностей данного региона — региональная программа. Региональная программа должна разрабатываться с учетом особенностей региона и содействовать повышению эффективности работы трехуровневой модели в конкретном регионе. Данная программа должна содержать в себе конкретные рекомендации для обеспечения этапности и доступности перинатальной помощи для групп населения, нуждающихся в этой помощи.

Рассмотрим пример: коэффициент младенческой смертности в регионе *X* в 2011 г. [13] составлял 12,4 ‰, в том же году в регионе *Y*, который близок по своим географическо-экономическим характеристикам региону *X*, коэффициент младенческой смертности был 10,3 ‰. В 2013 г. в регионе *X* отметился рост коэффициента до 14,9 ‰, а в регионе *Y*, наоборот, отмечалось некоторое понижение данного показателя до 9,5 ‰ [14]. По литературным данным, подобная ситуация является следствием территориальных различий в уровне обеспеченности населения медицинской помощью, нерациональности в формировании сети учреждений здравоохранения и несоответствия отдельно взятой региональной системы здравоохранения потребностям населения [10, 11]. Известно, что в регионе *Y* с 2011 г. была запущена программа, разработанная с учетом особенностей данного региона, по снижению младенческой смертности. Данная программа — региональная модель, разрабатывалась путем углубленного анализа данных, полученных за 10 лет, в период 2000–2010 гг. Анализировалась следующая информация: данные о младенческой смертности — ее структуре и динамике, заболеваемости беременных и рожениц, заболеваемости и инвалидности новорожденных и детей первых трех лет жизни на территории региона [10].

Таким образом, несмотря на то, что рассматривается достаточно непродолжительный период времени, а именно 3 года (2011–2013 гг.) с начала действия региональной программы по снижению младенческой смертности, можно говорить о том,

[5] Совершенствование трехуровневой системы оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде. Методическое письмо МЗ РФ, Москва, 2014 г. Т.В. Яковлева <Письмо> Минздрава России от 20.11.2014 № 15-4/10/2-8757.

[6] Там же.

что комплекс разработанных мер эффективен и наблюдается снижение данного показателя. Стоит отметить, что в другом регионе младенческая смертность не только не снизилась, но и имела тенденцию к повышению.

В настоящее время в рамках реализации приказов РФ № 572н[7] и 921н[8] активно разрабатываются региональные программы перехода на трехуровневую систему оказания помощи беременным и новорожденным, которые спланированы с учетом особенностей каждого конкретного региона и содержат в себе конкретные рекомендации по маршрутизации беременных. Кроме того, 9 декабря 2013 г. правительством РФ, согласно распоряжению 2302-р, была принята программа развития перинатальных центров в РФ[9]. Данная программа содержит в себе экономическое обоснование с расчетом количества перинатальных центров, их оснащения и укомплектованности по кадровому составу, необходимых для обеспечения доступности медицинской помощи 3-го уровня для населения регионов РФ.

Все вышеизложенное заставляет анализировать конкретные причины младенческой смертности, особенно в регионах с высоким уровнем таковой, для создания региональной модели профилактики перинатальной патологии и, как следствие, снижения показателя младенческой смертности [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А. Г., Арестова Н.Н., Байбарина Е.Н., и др. Неонатология: нац. рук. Национальные руководства: НР / Под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Antonov AG, Arestova NN, Bajbarina EN, et al. Neonatology: national. men. National managements. Ed by N.N. Volodin. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
2. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Смертность детского населения России. – М.: Литтерра, 2006. – С. 280. [Baranov AA, Al'bickiy VJu. Mortality of the children's population of Russia. Moscow: Litterra; 2006. P. 280. (In Russ.)]
3. Боброва И. Н. Состояние младенческой смертности и пути ее снижения в субъекте Российской Федерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. [Bobrova IN. A condition of infantile mortality and a way of her decrease in the subject of the Russian Federation. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]
4. Докудовская Л.С. Обострение демографической проблемы в России в последнее двадцатилетие // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2011. – Т. 7. – № 9. – С. 1–3. [Dokudovskaja LS. An aggravation of a demographic problem in Russia in the last twentieth anniversary. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2011;7(9):1-3. (In Russ.)]
5. Иванов Д.О., Орел В.И. Современные особенности здоровья детей мегаполиса // Медицина и организация здравоохранения. – 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 6–11. [Ivanov DO, Orel VI. The modern features of health of children of the metropolis. *Medicine and healthcare organization*. 2016:1(1):6-11. (In Russ.)]
6. Ивлиев М.И., Черемисина Н.В. Демографическая ситуация в современной России // Социально-экономические явления и процессы. – 2014. – Т. 9. – № 8. – С. 48–52. [Ivliev MI, Cheremisina NV. A demographic situation in modern Russia. *Sotsial'no-ekonomicheskie yavleniya i protsessy*. 2014;9(8):48-52. (In Russ.)]
7. Мухаметскин Р.Ф. Оптимизация этапа межгоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных в критическом состоянии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2009. – С. 25. [Muhametskin RF. Optimization of a stage of interhospital transportation of prematurely born newborns in critical condition. [dissertation] Ekaterinburg, 2009. P. 25. (In Russ.)]
8. Прялухин И.А. Динамика перинатальной смертности до и после ввода учреждения родовспоможения 3-го уровня на примере Мурманской области. – СПб.: СПбГПМА, 2012. [Prjaluhin IA. Dynamics of perinatal mortality before input of establishment of obstetric aid 3 levels on the example of Murmansk region. Saint Petersburg: SPbGPMA; 2012. (In Russ.)]
9. Резервы снижения младенческой смертности // Участковый педиатр. –2014. – № 05. – С. 2–4. [Reserves of decrease in infantile mortality. *Uchastkovyj pediatr*. 2014;(05):2–4. (In Russ.)]. Доступно по: http://con-med.ru/magazines/pediatrist/pediatrist-05–2014/rezervysnizheniya_mladencheskoy_smertnosti/. Ссылка активна на 15.11.2015
10. Стародубов В.И. Методологические предпосылки построения современных региональных моделей медицинского обеспечения населения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2010. – № 4. – С. 23. [Starodubov VI. Methodological prerequisites of creation of modern regional models of medical support of the population. *Problems of social hygiene, healthcare and history of medicine*. 2010;(4):23. (In Russ.)]

[7] Приказ № 572н МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» (Зарегистрирован в Минюсте России 02.04.2013 № 27960).

[8] Приказ № 921н МЗРФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „неонатология“».

[9] Распоряжение Правительства Российской Федерации от 9 декабря 2013 г. № 2302-р, г. Москва, «Программа развития перинатальных центров в Российской Федерации».

11. Ступак В.С., Стародубов В.И., Филькина О.М. Региональная модель профилактики перинатальной патологии в субъекте Российской Федерации с низкой плотностью населения (на примере Хабаровского края) / Под ред. В.И. Стародубова. – Иваново, 2012. – С. 468. [Stupak VS, Starodubov VI, Fil'kina OM. Regional model of prophylaxis of perinatal pathology in the subject of the Russian Federation with low population density (on the example of Khabarovsk Krai). Ed by V.I. Starodubova. Ivanovo; 2012. P. 468. (In Russ.)]
12. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Мавропуло Т.К., Петренко Ю.В. Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22–27 недель // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. – № 3. – С. 14–17. [Surkov DN, Ivanov DO, Mavropulo TK, Petrenko YV. Morbidity and mortality, born at term gestation 22–27 weeks. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012;3(3):14-17. (In Russ.)]
13. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Младенческая смертность по субъектам Российской Федерации. Отчет за 2011 г. [Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). Infantile death rate on subjects of the Russian Federation. 2011. (In Russ.)]
14. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Младенческая смертность по субъектам Российской Федерации. Отчет за 2013 г. [Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). Infantile death rate on subjects of the Russian Federation. 2013. (In Russ.)]
15. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Младенческая смертность по субъектам Российской Федерации. Отчет за 2014 г. [Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). Infantile death rate on subjects of the Russian Federation. 2014. (In Russ.)]
16. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Младенческая смертность по субъектам Российской Федерации. Отчет за 2016 г. [Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). Infantile death rate on subjects of the Russian Federation. 2016. (In Russ.)]
17. Chan A, King JE, Cenady VF, et al. Classification of perinatal deaths: development of the Australian and New Zealand classifications. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(7):340-347.
18. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2014. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation World Heals Organization. Доступно по: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2014/en/. Ссылка активна на 15.11.2015.
19. Maternity services in England, 2013.
20. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. WHO library Cataloguing-in-Publication. World Heals Organization. Доступно по: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/. Ссылка активна на 17.11.2015.
21. Perinatal Mortality 2006 — Confideptail Enguiry into Maternal and child Heath. 2006 (UK), released 2008.
22. UNFPA United Nations Population Fund, 2004. Доступно по: http://www.unfpa.org/publications. Ссылка активна на 17.11.2015.

◆ Информация об авторах

Ольга Владиславовна Телеш — аспирант кафедры педиатрии, врач-педиатр, начмед по педиатрии частной клиники. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: olgatelesh2@mail.ru.

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

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, и. о. ректора ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, главный неонатолог МЗ РФ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doivanov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Olga V. Telesh — graduate student of department of pediatrics, pediatrician, general manager on pediatrics of private clinic. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olgatelesh2@mail.ru.

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

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector, Chief Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
E-mail: doivanov@yandex.ru.

DOI: 10.17816/PED8195-105

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

© П.С. Бакетин[1], Р.А. Моллаев[2], Д.А. Мазуренко[3], В.Е. Григорьев[1], Н.К. Гаджиев[1], В.М. Обидняк[4], А.В. Писарев[5], Н.С. Тагиров[6], В.А. Малхасян[7], П.С. Петров[1], С.В. Попов[1]

[1] ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург;
[2] ГБУ Республики Дагестан «Хасавюртовская центральная городская больница им. Р.П. Аскерханова», Хасавюрт;
[3] Европейский медицинский центр (EMC), Москва;
[4] СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург;
[5] ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, Санкт-Петербург;
[6] СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург;
[7] СПбГБУЗ Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого, Москва

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 95–105. doi: 10.17816/PED8195-105
Поступила в редакцию: 23.11.2016
Принята к печати: 30.01.2017

Мочекаменная болезнь, будучи одним из древнейших заболеваний человечества, остается до сих пор недостаточно изученной. Долгое время понимание патогенеза мочекаменной болезни объяснялось матричной, коллоидной, ионной, ингибиторной и преципитационной теориями. При этом выделение отдельных патогенетических паттернов не представлялось возможным. К тому же, несмотря на отсутствие доказательств *in vivo*, общепринятым является тот факт, что формирование нового ядра конкремента или нуклеация *de novo* возможна только при выходе за рамки границы метастабильности по камнеобразующим соединениям — и это должно быть основой для метафилактических мероприятий. К счастью, некоторый прогресс в понимании патогенеза мочекаменной болезни наметился с появлением исследований, посвященных детальному изучению метаболических особенностей пациентов-камнеобразователей, а также с появлением новейших цифровых эндоскопов. Основываясь на существующих литературных данных, можно выделить четыре основные патогенетические группы камнеобразования: рост кальцийоксалатных камней на бляшках Рэндалла у пациентов с гиперкальциурией; разрастание на заглушках протоков Беллини; формирование микролитов в просвете собирательных канальцев внутреннего мозгового слоя у пациентов с цистинурией; формирование камней в свободном растворе. Несоменно, данное разделение не окончательное и не исключает смешанных вариантов, однако уже сейчас понимание вышеописанных патогенетических вариантов поможет по-новому взглянуть на мочекаменную болезнь, а у конкретного пациента позволит повысить эффективность противорецидивных мер.

Ключевые слова: нефролитиаз; бляшки Рэндалла; заглушки протоков Беллини; первичная гипероксалатурия; гиперпаратиреоидизм.

PATHOGENIC VARIANTS OF UROLITHIASIS

© P.C. Baketin[1], R.A. Mollaev[2], D.A. Mazurenko[3], V.E. Grigoryev[1], N.K. Gadzhiev[1], V.M. Obidnyak[4], A.B. Pisarev[5], N.C. Tagirov[6], V.A. Malkhasyan[7], P.S. Petrov[1], S.B. Popov[1]

[1] A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;
[2] R.P. Askerkhanov Central municipal hospital, Khasavyurt, Russia;
[3] Urologic clinic EMC, Moscow, Russia;
[4] St Luka Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;
[5] Multiprofile Center of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
[6] St Elisabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia;
[7] Moscow state hospital named after S.I. Spasokukotsky , Moscow, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):95-105
Received: 23.11.2016
Accepted: 30.01.2017

The essence of Urolithiasis – one of the oldest diseases known by the mankind – is still not understood completely. For a long time the comprehension of Urolithiasis was based on matrix, colloid, ionic, inhibitory and precipitation theories. In these cases it was impossible to single out separate pathogenetic patterns. Besides, in spite of the absence of *in vivo* proofs the fact

that new concrement nucleus forming (*de novo* nucleation) is only possible outside of the stone-forming metastability range should be taken into consideration for metaphilactic purposes. Fortunately, certain progress in understanding Urolithiasis started with the onset of studies devoted to detailed scrutiny of stone-forming patients' metabolic peculiarities as well as with the introduction into clinical practice of the up-to-date digital endoscopes. Based on existing publications one may classify pathogenesis of stone-forming into 4 major groups: growth of calcium-oxalic stones on Randall's plaques in patients with hypercalciumuria; excrescences on the of Belliny's ducts' "gags"; microlites forming within the internal medullar layer discharging tubules' lumen in patients with cystineuria; stones forming in free solution. There is no doubt this classification is not the final one, neither does it exclude mixed variants, however better understanding of the aforementioned pathogenic variants would facilitate a novel view at Urolithiasis and in patients with kidney stones would increase anti-relapse measures' effectiveness.

Keywords: urolithiasis; Randall's plaques; Belliny's ducts' "gags"; primary hypercalciumuria; hyperparathyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонное увеличение распространенности мочекаменной болезни определяет актуальность исследований, посвященных изучению патогенеза этого заболевания [1, 2]. К сожалению, не выработана единая патогенетическая концепция, способная обосновать появление камней у всех фенотипов камнеобразователей [3]. К счастью, с увеличением количества работ, посвященных патогенезу камнеобразования, а также на основании данных послеоперационного наблюдения за камнеобразователями появилась возможность категоризировать патогенетические варианты мочекаменной болезни. Ниже представлены четыре основных механизма, охватывающих или объясняющих камнеобразование как таковое:

- рост конкрементов над «белыми» интерстициальными гидроксиапатитными бляшками, или бляшками Рэндалла [7, 10, 11, 22];
- образование конкрементов над заглушками протоков Беллини (ПБ) [8, 25, 26];
- образование микролитов в собирательных канальцах внутреннего мозгового вещества почки [11];
- образование конкрементов в свободном растворе в чашечно-лоханочной системе [11, 19].

Пониманию вышеописанных механизмов камнеобразования значительно способствовали исследования *in vivo* (животные модели и т. д.) и химико-физические модели в растворе *in vitro* (кинетика кристаллизации и характер ингибирования камнеобразования). Подробно рассмотрим каждый из вышеописанных механизмов.

ОБРАЗОВАНИЕ КОНКРЕМЕНТОВ НА БЛЯШКАХ РЭНДАЛЛА

Во время эндоскопического удаления камня почки достаточно часто можно видеть камни, растущие на бляшках в области сосочков чашечек (рис. 1).

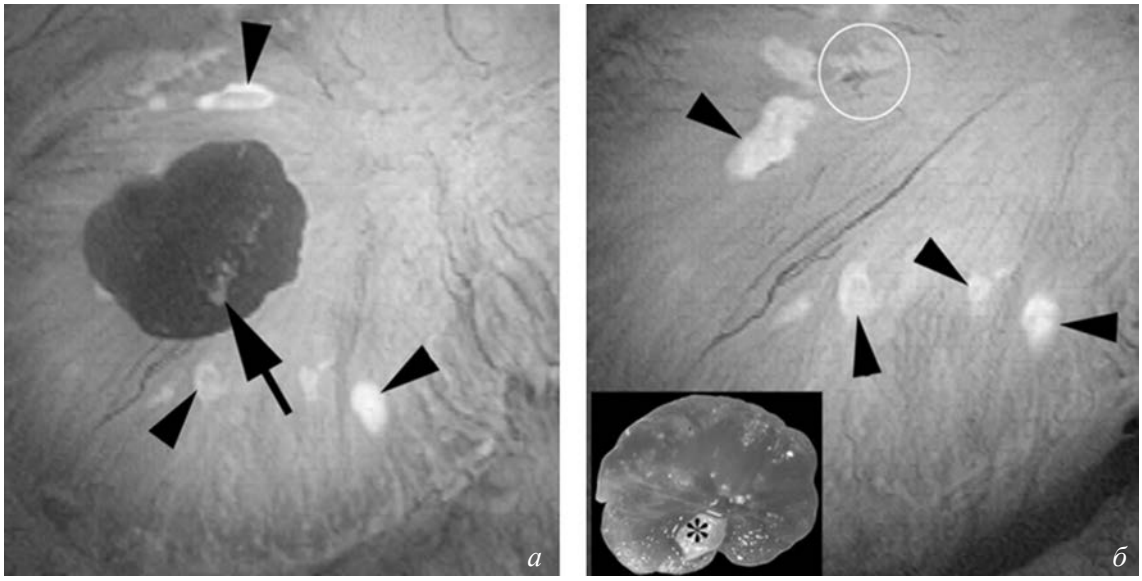


Рис. 1. Прикрепленные к бляшкам Рэндалла конкременты у идиопатических кальцийоксалатных (CaOx) камнеобразователей: *а*) эндоскопический вид камня CaOx, прикрепленного к верхушке почечного сосочка (*на снимке отмечено стрелкой*). Бляшки Рэндалла вокруг прикрепленных конкрементов (*треугольники*); *б*) сосочек после удаления камня. На вставке видна папиллярная поверхность того же камня. Небольшой участок белесоватого материала на камне — гидроксиапатит, при этом сам камень на сто процентов кальцийоксалатный (*отмечено звездочкой*)

В 1937 г. Рэндалл [23] впервые продемонстрировал на трупах, а современная урология с помощью эндоскопической оптики подтвердила наличие «каменных» островков на сосочках, остающихся после удаления прикрепленных к ним камней, состоящих из гидроксиапатита (ГА). Посредством интраоперационных эндоскопических снимков [20] и микрокомпьютерной томографии можно воссоздать точную локализацию конкремента на бляшке, с которой он был удален, и показать, что большинство конкрементов действительно росли, прикрепляясь к бляшкам. Высокую вероятность «бляшечного» происхождения также имеют и камни свободно лежащие в полостной системе почки [21].

На фоне всех пациентов с мочекаменной болезнью явно выделяется фенотип больных, у которых формирование кальцийоксалатных конкрементов происходит без каких-либо системных заболеваний, способных прямо влиять на их возникновение; такие больные определены в группу с идиопатическим кальцийоксалатным нефролитиазом [5, 6]. У большинства из них можно проследить семейный и/или генетический характер наследования идиопатической гиперкальциурии. При этом кальцийоксалатные конкременты у этой группы пациентов образуются в основном на бляшках (см. рис. 1).

Говоря о непосредственном механизме формирования камня согласно «бляшечному» механизму, необходимо отметить, что ранняя стадия формирования бляшек берет начало на базальной мембране тонкого нисходящего сегмента петли Генле с формирования микросферулитов (с или без включения кристаллов ГА) [10], где они сливаются и формируют единый матрикс, в котором кристаллы гидроксиапатита располагаются в виде изолированных «островков». На следующем этапе формирования бляшки последняя, увеличиваясь в размерах между канальцами и сосудами, примыкает к сосочковому эпителию.

Это те самые «белые бляшки», которые можно увидеть во время эндоскопической операции. При этом подобные бляшки за счет особенности уротелия могут пролобировать в полостную систему почки и быть подвержены воздействию мочи (рис. 2).

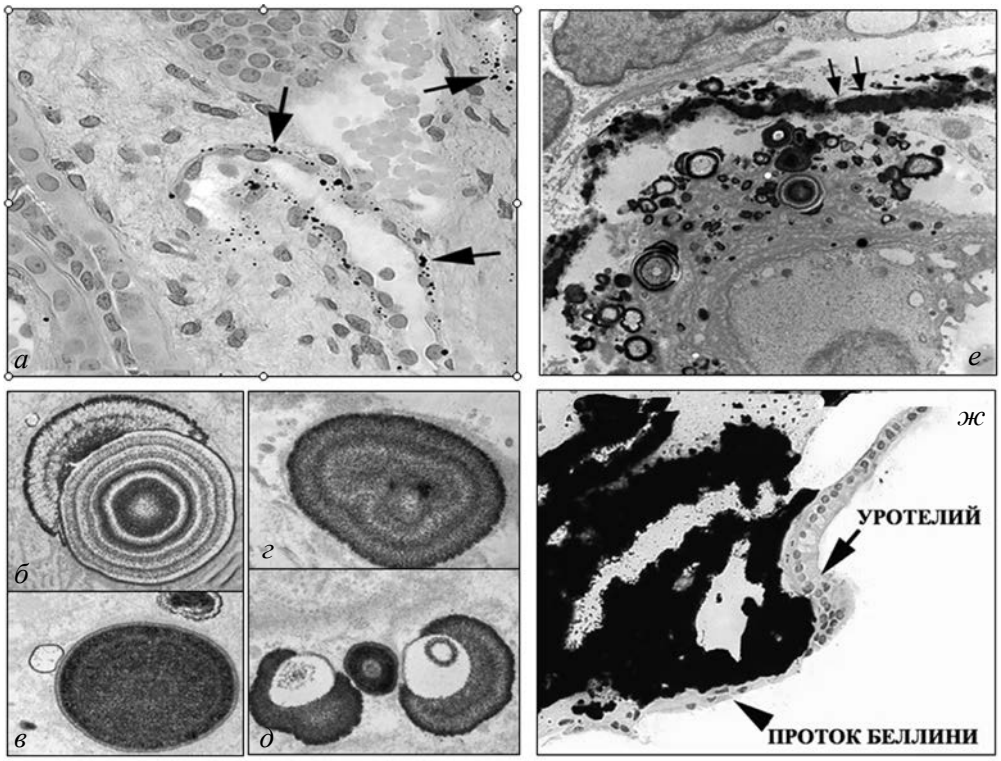


Рис. 2. Образование бляшек Рэндалла: *а*) гистологические препараты, демонстрирующие формирование бляшек Рэндалла (начальный этап). Стрелками указаны интерстициальные депозиты на базальной мембране тонкой петли Генле у почечного сосочка; *б–д*) трансмиссионная электронная микроскопия интерстициальных депозитов: множественные микросферулиты из чередующихся слоев матрикса с содержанием кристаллов и без. Единичные депозиты могуть быть размерами до 50 нм. Светлые слои в сферулах отражают кристаллический материал, темные слои — матрикс; *е*) наибольшая концентрация кристаллических депозитов определяется вокруг петель Генле (*двойные стрелки*); *ж*) распространение кристаллических депозитов в близлежащее интерстициальное пространство, вплоть до уротелия чашечек. Нарушение уротелиального слоя с локусами интерстициальных отложений, контактирующих с мочой, приводит к разрастаниям, минерализации и камнеобразованию

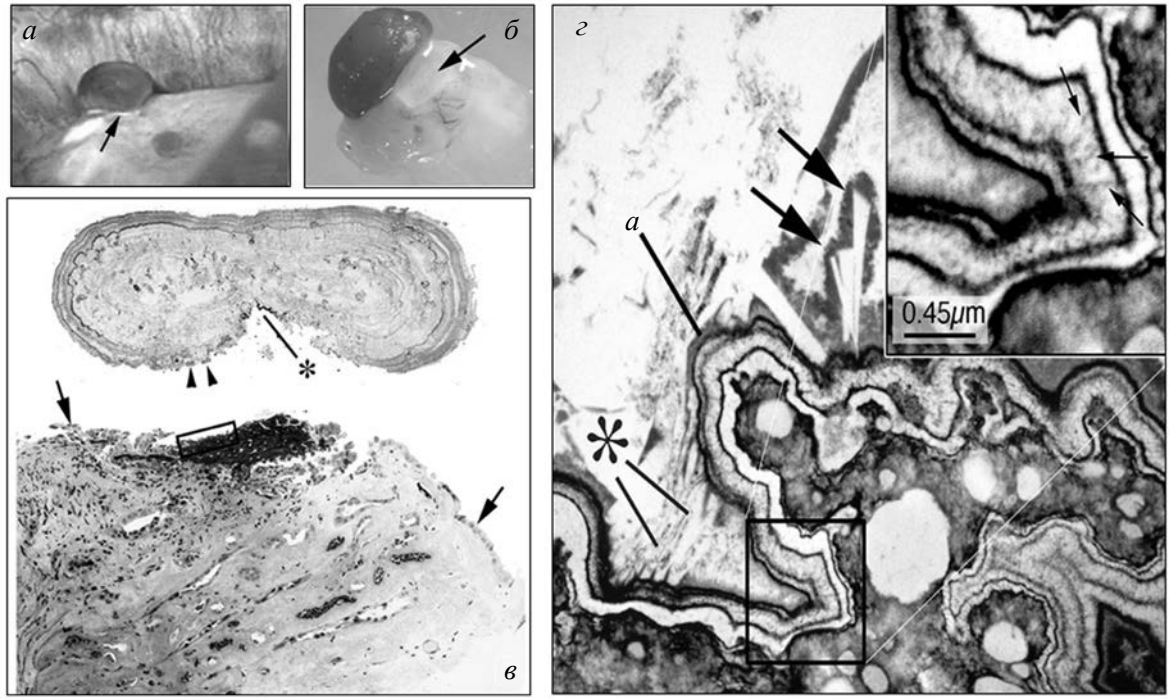


Рис. 3. Ультраструктурные особенности мест прикрепления конкрементов в почках у пациентов с идиопатическими кальцийоксалатными конкрементами: *а*) эндоскопический вид конкремента размером 0,5 мм, прикрепленного к верхушке почечного сосочка на бляшке Рэндалла (*стрелка*); *б*) биоптат того же конкремента с подлежащими тканями; *в*) тот же комплекс ткань — конкремент после деминерализации. Обратите внимание, что конкремент отделен от подлежащей ткани (*прямоугольник*). Часть ткани все еще осталась в камне (*звездочка*), двойными стрелками обозначен клеточный детрит. Одной стрелкой указаны участки сохранившегося уротелия на почечных сосочках; *г*) бляшки Рэндалла (*внизу справа*), покрытые многослойными лентообразными структурами, состоящими из кристаллов и матрикса (*вставка вверху справа*). В очаге *а* определяются небольшие (*звездочка*) и крупные (*стрелки*) кристаллы, погруженные в мочу

При этом речь идет об экспозиции мочой не кристаллов гидроксиапатита, но матрикса, в котором они находятся. Особенности обрастания камнем бляшки можно видеть, если получить мелкий камень с его тканевой основой (рис. 3) [12]. Зона нарастания камня на бляшке с самим камнем демонстрируют расхождение уротелия и отделение некоторых бляшек от ткани у основания камня. При визуализации бляшки методом трансмиссионной электронной микроскопии в нижнем правом углу заметны белые очажки гидроксиапатита внутри «бляшечного» матрикса. Сама бляшка окаймлена мантией из разрушенного матрикса и кристаллов гидроксиапатита.

Самый глубокий слой матрикса (вставка в верхнем правом углу) содержит протеины Тамма–Хорсфалла — свидетельство того, что матрикс бляшки изначально был покрыт органическим матриксом мочевого происхождения [12], так как интерстициальный матрикс в норме не имеет доступа к протеинам Тамма–Хорсфалла [17]. Как будто повторяя за частицами бляшек, кристаллы гидроксиапатита нуклеируют в чередующихся слоях матрикса — некоторые свободны от кристаллов, некоторые нет. На границе с мочой кристаллы смещаются в полость чашек и формируют основу-островок для будущего камня.

Начальные ядра (микросферулиты) бляшек формируют в коллагене три типа базальной мембраны тонкого сегмента петли Генле. Опыты на животных продемонстрировали, что жидкость, содержащаяся в просвете тонкого сегмента петли, перенасыщена фосфатом кальция в виде брушита. Несмотря на отсутствие информации по ионному составу интерстиция, эпителий тонкого сегмента практически непроницаем для кальция [18]. Но при идиопатической гиперкальциурии, проявляющейся повышенным поступлением кальция из проксимальных канальцев [2], а также после еды, так называемая постпрандиальная гиперкальциурия [28], пересыщение фосфатом кальция интратубулярной жидкости может наблюдаться в течение всего дня, что в свою очередь может создавать предпосылки для формирования кристаллсодержащих микросферул и образования бляшки Рэндалла. Пока сосочковый эпителий остается интактным, бляшка защищена от воздействия мочи, но как только возникают

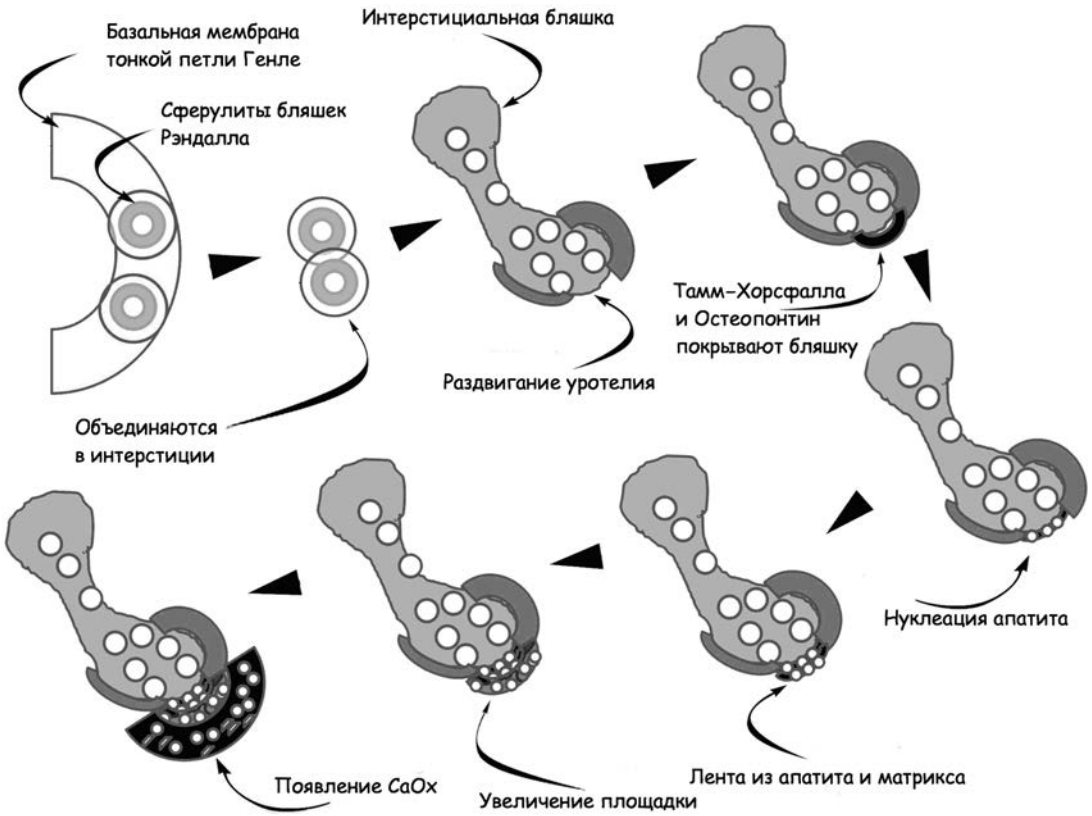


Рис. 4. Схематическая последовательность формирования камня на бляшке Рэндалла

повреждения и контакт с мочей, появляются предпосылки для нуклеации, что составляет основу для разрастания будущего камня. Схематическая последовательность формирования бляшки Рэндалла и камня над ней отображена на рис. 4.

На сегодняшний день остается немало важных вопросов: образуются ли частицы непосредственно на базальной мембране коллагена 3-го типа, и если так, то где именно на молекуле? Реагирует ли клетки тонкого сегмента петли Генле на присутствие частиц в базальной мембране через экспрессию новых белков? Какие факторы могут привести к нарушению уротелиального барьера? Самым загадочным все же остается процесс перехода нуклеации от гидроксиапатита в кальций оксалат. Возможно, причина в изменении pH, который меняется в пределах матрикса по мере его отдаления от тканей. Возможно изменяется и сам матрикс. Почему вообще появляется CaOx? Почему, как правило, начальный ГА не прогрессирует до ГА конкрементов? Хотя разрастание на бляшке возникает и у людей, у которых образуются брушитные или ГА-конкременты [4, 16], их фенотипы все же отличаются от идиопатических кальцийоксалатных камнеобразователей, при этом процесс образования камней у них существенно отличается, так же как и нарастание CaOx возможно на бляшках и у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, после илеостомии и с резецированной тонкой кишкой [13–15].

Пациенты с такими системными заболеваниями не имеют семейной предрасположенности к мочекаменной болезни (МКБ) в отличие от пациентов с идиопатическим кальцийоксалатным камнеобразованием, пациентов с идиопатическими брушитными (БР) и ГА-конкрементами. Различия в составе бляшек, матриксе и прочих деталях, возможно, могли бы дать объяснение.

ЗАКУПОРКА ПРОТОКОВ БЕЛЛИНИ

Не редко у пациентов с МКБ встречается закупорка протоков Беллини (ПБ), но роль этого явления в качестве источника конкрементов еще не доказана. Естественно предположить, что область этих «пробок», постоянно контактирующая с мочой с высоким насыщением CaOx и кальцием фосфата (CaP), будет в значительной степени способствовать нуклеации ГА и CaOx, становясь основой зарождающихся конкрементов [22], которые впоследствии отсоединятся и превратятся в клинически значимые камни, подлежащие удалению. Столь привлекательная формулировка, к сожалению, имеет довольно скудные доказательства. Хирурги видят заглушки Беллини как дилатированные и заполненные кристаллами протоки Беллини. Иногда кристаллы ра-

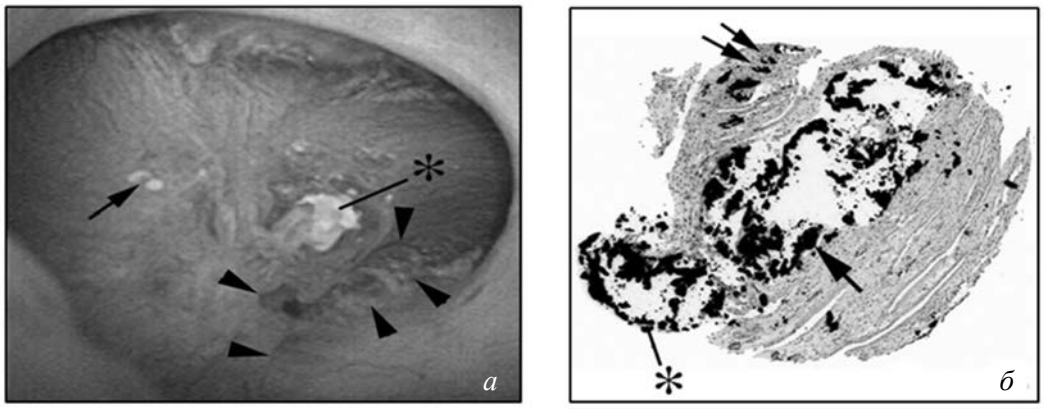
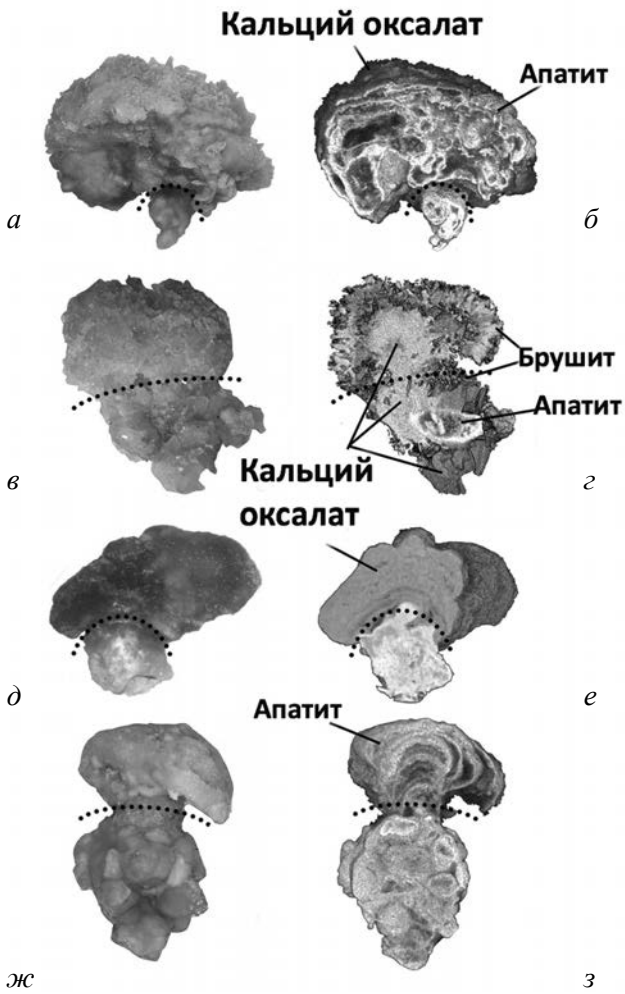


Рис. 5. Вид заглушек Беллини у пациентов с брушитными конкрементами: *а*) эндоскопический вид почечного сосочка. Можно видеть впячивания (*треугольники*) на сосочке, чего не бывает у пациентов с CaOx-конкрементами. Как и у пациентов с CaOx-камнями, на почечных сосочках пациентов с брушитными конкрементами также могут визуализироваться бляшки Рэндалла (*стрелка*), хоть и в меньшем количестве. На сосочках заметны отложения кристаллов желтоватого цвета в области отверстий протоков Беллини (*звездочка*). Эти протоки, как правило, расширены и иногда наполнены кристаллами, которые выступают за пределы протоков и могут рассматриваться как основа для прикрепления конкрементов; *б*) биоптат кристаллических отложений в почечных сосочках (окраска по методу Ясуэ). Стрелками отмечены отложения кристаллов в просвете собирательных канальцев мозгового вещества рядом с петлей Генле. Кристаллические отложения значительно расширяют просвет этих канальцев и индуцируют повреждения клеток вплоть до обширного некроза. Вокруг мест интралюминальных отложений определяются воспаление и интерстициальных фиброз



стут над заглушками в просвет чашечно-лоханочной системы (рис. 5 *а*, *б*).

У пациентов с ГА- и БР-конкрементами наблюдаются округлые разрастания на местах закупоривания — обычно около 1–2 мм (рис. 6, *а–д*). Такие разрастания в дальнейшем могут отрываться и увеличиваться в почечных чашках до 3 мм и более. С помощью высокоразрешающих микро-КТ-изображений (см. рис. 6) было доказано, что у ГА-пациентов эти «пробки» и разрастания состоят из ГА (см. рис. 6, *а*, *б*), в то время как у БР-пациентов базис конкрементов может содержать CaOx, БР и ГА с тонким поверхностным слоем CaOx (см. рис. 6, *в*, *г*). Поэтому вполне закономерно

Рис. 6. Снимки заглушек Беллини: *а*, *в*, *д*, *ж*) световая микроскопия с участками разрастаний у пациентов с апатитными, брушитными конкрементами, после илеостомии и с первичным гиперпаратиреозом соответственно; *б*, *г*, *е*, *з*) микро-КТ в 3D-формате представленных камней. Пунктирная линия разграничивает заглушки и разрастания. Состав заглушек у пациентов с апатитными (*а*, *б*) конкрементами и с первичным гиперпаратиреозом (*ж*, *з*) целиком состоит из апатита. Заглушки у пациентов с брушитными камнями (*в*, *г*) представляют собой смесь брушита, апатита и CaOx, в то время как у пациентов с илеостомией (*д*, *е*) — из апатита и уратов. Разрастания у пациентов с апатитным камнеобразованием и пациентов с первичным гипертиреозом состоят преимущественно из концентрических слоев апатита, полностью из CaOx — у пациентов с илеостомами и смесью CaOx и брушита — у пациентов с брушитным камнеобразованием

было бы предположить, что ГА- и БР-конкременты появляются на «заглушках», однако доказательств этому на сегодняшний день нет.

Возникает естественный вопрос: как же определить, что камень возник именно как разрастание над заглушкой Беллини? Один из способов доказать этот тезис — показать, что конкремент, прикрепленный к сосочку, прикреплен не к белой бляшке, а к заглушке Беллини. Это можно видеть во время операции, когда хорошо видны поля прикрепления конкрементов к дилатированным протокам Беллини. Кроме того, на удаленных камнях в области прикрепления должны остаться следы заглушек.

МЕХАНИЗМЫ РАЗРАСТАНИЙ НА ЗАГЛУШКАХ

Одним из малоизученных на сегодняшний день остается вопрос разрастаний на заглушках, несмотря на признание Рэндаллом наличия этого процесса [24]. Факторы, контролирующие разрастание заглушек Беллини, следующие: состав заглушек, значения сверхнасыщения мочи камнеобразующими соединениями, а также молекулы мочи, осаждающиеся над заглушками и создающие матрикс для последующего разрастания. Что это за молекулы, пока неизвестно. Но работы в этом направлении ведутся.

Для объяснения состава заглушек и состава разрастаний самого по себе сверхнасыщения камнеобразующих соединений явно не достаточно. Например, пациенты с БР- и ГА-камнеобразованием имеют высокие показатели сатурации CaP в моче, однако заглушки у пациентов с БР-камнеобразованием состоят из БР, CaOx и ГА, в то время как у группы с ГА-камнеобразованием — только из ГА. В то же время разрастания на заглушках из БР — это брушит и CaOx, а на заглушках из ГА — это ГА.

ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСОЧКОВ

Генез конкрементов предполагает, помимо закупорки ПБ, сопутствующие повреждения сосочков. Процесс повреждения сосочка заглушками очевиден. Этот процесс затрагивает эпителий канальцев, вплоть до полного его уничтожения, так что кристаллы прикрепляются непосредственно к базальной мембране канальцев; сами протоки при этом могут дилатироваться до 20-кратного размера. Вокруг заглушек заметны фиброз и экспрессия гиалуроновой кислоты — как признак повреждения, даже в эпителии незначительно вовлеченных канальцах, а иногда и в эпителии нормальных канальцев, расположенных рядом [27]. У некоторых пациентов закупорка распространяется и во внутренние медуллярные собирательные канальцы (ВМСК). Заглушки ВМСК выглядят как желтые цилиндры или желтые бляшки.

ПОВРЕЖДЕНИЕ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА

В корковом веществе пациентов группы идиопатических камнеобразователей патологии практически не выявлено (рис. 7), в то время как у пациен-

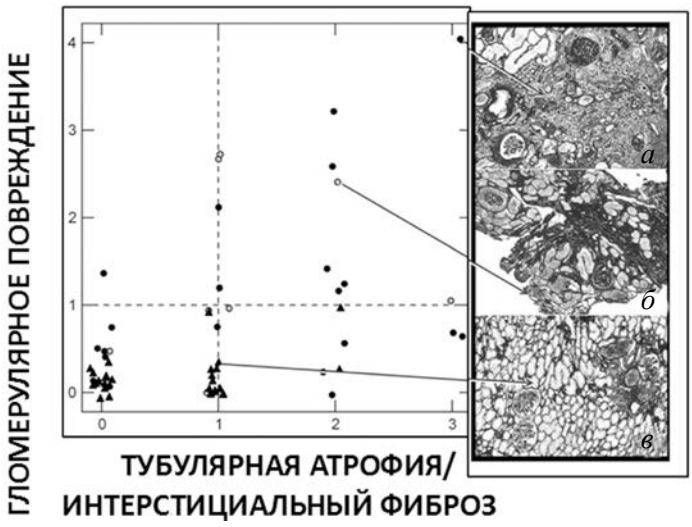


Рис. 7. Кортикальный интерстициальный фиброз, атрофия канальцев и гломерулосклероз у пациентов с брушитными камнями (*черные круги*), с апатитными камнями (*светлые кружки*) и у пациентов с идиопатическими кальцийоксалатными камнями (*черные треугольники*): из 30 кортикальных биоптатов только у 2 пациентов с идиопатическими кальцийоксалатными камнями зафиксированы интерстициальные изменения по шкале выше 1 балла, и не выявлено ни одного случая тяжелого гломерулярного поражения выше 1 балла, значительные кортикальные повреждения зафиксированы у 4 из 11 пациентов с апатитными конкрементами и у 12 из 25 пациентов с брушитными конкрементами

тов с ГА- и БР-конкрементами часто имеет место фиброз, который может быть следствием заглушек. При этом повреждение коркового вещества находят у всех пациентов с заглушками Беллини. Механизмы повреждения остаются неясными.

МЕХАНИЗМЫ ЗАКУПОРКИ ПРОТОКОВ БЕЛЛИНИ И ВНУТРЕННИХ МЕДУЛЛЯРНЫХ СОБИРАТЕЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Механизм формирования заглушек протоков Беллини до сих пор не определен. Возможно, сверхнасыщение стимулирует кристаллизацию, а повреждение канальцевых клеток способствует экспозиции участков богатых гиалуроном базальной мембраны к внутриканальцевой жидкости, из которой и могут осаждаться и формироваться кристаллы. Это было доказано на человеческом организме путем исследований процесса кристаллизации в корковом веществе трансплантированных почек [23], но, кроме одного исследования (пациенты с первичной гипероксалурией, 1-й тип, и пациенты с кальцийоксалатными камнями после шунтирующей операции по поводу ожирения), ни одного подобного процесса в сосочке описано не было.

Диапазон клинических фенотипов пациентов с конкрементами, возникшими на заглушках протоков Беллини, широкий. Они есть и у идиопатических кальцийоксалатных камнеобразователей, но состав их еще не определен. У пациентов с ГА- и БР-конкрементами почти всегда видны заглушки, так же как они могут быть и у пациентов с илеостомией или первичным гиперпаратиреозом. У пациентов с дистальным канальцевым почечным ацидозом после резекции тонкой кишки, с ожирением, шунтированием, цистинурией и первичной гипероксалурией 1-го типа [27, 10] также можно наблюдать заглушки, но реже.

Состояние насыщения мочи камнеобразующими веществами легко измерить, и есть некоторые данные, связывающие формирование заглушек протоков Беллини и кальцийфосфатных камней с высоким pH мочи, но сверхнасыщение недостаточное объяснение для такого различия кристаллов, найденных в заглушках и в разрастаниях. У пациентов с илеостомами заглушки вообще состоят из уратов и ГА, а pH мочи сохраняется около пяти, так что движущие силы одновременно для уратных солей и ГА отсутствуют. Резекция тонкой кишки приводит к образованию заглушек из ГА, несмотря на высокое насыщение CaOx и низкое CaP. Это правда, что значения сверхнасыщения связаны с возможным формированием соответствующих конкрементов, например насыщение CaP с ГА- или БР-конкрементами, но связь с образованием заглушек столь мала у пациентов с илеостомами или после резекции кишечника, что данный процесс должен контролироваться иными механизмами. При дистальном канальцевом ацидозе (ДКА) 1-го типа, отличающимся кальцийфосфатным камнеобразованием [9], может наблюдаться массивное формирование заглушек, состоящих преимущественно из ГА, тогда как насыщение CaP мочи не такое выокое, как у пациентов с БР-камнями, у которых количество заглушек Беллини значительно меньше.

КАМНИ ВНУТРЕННИХ МЕДУЛЛЯРНЫХ СОБИРАТЕЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Неприкрепленные микролиты в дилатированных ВМСК можно было наблюдать вплоть до настоящего времени только при цистинурии (рис. 8). Микролиты цистина около 1–2 мм в диаметре могуть присутствовать в дистальных концах ВМСК и легко удаляются лазером (см. рис. 8, *а*, *б*).

Протоки Беллини могут быть закупорены цистиновыми кристаллами, но без крепления заглушек к канальцам, поэтому эти заглушки могут быть удалены без особых усилий, и при этом эпителий остается неизмененным [11]. Это отличает их от прочих заглушек протоков Беллини. Так как они круглые и не прикреплены к стенкам канальцев, то формирование в свободном растворе очевидное объяснение для камнеобразования при цистинурии.

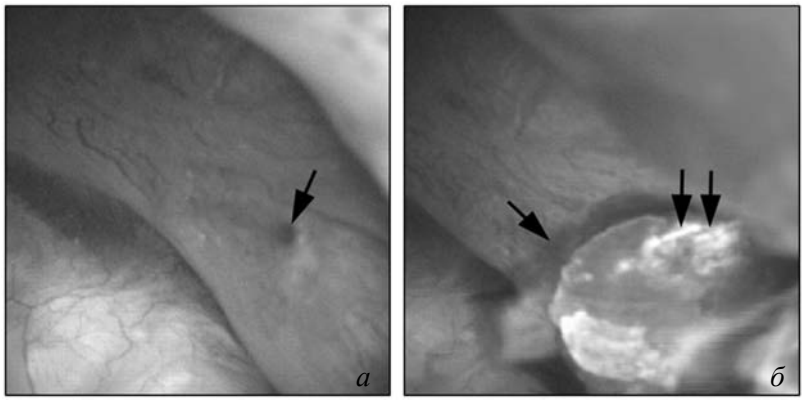


Рис. 8. Эндоскопическое вскрытие внутренних медуллярных собирательных канальцев с удалением протокового конкремента у пациента с цистинурией: *а*) в дистальных концах внутренних медуллярных собирательных канальцев находятся цистиновые микролиты, легко определяемые во время ретроградной нефролитотрипсии под уротелием, и выглядят как затемнение (*стрелка*) в области расширенного протока; *б*) лазерное рассечение выводного отверстия канальца приводит к легкому вымыванию микролитов из просвета внутренних медуллярных собирательных канальцев

ОБРАЗОВАНИЕ КОНКРЕМЕНТОВ В СВОБОДНОМ РАСТВОРЕ

В хирургической практике довольно часто обнаруживаются свободно лежащие в полостной системе почки камни, даже без намека на их открепление от сосочка. Имеются в виду камни CaOx при ПГ 1-го типа после шунтирующих операций по поводу ожирения, большинство БР- и ГА-камней и все цистиновые камни (рис. 9). В случае с микролитами в ВМСК при цистинурии застой мочи действует как питательная среда для камнеобразования. Также возможен рост камня после нуклеации при условии нарушения оттока мочи. Эти мысли если не полностью, то частично подтверждают гипотезу заглушек, согласно которой эти микрочастицы задерживаются в дистальных отделах канальцев и увеличиваются в размерах. Несомненно, множество различных кристаллов образуются в моче, подтверждение чему мы находим в многочисленных анализах мочи. Но проблема в том, что никто из нас никогда не наблюдал превращения этих кристаллов в конкременты, хотя эта идея давно уже витает в воздухе. У нас попросту не хватает весомых экспериментальных подтверждений либо опровержений этой гипотезы, без чего она остается всего лишь теорией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, немотря на то что патогенез мочекаменной болезни все еще остается малоизученным, распределение механизмов в группы на основании имеющихся данных позволяет обобщать различные фенотипы камнеобразователей, таким образом создавая благоприятные предпосылки и условия для дальнейшего поиска механизмов и разработки адекватных противорецидивных мер метафилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – № 4. – С. 183–186. [Vasil'ev AG, Komjakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithotripsy in treatment of staghorn urolithiasis. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2009;(4):183-186. (In Russ.)]
2. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 30–33. [Tagirov NS, Nazarov TH, Vasil'ev AG, et al. Combined PCNL and URS in urinary stone disease treatment. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2012;(4):30-33. (In Russ.)]
3. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 3. – С. 17–21. [Trashkov AP, Vasil'ev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS. Metabolic treatment of urolithiasis in different rat models. *Eksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2015;78(3):17-21. (In Russ.)]
4. Asplin JR, Parks JH, Coe FL. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1997;52:1602-8. doi: 10.1038/ki.1997.491.
5. Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL. Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305:F592-9. doi: 10.1152/ajprenal.00116.2013.
6. Evan AP, Lingeman J, Coe F, et al. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2007;71:795-801. doi: 10.1038/sj.ki.5002113.
7. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement

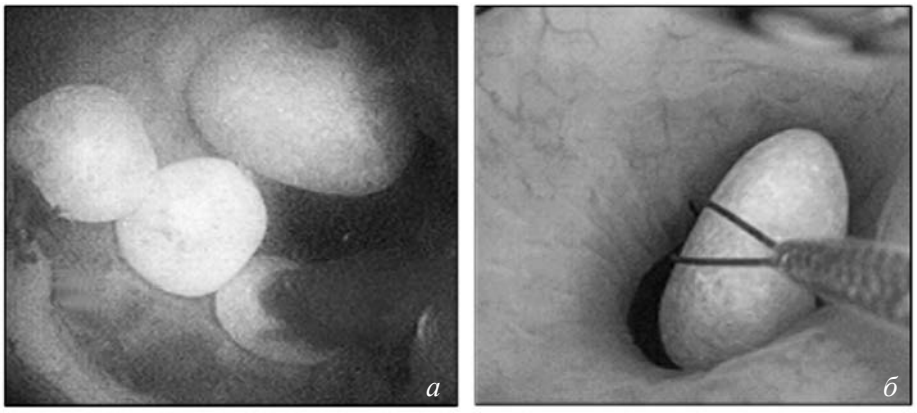


Рис. 9. Цистиновые конкременты: *а*) свободно лежащие конкременты — эндоскопический вид; *б*) цистиновые камни, абсолютно гладкие, овальной формы, имеют гомогенную желтую окраску

membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest*. 2003;111:607-16. doi: 10.1172/JCI17038.
8. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2005;67:576-91. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67114.x.
9. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2006;69:1313-8. doi: 10.1038/sj.ki.5000238.
10. Evan AP, Coe FL, Gillen D, et al. Renal intratubular crystals and hyaluronan staining occur in stone formers with bypass surgery but not with idiopathic calcium oxalate stones. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008;291:325-34. doi: 10.1002/ar.20656.
11. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, et al. Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int*. 2006;69:2227-35. doi: 10.1038/sj.ki.5000268.
12. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken)*. 2007;290:1315-23. doi: 10.1002/ar.20580.
13. Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, et al. Renal histopathology and cry*stal deposits in patients with small bowel resection and calcium oxalate stone disease. *Kidney Int*. 2010;78:310-7. doi: 10.1038/ki.2010.131.
14. Evan AP. Histopathology predicts the mechanism of stone formation. *AIP Conf Proc*. 2007;900:15-25. doi: 10.1063/1.2723555.
15. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Intra-tubular deposits, urine and stone composition are divergent in patients with ileostomy. *Kidney Int*. 2009;76:1081-8. doi: 10.1038/ki.2009.321.
16. Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, et al. Contrasting histopathology and crystal deposits in kidneys of idiopathic stone formers who produce hydroxy apatite, brushite, or calcium oxalate stones. *Anat Rec (Hoboken)*. 2014;297:731-48. doi: 10.1002/ar.22881.
17. Gokhale JA, McKee MD, Khan SR. Immunocytochemical localization of Tamm-Horsfall protein in the kidneys of normal and nephrolithic rats. *Urol Res*. 1996;24:201-9. doi: 10.1007/BF00295893.
18. Jamison R, Frey N, Lacy F. Calcium reabsorption in the thin loop of Henle. *Am J Physiol (Leg Content)*. 1974;227.
19. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int*. 1994;46:847-54. doi: 10.1038/ki.1994.341.
20. Miller NL, Gillen DL, Williams JC, et al. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. *BJU Int*. 2009;103:966-71. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08193.x.
21. Miller NL, Williams JC, Evan AP, et al. In idiopathic calcium oxalate stone-formers, unattached stones show evidence of having originated as attached stones on Randall's plaque. *BJU Int*. 2010;105:242-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08637.x.
22. Parks JH, Coward M, Coe FL. Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1997;51:894-900.
23. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int*. 2009;103:1238-46. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08170.x.
24. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg*. 1937;105:1009-27. doi: 10.1097/00000658-193706000-00014.
25. Verkoelen C, Verhulst A. Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention. *Kidney Int*. 2007;72:13-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002272.
26. Vermeulen CW, Lyon ES, Fried FA, et al. Mechanisms of genesis and growth of calculi. *Am J Med*. 1968;45:684-92. doi: 10.1016/0002-9343(68)90204-0.
27. Worcester EM, Evan AP, Coe FL, et al. A test of the hypothesis that oxalate secretion produces proximal tubule crystallization in primary hyperoxaluria type I. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305:F1574-84. doi: 10.1152/ajprenal.00382.2013.
28. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, et al. Evidence for increased postprandial distal nephron calcium delivery in hypercalciuric stone-forming patients. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295: F1286-94. doi: 10.1152/ajprenal.90404.2008.

◆ Информация об авторах

Петр Сергеевич Бакетин — врач-уролог, отделение урологии. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. E-mail: pyotr-baketin@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Petr S. Baketin — urologist, Department of Urology. A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pyotr-baketin@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Рашид Анварович Моллаев — врач-уролог. ГБУ Республики Дагестан «Хасавюртовская центральная городская больница им. Р.П. Аскерханова». E-mail: r_mollaev@mail.ru.

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

Владислав Евгеньевич Григорьев — врач-уролог, отделение урологии, клиника № 2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. E-mail: vladislav.grigorev@outlook.com.

Нариман Казиханович Гаджиев — врач-уролог, отделение урологии, клиника № 2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Владимир Михайлович Обидняк — врач-уролог, отделение урологии. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: v.obidniak@gmail.com.

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

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

Виген Андреевич Малхасян — канд. мед. наук, врач-уролог. Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого. Ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com.

Сергей Борисович Петров — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением урологии, клиника № 2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. E-mail: petrov-uro@yandex.ru.

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

◆ Information about the authors

Rashid A. Mollaev — urologist. Askerkhanov Central municipal hospital, Khasavyurt, Russia. E-mail: r_mollaev@mail.ru.

Denis A. Mazurenko — urologist, MD, PhD. Vice Director of Urologic Clinic. EMC, Moscow. E-mail: d.a.mazurenko@gmail.com.

Vladislav E. Grigoryev — urologist, Department of Urology. A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vladislav.grigorev@outlook.com.

Nariman K. Gadzhiev — urologist, Department of Urology. A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

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

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

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

Vigen A. Malkhasyan — MD, PhD, urologist. Moscow State Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow. Assistant, Department of Urology. Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com.

Sergey B. Petrov — urologist, MD, Professor. Head of department of Urology. A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: petrov-uro@yandex.ru.

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: 10.17816/PED81106-111

ОПЫТ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ МОЗЖЕЧКА С МЕТАСТАЗАМИ В ОБОЛОЧКИ И ВЕЩЕСТВО СПИННОГО МОЗГА

© Л.А. Даниленко, М.Б. Белогурова, А.А. Гайдук

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 106–111. doi: 10.17816/PED81106-111

Поступила в редакцию: 20.12.2016

Принята к печати: 04.02.2017

В статье представлен опыт медицинской реабилитации пациента после комплексного лечения медуллобластомы мозжечка с метастазами в оболочки и вещество спинного мозга. Обоснована роль средств медицинской реабилитации в коррекции последствий заболевания и противоопухолевого лечения, сущность которых определяется повреждением структуры и функции различных органов и систем. Наиболее частыми последствиями трехкомпонентного лечения медуллобластомы являются послеоперационные дефициты: атаксии и парезы; радиационные миелопатии, химиоиндуцированные полинейропатии, деформации костной системы, снижение функциональных показателей и адаптации. Актуализировано значение междисциплинарного взаимодействия: онкологов, педиатров, неврологов, ортопедов, врачей-реабилитологов; этапности и комплексности использования всех доступных реабилитационных методик. Представлена персонифицированная реабилитационная программа с обоснованием методик индивидуальных занятий лечебной гимнастикой, лечебным плаванием, гидрокинезотерапии, процедур двигательного праксиса, тренировки паретичных мышц по выбранному сигналу обратной связи, массажа. Показано, что мультимодальное реабилитационное лечение больной высокого риска, находящейся в ремиссии, является эффективным по своему действию при оценке как субъективных: улучшение самочувствия, эмоционального тонуса, сна, повышение аппетита, так и объективных данных: нормализация массы тела, улучшение координации и увеличение объема движений, увеличение мышечной силы, силовой выносливости мышечного корсета. В настоящее время медицинская реабилитация является важнейшим компонентом маршрутизации онкологических пациентов.

Ключевые слова: медуллобластома; последствия противоопухолевого лечения; онконейрореабилитация; медицинская реабилитация; лечебная физкультура; процедура двигательного праксиса; метод биологической обратной связи; гидрокинезотерапия.

EXPERIENCE MEDICAL REHABILITATION OF THE PATIENT AFTER A COMPREHENSIVE TREATMENT OF MEDULLOBLASTOMA OF CEREBELLUM WITH METASTASES IN THE SHELL AND THE SUBSTANCE OF THE SPINAL CORD

© L.A. Danilenko, M.B. Belogurova, A.A. Gayduk

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):106-111

Received: 20.12.2016

Accepted: 04.02.2017

The article describes the experience of medical rehabilitation of patients after a complex treatment of cerebellar medulloblastoma with metastases in the spinal cord membranes and substance. Substantiates the role of medical rehabilitation funds in correcting the effects of the disease, and cancer treatment, the essence of which is determined by the damage to the structure and function of various organs and systems. The most common effects of the three-treating medulloblastoma are postoperative deficits: ataxia and paresis; radiation myelopathy, polyneuropathy chemotherapy-induced, deformations

of the skeletal system, reduced functional performance and adaptation. Actualized value of interdisciplinary interaction: oncologists, pediatricians, neurologists, orthopedists, medical rehabilitation specialists; phasing and integrated use of all available methods of rehabilitation. Presented personalized rehabilitation program to study techniques of individual lessons therapeutic exercises, therapeutic swimming, gidrokinezioterapii, procedures, motor praxis, training paretic muscles of the selected feedback, massage. It is shown that multimodal rehabilitation treatment of patients at high risk of being in remission, is effective in its action in assessing both subjective: improvement of health, emotional tone, sleep, increased appetite, and objective data: normalization of body weight, improving coordination and increasing the range of motion, increase muscle strength, strength endurance muscle corset. Currently, medical rehabilitation is an essential component of cancer patients routing.

Keywords: medulloblastoma; the effects of cancer treatment; onkoneyroreabilitatsiya; medical rehabilitation; physiotherapy; treatment motor praxis; biofeedback; hydrokinesitherapy.

Медуллобластома является наиболее распространенной злокачественной опухолью детского возраста, составляя от 12 до 25 % всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей [9]. На сегодняшний день основными методами лечения детей с медуллобластомами являются: удаление опухоли, лучевая терапия, включающая краниоспинальное облучение, полихимиотерапия [11]. С введением трехкомпонентного противоопухолевого лечения прогноз при медуллобластоме значительно улучшился, увеличились общая и безрецидивная выживаемость детей [1, 8]. Так 5-летняя общая выживаемость в разных подгруппах медуллобластомы колеблется от 65 до 84 %, а 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет 51–74 % [10]. Вместе с тем обширные нейрохирургические операции, а также интенсивная лучевая, цитостатическая терапия приводят к серьезным последствиям противоопухолевого лечения, клинико-морфологическая и прогностическая сущность которых определяется повреждением структуры и функции различных органов и систем. Среди послеоперационных дефицитов наиболее часто отмечают развитие атаксии, парезов [7]. К поздним осложнениям краниоспинального облучения относятся нарушения ЦНС, связанные с повреждением глиальных клеток, в особенности олигодендроглии, и нарушениями васкуляризации. Радиационные миелопатии характеризуются прогрессирующими изменениями чувствительности в нижних конечностях, за которыми следует двигательная слабость. Со стороны костной системы отмечается уменьшение роста, деформации. Также нередко осложнения связаны с эндокринной и половой системами, желудочно-кишечным трактом [6]. Неврологические и нейросенсорные дефициты, нервно-мышечные поражения при применении химиотерапевтических средств и лучевой терапии также представлены широким спектром патологий [4]. Частота химиоиндуцированных полинейропатий составляет 30–40 % [12]. Длительная химиотерапия и лучевая терапия влияют на физическую форму: снижаются мышечная сила, мотивация и толерантность к физической нагрузке. На коррекцию последствий химиолучевого лечения и нейрохирургических вмешательств, устранение или компенсацию функциональных дефектов, повышение резистентности, адаптацию организма к условиям среды направлена медицинская реабилитация, которая является важнейшим компонентом маршрутизации онкологических пациентов [2]. При стабильности клинического состояния и наличии реабилитационного потенциала медицинскую реабилитацию необходимо проводить независимо от сроков заболевания на основании установленной реабилитационной цели и реабилитационного диагноза. Реабилитационный диагноз определяется критериями оценки функциональных последствий заболевания и осложнений лечения, включает нарушения или риск их развития, ограничивающие активность ребенка, осложняющие выполнение основных жизненных функций. На основании реабилитационного диагноза определяется реабилитационная цель, достижение которой обусловливает реабилитационный потенциал, коррелирующий с характером заболевания, его течением, компенсаторными возможностями больного и мотивированностью к проведению медицинской реабилитации. Таким образом, на основании всестороннего обследования пациента формируется программа реабилитации с использованием возможностей лекарственной и немедикаментозной терапии, природных и преформированных лечебных факторов; лечебной физкультуры, дыхательной гимнастики; аппаратной реабилитации с биологической обратной связью [3, 5]. Очевидно, что для эффективной и безопасной реализации программ медицинской реабилитации необходимо мультидисциплинарное взаимодействие врачей-специалистов: онкологов, педиатров, неврологов, ортопедов, врачей-реабилитологов, а также врачей функциональной, лучевой диагностики, специалистов клинической лабораторной диагностики.

Учитывая ограниченное количество информации в научной литературе о сроках и методах ме-

дицинской реабилитации детей, перенесших комплексное лечение в связи с опухолью головного мозга, представляем опыт ведения пациента после комплексного лечения медуллобластомы мозжечка с метастазами в оболочки и вещество спинного мозга в условиях отделения реабилитации консультативно-диагностического центра.

Ксения П., 14 лет, обратилась в консультативно-диагностический центр по направлению онколога 25.12.2013 с жалобами на шаткость походки, невозможность самостоятельной ходьбы. Кроме того, девочку беспокоило чувство онемения, болезненность в дистальных отделах конечностей, отсутствие полного разгибания четвертых пальцев кистей рук. Из анамнеза: 03.10.2012 выполнена резекционная трепанация черепа. Субтотальное удаление опухоли червя и полушария мозжечка. Метастазы в оболочки и вещество спинного мозга. Гистологически — медуллобластома. В послеоперационном периоде получила 12 курсов полихимиотерапии и краниоспинальное облучение в дозе 35 Гр плюс буст на область задней черепной ямки до 55 Гр. На момент обращения — ремиссия. В консультативно-диагностическом центре была организована врачебная комиссия, установлен реабилитационный диагноз, сформулирована реабилитационная цель и разработана индивидуальная программа медицинской реабилитации больного высокого риска. Консультативная помощь осуществлялась неврологом, ортопедом, физиотерапевтом, врачом по лечебной физкультуре и спортивной медицине. Выявлены: нарушения походки — «степпаж» — с высоким подъемом бедра, с перекатом с носка на пятку; возможность выполнения ходьбы только с дополнительной опорой; снижение объема активных движений в дистальных отделах конечностей: невозможность активного разгибания и поворота правой стопы наружу, невозможность разгибания пальцев правой стопы, четвертых и пятых пальцев кистей; неустойчивость в простой позе Ромберга. Физическое развитие девочки оценено как дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Мышечный тонус снижен в дистальных отделах нижних конечностей. Показатели кистевой динамометрии низкие. Статическая выносливость мышц спины и мышц брюшного пресса составила 10 % от возрастного норматива. В ортопедическом статусе: диспластический S-образный сколиоз, эквино-вальгусная деформация стоп, сгибательная контрактура четвертых-пятых пальцев кистей. В неврологическом статусе: мозжечковая атаксия, нижний вялый правосторонний монопарез. Таким образом, у пациентки были выявлены дефицитарный синдром, или синдром неврологических «выпадений», синдром нервно-мышечных расстройств, вегетативный синдром, астенический синдром.

Персонифицированная реабилитационная программа включала медикаментозную терапию по согласованию с онкологом, лечебную физкультуру, массаж, метод биологической обратной связи, гидрокинезотерапию. В связи с тем что способность к движению является базовой характеристикой жизни, именно кинезотерапия с ее методиками проприоцептивного ремоделирования и реинтеграции двигательных стереотипов стала основной частью программы реабилитации. Лечебная физкультура решала задачи коррекции нарушенной двигательной функции, стимуляции трофики паретичных мышц, восстановления и формирования компонентов двигательных актов, восстановления контроля за статическим и динамическим равновесием, отработки устойчивости вертикальной позы, формирования ходьбы с использованием компенсаторного двигательного стереотипа, адаптации к самостоятельному передвижению, увеличения силовой выносливости мышечного корсета, повышения толерантности к физическим нагрузкам. Для облегчения достижения поставленных целей и задач назначено дополнительно ортезирование правого голеностопного сустава, применялось лечение положением. Индивидуальные занятия лечебной гимнастикой проводились в виде пассивно-активных комплексов. Использовались упражнения, способствующие улучшению периневрального трофики: динамические упражнения для конечностей, упражнения, направленные на восстановление функции паретичных мышц, — идеомоторные упражнения в посылке импульса нарушенного движения. Пассивные упражнения, направляя поток проприоцептивных импульсов в нервные центры, создавали предпосылки для стимуляции активных движений, улучшали трофику паретичных мышц. Включали в комплекс и упражнения активные с помощью на координацию и повышение устойчивости вестибулярного аппарата, упражнения в балансе, упражнения направленного дозированного влияния на мышцы, вовлеченные в тонусо-силовой дисбаланс с учетом их структурно-функционального взаимодействия, упражнения, способствующие формированию мышечного корсета. Для того чтобы избежать утомления паретичных мышц, интенсивность, темп и продолжительность процедур увеличивали постепенно. Процедуры двигательного праксиса способствовали развитию компенсаторных двигательных способностей, отработке устойчивости вертикальной позы, освоению техники ходьбы. Задача улучшения локомоции решалась поэтапно, начиная с отработки техники ходьбы в ортезе с дополнительной опорой;

затем ходьба в ортезе без дополнительной опоры; затем ходьба без ортеза с дополнительной опорой и, наконец, ходьба без ортеза и дополнительной опоры по ровной поверхности, с изменением направления движения. Выполнялись домашние задания по закреплению двигательного стереотипа. Индивидуальные занятия лечебной гимнастикой чередовались с выполнением упражнений в тренировке паретичных мышц по выбранному сигналу обратной связи. Основным физиологическим параметром, используемым для тренировки при помощи биологической обратной связи, являются показатели электрической активности мышц. Применение биологической обратной связи на основе биомеханических параметров способствовало совершенствованию мышечного чувства со зрительной информацией о состоянии работающей мышцы, с возможностью достижения эталонного напряжения и расслабления и фиксацией этого уровня, увеличению мышечной силы, амплитуды движения в суставах. С помощью данной методики оценивали в динамике эффективность реабилитационных мероприятий, демонстрировали пациентке ее собственные успехи, что, несомненно, повышало ее мотивацию к дальнейшему выполнению реабилитационной программы. Для облегчения движений, увеличения силы отдельных мышечных групп, улучшения координации, а также повышения общей физической работоспособности проводили индивидуальные занятия с инструктором в бассейне в форме лечебного плавания и гидрокинезотерапии.

Исправлению реципрокных отношений мышц, повышению тонуса паретичных мышц, улучшению кожной и мышечной трофики способствовали процедуры дифференцированного лечебного массажа нижних и верхних конечностей с акцентом на трофические приемы «растирание» и «разминание». Механическое раздражение мышц и сухожильно-связочного аппарата суставов стимулировало афферентную импульсацию. Курс классического медицинского массажа чередовался с курсами подводного душа — массажа в ваннах индифферентной температуры, циркулярным душем прохладной температуры.

Программа медицинской реабилитации пациентки высокого риска после комплексного лечения медуллобластомы мозжечка с метастазами в оболочки и вещество спинного мозга реализована в течение 1 года с 02.2014 по 02.2015 при тесном сотрудничестве с онкологом и подтвержденной ремиссии (табл. 1).

Динамическое наблюдение специалистами консультативно-диагностического центра включало в себя оценку как субъективных (улучшение самочувствия, эмоционального тонуса, сна, повышение аппетита), так и объективных данных (нормализацию массы тела, улучшение координации и увеличение объема движений, увеличение мышечной силы, силовой выносливости мышечного корсета) (табл. 2). Оценка эффективности лечения проводилась по завершении программы реабилитации.

После курса медицинской реабилитации отмечено улучшение общего состояния пациента: физическое развитие гармоничное, дефицита массы тела нет; положительная динамика в двигательной сфере: девочка самостоятельно ходит без дополнительной опоры, «степпаж» проявляется при ускорении ходьбы, мозжечковая атаксия значительно меньше выражена, в позе Ромберга пошатывание без четких границ. Полностью восстановлен объем движений в четвертых и пятых пальцах кистей, показатель кистевой динамометрии удвоился по сравнению с исходными данными. Появились активные движения небольшой амплитуды в разгибании правой стопы. При оценке показателей, полученных на основе биологической обратной связи во время первой

Таблица 1

Паспорт раздела немедикаментозных методов лечения пациентки после комплексного лечения медуллобластомы мозжечка с метастазами в оболочки и вещество спинного мозга

Процедура	Курс	Количество курсов
Лечебная гимнастика (индивидуальные занятия)	15	3
Процедуры двигательного праксиса	15	3
Лечебная гимнастика по программе обучения, самостоятельно	ежедневно	ежедневно
Коррекция нарушений двигательной функции при помощи биологической обратной связи	15	2
Классический массаж	10	2
Циркулярный душ	10	1
Гидромассажная ванна с подводным душем-массажем	10	4
Лечебное плавание с гидрокинезотерапией	10	3

Таблица 2

Динамика показателей физического состояния и функциональных проб до и после выполнения программы реабилитации

Показатель	Физическое состояние			Кистевая динамометрия, кг		Силовая выносливость мышц, с		Амплитуда мышечных сокращений паретичных мышц, мкВ	
	вес, кг	рост, см	окр. гр. клетки, см	правая рука	левая рука	спины	брюшного пресса	динамический режим	статический режим
До	37	153	66	8	6	20	10	206	241
После	58	156	80	15	15	35	20	483	348
Коэффициент прироста показателя	1,6	1,01	1,3	1,9	2,5	1,8	2	2,3	1,5

и последней процедур, отмечено увеличение амплитуды кратковременных мышечных сокращений в 2,3 раза, статических мышечных сокращений — в 1,5 раза, что косвенно указывает на нарастание силы паретичных мышц конечности. Удвоились показатели статической выносливости мышечного корсета, улучшилась осанка, увеличился объем активных движений, улучшилась степень владения бытовыми навыками. Учитывая высокую мотивацию, девочке скорректирована реабилитационная программа с акцентом на тренировки при помощи биологической обратной связи. В настоящее время у пациентки сохраняется ремиссия.

Таким образом, своевременное мультимодальное реабилитационное лечение больных высокого риска, находящихся в ремиссии, позволяет проводить коррекцию последствий заболевания и специального лечения и является эффективным по своему действию. И в заключение хотелось бы отметить, что пациентам с метастатической болезнью необходимо не только длительное наблюдение, но и длительное восстановительное лечение. Онконейрореабилитация — это многогранный процесс, но основополагающие принципы ее остаются традиционными. Это этапность в осуществлении мероприятий по медицинской реабилитации, раннее начало, комплексность использования всех доступных и необходимых реабилитационных методик, индивидуальный подход к каждому пациенту с соблюдением принципов персонификации программы реабилитации, междисциплинарное взаимодействие на всех этапах, непрерывность процесса и соблюдение преемственности, использование методов объективизации, контроля безопасности и адекватности нагрузок, эффективности медицинской реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белогурова М.Б., Бойченко Э.Г., Кулева С.А. Детская онкология в Санкт-Петербурге: достижения и перспективы развития // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 5–12. [Belogurova MB, Boychenko EG, Kuleva SA. Children's oncology in St Petersburg: achievements and prospects of development. *Pediatr*. 2015;6(4):5-12. (In Russ.)]
2. Сергеенко Е.Ю., Желудкова О.Г., Ковалева М.Ю., и др. Роботизированные аппараты «Армео» и «Тера Витал» в реабилитации детей с опухолями головного мозга после комплексного лечения // Вестник РГМУ. – 2012. – № 6. – С. 37–40. [Sergeenko EYu, Zheludkova OG, Kovaleva MYu, et al. Robotic devices "Armagh" and "Terra Vita" in the rehabilitation of children with brain tumors after combined treatment. *Vestnik RGMU*. 2012;(6):37-40. (In Russ.)]
3. Скрипченко Н.В., Пронина Е.В., Лепихина Т.Г., и др. Медицинская реабилитация детей — реконвалесцентов инфекционных заболеваний в свете представлений международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 41–47. [Skripchenko NV, Pronina EV, Lepihina TG, et al. Medical rehabilitation of children-convalescents of infectious diseases in the light of the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Pediatr*. 2015;6(3):41-47. (In Russ.)]
4. Политова Е.А., Заваденко Н.Н., Румянцев А.Г. Нервно-мышечные расстройства при терапии острых лейкозов и лимфом (обзор литературы) // *Научно-практический журнал «Онкогематология»*. – 2013. – № 4. – С. 24–31. [Politova EA, Zavadenko NN, Rumjancev AG. Neuromuscular disorders in the treatment of acute leukemias and lymphomas (review). *Nauchno-prakticheskij zhurnal "Onkogematologija"*. 2013;(4):24-31. (In Russ.)]
5. Цейтлин Г.Я. Принципы оказания реабилитационной помощи детям с онкологическими заболеваниями: тезисы / Г.Я. Цейтлин, А.Г. Румянцев. Материалы международного конгресса «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2013». – М., 2013. – С. 108–109. [Cejtlin GJa. Principles of rehabilitation assistance to children with cancer: abstracts / GJ Zeitlin. AG Rumyantsev. Materialy mezhdunarodnogo kongressa "Reabilitacija i sanatorno-kurortnoe lechenie 2013" (Conference proceedings). Moscow; 2013. P. 108-109. (In Russ.)]

6. Callu D, et al. Remediation of learning difficulties in children after treatment for a cerebellar medulloblastoma: a single-case study. *Development of Neurorehabilitation*. 2008;11(1):16-24. doi: 10.1080/17518420701419227.
7. Frange P, Alapetite C, Gaboriaud G, et al. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000). *J Neurooncol*. 2009;95:271-279. doi: 10.1007/s11060-009-9927-z.
8. Packer RJ. Progress and challenges in childhood brain tumors. *J Neurooncol*. 2005;75:239-42. doi: 10.1007/s11060-005-6745-9.
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer. *J Clin*. VC2013 American Cancer Society. 2013;63:11-30.
10. Smoll NR. Relative survival of childhood and adult medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*. 2012;118(5):1313-22. doi: 10.1002/cncr.26387.
11. Tonn J-C, Grossman SA, Rutka JT, Westphal M. Neuro-Oncology of CNS Tumors. Berlin: Springer; 2006. P. 461-470. doi: 10.1007/3-540-31260-9.
12. Wolf S, Barton D, Kottschade L, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1507-15. doi: 10.1016/j.ejca.2008.04.018.

◆ Информация об авторах

Лариса Андреевна Даниленко — канд. мед. наук, доцент кафедры лечебной физкультуры, физиотерапии и врачебного контроля. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ldanspb@mail.ru.

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

Александр Александрович Гайдук — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой лечебной физкультуры, физиотерапии и врачебного контроля. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a_gaiduk@mail.ru.

◆ Information about the authors

Larisa A. Danilenko — MD, PhD, Associate Professor, Dept. of Exercise Therapy, Physiotherapy & Medical Control. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ldanspb@mail.ru.

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

Alexander A. Gayduk — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Dept. of Exercise Therapy, Physiotherapy & Medical Control. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: a_gaiduk@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED81112-119

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© В.И. Орел, В.М. Середа, А.В. Ким, Л.Л. Шарафутдинова, С.И. Беженар, Т.И. Булдакова, З.А. Рослова, В.В. Орел, Н.А. Гурьева

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 112–119. doi: 10.17816/PED81112-119
Поступила в редакцию: 12.12.2016
Принята к печати: 03.02.2017

В настоящее время в Российской Федерации наблюдаются негативные тенденции в состоянии здоровья детей во всех возрастных категориях: высокий уровень заболеваемости, рост распространенности хронической патологии, наличие морфо-функциональных отклонений, ухудшение основных качественных показателей здоровья детей. Изучение данных о заболеваемости, смертности, инвалидности, физическом развитии и роли факторов, их определяющих, в отдельных возрастных группах занимает особое место в оценке здоровья детей. Для получения объективной оценки состояния здоровья детского населения необходимо анализировать во взаимосвязи статистические показатели по разным источникам: база данных фондов ОМС, медицинские осмотры детей, учетно-отчетная документация медицинских организаций, компьютерные методы обследования детского населения. Социально-гигиенические исследования по этой проблеме имеют большое значение для практического здравоохранения, заключающееся в разработке рекомендаций по снижению показателей заболеваемости, инвалидности и смертности детей, предложений новых организационных форм работы лечебно-профилактических учреждений. Нами в статье представлен анализ данных о состоянии здоровья детей 0–17 лет включительно г. Санкт-Петербурга за период 2011–2015 гг. Изучены основные демографические характеристики детского населения, выявлены особенности физического развития детей 0–17 лет включительно, заболеваемости, в том числе распространенность хронической патологии и социально значимых заболеваний среди детского контингента, инвалидности.

Ключевые слова: дети 0–14 лет; подростки 15–17 лет; состояние здоровья; заболеваемость.

CHILDREN'S HEALTH OF SAINT PETERSBURG

© V.I. Orel, V.M. Sereda, A.V. Kim, L.L. Sharafutdinova, S.I. Bezhenar, T.I. Buldakova, Z.A. Roslova, V.V. Orel, N.A. Gureva

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):112-119
Received: 12.12.2016
Accepted: 03.02.2017

Now in the Russian Federation negative tendencies in the state of health of children in all age categories are observed: high incidence, growth of prevalence of chronic pathology, existence of morfo-functional deviations, deterioration in the main quality indicators of health of children. Studying of data on incidence, death rate, disability, physical development and a role of the factors determining them in separate age groupes holds a specific place in assessment of health of children. For receipt of objective assessment of the state of health of the children's population it is necessary to analyze in interrelation statistics on different sources: database of compulsory health insurances funds, medical examinations of children, accounting and reporting documentation of the medical organizations, computer methods of inspection of the children's population. Social and hygienic researches on this problem are of great importance for practical health care consisting in development of recommendations about decrease in indicators of incidence, disability and death rate of children, offers of new organizational forms of work of treatment and prevention facilities. We in article provided the analysis of the children of 0-17 years this about the state of health inclusive of St Petersburg for the period 2011-2015. The main demographic characteristics of the children's population are studied, features of physical development of chil-

dren of 0-17 years inclusive, incidences, including prevalence of chronic pathology and socially important diseases among the children's contingent, disability are revealed.

Keywords: children 0-14; teenagers 15-17 years of age; health status; morbidity.

ВВЕДЕНИЕ

В стране, которая заботится о своем будущем, здоровье детей является проблемой первоочередной важности независимо от социально-экономической и политической ситуации. Согласно данным официальной статистической отчетности за период с 2000 по 2015 г., ежегодный рост общей и первичной заболеваемости среди детей в возрасте до 14 лет составлял 2–3 %, среди 15–17-летних — 4–5 % [1–4]. В связи с этим мониторинг здоровья детей для выработки основных мероприятий по сохранению и повышению уровня здоровья детского контингента приобретает особую актуальность. В декабре 2006 г. правительством Санкт-Петербурга была одобрена Концепция демографического развития Санкт-Петербурга на период до 2015 г.[1], к числу основных задач которой относятся: укрепление семьи и повышение рождаемости, обеспечение успешной социализации детей и молодежи, сбережение жизни и здоровья всех социально-демографических групп населения.

Коллективом кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с момента основания кафедры (1986) проводится постоянный мониторинг состояния здоровья детского населения г. Санкт-Петербурга. На основании полученных данных кафедра совместно с Комитетом по здравоохранению г. Санкт-Петербурга ежегодно издают информационно-аналитические сборники «Служба охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга». Последний сборник 2016 г. включает в себя данные за период 2011–2015 гг. [5].

Цель: на основании данных официальной статистики оценить состояние здоровья детей 0–17 лет включительно в Санкт-Петербурге: физическое развитие, заболеваемость, детская инвалидность, диспансерное наблюдение, смертность детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Санкт-Петербурге. Проанализированы данные основных отчетных форм: форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», куда включены сведения о числе зарегистрированных заболеваний и о диспансерном наблюдении, в частности использованы таблица № 1000 (дети 0–14 лет включительно) и № 2000 (подростки 15–17 лет); форма № 31 «Сведения о медицинской помощи детям и подросткам-школьникам»; форма № 19 «Сведения о детях-инвалидах»; отчетные формы, содержащие информацию о важнейших социально значимых заболеваниях. В ходе работы применялись аналитический и статистический методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографическое развитие Санкт-Петербурга характеризуется благоприятным процессом воспроизводства населения. Начиная с 2003 г. численность населения города начала увеличиваться за счет превышения миграционного прироста над естественной убылью населения, а начиная с 2012 г. отмечается естественный прирост населения. Численность постоянного населения в 2015 г. составила 5191,7 тыс. чел. (2011 г. — 4899,3 тыс. чел.), из них 890,8 тыс. детей до 18 лет (2011 г. — 712,2 тыс. детей). Абсолютный прирост населения за последние пять лет равен 292 400 человек.

Среди показателей, характеризующих здоровье детского населения, показатели младенческой и детской смертности являются чутким барометром социально-экономического благополучия как страны в целом, так и региона, а также эффективности деятельности службы охраны материнства и детства.

В Санкт-Петербурге в 2015 г. умерло 311 детей до 1 года, из них 61,0 % родились недоношенными. Среди умерших 158 (50,8 %) — мальчики и 153 (49,2 %) — девочки. Дети из других субъектов РФ составили 34,4 % (2014 г. — 34,5 %). Показатель младенческой смертности в 2015 г. составил 4,4 на 1000 родившихся живыми (2014 г. — 4,2 ‰). В течение 5 лет показатель оставался стабильно ниже общероссийского с небольшими колебаниями 4,2–4,5 на 1000 детей, родившихся живыми (рис. 1).

В структуре младенческой смертности первое место занимает постнеонатальная смертность (умершие в период с 29-го дня до 1 года жизни) — 1,6 на 1000 родившихся живыми (2014 г. — 1,6 на 1000), на втором месте ранняя неонатальная смертность (умершие в возрасте 0–6 дней жизни) — 0,9 на 1000 родившихся живыми (2014 г. — 0,9 на 1000), на третьем месте поздняя неонатальная смертность

[1] Постановление Правительства Санкт-Петербурга от № 1539 от 12.12.2006 «О Концепции демографического развития Санкт-Петербурга на период до 2015 года».

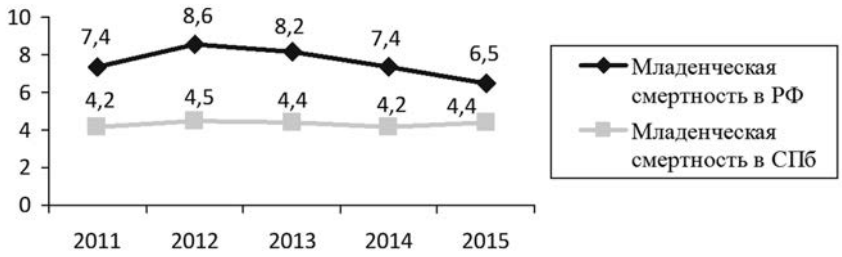


Рис. 1. Динамика младенческой смертности в Российской Федерации и в Санкт-Петербурге

Таблица 1

Младенческая смертность по периодам жизни ребенка (на 1000 родившихся живыми)

Дни жизни	2011	2012	2013	2014	2015
0–6	0,6	1,3	1,1	0,9	0,9
7–28	0,6	0,7	0,7	0,6	0,7
29–365	1,2	1,9	1,8	1,6	1,6

(умершие на 2–4-й неделе жизни) — 0,7 на 1000 родившихся живыми (2014 г. — 0,6 на 1000) (табл. 1)

Структура причин младенческой смертности: заболевания перинатального периода — 55,3 % (2014 г. — 48,3 %), врожденные пороки развития — 23,5 % (2014 г. — 28,9 %), болезни органов дыхания — 7,7 % (2014 г. — 9,2 %), болезни нервной системы — 2,9 % (2014 г. — 4,2 %), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин — 2,9 % (2014 г. — 3,1 %), злокачественные новообразования — 2,2 % (2014 г. — 1,8 %), некоторые инфекционные и паразитарные болезни — 1,9 % (2014 г. — 1,4 %), прочие — 3,6 %.

Среди заболеваний перинатального периода, как причина смерти, растет удельный вес детей, родившихся с экстремально низкой (500,0–999,0 г) и очень низкой (1000,0–1500,0 г) массой тела 48,9 % (42,9 % в 2014 г.) с присущими этому состоянию поражениями.

В возрасте от 0 до 4 лет в 2015 г. умерло 364 ребенка. Показатель составил 5,15 на 1000 детей, родившихся живыми (в 2014 г. — 5,22). Среди причин смертности детей 0–4 лет на первом месте стоят заболевания перинатального периода — 55,3 % (2014 г. — 39,0 %), рост за последние два года составил почти 30,0 %, далее следуют врожденные пороки развития — 25,7 % (2014 г. — 25,9 %), болезни органов дыхания — 8,4 % (2014 г. — 8,3 %), болезни нервной системы — 4,5 % (2014 г. — 7,1 %), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин — 9,3 % (2014 г. — 6,0 %), злокачественные новообразования — 5,8 % (2014 г. — 5,7 %). Обращает на себя внимание, что в возрасте детей до 1 года и до четырех лет злокачественные новообразования и травмы становятся значимыми причинами смерти.

Среди детей от 1 года до 17 лет за 2015 г. умерло 217 детей (в 2014 г. — 161), из них 41 ребенок (18,9 %) не являлся жителем Санкт-Петербурга. Среди умерших 121 мальчик — 55,7 % и 96 девочек — 44,3 %. Показатель составил 0,27 на 1000 детей соответствующего возраста (2014 г. — 0,22). На протяжении всего периода исследования основными причинами смертности детей 1–17 лет явились травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин — 47,5 % (2014 г. — 32,9 %), при этом за последние два года удельный вес данной причины вырос на 44,4 %, из них ведущие — дорожно-транспортная травма, падения с высоты, поражения при пожаре, утопления. На втором месте стоят злокачественные новообразования — 19,4 % (2014 г. — 20,5 %), на третьем месте — заболевания центральной нервной системы — 8,7 % (2014 г. — 16,1 %), на четвертом месте — врожденные пороки развития — 9,6 % (2014 г. — 6,8 %), среди прочих причин вклад каждого класса болезней не превышает 4,5 %.

Приоритетным направлением оказания медицинской помощи населению является профилактическая работа с детьми всех возрастных групп.

В соответствии с приказом Минздрава России от 21.12.2012 № 1346-н[2] в 2015 г. подлежало профилактическим медицинским осмотрам в возрасте до 17 лет 671 499 человек, число детей, прошедших профилактические осмотры, составляет 696 222 человека (103,7 %).

По результатам профилактических осмотров дети в возрасте 0–17 лет распределены по группам

[2] Приказ МЗ РФ от 21.12.2012 № 1346-н «О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них».

здоровья следующим образом: 1-я группа здоровья — 8,8 %, 2-я группа здоровья — 67,6 %, 3-я группа здоровья — 22,3 %, 4-я группа здоровья — 0,4 %, 5-я группа здоровья — 0,9 %. Обращает на себя внимание тот факт, что с возрастом снижается численность второй группы здоровья и увеличивается третьей группы, среди учащихся средних специализированных учреждений третья группа здоровья самая многочисленная и составляет 27,4 % (табл. 2).

По состоянию на 01.01.2016 на диспансерном учете состоит 174 641 ребенок в возрасте 0–17 лет. По результатам диспансеризации впервые взято на диспансерный учет 14 120 детей с 31 883 заболеваниями (2,26 заболевания на 1 ребенка).

Начиная с 2013 г. отмечается снижение общей заболеваемости детского населения в возрасте 0–14 лет. Темп снижения за три года составил 5,1 %. В 2015 г. показатель общей заболеваемости детей 0–14 лет составил 2457,0, в 2014 г. — 2565,80, в 2013 г. — 2586,7 на 1000 детей соответствующего возраста.

В структуре общей заболеваемости данной возрастной группы ведущее место занимают болезни органов дыхания — 1341,7 (2014 г. — 1399,0 на 1000), на втором месте стоят болезни глаза и его придаточного аппарата — 162,5 (2014 г. — 163,2 на 1000), на третьем месте — болезни органов пищеварения — 143,3 (2014 г. — 137,5 на 1000), далее болезни костно-мышечной системы — 139,3 (2014 г. — 118,9 на 1000), болезни нервной системы — 133,0 (2014 г. — 120,2 на 1000) (табл. 3).

Несмотря на снижение показателя общей заболеваемости, по некоторым классам болезней за пя-

Таблица 2

Распределение детей по группам здоровья в 2015 г.

Категории детей	Группы					Всего детей
	1-я, %	2-я, %	3-я, %	4-я, %	5-я, %	
Дошкольные учреждения	9,9	76,4	12,7	0, 3	0,7	239 928
Школьники 1–11 кл.	7,0	68,6	22,6	0,6	1,2	413 345
Средние специализированные учреждения	10,0	61,7	27,4	0,5	0,5	28 914
Дети от 0–17 лет	8,8	67,6	22,3	0,4	0,9	696 222

Таблица 3

Показатели общей заболеваемости детей 0–14 лет (на 1000 детей)

Наименование классов и отдельных болезней	2011	2012	2013	2014	2015
Инфекционные и паразитарные болезни	106,24	112,60	96,30	110,10	90,00
Новообразования	8,4	8,8	9,3	9,0	10,5
Болезни крови и кроветв. органов	9,5	8,3	7,6	7,6	8,1
в том числе анемии	7,9	7,5	7,0	6,9	7,0
Болезни эндокринной системы	45,9	43,8	42,3	42,2	42,7
в том числе сахарный диабет	1,3	1,4	1,4	1,6	1,6
Психические расстройства	1,1	1,0	1,0	0,6	0,3
Болезни нервной системы	115,1	115,4	113,0	120,2	133,0
в том числе ДЦП	3,8	3,8	3,5	3,5	3,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	141,0	154,9	160,3	163,2	162,5
Болезни уха и сосцевидного отростка	75,2	76,4	73,6	77,6	73,4
Болезни системы кровообращения	21,4	21,4	20,1	21,7	23,8
Болезни органов дыхания	1517,5	1517,0	1439,8	1398,9	1341,7
в том числе бронхиальная астма	20,4	19,5	18,1	17,0	17,6
Болезни органов пищеварения	136,0	134,9	134,0	137,5	141,3
в том числе язвенная болезнь	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2
Болезни кожи и подкожной клетчатки	72,6	76,2	68,7	72,8	76,1
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	104,6	108,5	106,9	118,9	139,3
Болезни мочеполовой системы	67,1	68,7	67,9	71,1	76,3
Отдельные состояния перинатального периода	19,5	21,51	18,45	18,26	16,21
Врожденные пороки развития	46,2	44,5	43,5	45,7	47,3
Травмы, отравления	100,9	100,60	87,06	84,00	70,30

тилетний период отмечен рост показателя: болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани на 33,2 %, новообразования на 25,0 %, болезни нервной системы на 15,5 %, болезни глаза и его придаточного аппарата на 15,2 %, болезни мочеполовой системы на 13,7 %, болезни пищеварительной системы на 4,0 %.

Показатель общей заболеваемости подростков 15–17 лет, в отличие от детей 0–14 лет, имел волнообразное течение и с 2014 г. отмечается его увеличение. В 2015 г. показатель вырос на 8,4 % по сравнению с 2013 г. и составил 2023,1, в 2014 г. — 1944,0, в 2013 г. — 1866,8 на 1000 детей 15–17 лет.

Ведущее место в структуре общей заболеваемости подростков 15–17 лет принадлежит болезням органов дыхания — 712,8 (2014 г. — 678,0 на 1000), на втором месте находятся болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 246,2 (2014 г. — 205,1 на 1000), темп роста данного класса болезней за 5 лет составил 22,1 %, на третьем месте — болезни глаза и его придаточного аппарата — 225,7 (2014 г. — 212,1 на 1000), далее болезни органов пищеварения 151,9 (2014 г. — 158,7 на 1000), болезни нервной системы — 140,6 (2014 г. — 137,4 на 1000), болезни мочеполовой системы — 115,7 (2014 г. — 82,9 на 1000), травмы и отравления — 112,8 (2014 г. — 115,8 на 1000) (табл. 4).

Сохраняется высокий уровень заболеваемости детского населения острыми респираторными вирусными инфекциями (2014 г. — 930 447 случаев, 2015 г. — 977 689 случаев), а также острыми кишечными инфекциями, особенно вирусной этиологии (2014 г. — 6477 случаев, 2015 г. — 7894 случая) и неустановленной этиологии (2014 г. — 15 334 случая, 2015 г. — 14 936 случаев).

Показатель хронической заболеваемости детей 0–14 лет в 2015 г. составил 209,0, в 2014 г. — 235,2 на 1000 детей соответствующего возраста. В ранговой структуре причин хронической заболеваемости ведущими являются: болезни глаза и его придаточного аппарата — 30,6 % (2014 г. — 29,5 %), болезни органов дыхания — 29,7 % (2014 г. — 29,7 %), болезни органов пищеварения — 24,9 % (2014 г. — 29,9 %), болезни нервной системы — 23,53 % (2014 г. — 21,6 %), болезни мочеполовой системы — 21,5 % (2014 г. — 19,8 %).

Таблица 4

Показатели общей заболеваемости подростков 15–17 лет (на 1000 детей)

Наименование классов и отдельных болезней	2011	2012	2013	2014	2015
Общая заболеваемость	2121,8	2266,3	1866,8	1944,0	2023,1
Инфекционные и паразитарные болезни	26,0	28,4	22,9	22,3	21,9
Новообразования	7,9	9,0	8,6	7,0	7,8
Болезни крови и кроветворных органов	4,6	5,1	4,3	4,7	5,7
в том числе анемии	3,5	3,8	3,0	3,2	4,4
Болезни эндокринной системы	77,2	81,1	72,6	74,6	86,5
в том числе сахарный диабет	2,8	3,1	3,0	3,2	3,3
Психические расстройства	0,10	0,10	0,10	0,04	0,04
Болезни системы кровообращения	53,6	57,7	50,1	52,8	61,3
Болезни нервной системы	168,8	143,5	133,5	137,4	140,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	204,6	230,9	209,0	212,1	225,7
Болезни уха и сосцевидного отростка	39,4	42,3	36,4	38,6	37,3
Болезни органов дыхания	757,7	788,4	685,3	678,0	712,8
в том числе бронхиальная астма	30,4	35,3	30,2	28,7	32,1
Болезни органов пищеварения	171,8	182,7	160,6	158,7	151,9
в том числе язвенная болезнь	3,0	3,0	2,4	2,2	2,6
Болезни кожи и подкожной клетчатки	51,1	60,7	45,5	47,5	49,3
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	201,7	227,7	188,1	205,1	246,2
Болезни мочеполовой системы	127,3	139,2	116,3	82,9	115,7
Врожденные пороки развития	33,5	36,9	32,3	32,6	36,4
из них системы кровообращения	12,0	11,4	8,1	10,9	13,1
Травмы и отравления	116,1	148,8	119,4	115,8	112,8

У подростков 15–17 лет показатель хронической заболеваемости в 2 раза выше, чем у детей 0–14 лет. В 2015 г. он составил 425,0, в 2014 г. — 467,1 на 1000 детей соответствующего возраста. Ранговая структура причин хронической заболеваемости у подростков 15–17 лет отличается от таковой у детей 0–14 лет. Ведущими являются болезни органов пищеварения — 67,4 % (2014 г. — 76,2 %), болезни глаза и его придаточного аппарата — 65,6 % (2014 г. — 64,8 %), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 60,4 % (2014 г. — 57,5 %), болезни органов дыхания — 53,4 % (2014 г. — 56,7 %), болезни мочеполовой системы — 33, 2 % (2014 г. — 36,6 %), болезни эндокринной системы — 34, 7 % (2014 г. — 37,8 %).

Что касается детского травматизма, то в 2015 г. у детей в возрасте 0–17 лет включительно зарегистрировано 128 068 травм, из них бытовые травмы — 45 590 (35,6 %), уличные травмы — 49 705 (38,8 %), транспортные травмы — 664 (0,57 %), школьные травмы — 13 254 (10,5 %), прочие травмы — 11 314 (8,8 %).

Наряду с обязательным учетом общей заболеваемости населения проводится специальный учет социально значимых заболевания, к которым относятся ВИЧ/СПИД, туберкулез, инфекции, передающимися преимущественно половым путем, и др.

В Санкт-Петербурге на диспансерном учете в отделении материнства и детства Центра СПИД состоит 375 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 0 до 18 лет. Из них 66 проживает в государственных учреждениях для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей (табл. 5).

Отмечается снижение числа впервые выявленных заболеваний туберкулезом на 22,0 %, в том числе активными формами на 36,3 %; инфекциями, передающимися преимущественно половым путем, — на 21,3 %, за счет сифилиса — на 40,0 % и трихомоноза — на 57,7 %, а вот число впервые выявленных заболеваний гонококковой инфекцией, наоборот, выросло в 3 раза (табл. 6).

По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, к концу 2015 г. число детей-инвалидов составило 15 614 человек (17,5 на 1000 детей 0–17 лет), из них в возрасте 0–4 года — 2647 человек (17,0 %), 5–9 лет — 5013 человек (32,1 %), 10–14 лет — 5160 человек (33,0 %), 15–17 лет — 2794 человека (17,9 %). По половому признаку инвалидность установлена мальчикам — 9401 человек, девочкам — 6213 человек.

В 2015 г. впервые установлена инвалидность 1834 детям, из них мальчикам — 1083 (59,0 %), девочкам — 751 (41,0 %).

Таблица 5

Сведения о ВИЧ-инфекции среди детей 0–17 лет на 31.12.2015

Показатель	Всего детей	Из них детей в возрасте		
		0–7 лет	8–14 лет	15–17 лет
Состоит на диспансерном учете ВИЧ-инфицированных на конец отчетного года	375	235	115	25
в том числе жители города	373	233	115	25
Получали антиретровирусную терапию на 31.12.2015	371	231	115	25
Госпитализировано в отчетном году по поводу ВИЧ-инфекции	63	45	12	6
в том числе жители города	60	45	10	5

Таблица 6

Впервые выявленные отдельные социально значимые заболевания среди детского населения 0–17 лет

Число впервые выявленных заболеваний у детей и подростков		2012	2013	2014	2015
туберкулез		119	121	74	93
в том числе	активные формы туберкулеза	116	121	74	74
Количество несовершеннолетних, больных инфекциями, передающимися преимущественно половым путем		47	36	39	37
в том числе	сифилис	15	8	9	9
	гонококковая инфекция	6	7	19	19
	трихомоноз	26	21	11	11
ВИЧ		27	32	26	26

В структуре причин детской инвалидности ведущими являются психические расстройства и расстройства поведения — 31,1 %, болезни нервной системы — 23,0 %, врожденные пороки развития, деформации и хромосомные нарушения — 15,0 %, болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ — 9,6 %.

Показатель детской инвалидности с учетом детской психиатрии составил 18,8 на 1000 человек детского населения 0–17 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние пять лет (2011–2015) в Санкт-Петербурге отмечаются положительные демографические характеристики детского населения. Численность детей 0–17 лет включительно растет более быстрыми темпами, чем всего населения в целом. Так, число детей 0–17 лет с 2011 г. выросло на 25,1 %, в то время как общее число жителей всего на 6,0 %. В структуре народонаселения Санкт-Петербурга дети 0–17 лет включительно в 2015 г. стали занимать 17,0 против 14,5 % в 2011 г. Показатель младенческой смертности значительных колебаний за период исследования не имел (4,2–4,5 на 1000 родившихся живыми) и остается одним из самых низких в Российской Федерации. Вместе с тем особую тревогу вызывает рост за последние два года на 44,4 % удельного веса травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин в структуре смертности детей 1–17 лет включительно.

По итогам распределения детей по группам здоровья можно сделать вывод, что у детей с возрастом нарастает хроническая патология. Если среди детей дошкольного возраста каждый седьмой относился к третьей группе здоровья, то среди школьников — каждый четвертый, а среди учащихся средних специализированных учреждений — практически каждый третий. Это подтверждает и показатель хронической заболеваемости, который у подростков 15–17 лет (425,0 на 1000 подростков 15–17 лет) в 2 раза выше, чем у детей 0–14 лет (209,0 на 1000 детей 0–14 лет).

Показатель общей заболеваемости с 2013 г. снижается среди детей 0–14 лет (на 5,1 %) и, наоборот, повышается среди подросткового населения 15–17 лет (на 8,4 %). Общим для этих возрастных групп является рост заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани и болезнями глаза и его придаточного аппарата.

Таким образом, приоритетным направлением в организации медицинской помощи детскому населению должно быть усиление профилактической работы с детьми всех возрастных групп с целью улучшения наблюдения за здоровыми детьми, проведения первичной профилактики заболеваний, диспансеризации детей, профилактики детской инвалидности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. Наша цель — добиться, чтобы каждый ребенок в России рос здоровым и счастливым // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 3. – С. 5–8. [Baranov A. Nasha cel' — dobit'sja, chtoby kazhdyi rebenok v Rossii ros zdorovym i schastlivym. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(3):5-8. (In Russ.)]
2. Гурьева Н.А., Орел В.И., Попова О.В., Орел О.В. Оперативный контроль качества организации медицинской помощи // Педиатр. – 2012. – Т. 1. – № 3. – С. 41–43. [Guryeva NA, Orel VI, Popova OV, Orel OV. Medical aid management on-line quality control. *Pediatr*. 2012;1(3):41-43. (In Russ.)]
3. Иванов Д.О., Орел В.И. Современные особенности здоровья детей мегаполиса // Медицина и организация здравоохранения. – 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 6–11. [Ivanov DO, Orel VI. The modern features of health of children of the metropolis. *Medicine and healthcare organization*. 2016;1(1):6-11. (In Russ.)]
4. Кешишев И.А., Орел О.В., Смирнова В.И. Окружающая среда и здоровье детского населения // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 2. – С. 24–27. [Keshishev IA, Orel OV, Smirnova VI. Environment and healtrh of the children's population. *Pediatr*. 2013;4(2):24-27. (In Russ.)]
5. Ким А.В., Середа В.М., Гурьева Н.А., и др. Служба охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2015 году: Информационно-аналитический сборник / под ред. проф. В.И. Орла, проф. С.В. Рычковой. – СПб.: СПбГПМУ, 2016. – С. 68. [Kim AV, Sereda VM, Gur'eva NA, Sharafutdinova LL., et al. Sluzhba ohrany zdorov'ja materi i rebenka Sankt-Peterburga v 2015 godu: Informacionno-analiticheskii sbornik. Ed by prof. V.I. Orel, prof. S.V. Rychkova. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2016. P. 68. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Василий Иванович Орел — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viorel56@list.ru.

◆ Information about the authors

Vasily I. Orel — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Social Pediatrics and Public Health Organisation and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: viorel56@list.ru.

◆ Информация об авторах

Василий Михайлович Середа — д-р мед. наук, профессор, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Андрей Вячеславович Ким — д-р мед. наук, профессор, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Любовь Леонидовна Шарафутдинова — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Сергей Иванович Беженар — ассистент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Татьяна Игоревна Булдакова — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Зинаида Аркадьевна Рослова — ассистент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Вячеслав Васильевич Орел — ассистент, кафедра реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Наталья Алексеевна Гурьева — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vasily M. Sereda — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Andrey V. Kim — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Lyubov' L. Sharafutdinova — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organisation and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Sergey I. Bezhenar — Assistant Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Tatyana I. Buldakova — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Zinaida A. Roslova — Assistant Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Vyacheslav V. Orel — Associate Professor. Department of rehabilitation AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Natalya A. Gureva — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organisation and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED81120-129

ФИНСКИЕ ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ И СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЕ

© С.Л. Акимова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 120–129. doi: 10.17816/PED81120-129
Поступила в редакцию: 01.12.2016
Принята к печати: 03.02.2017

Приводятся данные, полученные во время специализированного тура в медицинские и социальные учреждения Финляндии о новых решениях и финских инновациях в медицине и социальной сфере. Описаны принципы финской системы здравоохранения, включая работу материнских и детских консультаций, а также общие подходы европейской гериатрии и технологии нового поколения для пожилых людей. Описаны особенности гериатрической службы в Финляндии. Отражена роль муниципальных социальных служб в обеспечении безбарьерной среды для жителей. Приводятся факты из личного опыта знакомства с финской системой медико-социальной поддержки лиц старшего поколения, ориентированной на применение новейших научных разработок. Представлены инновации для комфортного проживания пожилых людей, включая передвижную выставку технологий для лиц старшего возраста, специализированные мебель и предметы быта, доступные в функциональном доме DoMedi и др. Описаны функции финских центров услуг и пансионатов для пожилых людей, включая некоммерческую финскую организацию *Valli* — Союз услуг для пожилых и близких. Представлены особенности работы частного дома для престарелых Wilhelmiina в Хельсинки и научные разработки Фонда имени Мийна Силланпяя. Представлены инновационные продукты, созданные в Деревне медицинских инноваций при финском офисе компании General Electric: прибор вакуумной терапии для лечения отеков, портативный прибор для лечения депрессии, датчик для измерения электрической активности мышц и др. Представлены решения, предлагаемые финскими университетскими клиниками, в том числе технологии персонализированной медицины для пациентов с онкологическими заболеваниями, разработанные в Институте молекулярной медицины университета Хельсинки. Описана работа одного из подразделений института — биобанка. Описаны общие подходы к проведению реформы в системе здравоохранения в Финляндии.

Ключевые слова: социальные инновации; система здравоохранения; безбарьерная среда; персонализированная медицина; биобанк; гериатрия.

FINNISH INNOVATIONS IN MEDICINE AND SOCIAL SPHERE

© S.L. Akimova

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):120-129

Received: 01.12.2016
Accepted: 03.02.2017

The article presents data collected during the tour dedicated to the medical and social institutions of Finland about new solutions and Finnish innovations in medicine and the social sphere. The article describes the principles of the Finnish health care system, including the work of maternal and child welfare clinics, as well as common European approaches in geriatrics. The article describes the features of geriatric services in Finland. It reflects the role of the municipal social services to provide residents of barrier-free environment in their regions. The article presents the facts from the personal experience exploring the Finnish system of medical and social support to older generation focused on the application of the latest scientific developments. The article presents innovative products for comfortable living of older people, including a traveling exhibition of technologies for older people, specialized furniture and household items available in the functional building DoMedi and others. This article describes the function of public and private Finnish services and the Finnish Centre for Elderly, including a Finnish non-profit organization Valli. The article presents the features of a private home for the elderly "Wilhelmiina" in Helsinki and scientific developments behalf Miyna Sillanpää Foundation. The article describes the innovative products, created in the Health Innovation Village at the Finnish office of GE: vacuum therapy device for the treatment of edema, a portable device for the treatment of depression, a sensor for measuring the electrical activity of muscles. The paper presents the solutions offered by the Finnish university hospitals, including personalized medicine technology for patients with cancer, developed at the Institute of Molecular Medicine, University of Helsinki. The article describes the work of one of the divisions of the institute – Biobank. The article describes the general approach to reform the health care system in Finland.

Keywords: social innovation; health care; barrier-free environment; personalized medicine; biobank; geriatrics.

Огромную пользу для свободного обмена научной информацией и практическим опытом имеют специализированные туры в медицинские и социальные учреждения развитых стран, а также пресс-туры с участием отраслевых изданий медицинской и социальной тематики. Такие поездки позволяют не только узнать о работе коллег в европейских странах, но и распространить информацию среди российского профессионального сообщества, а также надеяться в будущем на внедрение в России передовых европейских инноваций в сфере медицины и социальных услуг.

ЗНАКОМСТВО С ФИНСКОЙ СИСТЕМОЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В марте 2016 г. в рамках программы сотрудничества Альянса руководителей региональных СМИ России (АРС-ПРЕСС), некоммерческого агентства медиасервиса «Финнфактс» (*Finnfacts*), Генерального консульства Финляндии в России и Министерства иностранных дел Финляндии состоялся пресс-тур российских журналистов в Финляндию. Программа поездки предусматривала ознакомление с финской системой здравоохранения.

Особый акцент в ходе поездки был сделан на проблемах ухода за пожилыми людьми.

ПРИНЦИПЫ ЕВРОПЕЙСКОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ В ФИНЛЯНДИИ

В ЕС благосостоянию пожилых людей уделяется особое внимание. Концепция активного долголетия основывается на уважении, независимости, самоопределении и индивидуальных особенностях людей; ставка делается на личные взгляды и жизненный опыт пожилых, что означает смещение фокуса с болезней, потерь и проблем на сильные стороны, жизненные ресурсы и способности человека. Европейский подход по отношению к лицам старшего возраста требует участия и заботы, уважения их достоинства.

Эти же принципы отражены в национальных программах стран — участников сообщества. Пожилые люди:

- должны иметь возможность жить в безопасных условиях, адаптированных к их личным предпочтениям;
- должны иметь доступ к соответствующим образовательным и учебным программам;
- должны иметь возможность проживать дома так долго, насколько это возможно;
- должны оставаться интегрированными в общество, активно участвовать в разработке и осуществлении политики, которая непосредственно влияет на их благосостояние, и иметь возможность делиться своими знаниями и навыками с молодым поколением;
- должны иметь возможность служить в качестве добровольцев в структурах, соответствующих их интересам и способностям;
- имеют право на помощь семьи и защиту общества;
- должны иметь доступ к медико-санитарной помощи, чтобы сохранять или восстанавливать оптимальный уровень своего физического, психического и эмоционального благополучия;
- должны иметь доступ к социальным и юридическим услугам для обеспечения своей независимости и защиты;
- имеют права человека и фундаментальные свободы при проживании в любом месте, при этом обеспечивается уважение их достоинства, убеждений, нужд и конфиденциальности;
- должны иметь доступ к образовательным, культурным, духовным ресурсам общества.

Число лиц старшего поколения в Суоми увеличивается; к 2020 г. пенсионером станет каждый пятый житель Хельсинки. В Финляндии создана эффективная модель государственно-частного партнерства в сфере медико-социального ухода за пожилыми людьми.

Стратегия государства в отношении к пожилым состоит в поощрении максимально долгого самостоятельного проживания человека в собственной квартире или доме и создании условий для этого вместо помещения пациента в стационар или дом престарелых, где его содержание будет связано с еще большими социальными расходами.

Так, для пенсионеров, испытывающих трудности с приготовлением пищи, муниципалитеты предлагают обеды за символическую плату в социальных центрах. Поддерживается вовлечение пожилых людей в социальную жизнь на основе таких центров и групп по интересам.

Более 60 лет в стране действует *Valli* — Союз услуг для пожилых и близких, некоммерческая организация, основанная в 1953 г. Финансирование союза обеспечивается доходами Общества игровых автоматов. Проекты объединения поддерживают пожилых людей, готовят их к овладению новыми технологиями и поощряют к сотрудничеству между поколениями. Так, одна из организаций — членов союза учит пенсионеров пользоваться компьютерами [1, 7, 10, 11].

ТЕХНОЛОГИИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ЛЮДЕЙ СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ

В Финляндии созданы технологии для облегчения жизни пожилых людей, в том числе при про-

живании дома. Разработаны также технологии для работников, оказывающих услуги пенсионерам. Для пожилых людей создан центр технологических решений. Сотрудники *Valli* создали передвижную выставку технологий для лиц старшего возраста, призванную продемонстрировать пожилым людям подходящие для них технические возможности, так как отслеживать появление таких устройств пожилые, как правило, не могут, хотя сами гаджеты иногда жизненно необходимы для них. По словам старшего специалиста объединения Леа Стенберг, передвижную выставку *Konstikoppa* посетили около двух тысяч пожилых людей в сорока населенных пунктах страны.

Среди представленных средств — датчик и сенсорный коврик, подающие социальному работнику сигналы о передвижениях и случаях падения пациента, сигнализаторы, свидетельствующие об открытии дверей и окон, приборы, служащие для голосового оповещения пациентов и напоминаний (например, погасить свет, взять ключи, выключить плиту), миниатюрные слуховые аппараты. Создан также дозатор лекарств с напоминанием о времени приема препаратов, который продается в аптеках. В течение всего дня он в нужное время сообщает клиенту о необходимости принять препараты, которые автоматически выдает в прозрачном пакетике. Ленты с пакетиками рассчитаны на две недели. Если пациент не принял препарат, сигнал об этом отправляется на компьютер медсестре.

Идеи для комфортного проживания пожилых людей и людей с ограниченными возможностями финские специалисты воплотили в функциональном доме *DoMedi*. Здесь представлены приспособления и устройства, специализированные мебель и предметы быта, предназначенные для лиц с ограниченными возможностями и пожилых людей, вплоть до выдавливателей крема, электротолкушек для картофельного пюре и открывалок для банок, а также специально оборудованные ванные и туалетные комнаты. Посетитель может здесь же заказать необходимое приспособление. Престарелым финнам доступны также такие услуги, как помощь по дому, патронаж, инструктаж по ЛФК, содействие в покупках и т. д.

В большинстве случаев муниципалитеты идут и на приобретение дорогостоящих устройств для клиента, если необходимость этого будет обоснована. В докризисный период, около десяти лет назад, такие приобретения за муниципальный счет совершались чаще. Однако во многих случаях клиенты социальных служб закупают их самостоятельно.

Местные сообщества пытаются также обеспечить жителям так называемую безбарьерную среду в своих регионах, создание которой, как правило, не означает увеличения стоимости жилья, социальных учреждений, объектов инфраструктуры. Такая среда означает, например, строительство зданий без порогов, цветовые и текстовые сигналы, облегчающие ориентацию в пространстве, в том числе даже различающийся цвет напольных покрытий на разных уровнях двухуровневых квартир, а также увеличенную высоту стульев, с которых легче вставать, и замену ванн на душевые кабины, оснащенные вакуумными опорными ручками. Такие же поручни могут быть установлены в туалетах. Из Японии в Финляндию добрались некоторые идеи устройства унитазов и биде для инвалидов. Они могут крепиться на любой высоте, оптимально удобной для ограниченного в движениях члена семьи. В ванную комнату, специально переоборудованную для старого человека или инвалида, ведет раздвижная дверь — она распахивается сама [10, 11].

СТРАТЕГИЯ ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА

Возраст выхода на пенсию в Финляндии сейчас составляет 63 года и для мужчин и для женщин, но и те и другие имеют право работать до 68 лет. Финская пенсионная система сочетает в себе частную и государственную формы защиты. Пенсионный фонд представляют частные страховые компании и государственные фонды, собирающие пенсионные страховые взносы. Их работу координирует Центр пенсионной защиты.

В Финляндии предусмотрена компенсация расходов на лечение в больницах и покупку лекарств, пенсионеры имеют право на ежегодное бесплатное лечение в санаториях. Им гарантированы государственное пенсионное страхование и страхование здоровья, пособия по инвалидности, прожиточная пенсия, жилищное пособие.

Средний возраст людей, которые находятся на постоянном уходе в стационарах, — 79 лет, проживающих дома — 83–84 года. В Финляндии работает около 250 гериатров, их число увеличивается. Сегодня более 170 врачей стажируются в области гериатрии в пяти университетах, обеспечивающих подготовку специалистов. При этом гериатрическая служба создана в Финляндии на 40 лет позже, чем в США и Великобритании. В отличие от других стран, большинство финских гериатров работает не в больницах, а в системе первичной медико-санитарной помощи, так как больницы для пожилых людей здесь входят в систему базовых поликлиник. В стране используются различные реабилитационные модели: психотерапия на дому и в учреждении/клинике, психосоциальная помощь и др. Проведенное в Финляндии исследование показало, что бла-

годаря физическим упражнениям (физиотерапии) можно увеличить функциональную способность пожилых людей, не увеличивая при этом расходы муниципалитета на здравоохранение и социальные услуги. Физиотерапевты дважды в неделю посещали пожилых людей на дому, и те под их руководством выполняли комплекс физических упражнений; еще одна группа пенсионеров выполняла упражнения в спортзале. В итоге в два раза уменьшилась частота падений пожилых людей.

В муниципалитетах работают также «координаторы по памяти для больных Альцгеймером» — пациентов с деменцией в Финляндии обучают навыкам самоконтроля, и в итоге наблюдается улучшение качества жизни этих людей.

Разработана двойная стратегия для увеличения количества здоровых лет: во-первых — улучшение гериатрического ухода за пациентами с профилактикой и лечением их заболеваний; во-вторых — профилактика и предупреждение факторов риска в зрелом и молодом возрасте [11].

ЧАСТНЫЕ ПАНСИОНАТЫ ДЛЯ ПРЕСТАРЕЛЫХ

Одним из осмотренных нами в ходе пресс-тура объектов был частный дом для престарелых (Центр жилищных услуг) Wilhelmiina. Он построен в 1995 г., это комфортный центр предоставления услуг для старшего поколения и специальных групп в районе Пикку-Хуопалахти города Хельсинки. Собственником центра является Фонд имени Мийна Силланпяя; 150-летие со дня рождения этой государственной деятельницы недавно отмечалось в Финляндии. Мийна Силланпяя была первой женщиной-министром в Суоми, одной из центральных женских фигур в руководстве социал-демократической партии 1920–1930-х гг., она уделяла основное внимание социальной политике, в том числе положению женщин, открыла дом для престарелых служанок и создала службу реабилитации для них.

Официально Wilhelmiina считается коммерческой организацией, однако фактически работает как некоммерческая структура. Весь доход от ее деятельности идет на развитие учреждения и обеспечение достойных условий жизни для пожилых и престарелых.

Усиленный уход требует пятерых сотрудников на каждые десять жильцов, а на клиентов с нарушением памяти — шестерых. Кроме того, в Wilhelmiina работают свои пасторы, священники. Персонал стремится установить максимальный контакт с клиентом.

В Wilhelmiina живет 150 человек, в том числе 100 человек — в отделении усиленного круглосуточного ухода; есть отдельные комнаты для пожилых с различными потребностями. В отдельных помещениях живет по нескольку человек, но есть также групповые квартиры, каждая из которых включает в себя пять индивидуальных комнат с общим холлом. Комнаты для каждого проживающего удобные и просторные, в них стоит мебель, которую сам клиент приобрел для себя. Каждый может обустроить свою комнату по своему усмотрению, вплоть до занавесок и любимых вещей.

Жильцам предоставляется полный пакет услуг, включая питание — завтрак, обед и ужин, круглосуточное обслуживание по принципу «все включено». Кроме того, еще 50 человек проживает в соседнем корпусе — Доме сеньоров, среди них много супружеских пар. Они приезжают в центр с целью реабилитации и кратковременного проживания и не нуждаются в круглосуточном уходе; посещают бассейн, зал ЛФК с тренажерами, принимают сеансы массажа… В центре работают физиотерапевты (инструкторы по лечебной физкультуре), действуют кафе и ресторан. Помимо персонала в Wilhelmiina работает от 16 до 25 волонтеров. Обычно это активные пенсионеры, которые ведут различные кружки (читальные и др.). В Wilhelmiina работает 130 сотрудников, около половины из них заняты неполный день. Это медсестры, несколько физиотерапевтов, а также врачи-специалисты, психолог, социальный работник, работники ресторана, административный персонал.

Часть пациентов попадает в Wilhelmiina по собственному желанию, на коммерческих условиях, в этом случае клиент платит 5 тысяч евро в месяц. В стоимость пребывания входят питание, уход, медицинская помощь, занятия групповой физиотерапией на специально оборудованной площадке в парке. Возможна также индивидуальная физиотерапия с инструктором, которая оплачивается отдельно.

Кроме того, некоторые категории жильцов получают от муниципалитета ваучеры на сумму до половины стоимости проживания и ухода. Ваучеры позволяют муниципальному бюджету сократить расходы, которые с некоторыми группами пациентов были бы выше в случае организации ухода и оказания услуг на дому. Ваучеры предоставляются лишь некоторым группам пациентов в зависимости от их состояния. Однако в большинстве случаев муниципалитет стремится к тому, чтобы люди как можно дольше жили в домашних условиях и могли себя обслуживать. Между тем администрация Wilhelmiina стремится к тому, чтобы они комфортно жили здесь до конца жизни.

Самому старому жителю этого дома чуть более 100 лет, самому «молодому» в отделении усиленного ухода (у него проблемы с памятью) нет еще и 70.

Один из жильцов, 85-летний Паули, рассказал, что переехал сюда пять лет назад после того, как потерял жену. Здесь у него просторная комната (30 м^2), мебель из собственной квартиры, много книг, компьютер, телевизор, на стенах — картины, у окна — рабочий кабинет. Есть кнопка вызова персонала над кроватью-трансформером. Дети навещают Паули каждые выходные. Три раза в день Паули питается в кафе: путь туда и обратно составляет в общей сложности три километра.

При Wilhelmiina имеются также спроектированный для пожилых людей небольшой тренировочный парк Taavetinpuisto, тренировочная дорожка Ikiliikkujareitti и другие трассы на открытом воздухе рядом с морем. Он специально оборудован для реабилитации лиц с ограниченными возможностями.

«Музыкально-спортивная арка» с разными программами упражнений и танцев создана в парке научным отделом Фонда Мийна Силланпяя специально для пожилых людей. Благодаря программному устройству в компьютере музыкальная арка способна «комментировать» качество выполнения упражнений, контролируя точность движений, указать, что именно выполнено не так, и предложить повторить задание еще раз.

ЦЕНТРЫ УСЛУГ И ДОМА ДЛЯ ПРЕСТАРЕЛЫХ

Финский опыт важно использовать в России, внедряя инновационные подходы во всех сферах медико-социальных услуг для всего населения.

Фонд им. Мийна Силланпяя осуществил ряд проектов, позволивших совершенствовать систему реабилитации людей с нарушениями памяти и найти способы поддержки их близких. Фонд организует курсы для людей с ограниченными возможностями с целью поддержания их функциональных способностей, разрабатывает новые услуги для повышения благосостояния и активной жизни. Например, для тренировки памяти пожилых людей используются планшетные компьютеры. Созданы виртуальные группы, когда инструктор находится в медицинском центре фонда, а клиенты — дома с компьютером. Доказано, что появление новых способов коммуникации, быстрый доступ к информации поддерживают когнитивные способности в хорошей форме до глубокой старости. Нейробиологические и психологические исследования показали, что активная «работа головой» помогает сохранять остроту ума в старости.

Кроме частных домов для престарелых в Финляндии много государственных учреждений такого рода. Они обустроены скромнее, однако также предоставляют пациентам много возможностей.

В государственных домах престарелых в Финляндии основная часть средств выделяется из муниципальных бюджетов и специализированных фондов. Для пожилых людей в таких домах создают комфортные условия, чтобы они могли чувствовать себя как дома.

Социальные услуги в Финляндии имеют весьма высокий статус и большой авторитет. Целью финской системы социального обеспечения является реализация для каждого человека права на достойное существование и полноценную жизнь, гарантированные конституцией. Например, вслед за Нидерландами в Финляндии появился проект предоставления студентам дешевого жилья с условием нескольких часов общения со стариками в день. Из нескольких сотен претендентов было отобрано 20 человек.

В Хельсинки действует 18 центров услуг для пожилых людей. В одном из таких центров, с работой которого ознакомилась автор данной статьи, действуют ресторан с гибкой системой цен, предусматривающей значительные скидки для пенсионеров (стоимость обеда составляет для них 5 евро вместо 8), сауна, библиотека, прачечная (3,6 евро за 2 часа стирки), малый медицинский пункт, где пожилой человек может самостоятельно измерить массу тела, артериальное давление. Организуются группы лиц старшего возраста, страдающих тем или иным заболеванием. За лекарства пациент платит сам до 650 евро в год, а всю стоимость сверх этой суммы оплачивает бюджет [10, 11].

ПУТЬ ИННОВАЦИЙ

Медико-социальная работа с людьми старшего возраста и система здравоохранения Финляндии в целом ориентированы на применение новейших научных разработок и технических инноваций. Во многих случаях этот подход связывает геронтологию с иными сферами медицины, но имеет также общественное значение, выстраивая даже связи между поколениями, как, например, в случае с биобанками, генетическими исследованиями и разработками в лечении онкологических заболеваний.

В Финляндии быстро адаптируют новейшие результаты медицинских исследований и применяют современные технологии в диагностике, лечении и реабилитации, что обеспечивает положительные сдвиги в лечении тяжелых заболеваний. Согласно отчету о глобальной конкурентоспособности, который публикует Всемирный экономический форум, Финляндия занимает первое место по наличию научного и инженерного персонала.

Медицинские технологии составляют 47 % экспорта высокотехнологичной продукции страны, в HealthTech работает более трехсот финских компаний.

При финском офисе компании General Electric (известном в мире производителе медицинского оборудования и технологических решений в области здравоохранения) в Хельсинки работает городок растущих предприятий технологий здравоохранения — Деревня медицинских инноваций (Health Innovation Village), где действует около тридцати стартаповых компаний.

Так, в компании Healthy Life Devices разработан прибор вакуумной терапии для лечения отеков, например при лимфедеме. Он позволяет активизировать лимфатическую систему организма, обмен веществ, расширять структуры тканей и фасций, уменьшать отеки и воспаление. Компания нашла заказчиков в 20 странах [12].

Сотрудники компании Sooma Oy создали портативный прибор для лечения депрессии, позволяющий стимулировать левую половину лобной префронтальной зоны коры головного мозга с помощью слабого постоянного тока, подаваемого на кожу головы через электроды. Стимулятор постоянного тока для головного мозга позволяет лечить депрессию средней и тяжелой формы, он связан с минимумом побочных эффектов. Метод показан пациентам, которым в лечении депрессии не помогла лекарственная терапия. В этой группе эффективность лечения составила 50 %. Стоимость курса лечения прибором — от 200 до 1000 евро. Остальные методики обходятся значительно дороже. Финские больницы и поликлиники выдают это устройство пациентам напрокат, для использования в домашних условиях [13, 14].

Компания Myontec предложила техническое решение для измерения электрической активности мышц с помощью встроенных в ткань сенсоров — тонко улавливающих, чрезвычайно чувствительных датчиков, которые можно применять и в сфере посттравматической реабилитации. Сенсоры наносятся прямо на спортивную одежду — шорты, футболки, так что измерять активность можно во время тренировки или работы.

Свои решения предлагают университетские клиники. Так, Институт молекулярной медицины при университете Хельсинки продвигает технологии персонализированной медицины с целью подбора индивидуальной терапии для конкретных пациентов с онкологическими заболеваниями. Этот институт — участник Северного партнерства молекулярной медицины (Nordic EMBL Partnership for Molecular Medicine), созданного Европейской лабораторией по молекулярной биологии и центрами молекулярной медицины в Норвегии, Швеции и Дании (EMBL). Одним из подразделений института стал *биобанк*, в котором хранятся образцы человеческих тканей (крови и клеток).

Финские операторы биобанков объединены в сетевую структуру — Национальную сеть биобанков, которая создана для совместного развития инфраструктуры проведения научных исследований и большей востребованности хранящихся образцов. Структура биобанков в Финляндии интегрирована в систему государственного здравоохранения. Закон о биобанках, принятый в 2013 г., сделал возможным передачу для них образцов, отобранных медицинскими специалистами при проведении диагностических операций. Закон разрешает сбор проб у людей для непредвиденных медицинских исследований.

Исследователи разрабатывают новые методы диагностики с помощью визуализации тканей и клеток, а также индивидуализированные подходы к лекарственной терапии рака. Помимо онкологической патологии приоритетными направлениями для исследовательских групп являются сердечно-сосудистые заболевания, неврологические болезни и вирусные инфекции [2, 3, 8].

Финляндия считается мировым лидером в области биомедицинских исследований с использованием биобанков. В стране действуют девять биобанков. На современном этапе развития биомедицинской науки они представляются важным инструментом в клинических и научных исследованиях, проводимых для разработки биомаркеров, методов генной терапии, диагностических тестов и новых лекарственных препаратов, а также для изучения этиологии заболеваний человека.

Современное законодательство, генетически гомогенная популяция, одна из самых точных и старых баз медицинской документации в Европе, а также готовность населения предоставлять информацию о себе в биобанки — все это способствует развитию биобанковской структуры в стране.

Биобанк в Институте молекулярной медицины при университете Хельсинки, созданный год назад, — самый большой в стране, он рассчитан на хранение биоматериалов двух миллионов человек. Сегодня в нем хранятся 500 тысяч образцов крови и тканей пациентов, а также база клинических данных доноров. Эти образцы могут использоваться для академических научных исследований, а также передаваться частным финским и иностранным организациям — например, для разработки новых лекарств [6].

Стать донором может любой пациент Центральной университетской больницы Хельсинки. Доноры образцов (пациенты-владельцы) в любой момент могут узнать о результатах исследования своих материалов. В случае обнаружения при исследованиях значимых для конкретного пациента клинических обстоятельств специалисты обязаны сообщить ему об этом [8, 9].

Одна из главных тем изучения в Институте молекулярной медицины — прикладное исследование рака. В Центре высокоэффективного скринирования лекарственных препаратов ученые занимаются поиском безопасных и эффективных лекарственных комбинаций, применимых для конкретного пациента [4–6].

В исследовательской лаборатории каждый день выполняется до 100 тысяч скринов и изучается влияние на раковые клетки пятисот лекарств, из которых триста — совершенно новые препараты, которых пока нет на рынке. Результат скринирования должен указать на самый эффективный компонент и дозу лекарства для воздействия на раковую клетку. В среднем из пятисот исследуемых веществ эффективными оказываются около пяти. Специалисты делают комбинированные скрины, чтобы выявить, какая именно комбинация предпочтительна для данного пациента. В центре высокоэффективного скринирования изучается токсичность лекарств для клеток рака. Анализы, подтверждающие эффективность того или иного лекарства для онкологического пациента, выполняются в течение трех суток. Эта новая методика разрабатывалась на протяжении всех четырех лет существования данной лаборатории.

По сравнению с подобными центрами в других странах скрининговый центр в Хельсинки уникален по объему проводимых исследований и спектру тестируемых лекарственных препаратов [4–6].

Еще одна исследовательская группа института занимается изучением наследственных типов рака, в частности рака груди. Наследственный рак молочной железы и яичников обусловлен мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Специалисты института протестировали 200 лекарственных препаратов, обладающих потенциальной способностью уничтожать клетки с мутацией гена *BRCA1*, и обнаружили, что рост клеток с дефектом *BRCA1* может подавлять известное ранее лекарство, применяющееся для лечения множественной миеломы (злокачественное заболевание крови). Для лечения женщин, имеющих мутацию в гене *BRCA1*, можно успешно использовать такой класс лекарств, как протеасомные ингибиторы, уже известные на рынке под названиями «Велкейд» или «Миланфор» [5, 6].

В Финляндии действует гибкое законодательство, позволяющее врачу использовать для лечения рака еще не вышедшее на рынок лекарство, если не помогают другие препараты. К этому прибегают в крайних случаях, однако пациент получает дополнительный шанс.

Используемая в финском Центре высокоэффективного скринирования лекарственных препаратов методика является уникальной, не имеющей аналогов в Европе и США. Кроме того, в других странах испытывается меньшее количество лекарственных средств, а само тестирование занимает значительно большее время.

В Институте молекулярной медицины Финляндии работает много русскоговорящих ученых-исследователей с опытом работы по грантам в Америке и Германии, однако жить и работать они предпочитают в Финляндии.

ОБЩИЙ ОБЗОР ФИНСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: УДАЧИ И ВЫЗОВЫ

Государственные медицинские услуги в Финляндии платные: посещение врача общей практики или специалиста в поликлинике стоит 22 евро. Кроме того, чтобы пользоваться услугами поликлиник и больниц, необходимо иметь карту медицинского страхования. Стоимость карты составляет 25 евро. Частные медицинские услуги значительно дороже государственных. Так, посещение врача-специалиста стоит от 60 евро, осмотр стоматолога — от 40 евро. Пациенты, входящие в группу социального обеспечения, могут часть расходов покрыть компенсацией по линии медицинского страхования.

Медицинские услуги по низкой цене в поликлиниках и больницах предоставляются только жителям района, к которому относятся данные медучреждения. Иногородние жители также могут обращаться в городские поликлиники, но за более высокую плату. Им компенсируют часть гонорара и стоимости процедур частного врача; часть стоимости процедур частного дантиста; часть стоимости лекарств по выписанному врачом рецепту; часть расходов на проезд к месту лечения и обратно. Однако компенсации не покрывают все медицинские расходы. Пациенты сами вносят плату за день пребывания в стационаре и посещение поликлиники, оплачивают стоимость прививок и медицинских справок.

В Финляндии введено обязательное медицинское страхование. Размер пособия по болезни зависит от величины зарплаты, пособие выплачивается до 300 дней. Страховка позволяет лечиться как в больнице, так и амбулаторно; лекарства, выписанные врачом, можно по такой страховке получить бесплатно в ближайшей аптеке.

Наиболее распространенными в Финляндии являются государственные учреждения здравоохранения. Местные власти обеспечивают за счет налоговых поступлений функционирование служб первой помощи и больниц. В каждом сельском и городском муниципалитете действует поликлиника, обеспечивающая первичное здравоохранение для жителей муниципалитета. При районных

поликлиниках работают женские и детские консультации.

Со взрослых при посещении врача в поликлинике взимается годовая или разовая плата; для детей до 15 лет услуги поликлиники бесплатные. Посещение медсестры бесплатно и для взрослых. При центрах здоровья работают терапевты, клиники матери и ребенка и службы здравоохранения для детей школьного возраста. Услуги центров здоровья открыты для всех граждан, проживающих на территории закрепленных за центром районов. Наряду с государственной системой здравоохранения в стране существуют частные медицинские практики.

В обязанности муниципалитетов входит также организация работы материнских и детских консультаций. Все семьи в Финляндии посещают материнские и детские консультации независимо от социальной принадлежности. Для пользователей эти услуги бесплатны (они финансируются за счет налогов). Есть также несколько частных материнских и детских консультаций [7, 10, 11].

Материнские (женские) и детские консультации

Женскую и детскую консультацию посещают почти все будущие родители и семьи с детьми-дошкольниками. В женской консультации районной поликлиники за состоянием здоровья роженицы и плода следят в течение всей беременности. Будущие мамы за время беременности девять раз планово посещают консультацию. Столько же раз состояние здоровья ребенка и родителей проверяют на дому в течение первого года жизни. Потом — раз в полгода. Ежегодно женскую консультацию посещает 60 тысяч беременных женщин и их супругов. В консультацию следует обратиться до окончания четвертого месяца беременности, так как это является условием для получения пособия по рождению ребенка. Это пособие получают в виде материнского пакета либо денежной суммы, необлагаемой налогом. Однако ценность материнского пакета превышает денежную сумму. Материнский пакет содержит высококачественную одежду и принадлежности по уходу за ребенком. Финляндия стала первой страной в мире, где государство дарит молодым родителям материнский пакет — Baby box. В 1938 г. такой пакет появился для малоимущих семей, а с 1949-го его раздают всем финским семьям. Идея с набором для малышей заключалась в том, чтобы дать всем детям равные возможности в жизни, независимо от того, в каких семьях они родились. В разные годы содержимое набора менялось. В 30–40 гг. XX в. в коробке матери находили ткань и могли сами шить одежду для малышей. Позже увеличили количество готовых вещей, а в 60-х гг. в наборе появились пеленки. Саму же коробку можно использовать как первую кроватку для младенца. Практически все финны первые месяцы своей жизни прожили именно в такой коробке (the first bed for the baby). Почти все роженицы в Финляндии пользуются услугами женской консультации и редко обращаются к частным врачам. Консультации организуют курсы подготовки к родам и семейной подготовки для рожениц и отцов, предоставляя возможность посещения больницы, в которой предстоит родиться малышу.

В детской консультации следят за здоровьем и развитием ребенка и оказывают поддержку семье. Детские консультации организуют для матерей и отцов и всей семьи курсы и встречи по обсуждению разных тем, касающихся здоровья, развития и воспитания ребенка. Почти все обязательные исследования для беременных и детей являются бесплатными, амбулаторное обслуживание малышей тоже. Детские консультации в Финляндии оказывают также психологическую и иные виды поддержки детям и родителям, организуют процесс вакцинации. Детская консультация предоставляет услуги 400 тысячам детей в возрасте от 0 до 6 лет и 600 тысячам родителей. Услуги учреждения включают в себя приемы и домашние визиты работников здравоохранения и врачей, скрининг во время беременности, предродовое обучение для семей и консультацию по телефону. В детской консультации здоровых детей в возрасте до года девять раз осматривает медсестра и три раза — врач общей практики. В консультациях проводят вакцинацию детей в соответствии с национальным календарем прививок.

Смертность грудных детей в Финляндии одна из самых низких в мире благодаря системе профилактики, которую внедрили несколько десятков лет назад. Высокая степень вакцинации привела к почти полному исчезновению инфекционных заболеваний — кори, краснухи. В Финляндии 95 % родителей являются приверженцами вакцинации детей. Это наиболее экономный и эффективный инструмент для сокращения расходов на здравоохранение [10, 11].

КУРС НА РЕФОРМУ

Лучшим показателем качества медицины в Финляндии является высокая продолжительность жизни ее граждан: у женщин — 83 года, у мужчин — 77 лет. Ожидаемая продолжительность жизни половины девочек, родившихся в Финляндии в наши дни, — 100 лет, а мальчиков — 95.

Несмотря на достоинства финской системы здравоохранения и социального обеспечения, послед-

ние два правительства пытались провести реформу этой сферы, чтобы адаптировать ее к законодательству Евросоюза и обеспечить жителей зарубежных стран Союза возможностью лечиться в Финляндии, а финнам — в других европейских странах без дополнительной платы. Эти попытки не были доведены до финального результата.

К реформе побуждают также увеличивающиеся социальные расходы в условиях весьма скромного экономического роста, а также нерешенная проблема неравенства жителей Финляндии в доступе к медицинским услугам (в зависимости от возможностей конкретного муниципалитета). Одной из целей реформы является перенос акцента с лечения на профилактику болезней [10, 11].

Ответственность за медицинскую и социальную сферу будет возложена на 18 медицинских округов страны, которые еще предстоит создать. Государственные и частные учреждения здравоохранения будут конкурировать друг с другом, а также с зарубежными учреждениями, а жители смогут выбирать, где лечиться. Качество и эффективность услуг будут контролироваться более жестко, чем раньше. Новая система начнет действовать с 1 января 2019 г.

Таблица 1

Цены на услуги врачей в Финляндии

Врач общей практики	***Цена***	***Цена после компенсации Kela***
Консультативный прием 20 мин	45 €	36 €
Консультативный прием 30 мин	64 €	53 €
Консультативный прием 45 мин	93 €	79 €
Консультативный прием 60 мин	129 €	111 €
Рецепт на лекарственные препараты	59 € (включая офисные расходы)	50 €
Продление рецепта (при наличии социального номера)	19 €	17 €
Урология	***Цена***	***Цена после компенсации Kela***
Консультативный прием 20 мин	55 €	41,50 €
Консультативный прием 30 мин	74 €	57,50 €
Консультативный прием 45 мин	118 €	97 €
Консультативный прием 60 мин	164 €	137 €
Консультативный прием с ультразвуковым исследованием простаты и мочевого пузыря	182 €	
Удаление генитальных кондилом	155–255 €	возмещается 10 €
Обрезание крайней плоти	550 €	
Премедикация	50–150 €	
Гистологическое исследование	70 €	58 €
Гинекология	***Цена***	***Цена после компенсации Kela***
Консультативный прием 20 мин	55 €	46 €
Консультативный прием 30 мин	74 €	63 €
Консультативный прием 45 мин	118 €	104 €
Консультативный прием 60 мин	164 €	146 €
Осмотр гинеколога с ультразвуковым исследованием	160 €	140 €
Первичный прием акушера-гинеколога по беременности	142 €	
Прием акушера-гинеколога с определением пола ребенка	160 €	140 €
Введение внутриматочной спирали (без стоимости спирали)	115 €	
Удаление внутриматочной спирали	входит в стоимость приема	
Удаление генитальных кондилом	155–255 €	возмещается 10 €
Лечение бесплодия — первичный пакет	431 €	
ПАП-мазок	49 €	44 €

Таблица 1 (Окончание)

Детский врач	***Цена***	***Цена после компенсации Kela***
Консультативный прием 20 мин	45 €	36 €
Консультативный прием 30 мин	64 €	53 €
Консультативный прием 45 мин	93 €	79 €
Консультативный прием 60 мин	129 €	111 €
Дерматология	***Цена***	***Цена после компенсации Kela***
Консультативный прием 20 мин	45 €	36 €
Консультативный прием 30 мин	64 €	53 €
Консультативный прием 45 мин	93 €	79 €
Удаление папиллом (по областям)	205 €	195,00 €
Удаление бородавок на теле (1–3 единицы)	205 €	195,00 €
Удаление родинок (1–3 единицы)	205 €	195,00 €
Удаление гемангиом (по областям)	205 €	195,00 €
Удаление каждой последующей родинки в день посещения	51 €	
Гистологическое исследование	70 €	58 €
Лечение гипергидроза (без стоимости ботокса)	161 €	
Ботокс	319 €	

* Компенсация Kela — на основании медицинских показаний. В стоимость услуг не включены офисные расходы. Они составляют 14 € и добавляются к общей стоимости услуг один раз независимо от количества проведенных манипуляций [10, 11]

ЛИТЕРАТУРА

1. Boeckxstaens P, De Graaf P. Primary care and care for older persons: position paper of the European Forum for Primary Care. *Qual Prim Care*. 2011;19(6):369-89.
2. Kaye J, Briceño Moraia L, Curren L. Consent for Biobanking: The Legal Frameworks of Countries in the BioSHaRE-EU Project. *Biopreserv Biobank*. 2016;14 (3):195-200. doi: 10.1089/bio.2015.0123.
3. Kaye J, Briceño Moraia L, Mitchell C, et al. Access Governance for Biobanks: The Case of the BioSHaRE-EU Cohorts. *Biopreserv Biobank*. 2016;14(3):201-6. doi: 10.1089/bio.2015.0124.
4. Kulesskiy E, Saarela J, Turunen L, Wennerberg K. Precision Cancer Medicine in the Acoustic Dispensing Era: Ex Vivo Primary Cell Drug Sensitivity Testing. *J Lab Autom*. 2016;21(1):27-36. doi: 10.1177/2211068215618869.
5. Pemovska T, Kontro M, Yadav B, et al. Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2013;3(12):1416-29. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0350.
6. Sarantaus L, Auranen A, Nevanlinna H. BRCA1 and BRCA2 mutations among Finnish ovarian carcinoma families. *Int J Oncol*. 2001;18(4):831-5. doi: 10.3892/ijo.18.4.831.
7. Sixsmith J, Sixsmith A, Fänge AM et al. Healthy ageing and home: the perspectives of very old people in five European countries. *Soc Sci Med*. 2014;106:1-9. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.01.006.
8. Spjuth O, Krestyaninova M, Hastings J, et al. Harmonising and linking biomedical and clinical data across disparate data archives to enable integrative cross-biobank research. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):521-8. doi: 10.1038/ejhg.2015.165.
9. van Ommen GJ, Törnwall O, Bréchot C. BBMRI-ERIC as a resource for pharmaceutical and life science industries: the development of biobank-based Expert Centres. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(7):893-900. doi: 10.1038/ejhg.2014.235.
10. http://www.congreso.es/docu/docum/ddocum/dosieres/sleg/legislatura_10/spl_78/pdfs/41.pdf (Дата обращения 30.01.17).
11. https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/69930/URN_ISBN_978-952-00-3395-8.pdf?sequence=1 (Дата обращения 30.01.17).
12. http://physiotouch.com/sites/default/files/public/livarinen_et_al_2011_final.pdf. Ссылка активна на 30.01.17.
13. http://soomamedical.com/wp-content/uploads/2016/03/C2015-008-Sooma-Brochure-A12-EN.pdf. Ссылка активна на 30.01.17.
14. http://soomamedical.com/wp-content/uploads/2016/03/C2016-002-Sooma-Case-Reports.pdf. Ссылка активна на 30.01.17.

◆ Информация об авторе

Светлана Леонидовна Акимова — канд. мед. наук, кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: secrjournal@mail.ru.

◆ Information about the author

Svetlana L. Akimova — MD, PhD, Department of Humanitarian Disciplines and Bioethics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: secrjournal@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED81130-135

САМООТНОШЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ В СОСТОЯНИИ РЕМИССИИ

© Н.В. Козина, Л.С. Горбань

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 130–135. doi: 10.17816/PED81130-135
Поступила в редакцию: 05.12.2016
Принята к печати: 06.02.2017

В статье представлено исследование особенностей самоотношения больных параноидной шизофренией с учетом гендерных различий и срока ремиссии, взаимосвязи самоотношения с другими эмоционально-психологическими факторами и особенностями защитно-совладающего поведения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в процессе ремиссии испытуемых изученные параметры самоотношения преимущественно находятся в рамках нормы, ими используются различные, чаще всего относительно адаптивные копинг-механизмы. Испытуемые отмечают достаточно высокий уровень жизнестойкости, благоприятный эмоциональный фон, отсутствие выраженного дискомфорта. При позитивном самоотношении вне зависимости от срока ремиссии отмечается высокий уровень вовлеченности, принятия риска и жизнестойкости, низкие значения тревожности, враждебности и психотизма. У мужчин высокий уровень самоотношения связан с высоким уровнем вовлеченности и жизнестойкости и низкими показателями по шкалам психопатологической симптоматики. Женщины с высоким уровнем самоотношения отмечают высокий уровень и жизнестойкости, готовности к риску, но в то же время высокую выраженность различных психопатологических симптомов. Таким образом, результаты исследования позволяют говорить о необходимости проведения различных реабилитационных мероприятий. Для большей эффективности данных мероприятий группы могут формироваться вне зависимости от срока ремиссии, однако с учетом особенностей самоотношения и защитно-совладающего поведения в зависимости от пола.

Ключевые слова: параноидная шизофрения; ремиссия; самоотношение; защитно-совладающее поведение.

SELF-CONCEPTION OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA IN REMISSION

© N.V. Kosina, L.S. Gorban

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(1):130-135

Received: 05.12.2016
Accepted: 06.02.2017

The article presents a study of the peculiarities of self-conception of patients with paranoid schizophrenia with consideration of gender differences and the period of remission, the relationship of self-conception to other emotional and psychological factors and the peculiarities of protective and coping behavior. The results obtained indicate that, during remission of the examinees, the examined parameters of self-conception are primarily within the normal range, they use different relatively adaptive coping mechanisms most often. The examinees showed a sufficiently high level of resilience, a favorable emotional background and absence of expressed discomfort. In case of positive self-conception, regardless of the period of remission, a high level of involvement, risk taking and resilience, low values of anxiety, hostility and psychoticism are noted. For men, a high level of self-conception is associated with a high level of involvement and resilience and low levels on the scales of psychopathological symptoms. Women with a high level of self-conception are noted for a high level of resilience, willingness to take risks but at the same time they have high expression of various psychopathological symptoms. Thus, the results of the study allow to say to hold a variety of rehabilitation measures. For greater efficiency of these activities, the group can be formed regardless of the period of remission but with considering of characteristics of the self-protective and coping behavior according to gender.

Keywords: paranoid schizophrenia; remission; self-conception; protective and coping behavior.

Вопросы реабилитации в системе оказания психиатрической помощи становятся все более актуальными на фоне повышения внимания к аспектам качества жизни в медицине в целом. Во многих учреждениях здравоохранения реализуются самые разнообразные программы: психотерапевтические, психокоррекционные, психосоциальные, трудовой реабилитации и др., а внимание специалистов сосредоточено на организации такой системы оказания медицинской помощи, которая бы в полной мере соответствовала современным критериям многоплановости и этапности, как это показано в методических работах [2, 8]. Для эффективной реализации системы реабилитационных мероприятий необходимо учитывать нозоспецифические особенности, индивидуально-психологические и социально-психологические характеристики пациентов как на этапе острого периода болезни, так и на этапе становления и собственно в период ремиссии.

Наибольшее число исследовательских работ и методических разработок посвящено психосоциальной терапии и реабилитации при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, что обусловлено значительной распространенностью заболевания в сочетании с высокой вероятностью неблагоприятного прогноза, в свою очередь определяющих значимое «экономическое бремя» болезни. Наибольшее распространение получили программы, которые, с одной стороны, направлены на воздействие на нозоспецифические мишени, а с другой — позволяют формировать и поддерживать важные жизненные (психологические, социальные) навыки, таким образом повышая общее качество жизни пациентов. Так, например, в одном из современных обзоров [1] показано влияние современной модели нейрокогнитивного дефицита при шизофрении на развитие когнитивно ориентированных реабилитационных программ в зарубежной и отечественной практике.

Особый интерес вызывают исследования потенциальных ресурсов личности больного, которые могут быть задействованы в процессе восстановительного периода и реабилитационных мероприятий.

Так, имеются данные о значительном влиянии самоотношения и самосознания на успешность социализации [7]. Многочисленные работы А.П. Коцюбинского указывают на роль рефлексивных способов поведения, охватывающих отражение собственного лица, представления о себе, формы переработки болезненного процесса и связанные с этим конфликты, защитные и компенсаторные механизмы, среди психологических аспектов функционального диагноза [4–6]. В других исследованиях показаны роль и значение особенностей механизмов защиты и копинг-стратегий, а в условиях болезни — их дефицитарности и неконструктивности в структуре адаптивного потенциала личности [3, 9]. Такие компоненты самосознания и самоотношения, как способность к эмоциональной рефлексии, способность к децентрации и построению «модели психического», рассматриваются в контексте нарушений социального познания как центрального психологического дефицита при шизофрении [10].

Требования к этапности процесса реабилитации обусловливают дифференцированный подход к реализации мероприятий в зависимости от собственно динамики состояния пациента. В этой связи актуальным становится решение вопроса о необходимом объеме и направленности психосоциальных и реабилитационных интервенций для лиц, находящихся на стадии формирования или на этапе устойчивой ремиссии. При этом соответствующие исследования сталкиваются с рядом трудностей, в первую очередь с отсутствием концептуальной определенности самого понятия «ремиссия» в отношении психических расстройств и, в частности, шизофрении [4]. Вместе с тем те же авторы указывают на важность показателей психологического функционирования, в том числе отношения к болезни и болезненным переживаниям, наличия к ним критики, в качестве критериев ремиссии.

Таким образом, *цель* нашей работы — изучение особенностей самоотношения больных параноидной шизофренией в состоянии ремиссии, его взаимосвязи с другими факторами с учетом пола и срока ремиссии.

Гипотеза — самоотношение больных параноидной формой шизофрении имеет специфические особенности в зависимости от срока ремиссии и пола.

Исходя из данной цели, были определены следующие *задачи*:

- изучить особенности самоотношения и отношения к болезни;
- выявить преобладающие стратегии поведения в стрессовых ситуациях;
- изучить эмоциональное отношение пациентов к личностно значимым аспектам;
- оценить особенности выраженности психических симптомов;
- выявить взаимосвязи самоотношения у лиц, больных параноидной формой шизофрении, с другими исследуемыми параметрами.

Объект исследования: пациенты с параноидной формой шизофрении в состоянии ремиссии в возрасте от 35 до 60 лет:

- 1-я группа — 11 человек в ремиссии до 1 года (8 мужчин и 3 женщины);
- 2-я группа — 9 человек в ремиссии от года до 2 лет (5 мужчин и 4 женщины).

Предмет исследования: самоотношение пациентов в контексте заболевания

Методики: Методика исследования самоотношения С.Р. Пантилеева (МИС), Методика диагностики копинг-механизмов Э. Хейма, Тест жизнестойкости С. Мадди, Симптоматический опросник SCL-90-R, Цветовой тест отношений А.М. Эткинда, проективная методика «Моя болезнь» (адаптация Л.С. Горбань, Н.В. Козина).

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

При большем сроке ремиссии у больных шизофренией формируется более адекватные параметры самоотношения. Как видно из рис. 1, большинство показателей снижается при повышении таких шкал, как самопринятие, внутренняя конфликтность и самообвинение, что является естественным ввиду специфики заболевания.

Что касается гендерных различий, рис. 2 иллюстрирует значимо более высокие показания по шка-

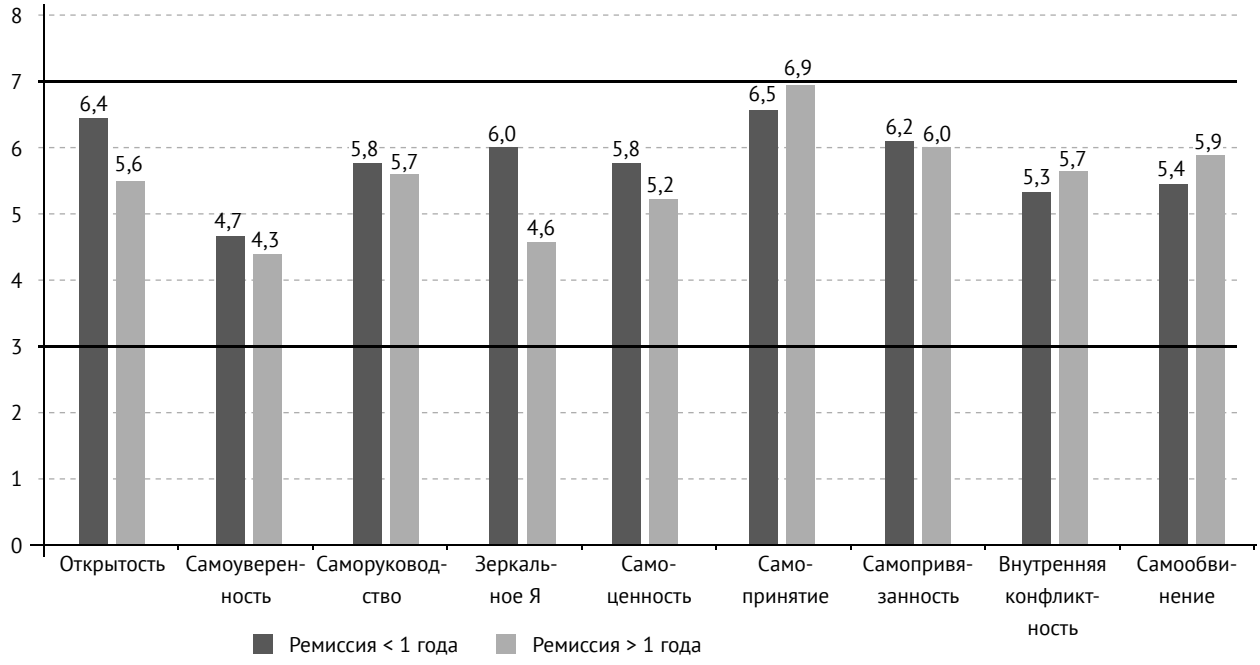


Рис. 1. Сравнительный анализ самоотношения по параметру ремиссии

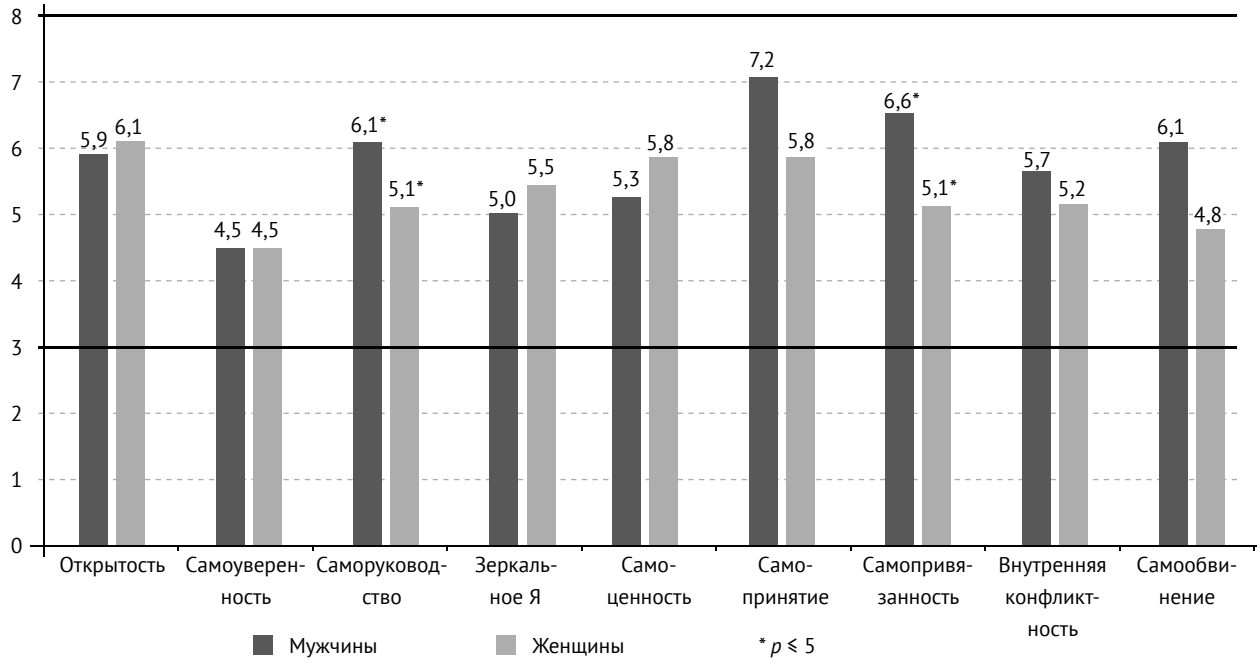


Рис. 2. Сравнительный анализ самоотношения по параметру пола

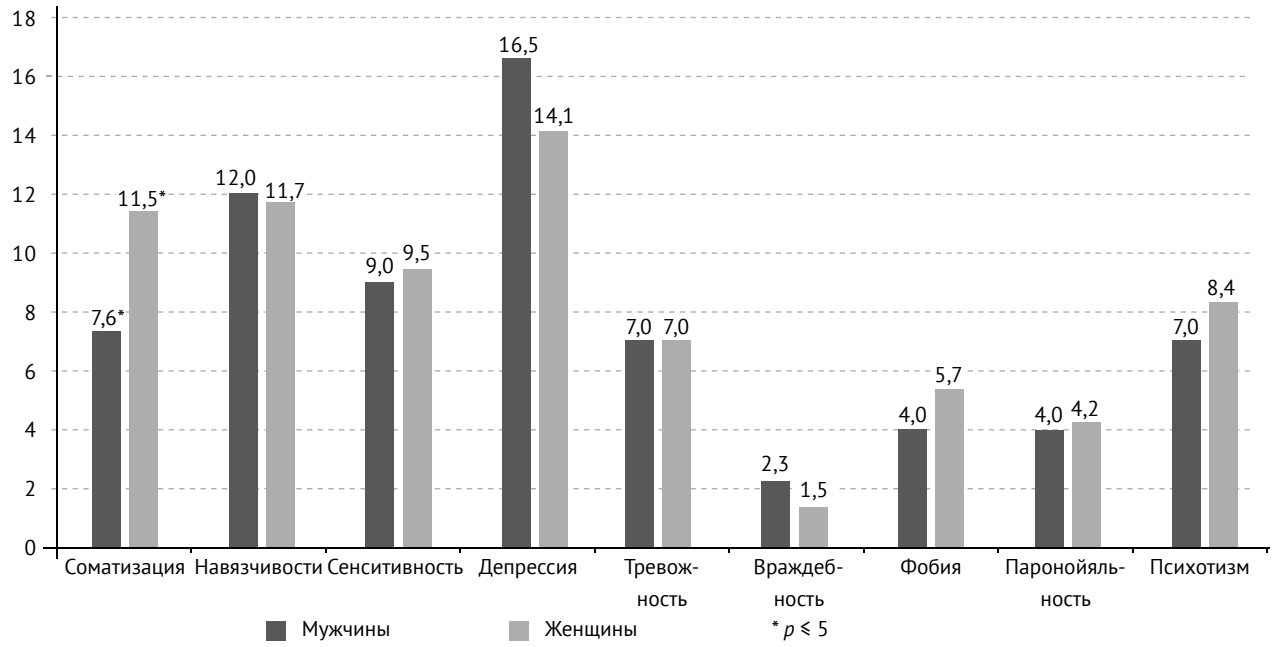


Рис. 3. Сравнительный анализ психопатологических симптомов по параметру пола

лам самоконтроля и самопривязанности у мужчин, что может быть объяснено природной склонностью мужчин к большему самоконтролю и в то же время меньшей пластичностью, нежеланием меняться.

Копинг-механизмы больных шизофренией отличаются следующими особенностями: при меньшем сроке ремиссии преобладают адаптивные когнитивные и эмоциональные копинги, при большем — адаптивные поведенческие. Такие результаты могут быть связаны с более выраженной направленностью за борьбу с самим заболеванием на ранних этапах и с вырабатываемыми в процессе заболевания адаптивными поведенческими паттернами в случае большего срока ремиссии. Для женщин характерны адаптивные и относительно адаптивные эмоциональные и когнитивные копинги, что объясняется наличием более выраженных переживаний и, как следствие, необходимостью их обдумывания и когнитивной переработки. У мужчин же преобладают адаптивные поведенческие копинг-механизмы.

Жизнестойкость у мужчин вне зависимости от срока ремиссии характеризуется снижением общего уровня жизнестойкости, вовлеченности и контроля, что говорит о низкой стрессоустойчивости, чувстве отверженности и беспомощности, что, вероятнее всего, является следствием заболевания; у женщин уровень жизнестойкости находится в пределах нормы, что говорит о меньшей склонности к возникновению у них внутреннего напряжения и большей стрессоустойчивости, что может быть связано с уже упомянутыми особенностями копинг-механизмов.

На рис. 3 видно, что субъективное восприятие таких психопатологических симптомов, как «соматизация», «навязчивости», «тревожность» и «фобия», снижается с увеличением срока ремиссии. В то же время уровень депрессии и психотизма, наоборот, повышается, что может быть причиной усиления переживаний относительно наличия самого заболевания. При сравнительном анализе психопатологической симптоматики в зависимости от пола у женщин отмечается более высокий уровень соматизации и тяжести наличного дистресса, что может быть связано с их большей чувствительностью. Также имеются различия в уровне депрессии, что может объясняться тем, что мужчины сильнее переживают факт наличия психического заболевания, потерю (снижение) работоспособности.

Эмоциональное состояние всех исследуемых лиц, исходя из результатов *ЦТО*, говорит о двух противоположных тенденциях: отмечаются общая пассивность, безучастность и безнадежность или же, наоборот, активность, стремление бороться и изменять свое состояние. Первый вариант наиболее характерен для больных с меньшим сроком ремиссии и мужчин, второй — для большего срока ремиссии и женщин.

Анализ рисунков больных шизофренией позволяет говорить о том, что для всех испытуемых проблема болезни является актуальной. Однако при меньшем сроке ремиссии, после острого периода, им необходимо некоторое время для восстановления, вследствие чего имеет место смирение, ощущение безысходности. Для больных с большим сроком

ремиссии данное состояние становится привычным, и на фоне отсутствия ярких симптомов имеющиеся недомогания воспринимаются как болезненное состояние и появляются злость, желание полностью избавиться от болезни. Различия в рисунках в зависимости от пола могут свидетельствовать о том, что мужчинам сложнее принять свое заболевание, сложнее адаптироваться в социуме в силу гендерных установок, а также тех ожиданий и требований, которые предъявляет общество по отношению к мужчинам.

Корреляционный анализ позволяет сделать вывод о том, что у всех больных при высоком уровне самоотношения наблюдается высокий уровень вовлеченности, принятия риска и жизнестойкости, а также низкий уровень тревожности, враждебности и психотизма. Данные результаты могут быть связаны с адекватным восприятием себя, готовностью работать над собой, меняться, что и позволяет избавиться от перечисленных симптомов. Для мужчин при высоком уровне самоотношения характерны высокий уровень жизнестойкости и минимальные проявления различной психопатологической симптоматики. Для женщин с параноидной шизофренией при нереалистично высоком уровне самоотношения характерны высокие показатели принятия риска и жизнестойкости, а также выраженное ощущение различных психопатологических симптомов.

Сами больные отмечают, что реабилитационные мероприятия дают им ощущение занятости в целом, возможность общаться, социализироваться, отвлекаться от мыслей о болезни. Наиболее востребованными из реабилитационных мероприятий являются группы психологической поддержки, различные тренинги, в том числе тренинг развития когнитивных функций, театральная студия и др.

ВЫВОДЫ

По результатам экспериментально-психологического исследования нами были сделаны следующие выводы.

1. Параметры самоотношения испытуемых преимущественно находятся в рамках нормы. Отношение к болезни у всех испытуемых негативное; при меньшем сроке ремиссии ощущаются бóльшая безнадежность, покинутость, при большем — агрессии. У мужчин, в отличие от женщин, болезнь чаще изображается в черном цвете, образ болезни имеет более мрачный характер.
2. При меньшем сроке ремиссии чаще встречаются адаптивные когнитивные и эмоциональные копинг-механизмы, при большем — адаптивные поведенческие при отсутствии адаптивных когнитивных и эмоциональных копингов. Женщины чаще используют адаптивные и относительно адаптивные эмоциональные и когнитивные копинги, а мужчины — адаптивные поведенческие. Уровень жизнестойкости, вне зависимости от ремиссии, находится на нижнем уровне нормы, у женщин данный показатель выше, чем у мужчин.
3. Большинство испытуемых стремятся к активности, борьбе, успеху; при этом женщины более впечатлительны, эмоционально выразительны и чувствительны, о чем говорит исследование эмоционального отношения пациентов к различным личностно значимым аспектам.
4. Испытуемые всех групп отрицают наличие выраженного дискомфорта в связи с какой-либо психопатологической симптоматикой. Однако женщины отмечают более высокий уровень соматизации по сравнению с мужчинами.
5. В результате корреляционного анализа в обеих группах было установлено, что вне зависимости от срока ремиссии при позитивном самоотношении отмечается высокий уровень вовлеченности, принятия риска и жизнестойкости при низких значениях тревожности, враждебности и психотизма. У мужчин высокий уровень самоотношения связан с высоким уровнем вовлеченности и жизнестойкости и низкими показателями по шкалам психопатологической симптоматики. Женщины с высоким уровнем самоотношения отмечают высокий уровень и жизнестойкости, готовности к риску, также высокие показатели различных психопатологических симптомов.

Поставленная гипотеза частично подтвердилась. Стоит отметить, что отсутствие существенных отличий по сроку ремиссии позволяет включать в систему реабилитационных мероприятий участников вне зависимости от срока ремиссии. Основными задачами для психокоррекционной работы с женщинами могут быть формирование адекватных поведенческих стратегий и предотвращение соматизации, а для мужчин — преодоление депрессивных состояний и расширение репертуара адаптационных стратегий.

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно говорить об эффективности проведения реабилитационных мероприятий, а также о необходимости учитывать особенности самоотношения и защитно-совладающего поведения на разных сроках ремиссии, пола больных для большей эффективности данных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицевская Т.М., Тагильцева А.В. Когнитивная реабилитация: современное состояние и перспективы

развития. Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии / Под ред. О.В. Лиманкина, С.М. Бабина. – СПб.: Таро, 2013. – С. 276. [Gricevskaja TM, Tagil'ceva AV. Kognitivnaja reabilitacija: sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija. Psihoterapija i psihosocial'naja rabota v psihiatrii. Ed by O.V. Limankina, S.M. Babina. Saint Petersburg: Taro; 2013. P. 276. (In Russ.)]
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. – М.: Медпрактика, 2004. – С. 492. [Gurovich IJa, Shmukler AB, Storozhakova JaA. Psihosocial'naja terapija i psihosocial'naja reabilitacija v psihiatrii. Moscow: Medpraktika; 2004. P. 492. (In Russ.)]
3. Исаева Е.Р. Копинг-поведение и психологическая защита личности в условиях здоровья и болезни. – СПб.: СПбГМУ, 2009. – С. 136. [Isaeva ER. Koping-povedenie i psihologicheskaja zashhita lichnosti v uslovijah zdorov'ja i bolezni. Saint Petersburg: SPbGMU; 2009. P. 136. (In Russ.)]
4. Коцюбинский А.П., Мельникова Ю.В., Бутома Б.Г., и др. Особенности ремиссий. Аутохтонные непсихотические расстройства / Под ред. А.П. Коцюбинского. – СПб.: СпецЛит, 2015. – С. 266–295. [Kocjubinskij AP, Mel'nikova JuV, Butoma BG, et al. Osobennosti remissij. Autohtonnye nepsihoticheskie rasstrojstva. Ed by. A.P. Kocjubinskogo. Saint Petersburg: SpecLit; 2015. P. 266-295. (In Russ.)]
5. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Аристова Т.А. Функциональный диагноз при эндогенных психических заболеваниях (пособие для врачей, медицинских психологов, специалистов по социальной работе и социальных работников). – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. – С. 38. [Kocjubinskij AP, Shejnina NS, Aristova TA. Funkcional'nyj diagnoz pri jendogennyh psihicheskih zabolevanijah (posobie dlja vrachej, medicinskih psihologov, specialistov po social'noj rabote i social'nyh rabotnikov). Saint Petersburg: NIPNI im. V.M. Behtereva; 2011. P. 38. (In Russ.)]
6. Микиртумов Б.Е., Завитаев П.Ю. Аутизм: история вопроса и современный взгляд. – СПб., 2012. [Mikirtumov BE, Zavitaev PYu. Autizm: istoriya voprosa i sovremennyy vzglyad. Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
7. Морозова М.В., Дмитриев А.С., Винникова И.Н. Самовосприятие и самосознание психически больных как психологический критерий эффективности принудительного лечения // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 6. – С. 38–44. [Morozova MV, Dmitriev AS, Vinnikova IN. Samovosprijatie i samosoznanie psihicheski bol'nyh kak psihologiecheskij kriterij jeffektivnosti prinuditel'nogo lechenija. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal*. 2015;(6):38-44. (In Russ.)]
8. Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных / Под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М.: ИД «Медпрактика», 2002. – С. 180. [Praktikum po psihosocial'nomu lecheniju i psihosocial'noj reabilitacii psihicheski bol'nyh. Ed by I.Ja. Gurovicha, A.B. Shmuklera. Moscow: ID Medpraktika; 2002. P. 180. (In Russ.)]
9. Ханько А.В. Гендерные особенности адаптации к болезни у пациентов с первыми приступами параноидной шизофрении // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2014. – Т 7. – № 1. [Han'ko AV. Gendernye osobennosti adaptacii k bolezni u pacientov s pervymi pristupami paranoidnoj shizofrenii. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;7(1). (In Russ.)]
10. Холмогорова А.Б., Рычкова О.В. Нарушения социального познания — новая парадигма в исследованиях центрального психологического дефицита при шизофрении: монография / А.Б. Холмогорова, О.В. Рычкова. – М.: ФОРУМ, 2016. – С. 288. [Holmogorova AB, Rychkova OV. Narushenija social'nogo poznanija — novaja paradigma v issledovanijah central'nogo psihologicheskogo deficita pri shizofrenii. Moscow: FORUM; 2016. P. 288. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Наталия Викторовна Козина — канд. мед. наук, доцент, кафедра клинической психологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: navico@mail.ru.

Лада Сергеевна Горбань — кафедра клинической психологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ladagorban@gmail.com.

◆ Information about the authors

Nataliia V. Kosina — PhD, Associate Professor, Department of Clinical Psychology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: navico@mail.ru.

Lada S. Gorban — Department of Clinical Psychology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ladagorban@gmail.co.

ПАМЯТИ АЛЕКСЕЯ СТЕПАНОВИЧА ФОКИНА (1929–2017)

Патофизиология понесла тяжелую утрату. 12 января 2017 г. на 87-м году жизни скончался старейший патофизиолог России, профессор Алексей Степанович Фокин. Алексей Степанович родился в 1929 г. в г. Морозовске Ростовской области, в тяжелые послевоенные годы окончил школу и в 1948 г. поступил в Сталинградский медицинский институт. Четверокурсником, он в 1952 г. был призван в ряды Советской Армии и переведен на военно-медицинский факультет Саратовского мединститута, который окончил в 1954 г.

Еще в студенческие годы А.С. Фокин проявил большой интерес к науке и исключительные способности к экспериментальным исследованиям. Под руководством видного патофизиолога, исследователя влияния экстремальных факторов на организм профессора Виктора Андреевича Букова, представителя научной школы академика И.Р. Петрова молодой ученый выполнил приоритетные научные работы, касающиеся патофизиологии лучевой болезни и впервые в мире экспериментально подтвердил радиопротекторные свойства некоторых хорошо известных противошоковых средств, в частности этанола.

В феврале 1960 г. он был избран по конкурсу ассистентом кафедры патофизиологии ЛПМИ. В дальнейшем полвека жизни и деятельности этого замечательного человека будут связаны именно с Педиатрическим университетом, где он преподавал до последних месяцев жизни. В ЛПМИ А.С. Фокин начал трудиться под руководством профессора Н.Т. Шутовой, ученицы соавтора первой в мире модели атеросклероза С.С. Халатова. Алексей Степанович принялся за цикл исследований, посвященных патофизиологии липидного обмена. В рамках студенческого кружка СНО научную школу у А.С. Фокина прошли в период его работы в Педиатрическом университете многие студенты, впоследствии ставшие известными и уважаемыми патофизиологами, преподавателями, врачами. В 1963 г. А.С. Фокин защитил кандидатскую диссертацию, в которой была впервые экспериментально обоснована идея об атерогенном действии гиперинсулинемии.

А.С. Фокин в 1964 г. становится доцентом кафедры патофизиологии ЛПМИ и в этом качестве принимает на себя главную методическую работу по внедрению возникающего в те годы программированного обучения. В 1972–1975 гг. доцент А.С. Фо-

кин исполнял обязанности заведующего кафедрой патофизиологии ЛПМИ. Важно, что Алексей Степанович любил молодежь и умел с ней работать, пользуясь у молодых коллег и учеников огромным авторитетом.

В 70-е гг. им было выполнено исследование влияния нейроэндокринного напряжения на развитие эндогенной гиперхолестеринемии, позволившее развить концепцию Н.Т. Шутовой и П.С. Хомуло о роли стресса в нарушении холестеринового обмена. Фактически исследование увенчалось созданием оригинальной новой стрессорной модели атеросклероза у собак (хищных), а не только кроликов (травоядных), что имело большое значение и для липидологии, и для эндокринологии, теоретически и экспериментально обосновывало основные положения психосоматической медицины. Работа стала основой докторской диссертации, защищенной А.С. Фокиным в Университете дружбы народов им. П. Лумумбы в 1981 г.

С 1984 по 1995 г. А.С. Фокин — профессор кафедры физиологии с курсом патологии Ленинградского химико-фармацевтического института, в 1986 г. ему, одному из первых в стране, присваивается звание профессора по специальности «патология». Он возглавил создание этого нового для советской высшей школы курса. В этот период А.С. Фокин возвращается к исследованиям патогенеза гипоксии и роли адаптогенов, чем занимался еще в бытность военным врачом. В середине 90-х гг. по приглашению своих учеников А.С. Фокин возвратился в Педиатрическую академию. С 1995 г. по последний день жизни профессор Фокин преподавал в этом вузе на кафедре патофизиологии. Он автор более чем 200 научных трудов. Среди них — монография «Нейрогенная гиперхолестеринемия и атеросклероз» (2002), предназначенная для патофизиологов, терапевтов и кардиологов. В этой монографии, посвященной профессору Н.Т. Шутовой, рассмотрены изменения обмена веществ при функциональном напряжении центральной нервной системы на фоне нарушений гормональной регуляции в организме.

Профессор Алексей Степанович Фокин был одним из самых уважаемых членов Всероссийского общества патофизиологов, кавалером Медали В.В. Пашутина за вклад в развитие патофизиологии и медали «Ветеран труда».

Мы никогда его не забудем.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@n-l.ru или через online-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;

4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале 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 ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr.

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@n-l.ru или через online-формы http://gpma.ru/science/pediatr, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» – «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• **Авторы**. При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN http://ru.translit.ru/?account=bgn.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Matherials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo, in vitro, rete*

venosus superficialis), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

• **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

• В списке все работы перечисляются не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования.

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

• В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

• Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или "... , et al."). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

– англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, http://www.amamanualofstyle.com) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

– русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕАНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisin-og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II.

Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ).]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице http://ru.translit.net/?account=bgn) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1 – С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 91–103. [Shestakova MV. Moderm hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ).]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ).]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ).] Доступно по: http://medconfer.com/node/4128. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006.

(In Russ).] Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как “British Standard”. Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой http://ru.translit.ru/?account=bgn.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@n-l.ru. Сайт журнала: http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr, http://pediatr.gpma.ru.

Детский реабилитационно-восстановительный центр ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г. А. Альбрехта Минтруда России

приглашает детей с расстройствами аутистического спектра на комплексную реабилитацию как на бюджетной, так и на хозрасчетной основе

Программа рассчитана на детей от 2 до 14 лет и проводится в течение двух недель.

В программу входят:

- **осмотр врача-педиатра;**
- **осмотр врача-невролога;**
- **осмотр врача-ортопеда;**
- **ЛФК;**
- **массаж;**
- **лечебные ванны;**
- **игровая терапия;**
- **сенсомоторная коррекция;**
- **песочная терапия;**
- **занятия по методике Монтессори;**
- **занятия с логопедом.**

Предварительная запись на реабилитацию производится по телефонам: (812)591-75-47, +7(921)948-61-08
Анна Владимировна Родина.

Адрес центра: Санкт-Петербург,
метро «Площадь Ленина»,
Большой Сампсониевский пр., д. 11, лит. Б
E-mail: det.czenter@yandex.ru, rodina-av@mail.ru

Для иногородних проживание ребенка бесплатно, проживание сопровождающего (включая трехразовое питание) 1 000 рублей в сутки.