

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. 21,25.

Тираж 1400 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 138.

Подписано в печать 18.05.2017.

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 г.) 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

доцент Д. Венто, Италия

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 (А. Grom), США

д. м. н., профессор В. И. Гузева

д. м. н., профессор Ю. А. Гуркин

д. м. н., профессор Л. А. Данилова

профессор Питер Зауер (Piter J. J. Sauer),

Нидерланды

д. м. н., профессор Н. Р. Карелина

к. м. н., доцент А. Г. Климов

д. м. н., профессор А. М. Королюк

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 А. 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. Imyaninov, 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

Associate Professor Vento G., MD, PhD (Italy)

Editorial Council:

Assoc. professor N. S. Abdukaeva, PhD

Professor V. A. Aверин, 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

*Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, В.И. Орёл,
Д.В. Прометной*

Младенческая смертность в Российской Федерации
и факторы, влияющие на ее динамику 5

◆ EDITORIAL

*D.O. Ivanov, Yu.S. Aleksandrovich, V.I. Oryol,
D.V. Prometnoy*

Infant mortality in Russian Federation and influence on its
dynamic factors 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.М. Гурова, Ю.П. Успенский

Интеллектуальные характеристики детей подросткового
возраста с хроническими гастродуоденитами 15

*Е.В. Зиновьев, М.С. Асадулаев, И.А. Комиссаров,
М.В. Шемет, В.Е. Юдин, Р.Г. Стояновский,
Н.В. Смирнова, А.С. Шабунин, С.А. Лукьянов,
Т.А. Шалоня, А.Е. Крюков, И.В. Арцимович,
Д.В. Костяков*

Возможность применения низкотемпературной
атмосферной плазмы и биополимерных раневых
покрытий для лечения ожогов кожи III степени
(экспериментальное исследование)..... 23

*А.А. Мохаммад, И.И. Акиншин,
Е.В. Синельникова, А.Ю. Ротарь, В.Г. Часнык,
И.В. Солодкова, Е.В. Барышек*

Интерстициальный синдром и альвеолярная
консолидация как сонографические маркеры
гемодинамического отека легких у детей раннего
возраста 32

*В.А. Сергеева, Ю.С. Александрович,
Д.М. Стрелков, К.А. Синюк*

Гемодинамические паттерны, определяемые
с помощью неинвазивного ультразвукового монитора
сердечного выброса у недоношенных детей
с синдромом дыхательных расстройств при проведении
неинвазивной респираторной терапии..... 41

О.О. Филатова, А.Г. Климов, Б.В. Селезнев

Использование смеси трикальцийфосфата
и полимолочной кислоты в качестве материалов для
трехмерной печати аллопластических блоков..... 47

Е.В. Чикולהва, В.Ф. Мельникова, Р.А. Насыров

Поражение слизистой оболочки желудка,
вызванное хламидиями, у детей на фоне хронического
гломерулонефрита..... 51

В.К. Юрьев, В.В. Соколова

Оценка родителями порядка предоставления платных
медицинских услуг в детском стационаре..... 57

◆ ORIGINAL PAPERS

M.M. Gurova, Yu.P. Uspenskiy

Intellectual characteristics of adolescents with chronic
gastrroduodenitis 15

*E.V. Zinovev, M.S. Asadulaev, I.A. Komissarov,
M.V. Shemet, V.E. Yudin, R.G. Stoyanovskiy,
N.V. Smirnova, A.S. Shabunin, S.A. Lukyanov,
T.A. Shalonya, A.E. Kryukov, I.V. Artsimovich,
D.V. Kostyakov*

Comparative assesment of efficiency application cold
atmospheric plasma and biopolymerous coats evaluation
of the effectiveness for the treatment of skin burns
of III degree in experiment 23

*A.A. Mohammad, I.I. Akinshin, E.V.
Sinelnikova, A.Yu. Rotar, V.G. Chasnyk,
I.V. Solodkova, E.V. Baryshek*

Interstitial syndrome and alveolar
consolidation: sonographic markers
of hemodynamic pulmonary edema
in infants..... 32

*V.A. Sergeeva, Y.S. Alexandrovich,
D.M. Strelkov, K.A. Senuk*

Hemodynamic patterns determined by
non-invasive cw-doppler ultrasound cardiac
Monitoring (USCOM) in preterm neonates with
respiratory distress syndrome during non-invasive
respiratory support 41

O.O. Filatova, A.G. Klimov, B.V. Seleznev

The usage of combination of tricalcium phosphate and
polylactic acid as materials for 3d printing of alloplastic
blocks 47

E.V. Chikulaeva, V.F. Melnikova, R.A. Nasyrov

Lesion of the mucous membrane of the stomach,
caused by chlamydia in children with chronic
glomerulonephritis 51

V.K. Yuryev, V.V. Sokolova

The parents' assessment of the procedure for providing
paid medical services in a children's hospital..... 57

<i>Ю.А. Яровая, М.Э. Лозовская, Е.Б. Васильева, Л.В. Клочкова, О.М. Носкова, И.А. Быкова</i> Аномалии конституции и туберкулезная инфекция у детей62	<i>Y.A. Yarovaya, M.E. Lozovskaya, E.B. Vasilieva, L.V. Klochkova, O.M. Noskova, I.A. Bikova</i> Anomalies of the constitution and tuberculosis infection in children62
<i>Р.З. Ахметшин, И.И. Лутфарахманов, П.И. Миронов</i> Факторы риска прогрессирования хронической болезни почек у детей с врожденными пороками развития мочевыводящих путей в послеоперационном периоде69	<i>R.Z. Ahmetsyin, I.I. Lutfarakhmanov, P.I. Mironov</i> Risk factors of progression of chronic kidney disease in children with congenital malformations of the urinary tract in the postoperative period.....69
<i>К.В. Бударова, А.Н. Шмаков, С.И. Сирота</i> Оценка значимости лактата в интенсивной терапии новорожденных75	<i>K.V. Budarova, A.N. Shmakov, S.I. Sirota</i> Evaluation of the lactate significance in the neonatal intensive care75
<i>А. Нномзоо, П.В. Павлов, Е.С. Гарбарук, О.К. Горкина, О.С. Олина</i> Состояние слухового анализатора у младенцев с врожденными пороками сердца81	<i>A. Nnomzo'o, P.V. Pavlov, E.S. Garbaruk, O.C. Gorkina, O.S. Olina</i> The auditory function of infants with congenital heart diseases81
<i>А.В. Миронова, И.И. Черниченко</i> Возможности местного лечения воспалительных заболеваний наружных половых органов и влагалища у девочек88	<i>A.V. Mironova, I.I. Chernichenko</i> Possibilities of topical treatment of inflammatory diseases of vulva and vagina in girls.....88
<i>А.В. Синицына, П.В. Гаврилов, А.В. Синицын, С.В. Михайлова, К.В. Прибыток, Е.В. Синельникова</i> Оценка эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении туберкулеза у детей94	<i>A.V. Sinitsyna, P.V. Gavrilov, A.V. Sinitsyn, S.V. Michailoval, K.V. Pribitok, E.V. Sinelnikova</i> Evaluation of efficiency of different methods of radiation diagnosis in the detection of tuberculosis in children94
<i>Д.Д. Купатадзе, М.В. Азаров, В.В. Набоков</i> Клиника, диагностика и лечение детей с дисплазией магистральных вен.....101	<i>D.D. Kupatadze, M.V. Azarov, V.V. Nabokov</i> Clinic, diagnosis and treatment of children with dysplasia of the main veins101
<i>Д.Д. Купатадзе, М.М. Сафронова, Е.В. Ильинская</i> Электронно-микроскопическое исследование рубца миометрия после применения би- и монополярного каутеров107	<i>D.D. Kupatadze, M.M. Safronova, Ye.V. Il'inskaya</i> Electronmicroscopic examination of myometrium scar after use of mono- and bipolar cauters107
<i>Т.В. Габруская, М.М. Костик, Ю.А. Насыхова, М.О. Ревнова, Д.А. Кузьмина</i> Влияние <i>TaqI</i> -генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника111	<i>T.V. Gabrusskaia, M.M. Kostik, Yu.A. Nasyhova, M.O. Revnova, D.A. Kuzmina</i> Role of <i>TAQI</i> -genetic polymorphism of vitamin D receptor gene in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease111

◆ ОБЗОРЫ

<i>В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, О.В. Булина, О.А. Леоничева, Ж.К. Хакизimana, Е.В. Тимофеева</i> Актуальные проблемы коревой инфекции120

◆ REVIEWS

<i>V.N. Timchenko, T.A. Kaplina, O.V. Bulina, O.A. Leonicheva, Zh.K. Khakizimana, E.V. Timofeeva</i> Actual problems of measles120

<i>С.А. Кулева, Т.Ю. Семиглазова, Д.А. Звягинцева, М.Б. Белогурова, С.В. Иванова, И.В. Окишева</i> Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей 130 <i>Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, И.И. Вороненко</i> Факторы риска, предикторы и современная диагностика бронхолегочной дисплазии 142 <i>Т.Ш. Моргошия</i> Операция по Бильрот-I в хирургии рака желудка: эволюция взглядов 151 ◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ <i>В.И. Гузева, И.В. Охрим, Н.Е. Максимова, О.В. Гузева, В.В. Гузева, Н.Н. Абрамова, Ю.В. Родионов</i> Особенности острого периода черепно-мозговой травмы у детей с гемофилией 158 ◆ ИНФОРМАЦИЯ Правила для авторов 164	<i>S.A. Kulyova, T.Yu. Semiglazova, D.A. Zvyagintseva, M.B. Belogurova, S.V. Ivanova, I.V. Okinsheva</i> Cardiovascular complications of antineoplastic therapy in children 130 <i>D.V. Prometnoy, Yu.S. Aleksandrovich, I.I. Voronenko</i> Risk factors, predictors and contemporary diagnostics of bronchopulmonary dysplasia 142 <i>T.Sh. Morgoshiia</i> Operation on Billroth-I in gastric cancer surgery: the evolution of views 151 ◆ CLINICAL CASE <i>V.I. Guzeva, I.V. Ochrim, N.E. Maksimova, O.V. Guzeva, V.V. Guzeva, N.N. Abramova, Yu.V. Rodionov</i> Characteristics of acute period of traumatic brain injury in children with hemophilia 158 ◆ INFORMATION Rules for authors 164
---	---



МЛАДЕНЧЕСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЕ ДИНАМИКУ

© Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, В.И. Орёл, Д.В. Прометной

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

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 5–14. doi: 10.17816/PED835-14

Поступила в редакцию: 21.03.2017

Принята к печати: 26.04.2017

Снижение младенческой смертности (МС) – важная государственная задача. **Цель:** анализ показателей МС, выявление факторов, влияющих на ее динамику путем изучения уровня ведущих региональных индикаторов социально-экономического развития, обеспеченности врачами и стационарными койками и сопоставление показателей Российской Федерации с зарубежными. **Материалы:** официальные и оперативные отчеты Росстата за 2011–2016 гг. **Результаты.** Коэффициент МС в 2016 г. составил 6,0 на 1000 живорожденных и варьировал в федеральных округах от 4,8 до 9,2. В связи с переходом на новую систему регистрации новорожденных показатель увеличился к 2012 г. К 2016 г. наблюдалось его устойчивое снижение. Выявлена отрицательная корреляция величины валового регионального продукта и коэффициента МС и положительная корреляция указанного показателя и абсолютного показателя МС. Не выявлено зависимости между показателями МС и площадью территории, плотностью автодорог с твердым покрытием, количеством человек на 1 койку/1 врача. **Выводы.** МС в Российской Федерации выше, чем в развитых странах мира, имеет устойчивую тенденцию к снижению, коррелирует с величиной валового регионального продукта, не зависит от транспортной доступности и обеспеченности врачами и стационарными койками, определяется организацией и качеством оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: младенческая смертность; коэффициент младенческой смертности; абсолютный показатель младенческой смертности; факторы риска младенческой смертности.

INFANT MORTALITY IN RUSSIAN FEDERATION AND INFLUENCE ON ITS DYNAMIC FACTORS

© D.O. Ivanov, Yu.S. Aleksandrovich, V.I. Oryol, D.V. Prometnoy

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

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):5-14

Received: 21.03.2017

Accepted: 26.04.2017

Decreasing of infant mortality (IM) is the main national objective. **Aim:** The analyze of infant mortality indicators and detection of factors influence on its dynamic by studying level of leading regional indicators of socioeconomical developing and security with the doctors and hospital beds and comparison of Russian Federation's indicators with foreign. **Materials:** of-ficial and operative reports of Rosstat for 2011-2016 yrs. **Results.** Coefficient of infant mortality was 6.0 on 1000 live-born in Russian Federation and was variable from 4.8 till 9.2 in federal districts. The indicator was increase to 2012 in connection with transition to new system of newborn registration. The indicator had permanent decreasing to 2016. It was revealed negative correlation bulk regional product with coefficient of IM and positive correlation the same with absolutely IM. It wasn't revealed between indicators of IM and territory square, density of highways with a hard coating, quantity person on 1 bed/on 1 doctor. **Conclusion.** IM in Russian Federation is higher, than developed countries, has permanent tendency to decreasing, correlates with bulk regional product, does not depend on transport availability, security with the doctors and with the hospital beds and determines by organization and quality of medical care.

Keywords: infant mortality; coefficient of infant mortality; absolutely infant mortality; risk factors of infant mortality.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Снижение смертности детского населения является важной государственной задачей. Наибольшее число детей погибает на первом году жизни: 40 % в раннем неонатальном периоде, 30 % в постнеонатальном [18]. Дети первого года жизни составляют большинство (55–65 %) в возрастной группе 0–14 лет [7]. Значимость младенческой смертности (МС) определяется ее высоким вкладом в детскую [4, 9, 14]. Уровень МС является одним из основных показателей здоровья и важным фактором, определяющим приоритеты здравоохранения и социальные ассигнования [3].

Цель: анализ показателей МС и выявление факторов, влияющих на ее динамику путем изучения уровня ведущих региональных индикаторов социально-экономического развития, обеспеченности врачами и стационарными койками, а также сопоставление показателей Российской Федерации с зарубежными.

МАТЕРИАЛЫ

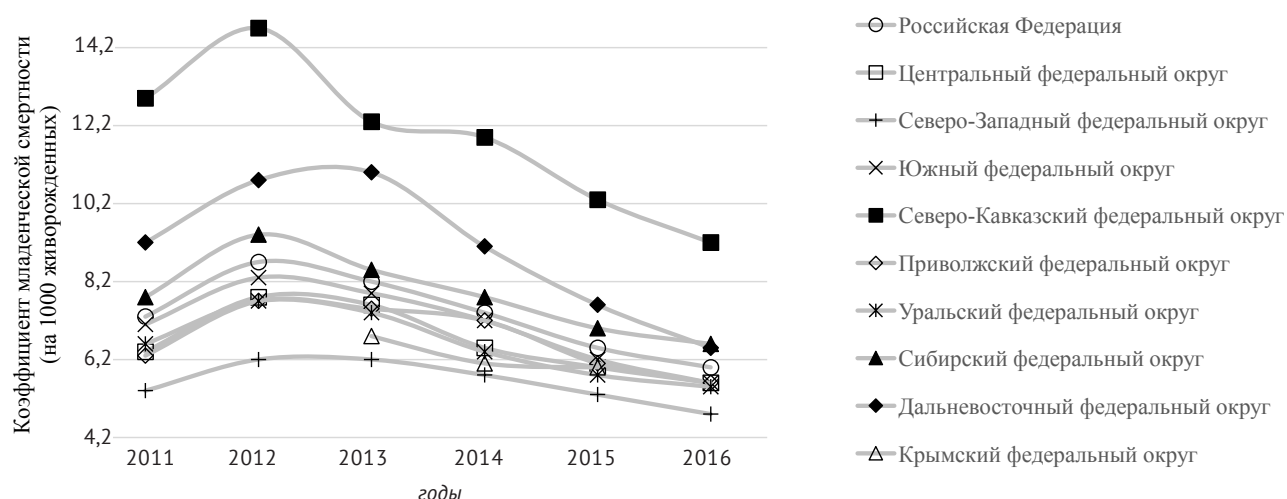
Официальные статистические отчеты и публикации Росстата за 2011–2016 гг.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выполнено популяционное исследование. Использовался пакет Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Проверка на соответствие нормальному распределению не проводилась. Сравнение качественных переменных осуществлялось при помощи критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера при одном из значений четырехпольной таблицы < 5 . Для анализа связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости $p \leq 0,05$.

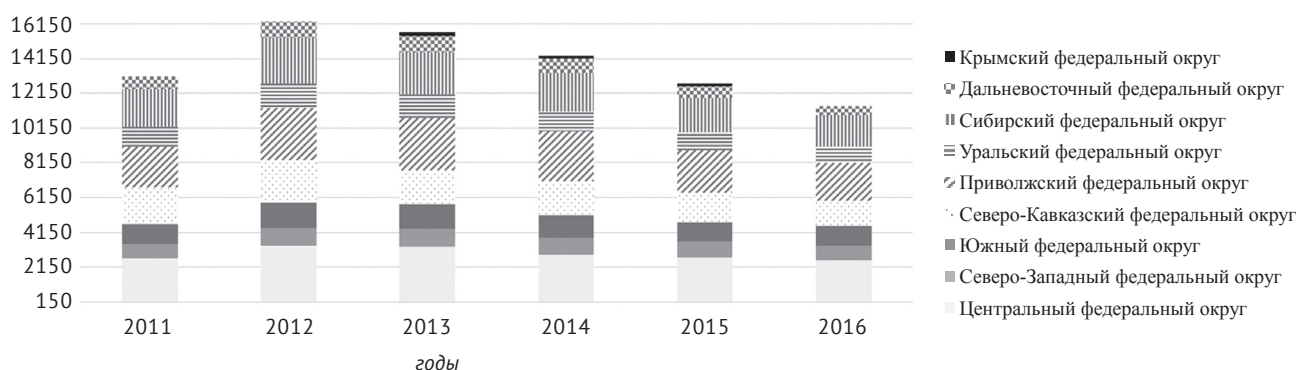
РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено (рис. 1), что коэффициент МС в Российской Федерации в 2016 г. составил



Регионы	Годы					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Российская Федерация	7,3	8,7	8,2	7,4	6,5	6,0
Центральный федеральный округ	6,4	7,8	7,6	6,5	6,0	5,6
Северо-Западный федеральный округ	5,4	6,2	6,2	5,8	5,3	4,8
Южный федеральный округ	7,1	8,3	7,9	7,2	6,2	5,6
Северо-Кавказский федеральный округ	12,9	14,7	12,3	11,9	10,3	9,2
Приволжский федеральный округ	6,3	7,7	7,5	7,2	6,1	5,6
Уральский федеральный округ	6,6	7,7	7,4	6,4	5,8	5,5
Сибирский федеральный округ	7,8	9,4	8,5	7,8	7,0	6,6
Дальневосточный федеральный округ	9,2	10,8	11,0	9,1	7,6	6,5
Крымский федеральный округ	–	–	6,8	6,1	6,0	–

Рис. 1. Коэффициент младенческой смертности за 2011–2016 гг. и его динамика по федеральным округам



Регионы	Годы					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Российская Федерация	13 136	16 291	15 477	14 322	12 714	11 421
Центральный федеральный округ	2649	3401	3343	2889	2732	2566
Северо-Западный федеральный округ	847	1022	1033	985	916	827
Южный федеральный округ	1155	1440	1379	1277	1116	1140
Северо-Кавказский федеральный округ	2122	2432	2011	1967	1665	1441
Приволжский федеральный округ	2335	2997	2977	2836	2427	2164
Уральский федеральный округ	1138	1396	1352	1176	1068	960
Сибирский федеральный округ	2129	2669	2428	2227	1954	1782
Дальневосточный федеральный округ	761	934	954	788	659	541
Крымский федеральный округ	—	—	191	177	177	—

Рис. 2. Абсолютный показатель младенческой смертности в Российской Федерации за 2011–2016 гг. и его накопление по федеральным округам

6,0 на 1000 живорожденных и варьировал от 4,8 в Северо-Западном федеральном округе до 9,2 в Северо-Кавказском. В динамике выявлено увеличение коэффициента в 2012 г. во всех федеральных округах; в 2013 г. — повышение в Дальневосточном округе и стабилизация в Северо-Западном; с 2013 г. — устойчивое снижение. Все годы наиболее высокий показатель был в Северо-Кавказском и Дальневосточном округах, а в 2016 г. — Сибирском; наиболее низкий — в Северо-Западном федеральном округе.

В 2016 г. в Российской Федерации умер 11 421 ребенок в возрасте до 1 года (рис. 2). Наибольшее количество умерших зарегистрировано в Центральном и Приволжском федеральных округах, наименьшее — в Дальневосточном и Северо-Западном. Центральный, Приволжский и Сибирский округа являлись лидерами по данному показателю в 2011–2016 гг. В Дальневосточном и Северо-Западном округах отмечалось наименьшее количество умерших младенцев. В динамике выявлен рост показателя к 2012 г. во всех округах и снижение к 2016 г.

К 2016 г. уменьшилось количество субъектов, в которых МС составляла 10–15 на 1000 живорож-

денных как по сравнению с 2012 г. — с 16 (19 %) до 4 (4,7 %), так и по сравнению с 2011 г. — с 11 (13,3 %) до 4 (4,7 %; $p_{11,16} = 0,046$), когда гражданами признавались пациенты менее 1000 г при рождении только по прошествии 168 ч жизни. Также увеличилось количество регионов с уровнем МС ≤ 5 с 4 (4,8 %) в 2012 г. до 13 (14,9 %) в 2015 г. и 18 (21,2 %) в 2016 г. ($p_{12,16} = 0,001$) (табл. 1, рис. 3).

Выявлена статистически значимая корреляционная связь между показателем валового регионального продукта и МС: отрицательная для коэффициента МС и положительная для абсолютного показателя МС (табл. 2 и 3).

В Российской Федерации ведущей является автомобильная транспортировка больных. За индикатор физической доступности стационарной медицинской помощи выбран показатель плотности автодорог с твердым покрытием. Не выявлено статистически значимой корреляции между данным индикатором и показателями МС. Отсутствовала и связь между показателями МС и площадью территории.

В структуре причин смерти преобладали состояния, возникающие в перинатальном периоде,

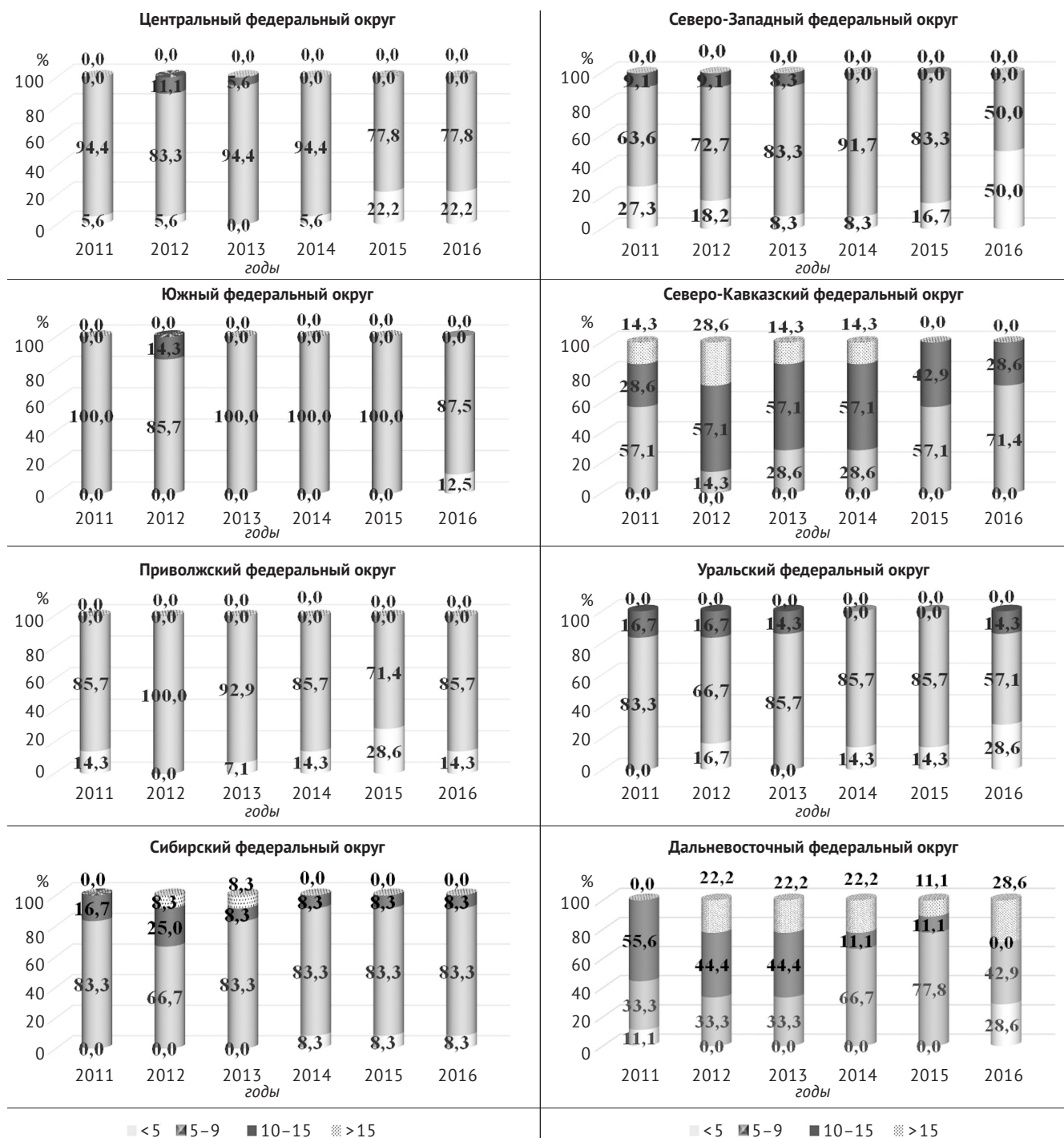


Рис. 3. Распределение субъектов федеральных округов по уровню коэффициента младенческой смертности (на 1000 живорожденных)

врожденные аномалии и хромосомные нарушения (рис. 4). Выявлено их повышение в 2012 г. и снижение к 2016 г. Темп изменения МС от указанных причин был существенно более быстрым по сравнению с другими нозологиями.

Установлено (рис. 5), что среди стран Содружества Независимых Государств (СНГ) в 2015 г. более

низкий показатель, чем в России, отмечен только в Беларуси — 3 на 1000 живорожденных. При этом другие страны СНГ перешли на рекомендованную ВОЗ систему регистрации новорожденных ранее 2012 г. МС в России также была выше стран бывшего соцлагеря: более чем в 1,5 раза по сравнению с Польшей и Венгрией и превышала показатели

Таблица 1

Распределение субъектов Российской Федерации по уровню коэффициента младенческой смертности

Коэффициент МС (на 1000 живорожденных)	Количество субъектов Российской Федерации												$p_{11,12}$	$p_{12,16}$	$p_{11,16}$
	2011		2012		2013		2014		2015		2016				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
> 15	1	1,2	5	6,0	4	4,6	3	3,4	1	1,1	2	2,4	0,108	0,217	0,509
10–15	11	13,3	16	19,0	12	13,8	6	6,9	5	5,7	4	4,7	0,309	0,003*	0,046*
5–9	64	77,1	59	70,2	69	79,3	72	82,8	68	78,2	61	71,8	0,314	0,827	0,428
< 5	7	8,4	4	4,8	2	2,3	6	6,9	13	14,9	18	21,2	0,261	0,001*	0,020*
Итого	83	100,0	84	100,0	87	100,0	87	100,0	87	100,0	85	100,0	–	–	–

Примечание: МС — младенческая смертность; * достоверно различающиеся значения; ^{11,12,16} соответствующие годы 2011, 2012, 2016

Таблица 2

Корреляция между показателями младенческой смертности и отдельными показателями социально-экономического развития федеральных округов за 2011–2015 гг.

Показатель младенческой смертности	Годы														
	2011			2012			2013			2014			2015		
	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность дорог с твердым покрытием	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность дорог с твердым покрытием	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность дорог с твердым покрытием	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность дорог с твердым покрытием	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность дорог с твердым покрытием
Абсолютный	0,677*	0,175	0,061	0,694*	0,155	0,179	0,718*	0,154	0,184	0,702*	0,111	0,210	0,724*	0,114	0,222*
Коэффициент	–0,262*	0,253*	–0,197	–0,286*	0,119	–0,098	–0,341*	0,132	–0,186	–0,345*	0,061	–0,133	–0,351*	–0,019	–0,051

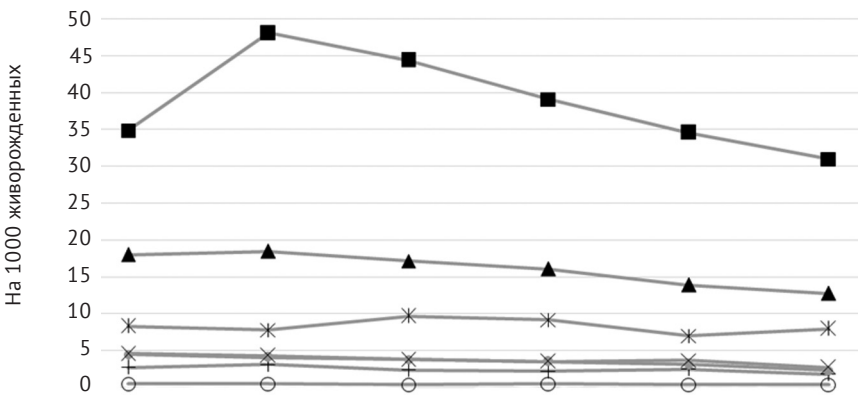
Примечание: *статистически значимый коэффициент корреляции

Таблица 3

Корреляция между показателями младенческой смертности и отдельными показателями социально-экономического развития субъектов Российской Федерации за 2011–2015 гг.

Показатель младенческой смертности	Годы														
	2011			2012			2013			2014			2015		
	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность автодорог	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность автодорог	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность автодорог	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность автодорог	Валовый региональный продукт	Площадь территории	Плотность автодорог
Абсолютный	0,677*	0,175	0,061	0,694*	0,155	0,179	0,718*	0,154	0,184	0,702*	0,111	0,210	0,724*	0,114	0,222*
Коэффициент	–0,262*	0,253*	–0,197	–0,286*	0,119	–0,098	–0,341*	0,132	–0,186	–0,345*	0,061	–0,133	–0,351*	–0,019	–0,051

Примечание: *статистически значимый коэффициент корреляции



Заболевания	Годы	2011	2012	2013	2014	2015	2016 (11 месяцев)
—+— некоторые инфекционные и паразитарные заболевания в том числе:		2,7	3,1	2,4	2,2	2,5	1,8
—●— болезни органов дыхания		4,5	4,1	3,8	3,5	3,1	2,3
—○— болезни органов пищеварения		0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4
—▲— врожденные аномалии		18	18,5	17,2	16,1	13,9	12,8
—■— состояния, возникшие в перинатальном периоде		34,9	48,1	44,4	39,1	34,6	31
—×— внешние причины смерти		4,6	4,3	3,8	3,5	3,7	2,7
—*— прочие болезни		8,3	7,8	9,7	9,2	7	8

Рис. 4. Коэффициент младенческой смертности по причинам смерти на территории Российской Федерации и его динамика в 2011 г. и 11 месяцев 2016 г.

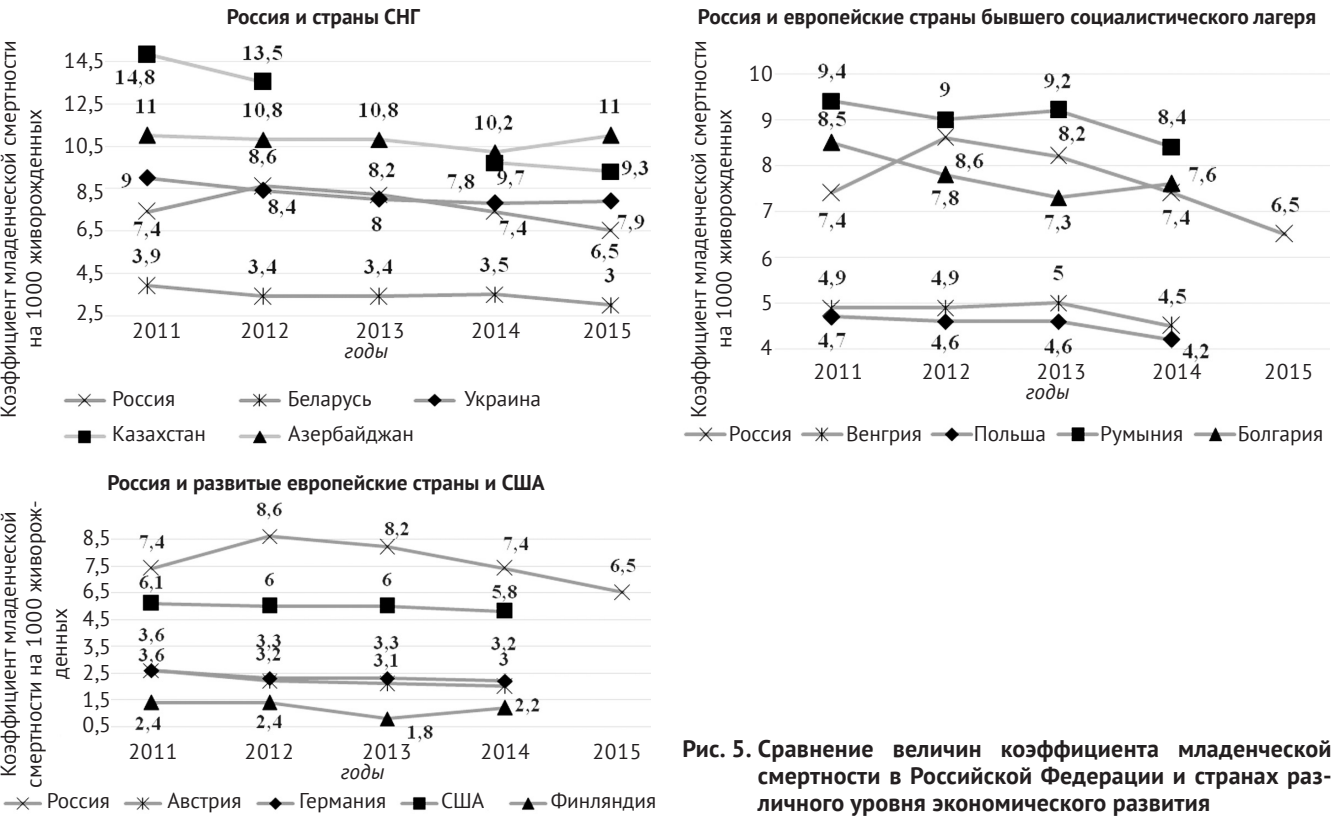


Рис. 5. Сравнение величин коэффициента младенческой смертности в Российской Федерации и странах различного уровня экономического развития

Финляндии (в 2,2 раза в 2014 г.), Германии и Австрии (в 1,5 раза), США (на 22 %).

Обеспеченность медицинской помощью оценивалась по величине показателей обеспеченности врачами на 1 человека и койками на 1 человека. Не выявлено корреляционной зависимости между ними и МС ни в одной из сравниваемых стран, кроме США (из-за недоступности данных). В Финляндии (самый низкий из упомянутых стран коэффициент младенческой смертности) показатель обеспеченности врачами варьировал в 2011–2013 гг. от 331 до 335, а в России в 2011–2015 гг. — от 195 до 218; обеспеченности койками соответственно от 181 до 221 и от 106 до 120 на 1 человека. Аналогичные показатели в Казахстане и Азербайджане составили в 2011–2015 гг. 253–266 и 290–295 для первого и 142–172 и 204–215 для второго показателя, то есть были относительно соизмеримы с российскими при заметно более высоком уровне МС в этих странах. Приведенные данные свидетельствуют о том, что обеспеченность врачами кадрами и койками не влияет на уровень МС в стране.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение МС в 2012 г. обусловлено переходом Российской Федерации на новую, сопоставимую с международной систему регистрации новорожденных, что является прорывом для отечественного здравоохранения [3].

Нами выявлена отрицательная корреляционная связь между коэффициентом МС и уровнем валового регионального продукта, которая варьировала от слабой до средней для коэффициента МС, что может свидетельствовать об относительно небольшом влиянии уровня экономического развития на МС. Однако с 2011 по 2015 г. величина коэффициента корреляции ежегодно увеличивалась с $|0,262|$ до $|0,351|$, что свидетельствует о перманентном возрастании влияния экономического фактора на коэффициент МС. Средней силы положительная корреляционная связь между абсолютным показателем МС и валовым региональным продуктом обусловлена большей численностью населения молодого возраста в экономически более благополучных территориях и, соответственно, большим числом родов, а большее количество умерших свидетельствует об относительно «низком качестве» продукта зачатия. Большее количество летальных исходов в экономически более развитых регионах обусловлено и влиянием на мать не медицинских, а социальных факторов. Таким образом, младенческая смертность из чисто медицинской превращается в медико-социальную проблему [5, 6, 10].

Снижение МС обусловлено укреплением материально-технической базы акушерских стациона-

ров, развитием службы неонатологии, внедрением сопоставимых с международными протоколов лечения, развитием сети перинатальных центров в регионах. В сравнении с этим уменьшение постнеонатальной смертности происходит не столь быстрыми темпами: в 2011–2016 гг. наиболее быстро снижалась МС от заболеваний перинатального периода и врожденных пороков развития и хромосомных аномалий при значительно меньших темпах снижения от патологии, присущей детям старше 1 месяца жизни, — заболеваний дыхательной системы и инфекционных причин. Такой диссонанс обусловлен разным темпом развития неонатальной и педиатрической служб, что способствует росту отсроченной летальности: когда критически больные новорожденные после длительного и дорогостоящего лечения в неонатальных подразделениях погибают в педиатрических вследствие некорректного оказания им экстренной медицинской помощи. В этой связи интерес представляет опыт Ростовской области, где в 2014 г. начат проект «Аудит детских больниц», осуществляемый под патронажем министерств здравоохранения Российской Федерации и Ростовской области с привлечением специалистов ВОЗ, Научного центра здоровья детей (г. Москва), экспертов медицинских организаций территории и сотрудников Ростовского государственного медицинского университета. Задачами явились: оценка текущего состояния экстренной медицинской помощи детям и готовности инфраструктуры медицинской организации к ее оказанию; анализ использования в лечебно-диагностическом процессе Федеральных клинических рекомендаций (протоколов лечения) по нозологиям, выявление ведущих «болевых точек» и определение плана ближайших и отдаленных мероприятий, заочный (анализ медицинских карт стационарного больного) и очный комисионный ежеквартальный контроль изменения качества диагностики и лечения; совершенствование практических навыков среднего и врачебного медицинского персонала путем проведения регулярных однодневных тренингов с использованием манекен-тренажеров и последующим исполнительским контролем.

Помимо реализации указанного проекта в 2014–2015 гг. на территории области проводятся мероприятия по укреплению педиатрической реанимационной службы и усовершенствованию оказания реанимационно-консультативной помощи: обязательное информирование реанимационно-консультативного центра (РКЦ) Областной детской клинической больницы о госпитализации пациента от 1 мес. до 18 лет реанимационного профиля в медицинскую организацию области в течение 2 часов;

совместное с реаниматологом данного центра принятие решения о тактике ведения такого больного, необходимости выезда специалиста РКЦ на место или эвакуации «от себя». В результате принятых мер статистически значимо снизилась доля детей, умерших в медицинских организациях I уровня, — с 52,9 % (37 из 70) в первой половине 2015 г. до 33,8 % (22 из 65; $p = 0,026$) в первой половине 2016 г., а показатель постнеонатальной смертности уменьшился с 3,5 на 1000 живорожденных в 2013 г. до 3,3 в 2014 г.; 2,3 в 2015 г.; 3,0 в 2016 г. За счет снижения постнеонатальной смертности отмечено и существенное снижение младенческой смертности: с 9,6 на 1000 живорожденных в 2013 г. до 7,9 в 2014 г. и 6,6 в 2015 и 2016 гг.

Существенно, что указанные результаты были достигнуты без каких-либо значительных дополнительных финансовых затрат и только лишь с использованием внутренних резервов медицинских организаций, образовавшихся за счет оптимизации назначений медицинских препаратов и отказа от относительно дорогостоящих препаратов с недоказанной эффективностью, исключения диагностически незначимых обследований и др., а также путем всеобъемлющего оперативного контроля над пациентами реанимационного профиля детского возраста и оказания им своевременной неотложной стационарной, реанимационной и реанимационно-консультативной помощи с привлечением сил и средств медицинских организаций III уровня [8, 12, 13, 15].

Эффективная организация и совершенствование технологий оказания неотложной и реанимационной помощи являются мощным средством снижения количества летальных исходов у детей [1, 2, 16, 17].

ВЫВОДЫ

1. Показатели МС в Российской Федерации с 2012 г. устойчиво снижаются.
2. В структуре причин МС преобладали заболевания, возникшие в перинатальном периоде, и врожденные аномалии и хромосомные aberrации.
3. МС в Российской Федерации ниже, чем в странах СНГ, за исключением Беларуси, в 1,5 раза выше, чем в развитых странах бывшего соцлагеря, и почти вдвое выше, чем в развитых странах Евросоюза.
4. Показатели коэффициента МС во многом определяются величиной валового регионального продукта и организацией медицинской помощи с соблюдением требований современных общепринятых протоколов диагностики и лечения, а на его уровень не влияют площадь территории, плотность автодорог с твердым покрытием, обеспеченность медицинскими кадрами и стационарными койками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Паршин Е.В., и др. Роль реанимационно-консультативных центров в снижении младенческой смертности // *Анестезиология и реаниматология*. – 2009. – № 1. – С. 48–51. [Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Parshin EV, et al. Rol' reanimatsionno-konsul'tativnykh tsentrov v snizhenii mladencheskoy smertnosti. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2009;(1):48-51. (In Russ.)]
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация в педиатрической практике: основы и изменения 2015 года // *Педиатр*. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 5–15. [Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV. Resuscitation in Pediatric Practice: Leading Changes of 2015. *Pediatr*. 2016;7(1):5-15. (In Russ.)]
3. Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Младенческая смертность в Российской Федерации в условиях новых требований к регистрации рождения. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 88 с. [Al'bitskiy VYu, Terletskaya RN. Infant Mortality in Russian Federation in the Conditions of the New Requirements to Registration of Birth. Moscow: *Pediatr*; 2016: 88 p. (In Russ.)]
4. Боброва И.Н., Перепелкина Н.Ю. Анализ показателей младенческой смертности в субъекте Российской Федерации (десятилетнее наблюдение) // *Медицинский альманах*. – 2010. – № 4. – С. 40–42. [Bobrova IN, Perepelkina NYu. Analiz pokazateley mladencheskoy smertnosti v sub'ekte Rossiyskoy Federatsii (desyatiletnee nablyudenie). *Meditsinskiy al'manakh*. 2010;(4):40-42 (In Russ.)]
5. Веселов Н.Г. Социальная педиатрия. Актуальные проблемы. – Уфа: РИО, 1992. – 192 с. [Veselov NG. Sotsial'naya pediatriya. Aktual'nye problemy. Ufa: RIO; 1992. 192 p. (In Russ.)]
6. Иванов Д.О., Орёл В.И. Современные особенности здоровья детей мегаполиса // *Медицина и организация здравоохранения*. – 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 6–11. [Ivanov DO, Orel VI. Contemporary Features of Health of Megapolis' Children. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2016;1(1):6-11. (In Russ.)]
7. Ильин А.Г., Романова Т.А., Акиншин В.И., и др. Анализ младенческой смертности в Белгородской области за 2005–2007 гг. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2008. – Т. 7. – № 3. – С. 125. [Il'in AG, Romanova TA, Akin'shin VI, et al. Analiz mladencheskoy smertnosti v Belgorodskoy oblasti za 2005-2007 gg. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2008;7(3):125. (In Russ.)]
8. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2016. – Т. 71. – № 3. – С. 214–223. [Kulichenko TV,

- Baybarina EN, Baranov AA, et al. Assessment of In-hospital Care to Children in Russian Federation Regions. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2016;71(3):214-223. (In Russ.)]
9. Мавропуло Т.К., Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Фот А.Ю. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель гестации // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 4–13. [Mavropulo TK, Ivanov DO, Surkov DN, Fot AY. Osobennosti okazaniya neotlozhnoy i reanimatsionnoy pomoshchi novorozhdennym, rodivshimsya v 22-27 nedel' gestatsii. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012;3(2):4-13. (In Russ.)]
 10. Орёл В.И., Ким А.В., Середа В.М., и др. Служба охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2015 году. – СПб.: СПбГПМУ, 2016. [Orel VI, Kim AV, Sereda VM, et al. The Service of Maternal and Children Care of St. Petersburg in 2015. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2016. (In Russ.)]
 11. Орёл В.И., Чолоян С.Б., Середа В.М., и др. Клинико-экономические особенности профилактической работы с детьми до трех лет // *Вестник Росздравнадзора*. – 2016. – № 3. – С. 55–61. [Orel VI, Choloyan SB, Sereda VM, et al. Clinical and Epidemiological Features of Prophylactic Work in Children. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(3):55-61. (In Russ.)]
 12. Пискунова С.Г., Шаршов Ф.Г., Приходько Н.Н., Прометной Д.В. Областная детская клиническая больница в системе оказания реанимационно-консультативной помощи детям на территории Ростовской области. Материалы конференции к 50-летию РДКБ Республики Адыгея, Майкоп, 2016. – С. 81–85. [Piskunova SG, Sharshov FG, Prikhod'ko NN, Prometnoy DV. Regional Pediatric Teaching Hospital in the System of Intensive Therapy Consultative Care to Children in the Territory of Rostov Oblast. (conference proceedings) Maykor; 2016. P. 81-85. (In Russ.)]
 13. Пискунова С.Г., Шаршов Ф.Г., Прометной Д.В., и др. Анализ эффективности оптимизированной системы реанимационно-консультативного обеспечения оказания экстренной медицинской помощи детям на территории Ростовской области // *Педиатр*. – 2017. – № 1. – С. 74–81. [Piskunova SG, Sharshov FG, Prometnoy DV, et al. Analiz effektivnosti optimizirovannoy sistemy reanimatsionno-konsul'tativnogo obespecheniya okazaniya ekstren-
 - noy meditsinskoй pomoshchi detyam na territorii Rostovskoy oblasti. *Pediatr*. 2017(1):74-81. (In Russ.)]
 14. Прометной Д.В., Спиридонова Е.А., Румянцев С.А., и др. Смертность детского населения в Ростовской области // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. – 2014. – № 6. – С. 63–68. [Prometnoy DV, Spiridonova EA, Rumyantsev SA, et al. Smertnost' detskogo naseleniya v Rostovskoy oblasti. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2014(6):63-68. (In Russ.)]
 15. Чернозубенко А.В., Прометной Д.В., Шаршов Ф.Г., Прометная Г.А. Качество экстренной стационарной медицинской помощи детям с тяжелой механической травмой в стационарах педиатрического и непедиатрического профиля: результаты ретроспективного когортного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 379–384. [Chernozubenko AV, Prometnoy DV, Sharshov FG, Prometnaya GA. Quality of Urgent In-hospital Medical Care to Children with Severe Mechanical Trauma in Pediatric and Non-Pediatric Hospitals: Results of retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016;15(4):379-384. (In Russ.)]
 16. Шаршов Ф.Г., Спиридонова Е.А., Румянцев С.А., и др. Оказание реанимационно-консультативной помощи детям на территории Ростовской области // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. – 2011. – № 3. – С. 19–26. [Sharshov FG, Spiridonova EA, Rumyantsev SA, et al. Okazanie reanimatsionno-konsul'tativnoy pomoshchi detyam na territorii Rostovskoy oblasti. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2011(3):19-26. (In Russ.)]
 17. 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. 17. – № 1. – С. 15–19. [Yunusov DI, Pshenisnov KV, Mironov PI, Aleksandrovich YuS. Role of Intensive Care Consultative Centers in Medical Care to Children with Severe Trauma. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2016;17(1):15-19. (In Russ.)]
 18. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: A systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet*. 2008;375.

◆ 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, Санкт-Петербург. E-mail: doivanov@yandex.ru.

◆ 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, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Василий Иванович Орёл — 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, Санкт-Петербург. E-mail: viorel56@list.ru.

Юрий Станиславович Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Дмитрий Владимирович Прометной — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vasily I. Oryol — 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, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viorel56@list.ru.

Yuri S. Alexandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Dmitriy Vladimirovich Prometnoy — MD, PhD, Associate Professor. Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.



ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ

© М.М. Гурова¹, Ю.П. Успенский²

¹ФГАО УВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 15–22. doi: 10.17816/PED8315-22

Поступила в редакцию: 22.03.2017

Принята к печати: 11.05.2017

Интеллект является одним из показателей здоровья детей, характеризующим оптимальность возрастного развития и успешность процессов адаптации. В исследование случай – контроль включено 60 детей подросткового возраста с хроническим гастродуоденитом (ХГД) вне периода обострения (основная группа), средний возраст – 13 лет. Группу сравнения составили 22 ребенка с I группой здоровья. Проводилась сравнительная оценка особенностей течения антенатального периода, родов, особенностей раннего развития ребенка. Оценивались показатели уровня стресса, социальной адаптированности (опросник М. Гавлиновой), интеллектуальных функций (тест Д. Векслера). Было определено, что суммарный показатель, отражающий уровень стресса, у детей основной группы составил $173,03 \pm 82,69$ балла против показателя у детей группы сравнения – $96,34 \pm 38,5$ балла ($p < 0,01$). В основной группе по сравнению с контролем чаще встречались дети с низкой адаптированностью, реже со средним уровнем адаптированности (34,8 %/21, ДИ 27,4–41,4 % против 55,3 %/12, ДИ 42,32–63,28, $p < 0,05$) и отсутствовали дети с высоким уровнем адаптированности. У детей с ХГД при оценке интеллекта по методу Векслера WISC (для детей 5–16 лет) выявлено некоторое снижение показателей вербального, невербального и общего IQ по сравнению со здоровыми сверстниками. Среди факторов риска, влияющих на интеллектуальный статус, наибольшее значение имеют отягощенный перинатальный анамнез, характер вскармливания на первом году жизни и несбалансированное питание в последующие периоды жизни.

Ключевые слова: подростки; хронический гастродуоденит; интеллект; социальная адаптированность; коэффициент интеллекта; метод Векслера.

INTELLECTUAL CHARACTERISTICS OF ADOLESCENTS WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

© М.М. Gurova¹, Yu.P.Uspenskiy²

¹Belgorod National Research Institute, Belgorod, Russia;

²St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):15-22

Received: 22.03.2017

Accepted: 11.05.2017

Intellect is one of the indicators of children's health, characterizing the optimality of the age development and the success of adaptation processes. In the case-control study, were included 60 adolescents with chronic gastroduodenitis (CGD) in the period of remission (main group), average age – 13 years old. The comparison group consisted of 22 children with the I group of health. A comparative evaluation of the features of the course of the antenatal period, childbirth, and features of early development of the child was carried out. Were estimated the indicators of stress level, social adaptation (M. Gavlinova's questionnaire), intellectual functions (D. Veksler's test). It was shown that the total index reflecting the level of stress in children of the main group was 173.03 ± 82.69 points compared to the index of children of the comparison group – 96.34 ± 38.5 points ($p < 0.01$). In the main group, compared with the control, children with low level of adaptability were more likely to meet, less often children with an average level of adaptation (34.8 % / 21, CI 27.4-41.4 % vs 55.3 % / 12, CI 42, 32-63,28, $p < 0,05$) and

there were no children with a high level of adaptation. In children with CGD, Veksler's WISC method (for children 5-16 years of age) showed a slight decrease level of verbal, non-verbal and total IQ in comparison with healthy peers. Among the risk factors that affect intellectual status, the most important were the burdened perinatal history, the nature of feeding in the first year of life and the unbalanced diet in subsequent periods of life.

Keywords: adolescents; chronic gastroduodenitis; intellect; social adaptation; IQ; Wexler's method.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях интеллектуальный потенциал является одним из важнейших факторов прогрессивного развития общества. Общеизвестно, что интеллектуальное творчество является неотъемлемой стороной культуры и духовности человека, гарантией личной свободы и самодостаточности индивидуальной судьбы [13, 14].

Для детей интеллект рассматривается как интегральный показатель, характеризующий оптимальность возрастного развития, успешность адаптации в обществе и качество жизни ребенка на каждом этапе постнатального онтогенеза. Являясь одним из основных показателей здоровья детей в целом, интеллект неразрывно связан с последующими возможностями социальной адаптации и выполнением социальных функций как основы процветания общества [5, 8, 12].

Однако на сегодняшний день можно отметить взаимосвязанные негативные тенденции в виде снижения интеллектуального потенциала нации и ухудшения состояния здоровья детского населения. Особую тревогу вызывают показатели здоровья подростков, что обусловлено ростом хронической патологии, которая выявляется у 70 % детей, и сохраняющейся тенденцией к повышению общей заболеваемости ежегодно на 4–5 % [10]. В резолюции XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» подчеркивается значимость медико-социальных последствий высокой распространенности хронической патологии в виде затруднения освоения школьной программы в полном объеме (справляется не более 10–20 % детей), последующей социальной и психологической дезадаптации, различных ограничений в выборе профессии и трудоустройстве (около 30 % детей) [10]. Причиной систематической школьной неуспеваемости более чем в 80 % случаев являются различные проявления интеллектуальных нарушений вследствие изменения скорости умственных реакций, оперативного и абстрактного мышления и когнитивных функций [2]. В большинстве случаев речь идет о функционально-динамических изменениях, связанных со снижением продуктивности интеллектуальной деятельности. Наиболее частой причиной быстрой истощаемости когнитивных функций является астенизация организма ребенка вследствие хронических заболева-

ний, нутриентной недостаточности, дефицитного питания по эссенциальным минорным компонентам в периоды интенсивного роста и развития, к которым относится подростковый период [6, 8, 17].

Принимая во внимание сложившуюся тревожную ситуацию, для проведения комплекса профилактических мероприятий необходимо определить факторы риска, влияющие на соматическое и интеллектуальное здоровье. При этом значимость факторов меняется с возрастом ребенка. По мере взросления усиливается роль медико-социальных воздействий окружающей среды, включающих «школьные факторы», характер и качество питания, уровень физической активности и наличие вредных привычек, формирующих образ жизни ребенка [1, 16]. Соответственно, высокая распространенность хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), превышающая 100 случаев на 1000 детского населения, и прежде всего ХГД, как наиболее частая патология в структуре гастроэнтерологических заболеваний (со стабильно высоким уровнем заболеваемости в пределах 153–235 ‰), может быть одной из причин, влияющих на интеллектуальный статус детей [7, 11]. Помимо того что любое хроническое заболевание приводит к астенизации организма и вегетативной дисфункции, дети с хронической патологией ЖКТ входят в группу риска по развитию белково-энергетической и микронутриентной недостаточности, нарушений микробиоты кишечника и развития синдрома нарушенного всасывания вследствие применения ограничительных диет, проведения эрадикационной и патогенетической терапии ХГД [12, 15]. Кроме того, необходимо учитывать особенности состояния психоэмоциональной сферы в подростковом возрасте: преобладание реакций аффективного типа на фоне недостаточной зрелости мышления с резкими перепадами настроения, вызванных отчетливым доминированием отрицательных эмоций и низкой самооценкой, составляющих основу эмоционального напряжения (стресса) [4]. Данные особенности, усугубляясь на фоне хронического заболевания, в свою очередь, усиливают поведенческую дезадаптацию, поддерживая порочный круг при ХГД [4].

Целью нашего исследования было оценить показатели интеллектуальных функций у детей подрост-

кового возраста с ХГД и выявить психосоциальные аспекты факторов риска, влияющих на интеллектуальный статус.

МЕТОДЫ

Нами было проведено исследование случай — контроль, в которое вошли 60 детей подросткового возраста с ХГД, вне периода обострения (основная группа). Средний возраст детей составил 13 лет ($13,06 \pm 1,2$), соотношение девочек и мальчиков было 1,3 : 1. В качестве группы сравнения были взяты 22 школьника с I группой здоровья, сопоставимых по возрасту и половому составу с основной группой. Анамнез болезни в основной группе был больше одного года (в среднем $31,4 \pm 7,4$ месяца), количество обострений составило в среднем три эпизода в год ($3,1 \pm 1,5$). Способ формирования групп больных и распределение по полу носили характер стратифицированного отбора. Критериями включения детей в исследование были морфологически доказанный ХГД, хеликобактер-негативный статус на момент обследования (в анамнезе у 76,6 % детей была выявлена хеликобактерная инфекция и проведено ее лечение), согласие родственников пациентов на проведение обследования. Критерии исключения: язвенная болезнь, тяжелые органические заболевания ЖКТ, тяжелые сопутствующие соматические заболевания, острые инфекционные заболевания на момент исследования, целиакия и другие заболевания, проявляющиеся синдромом мальабсорбции, резидуально-органические поражения нервной системы, последствия сотрясения головного мозга, судорожный синдром и другая неврологическая патология.

Для изучения факторов риска нами осуществлялся сбор информации о ребенке в виде совокупности сведений медицинского, психологического, социального и педагогического характера. Данные вносились родителями ребенка в специально разработанную анкету, включающую общие сведения о ребенке, сведения об особенностях антенатального периода, течении родов, раннем развитии ребенка, характере питания и пищевых предпочтениях.

Для оценки уровня стресса применялся опросник из 39 вопросов, касающихся основных психотравмирующих событий в жизни подростка. Положительные ответы переводились в баллы: 70 баллов — обычный уровень стресса, 70–200 — повышенный уровень стресса, свыше 200 — высокий [9]. Социальная адаптированность, отражающая индивидуальные особенности реагирования на различные средовые воздействия, оценивалась с помощью личностного двухфакторного опросника М. Гавлиновой (Чехословакия), утвержденного

Европейским союзом школьной и университетской гигиены и медицины (1988) [8].

Для оценки состояния интеллекта применялся используемый в медицинской практике тест Д. Векслера WISC (детский вариант от 5 до 16 лет), адаптированный А.Ю. Панасюком в 1973 г. Достоинствами теста являются возможность комплексной оценки вербального и невербального интеллекта, хорошая стандартизованность, надежность и валидность [2]. Полученные в результате тестирования предварительные баллы суммировались отдельно для оценки вербального и невербального интеллекта с последующим переводом их в шкальную оценку на основании соответствующих таблиц с учетом возраста ребенка. По результатам шкальной оценки осуществлялся перевод полученных баллов в итоговые показатели вербального, невербального и общего IQ [2].

Анкетные данные были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа с помощью статистического пакета SSPS 13.0 для Windows. Полученные в результате исследования данные проанализированы с помощью описательной статистики с определением средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Нормальность распределения оценивалась с применением критерия Шапиро–Уилка. Оценка статистической значимости различий для данных, имеющих нормальное распределение, проводилась с использованием t -критерия Стьюдента для зависимых выборок, для сравнения качественных данных в двух группах рассчитывался доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов (ОШ). Сравнение количественных параметров в обеих группах проводилось с помощью U -критерия Манна–Уитни. Полученные результаты оценивались как статистически значимые при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных родительской анкеты детей основной группы и группы сравнения показал следующие особенности. Так, у матерей детей с ХГД случаи осложненного течения беременности и родов выявлялись в 70 % случаев против 28 % в группе сравнения (95 % ДИ, ОШ 1,55; 2,63; $p = 0,001$). Указанная тенденция касалась всех трех триместров беременности, при этом в качестве наиболее частого осложнения отмечалась угроза прерывания (у 20 женщин — 33,3 %, тогда как в группе сравнения подобное осложнение не было зафиксировано). В 55 % случаев у матерей детей основной группы в интранатальном периоде проводилась стимуляция родовой деятельности, потребовавшаяся толь-

Таблица 1

Особенности вскармливания детей на первом году жизни

Показатель	Основная группа, ($M \pm SD$)	Группа сравнения, ($M \pm SD$)	χ^2	p
Первое прикладывание к груди (дни)	$2,97 \pm 1,8$	$1,47 \pm 0,83$	6,78	0,092
Длительность грудного вскармливания (мес.)	$5,7 \pm 5,3$	$9,07 \pm 7,6$	19,22	0,026
Сроки введения коровьего молока (мес.)	$5,9 \pm 3,6$	$9,33 \pm 6,68$	21,13	0,0125

ко в 13,6 % в группе сравнения (95 % ДИ, ОШ 1,79; 2,99; $p = 0,0011$). Кроме того, в основной группе в 20 случаях (33,3 %) было подтверждено развитие асфиксии в родах вследствие тугого обвития пуповины, тогда как в группе сравнения подобные данные не были отмечены ни в одном случае.

Одним из ключевых факторов гармоничного роста и развития всех систем организма, включая ЖКТ, на первом году жизни является питание, особенности которого представлены по результатам анкетирования в табл. 1.

Среди значимых различий между двумя группами обращали на себя внимание большая продолжительность грудного вскармливания и, соответственно, более позднее введение в питание коровьего молока у детей группы сравнения. Последствием меньшей продолжительности грудного вскармливания у детей основной группы можно считать частые аллергические реакции на введение прикормов — у 25 детей (41,6 %) против 4 детей (6,6 %) в группе сравнения (95 % ДИ, ОШ 1,98; 3,5; $p = 0,04$).

Характер и особенности режима питания с началом школьного обучения имели ряд различий между интересующими нас группами. Кратность питания в основной группе характеризовалась преобладанием трехкратного приема пищи — 47 (78,3 %) участников опроса, питание 4 и 5 раз в день подтвердили

соответственно 13 (21,6 %) и 1 (1,6 %) пациент. Анкетирование здоровых школьников показало следующие результаты: 3 раза в день питались 19 детей (86,3 %), 4 раза — 12 детей (54,5 %), 5 раз в день — ни одного человека. Кроме того, в основной группе дети достоверно чаще обходились без завтраков — 81,6 % (49 детей) против 36,3 % в группе сравнения (95 % ДИ, ОШ 1,8; 2,42; $p = 0,002$). В связи с нарушением режима питания перерыв между приемами пищи 5 часов и более отмечался у 76,6 % детей основной группы и 72,7 % детей группы сравнения.

Оценка уровня стресса у детей обеих групп выявила, что суммарный показатель уровня стресса у детей основной группы составил $173,03 \pm 82,69$ балла, что достоверно выше уровня стресса у детей группы сравнения — $96,34 \pm 38,5$ балла ($U_{\text{эмп}} 258,5 < U_{\text{крит}} 437$, $p < 0,01$). Распределение детей в зависимости от выраженности стресса показано на рис. 1.

При оценке уровня стресса показано, что в группе сравнения у большего числа детей уровень стресса расценен как низкий (63,6 %/14, 95 % ДИ 46,02–81,9 против 20 %/12, 95 % ДИ 13,4–26,6; $p < 0,01$), тогда как в основной группе достоверно чаще встречаются дети с высоким уровнем стресса (31,6 %/19, 95 % ДИ 25,01–38,19 против 1,8 %/4, 95 % ДИ 0,1–19,78; $p < 0,01$). В качестве стрессорных со-

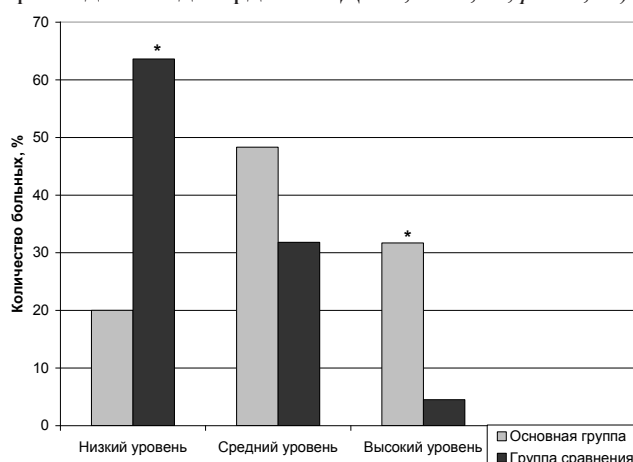


Рис. 1. Распределение детей основной группы и группы сравнения в зависимости от уровня стресса (* различие статистически значимо, $p < 0,01$)

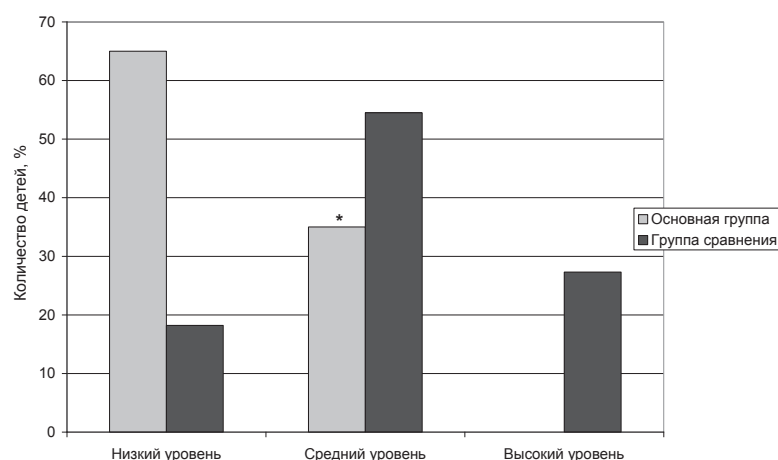


Рис. 2. Социальная адаптированность детей с хроническим гастродуоденитом (основная группа) и здоровых детей (группа сравнения) (* различие статистически значимо, $p < 0,05$)

бытий дети из группы сравнения выделяли такие, как смерть одного из родственников, развод родителей, появление отчима в семье, госпитализацию родителей. У детей основной группы круг психотравмирующих событий был значительно шире и включал, наряду с вышеперечисленными, такие ситуации, как изменение финансового положения родителей, изменение отношения сверстников, неучастие в том, в чем хотелось бы участвовать, ссоры с другом (подругой).

Средние показатели социальной адаптированности, полученные с помощью опросника М. Гавлиновой, выявили худшие балльные результаты у детей основной группы — $7,88 \pm 1,98$ против $10,31 \pm 2,35$ в группе сравнения ($U_{\text{эмп}} = 488,2 > U_{\text{критич}} = 437$,

$p > 0,05$). При распределении детей по набранным баллам, соответствующим низкой, хорошей и высокой адаптированности, были получены следующие показатели, отраженные на рис. 2.

В основной группе по сравнению с контролем чаще встречались дети с низкой адаптированностью, значительно реже дети со средним уровнем адаптированности (34,8 %/21, ДИ 27,4–41,4 % против 55,3 %/12, ДИ 42,32–63,28, $p < 0,05$) и отсутствовали дети с высоким уровнем адаптированности.

Результаты оценки интеллектуальных функций детей основной группы выявили несколько худшие показатели по всем субтестам, а также по суммарной оценке вербального, невербального и общего интеллекта по сравнению со здоровыми сверстниками (рис. 3).

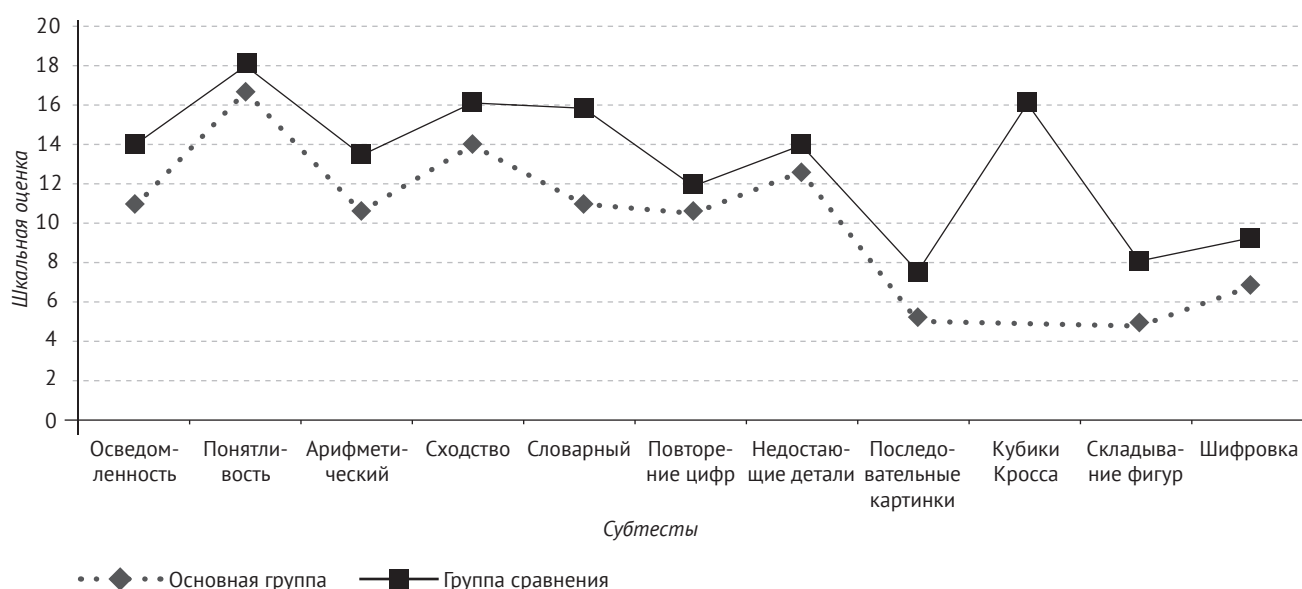


Рис. 3. Интеллектуальный профиль у детей основной группы и группы сравнения, где по шкале x представлены субтесты, а по шкале y — шкальная оценка в баллах (* различие статистически значимо, $p < 0,05$)

При оценке состояния вербального интеллекта наибольшие различия выявлены при выполнении субтестов «Арифметический», «Сходство» и «Словарный запас». Перечисленные субтесты оценивали способности к концентрации активного внимания, оперированию числовым материалом, логическому обобщению, абстрагированию и классификации и, наконец, общий уровень образования. Анализ результатов позволил выявить некоторые общие закономерности, характерные для испытуемых обеих групп, заключающиеся в сложностях при определении абстрактных понятий и уменьшении количества детей, давших правильный ответ по мере усложнения задания. В то же время в основной группе процент детей, не справившихся с наиболее сложными заданиями, был выше. Лучшие суммарные показатели вербального интеллекта были у детей группы сравнения ($75,08 \pm 4,29$ шкальных баллов против $61,0 \pm 12,47$), что при определении итоговых показателей составило $131,5 \pm 5,68$ и $119,75 \pm 6,34$ балла соответственно ($p = 0,002$).

Анализ результатов субтестов для оценки невербального интеллекта выявил худшее выполнение детьми основной группы в отличие от группы сравнения тестов на пространственное воображение («Кубики Косса») и тестов на составление из отдельных фрагментов единого смыслового целого («Складывание фигур»). При работе с невербальными тестами отмечены те же закономерности, что и с вербальными тестами. Последнее наиболее сложное задание, оценивающее пространственное воображение, выполнило 46,6 % детей группы сравнения, тогда как в основной группе с ним справилось только 17,8 % детей. Результирующая сумма невербальных оценок выявила статистически значимые различия в виде лучших показателей у детей группы сравнения: по шкальным и итоговым баллам — $52,75 \pm 4,0$ и $97,41 \pm 9,54$, тогда как дети основной группы набрали $40,17 \pm 7,08$ шкальных и $89,17 \pm 11,85$ итоговых баллов ($p = 0,009$). Суммарная оценка, вербальный IQ, невербальный IQ и общий IQ оказались достоверно выше у детей группы сравнения. Их интеллект по результатам оценки общего IQ соответствует хорошей норме интеллекта ($117,91 \pm 3,96$). У детей основной группы оценка интеллекта соответствует средней норме интеллекта ($100,92 \pm 12,29$) ($p = 0,0018$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что дети основной группы рассматривали большее количество жизненных со-

бытий как психотравмирующие, что снижало их стрессоустойчивость и ухудшало социальную адаптивность.

Результаты психологической оценки интеллекта детей с ХГД по методу Векслера WISC (для детей 5–16 лет) выявили несколько худшие показатели вербального, невербального и общего IQ по сравнению со здоровыми сверстниками. При оценке вербальной части методики можно отметить у детей с ХГД меньший общий объем знаний и широту познавательных интересов (субтест «Осведомленность») при хорошей бытовой ориентированности, самостоятельности и достаточной социальной зрелости суждений (субтест «Понятливость»). Вместе с тем наименьшее количество баллов в вербальной части методики Векслера у испытуемых с ХГД было получено за субтест «Словарный». При оценке невербальной части теста Векслера хуже всего были выполнены субтесты «Кубики Косса» и «Складывание фигур». Полученные результаты свидетельствуют, что дети с ХГД хуже справлялись с заданиями на установление сходства, выделение существенных признаков, которые требуют развитых способностей к логическому обобщению, высокой степени абстрагирования и классификации. Также эти дети испытывали больше трудностей в конструировании объектов за счет хуже развитого пространственного воображения. Таким образом, можно заключить, что у детей основной группы в большей мере страдают абстрактное мышление (аналитико-синтетическая деятельность) и пространственное воображение.

На основании изучения родительской анкеты можно выделить ряд факторов, неблагоприятно влияющих на познавательные функции. Среди них наибольшее значение имеют: 1) неблагоприятное течение перинатального периода (осложненное течение беременности и родов); 2) характер вскармливания на первом году жизни (продолжительность грудного вскармливания, раннее введение в питание коровьего молока); 3) несбалансированное питание в последующие периоды жизни со сниженным потреблением жиров растительного происхождения, белков животного происхождения; 4) нарушение режима питания в виде нерегулярного приема пищи с интервалами более 5 часов.

Практическое значение полученных данных по оценке уровня интеллекта определяется требованиями современной школы, где для успешного обучения уровень IQ должен быть не менее 95 баллов [2], поэтому дети с хронической патологией (ХГД) и дополнительными факторами риска (средний IQ — $100,92 \pm 12,29$) могут испытывать различные трудности при овладении школьной программой. В результате негативные воздействия

на интеллектуальный статус могут сопровождаться появлением вторичных изменений в виде деформации личности, различных психосоматических и психоневрологических заболеваний, приводящих в конечном счете к социальной дезадаптации ребенка [3, 7].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволяют заключить, что на интеллектуальный статус детей влияет целый комплекс факторов, включающих осложненное течение беременности и родов, нарушения питания (как на первом году жизни, так и в последующие возрастные периоды), уровень стресса, а также наличие хронической патологии. При этом социальная адаптированность, значения общего, вербального и невербального интеллекта (IQ), соответствуя нормальным показателям, у детей с хроническим гастродуоденитом оказались несколько ниже, чем у здоровых детей. В связи с этим своевременная оптимизация нервных функций и соматического здоровья позволит положительно воздействовать не только на процессы физического созревания в подростковом периоде, но и на психоэмоциональное состояние и интеллектуальные характеристики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов И.М. Диетология развития – важнейший компонент профилактической педиатрии и валеологии детства // Педиатрия. – 1997. – № 3. – С. 57–61. [Vorontsov IM. Developmental dietology – most important component of prophylactic pediatrics and valeology of childhood. *Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky*. 1997;(3):57-61. (In Russ.)]
2. Ильина М.Н. Психологическое тестирование интеллекта у детей / М.Н. Ильина. – СПб: Питер, 2006. – 368 с. [Il'ina MN. Psihologicheskoe testirovanie intellekta u detej. Saint Petersburg: Piter; 2006. 368 p. (In Russ.)]
3. Павлов В.Г. Интеллект, девиантное поведение и преступность // Материалы к первой научно-практической конференции с международным участием «Интеллект и здоровье нации». – 12 декабря 2006. – С. 50–57. [Pavlov VG. Intellect, deviantnoe povedenie i prestupnost'. Materialy k pervoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Intellect i zdorov'ye natsii". 12 dekabrya 2006. P. 50-57. (In Russ.)]
4. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. – СПб.: Питер, 2000. – 512 с. [Isaev DN. Psihosomaticheskie rasstrojstva u detej. Saint Petersburg: Piter; 2000. 512 p. (In Russ.)]
5. Каменская Е.Н. Психология развития и возрастная психология. – Ростов н/Д: Феникс, 2006. – 224 с. [Kamenskaya EN. Psihologiya razvitiya i vozrastnaya psihologiya. Rostov n/D: Feniks; 2006. 224 p. (In Russ.)]
6. Кильдиярова Р.Р. Диетологическая профилактика заболеваний и функциональных расстройств пищеварения у детей Дома ребенка г. Ижевска // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – № 5. – С. 29–35. [Kil'diyarova RR. Dietetic prevention of diseases and functional disorders of digestion in children of the Infants' home of Izhevsk. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2015;(5):29-35. (In Russ.)]
7. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастродуодените / Под ред. А.Н. Суворова, В.П. Новиковой, И.Ю. Мельниковой. – СПб.: ИнформМед, 2014. – 210 с. [Mikrobiota zheludочно-kishechnogo trakta pri hronicheskom gastrodoudenite. Ed by A.N. Suvorova, V.P. Novikovej, I.Yu. Mel'nikovej. Saint Petersburg: InformMed; 2014. 210 p. (In Russ.)]
8. Оценка нервно-психического здоровья и психофизиологического статуса детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах // Пособие для врачей. – М., 2005. – 137 с. [Otsenka nervno-psikhicheskogo zdorov'ya i psikhofiziologicheskogo statusa detei i podrostkov pri profilakticheskikh meditsinskikh osmotrakh. *Posobie dlya vrachei*. Moscow; 2005. 137 p. (In Russ.)]
9. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: Учебное пособие. – Самара: Издательский дом БАХРАХ, 1998. – 672 с. [Prakticheskaya psihodiagnostika. Metodiki i testy. Samara: Izdatel'skij dom BAHRAH; 1998. 672 p. (In Russ.)]
10. Резолюция XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» // Практика педиатра. – 2009, май-июнь. – С. 6–12. [Rezolyutsiya XVI S'ezda pediatrov Rossii "Aktual'nye problemy pediatrii". *Praktika pediatria*. 2009:6-12. (In Russ.)]
11. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 14–17. [Ursova NI. Helikobakter'naya infekciya u detej: problema, analiz obobshchennyh dannyh. *Lechashchij vrach*. 2009;(6):14-17. (In Russ.)]
12. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практическое руководство / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с. [Fiziologiya rosta i razvitiya detey i podrostkov (teoreticheskie i klinicheskie voprosy): prakticheskoe rukovodstvo. Ed by A.A. Baranova, L.A. Shcheplyagina. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 432 p. (In Russ.)]
13. Холодная М.А. Психологическое тестирование и право личности на собственный вариант развития // Журнал Высшей школы экономики. – 2004. – Т. 1. – № 2. – С. 66–75. [Holodnaya MA. Psihologicheskoe testirovanie i pravo lichnosti na

- sobstvennyj variant razvitiya. *HSE economic journal*. 2004;1(2):66-75. (In Russ.)]
14. Чуприкова Н.И. Умственное развитие: Принцип дифференциации. – СПб: Питер, 2007. – 448 с. [Chuprikova NI. Umstvennoe razvitie: Princip differenciacii. Saint Petersburg: Piter; 2007. 448 p. (In Russ.)]
 15. Шендеров Б.А. Состояние и перспективы концепции «функциональное питание» в России: общие и избранные разделы проблемы // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 41–7. [Shenderov BA. Sostoyanie i perspektivy koncepcii “funkcional'noe pitanie” v Rossii: obshchie i izbrannye razdely problem. *Pharmateka*. 2006;(1):41-7. (In Russ.)]
 16. Bellisle F. Effects of diet on behavior and cognition in children. *Br J Nutr*. 2004;92(Suppl. 2):227-232. doi: 10.1079/BJN20041171.
 17. Meck WH, Williams CL, Cermak JM, et al. Developmental periods of choline sensitivity provide an ontogenetic mechanism for regulating memory capacity and age-related dementia. *Frontiers Integrat Neurosci*. 2008;1(Art.7):1-11.

◆ Информация об авторах

Маргарита Михайловна Гурова — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней. ФГАО УВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород. E-mail: itely@mail.ru.

Юрий Павлович Успенский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: uspenskiy65@mail.ru.

◆ Information about the authors

Margarita M. Gurova — MD, PhD, Dr Med Sci Professor. Department of Pediatrics with the Course of Children's Surgical Diseases. Belgorod National Research Institute, Belgorod, Russia. E-mail: itely@mail.ru.

Yury P. Uspenskiy — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head Department of Faculty Therapy them. Professor V. Waldman. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: uspenskiy65@mail.ru.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМЫ И БИОПОЛИМЕРНЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ КОЖИ III СТЕПЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© Е.В. Зиновьев¹, М.С. Асадулаев¹, И.А. Комиссаров¹, М.В. Шемет², В.Е. Юдин², Р.Г. Стояновский¹, Н.В. Смирнова², А.С. Шабунин², С.А. Лукьянов¹, Т.А. Шалоня¹, А.Е. Крюков², И.В. Арцимович¹, Д.В. Костяков¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 23–31. doi: 10.17816/PED8323-31

Поступила в редакцию: 03.03.2017

Принята к печати: 05.04.2017

В статье приведены результаты применения низкотемпературной холодной атмосферной плазмы, а также разрабатываемых перспективных раневых покрытий на основе нановолокон хитозана и сополиамида, коммерческого гистеобиопластического материала на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты при лечении ожогов кожи III степени (МКБ-10) в эксперименте. В ходе первого этапа исследования была разработана оригинальная методика для воспроизведения термического ожога кожи у мелких лабораторных животных (грызунов). Установлено, что применение низкотемпературной холодной атмосферной плазмы позволяет снизить частоту развития гнойных осложнений, а также способствует сокращению сроков восстановления кожного покрова на 20 % ($p < 0,05$), но не обеспечивает достижения результата, констатируемого после выполнения ранних некрэктомий и замещения дефектов гистеобиопластическими материалами на основе природных полимеров. Показано, что раневые покрытия на основе алифатического сополиамида и хитозана, а также гидрогеля гиалуроновой кислоты позволяют достоверно ускорить процессы репаративной регенерации и гистеогенеза в зоне термического ожога кожи после некрэктомии на 14,6–46 % ($p < 0,05$).

Ключевые слова: глубокие термические ожоги кожи; низкотемпературная атмосферная плазма; раневые покрытия; восстановление кожного покрова; алифатический сополиамид; хитозан; нановолокна хитина; гидрогель гиалуроновой кислоты.

COMPARATIVE ASSESMENT OF EFFICIENCY APPLICATION COLD ATMOSPHERIC PLASMA AND BIOPOLYMEROUS COATS EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS FOR THE TREATMENT OF SKIN BURNS OF III DEGREE IN EXPERIMENT

© E.V. Zinovev¹, M.S. Asadulaev¹, I.A. Komissarov¹, M.V. Shemet², V.E. Yudin², R.G. Stoyanovskiy¹, N.V. Smirnova², A.S. Shabunin², S.A. Lukyanov¹, T.A. Shalonya¹, A.E. Kryukov², I.V. Artsimovich¹, D.V. Kostyakov¹

¹St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²Peter the Great St Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):23-31

Received: 03.03.2017

Accepted: 05.04.2017

The results of application of low temperature cold atmospheric plasma, as well as develop a experimental wound dressing based on chitosan nanofibers and copolyamide, commercial wound dressing material based on a hydrogel of hyaluronic acid in the treatment of skin burns of III degree (ICD-10) in the experimental study. In carrying out the work during the first phase of the study developed an original method for infliction of thermal burn of the skin of small laboratory animals (rodents). Temperature of dehaired skin and temperature of heated by resistive electrical element metal plate was detected by sensor of digital thermometer. Source for generation of cold atmospheric plasma was made by specialists of Saint Petersburg Polytechnic university of Peter the Great. Biopsy material for histological essay was taken on 3, 7, 12, 15, 21, 28 days after treatment. Paraffin microscopic sections was performed with hematoxylin and eosin, after this microscopic essay was made. The use of low temperature cold atmospheric plasma allows to decrease the frequency of purulent complications, and also helps to reduce the recovery time of the skin by 20% ($p < 0.05$), but not sufficient to achieve the result that has been proclaimed after an early echarectomy and replacement of surgical defects by wound dressing materials based on natural polymers. It is shown that the

wound dressing based on aliphatic copolyamide and chitosan and hydrogel of hyaluronic acid can help significantly accelerate the process of reparative regeneration and histogenesis in the heat-affected zone after echearectomy up to 14.6-46% ($p < 0.05$).

Keywords: deep thermal burns to the skin; cold atmospheric plasma; wound coverings; regeneration of the skin; aliphatic copolyamide; chitosan; chitin nanofibrils; the hydrogel of hyaluronic acid.

ВВЕДЕНИЕ

Современная тактика лечения ожогов является мультидисциплинарной, реализуется с учетом патогенеза ожоговой болезни и ее осложнений [1, 2]. Современные методы лечения глубоких термических повреждений кожи не позволяют добиваться излечения пострадавших с критическими поражениями во всех случаях, оставляя ряд нерешенных вопросов, прежде всего в плане выбора быстрого и эффективного метода восстановления кожного покрова при таких поражениях [3, 4, 9]. На сегодняшний день в ожоговых стационарах используется активная хирургическая тактика, принципиальной основой которой является ранняя некрэктомия с последующей аудотермопластикой ожоговых ран [2, 10]. Профилактике инфекции при ожогах уделяется особое место [5, 12]. Одним из возможных путей улучшения результатов лечения, повышения эффективности способов восстановления кожного покрова пациентов с обширными глубокими ожогами является использование природных полимеров, нанобиокомпозитов в сочетании с методами физического воздействия на раневую поверхность, в частности применение с этой целью низкотемпературной атмосферной плазмы [6, 7, 11, 13, 15].

К биологическим эффектам низкотемпературной атмосферной плазмы низкого давления относят антимикробный и гемостатический эффекты, а также стимуляцию тканевой регенерации [8, 14]. Антибактериальное действие обусловлено повреждением клеточной стенки и мембраны бактерий излучением ультрафиолетового спектра и активными радикалами [14]. В отличие от имеющихся методов физического воздействия остановки кровотечения (электрокоагуляция, аргонплазменная коагуляция), низкотемпературная атмосферная плазма не повреждает ткани, а обеспечивает гемостаз за счет ускорения активации и агрегации тромбоцитов, образования фибринового сгустка. Вопрос о непосредственном влиянии низкотемпературной атмосферной плазмы низкого давления на регенерацию тканей при повреждении остается дискуссионным [14, 16]. Часть исследователей отмечают ускорение пролиферации фибробластов *in vitro* при таком воздействии. Имеются публикации, в которых стимуляция регенерации поврежденных тканей объясняется сочетанием антибактериального и гемостатического эффектов плазмы [14, 16].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют надеяться, что применение низкотемпературной атмосферной плазмы низкого давления может быть перспективным для лечения глубоких ожогов кожи.

Цель настоящего исследования — изучение влияния низкотемпературной атмосферной плазмы и экспериментальных раневых покрытий на репаративный гистогенез при глубоких ожогах кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная работа выполнена на 40 самцах крыс линии Wistar-Kyoto массой 230–250 г. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным (эфирным) наркозом в асептических условиях. Воспроизведение ожога кожи III степени (МКБ-10) осуществляли по собственной оригинальной методике (рационализаторское предложение ВМедА № 14287/1 от 19.01.2016). После подготовки операционного поля животное фиксировали к лабораторному столу. Разметку площади ожога осуществляли трафаретом площадью 16 см² (10 % площади тела крысы). На депилированной коже спины животного датчиком электротермопары мультиметра Electroline (Китай) определяли температуру кожи и металлической пластины, нагреваемой через резистивный нагревательный элемент (рис. 1, 2). Время экспозиции — 10 с при температуре на поверхности кожи — 95–97 °C (рис. 3, 4).

Для генерации низкотемпературной атмосферной плазмы низкого давления использовали аппарат, изготовленный специалистами кафедры высоких напряжений, электроизоляции и кабельной техники Института энергетики и транспортных систем Санкт-Петербургского политехнического уни-

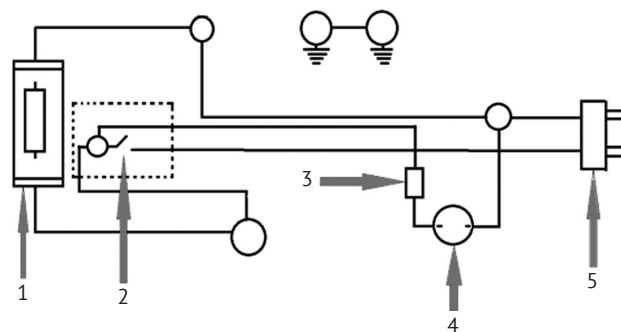


Рис. 1. Схема нагревательного элемента для воспроизведения термического ожога. 1 — нагревательный элемент, 2 — терморегулятор, 3 — резистор, 4 — лампа индикатора, 5 — сетевая вилка

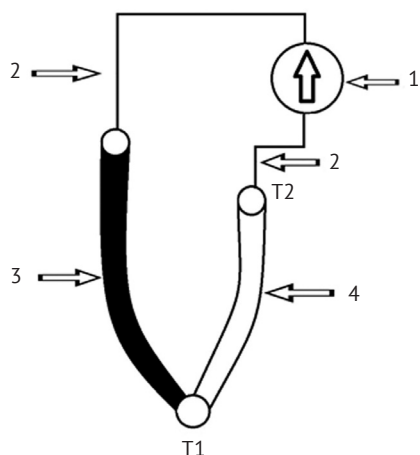


Рис. 2. Схема термодатчика для дозирования высокотемпературного воздействия. 1 — измерительный прибор, 2 — соединительные провода, 3, 4 — термоэлектроды



Рис. 4. Кожа крысы после воспроизведения ожога III степени

верситета Петра Великого (СПбПУ). Устройство можно удерживать в руках, а касание пучка плазмы к биологическому объекту не приводит к электрофизическому воздействию тока.

Питание устройства осуществляется от источника постоянного тока. Выходное напряжение может быть изменено в пределах до 20 кВ. Источник тока последовательно соединен с игольчатым стальным электродом (диаметр наконечника — 50 мкм) через резистор емкостью 120 МОм (рис. 3).

При запуске генератора происходит генерация пучка плазмы между наконечником электрода и биологическим объектом, который по своей физической сути сходен с положительным коронным разрядом.

Животные были разделены на пять групп (по 8 особей) с учетом метода лечения.

В первой группе животных спустя 60 минут после ожога III степени проводили некрэктомию (рис. 5) до собственной фасции.

Сразу после некрэктомии края раны фиксировали к подлежащим тканям узловыми швами, затем

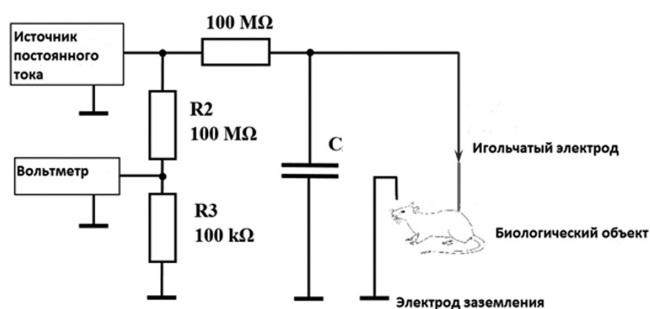


Рис. 3. Схема генератора низкотемпературной атмосферной плазмы низкого давления



Рис. 5. Раневая поверхность после выполнения некрэктомии

проводили обработку всей раневой поверхности низкотемпературной атмосферной плазмой в течение 10 минут. Расстояние между источником пучка и раневой поверхностью — 0,5–1 см (рис. 6).

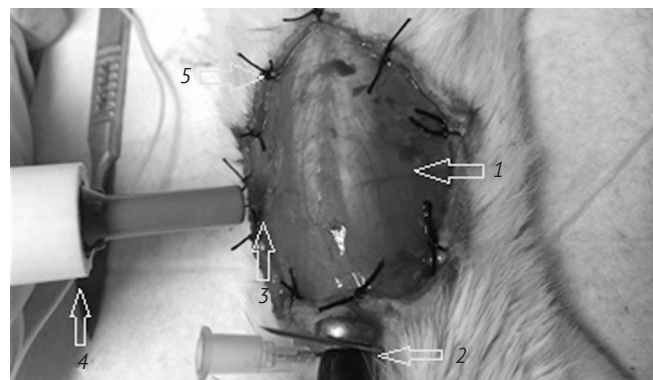


Рис. 6. Этап обработки раневой поверхности низкотемпературной атмосферной плазмой: 1 — раневая поверхность; 2 — заземление; 3 — пучок холодной атмосферной низкотемпературной плазмы; 4 — ручка аппарата с изоляцией; 5 — одиночные кожно-мышечные швы для предупреждения контракции ран

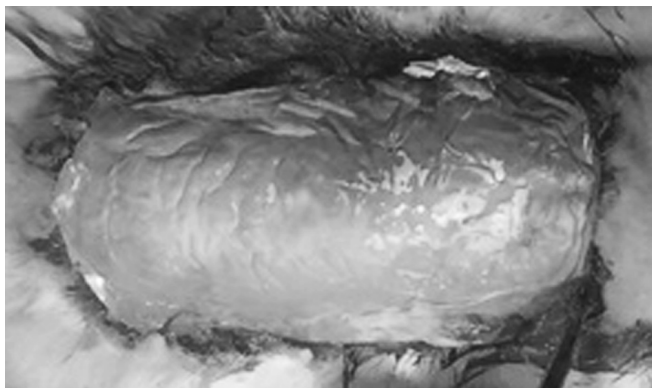


Рис. 7. Аппликация раневого покрытия на основе алифатического сополиамида и хитозана

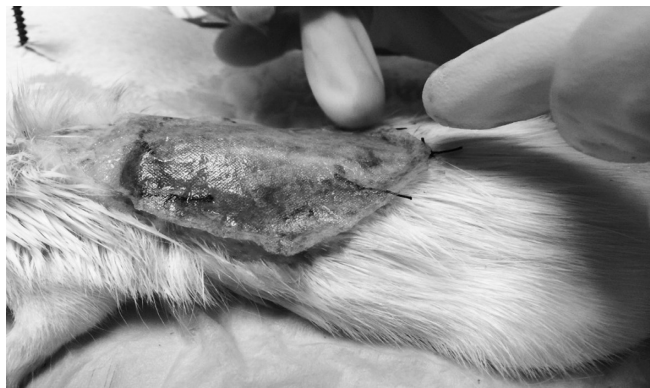


Рис. 8. Фиксация раневого покрытия на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты

Во второй и третьей группах животных спустя 60 минут после травмы выполняли радикальную некрэктомию до фасции и аппликацию раневых покрытий на основе природных полимеров (рис. 5–8).

Во второй группе лечение ран осуществлялось с использованием экспериментальных раневых покрытий на основе алифатического сополиамида и хитозана производства СПбПУ (рис. 7).

В третьей группе раневую поверхность замещали раневыми покрытиями на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты производства ООО ДЖИ-групп, РФ (рис. 8). Их дополнительную фиксацию осуществляли кожным клеем Dermabond (Германия).

В четвертой группе раннюю некрэктомию и лечение ран животных не осуществляли (контроль).

В пятой группе проводилась ранняя некрэктомию без лечения ран (контроль 2).

Оценку эффективности избранных методик лечения и фотографирование ран проводили каждые трое суток. Выполняли осмотр ран, отмечали характер отделяемого, наличие и вид грануляций, фиксировали сроки отторжения струпа и заживления раневых поверхностей. Планиметрическим методом Л.Н. Поповой определяли площадь раны и вычисляли индекс заживления по следующей формуле (Фенчин К.И., 1979):

$$\frac{(S - S_n) \times 100}{S \times T},$$

где S — площадь раны при предыдущем измерении, мм²; S_n — площадь раны при данном измерении, мм²; T — интервал между измерениями, сут.

Отбор биоптатов для гистологического исследования осуществляли на 3, 7, 12, 15, 21, 28-е сутки лечения. Биоптаты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина с последующей проводкой через спирты восходящей концентрации (30–100 %) и заливкой в парафин. Парафиновые срезы окраши-

вали гематоксилином и эозином с дальнейшим их исследованием методами светооптической микроскопии.

Обработка полученных результатов проводилась в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики. Критерием достоверности считали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение радикальной хирургической некрэктомии в зоне глубокого ожога кожи без последующего лечения позволяет сократить площадь раны на 21-е сутки до 8 см² ($p < 0,05$), процесс регенерации ускоряется на 8,6 %, к 28-м суткам происходит уменьшение площади рубца на 10 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Процесс регенерации в зоне глубокого ожога III степени при использовании низкотемпературной атмосферной плазмы низкого давления имел существенные особенности. На 21-е сутки исследования в этой группе животных отмечено сокращение площади раны до 6 см² ($p < 0,05$). Обработка ожоговой раны после ранней некрэктомии позволяет ускорить процессы регенерации в раннем послеоперационном периоде на 20 % ($p < 0,05$), а также уменьшить площадь рубца на 28-е сутки наблюдения на 52,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (рис. 9, табл. 1).

Применение ранней некрэктомии и последующее использование раневых покрытий на основе алифатического сополиамида и гиалуроновой кислоты оказалось более эффективным. При замещении дефекта покрытием из хитозана и сополиамида к исходу третьей недели исследования в этой группе животных отмечено сокращение площади раны до 2,8 см² ($p < 0,05$), на 28-е сутки наблюдения по сравнению с группой контроля констатировано ускорение процессов регенерации на 42,8 % ($p < 0,05$), а также сокращение площади рубца на

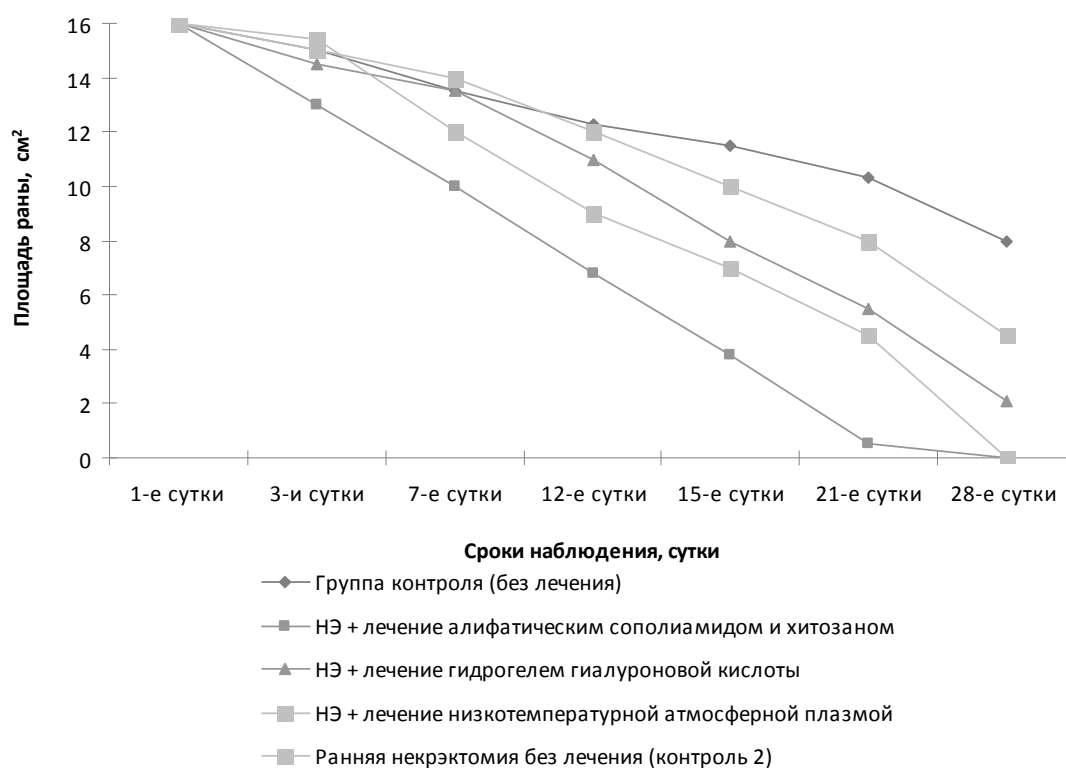


Рис. 9. Динамика площади ожоговой раны с учетом метода лечения

Таблица 1

Планиметрическая оценка ран с учетом методик лечения

Группы исследования	Срок заживления, сутки	Площадь рубца, см ²
Контрольная группа	35 ± 2,9	5 ± 0,1
Низкотемпературная атмосферная плазма + НЭ	28 ± 2,1	3,8 ± 0,4*
Хитозан-сополиамид + НЭ	20 ± 3,4*	2,8 ± 0,7*
Гиалуроновая кислота + НЭ	30 ± 0,8**	2,1 ± 0,4*
Некрэктомия без лечения (контроль 2)	32 ± 1,6**	4,5 ± 0,8

Примечание: НЭ — некрэктомия; * достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы; ** достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с хитозан-сополиамидом после некрэктомии

65 % ($p < 0,05$). При использовании для закрытия ран после некрэктомии покрытия на основе гиалуроновой кислоты отмечены следующие результаты: к исходу третьей недели исследования в этой группе животных отмечено сокращение площади раны до 5 см² ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля констатируется ускорение процессов регенерации на 14,3 % ($p < 0,05$), а также сокращение площади рубца на 71,3 % ($p < 0,05$) на 28-е сутки наблюдения. К этому сроку наибольшая площадь дефекта закономерно отмечалась в контрольной группе животных, лечение которых не проводилось, — 8 см².

Результаты планиметрических исследований были подтверждены при морфометрической оценке числа сосудов микроциркуляторного русла в биоптатах ран к исходу 35-х суток наблюдения. Анализируемый показатель оказался на 46,2 % больше в группе животных, перенесших хирургическую некрэктомию и последующее замещение ран раневыми покрытиями на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты ($p < 0,05$). Среднее число микрососудов в растущих грануляциях на фоне обработки раны низкотемпературной атмосферной плазмой было равно 5 (рис. 10). Выполнение ранней некрэктомии без последующего лечения позволяет увеличить ко-

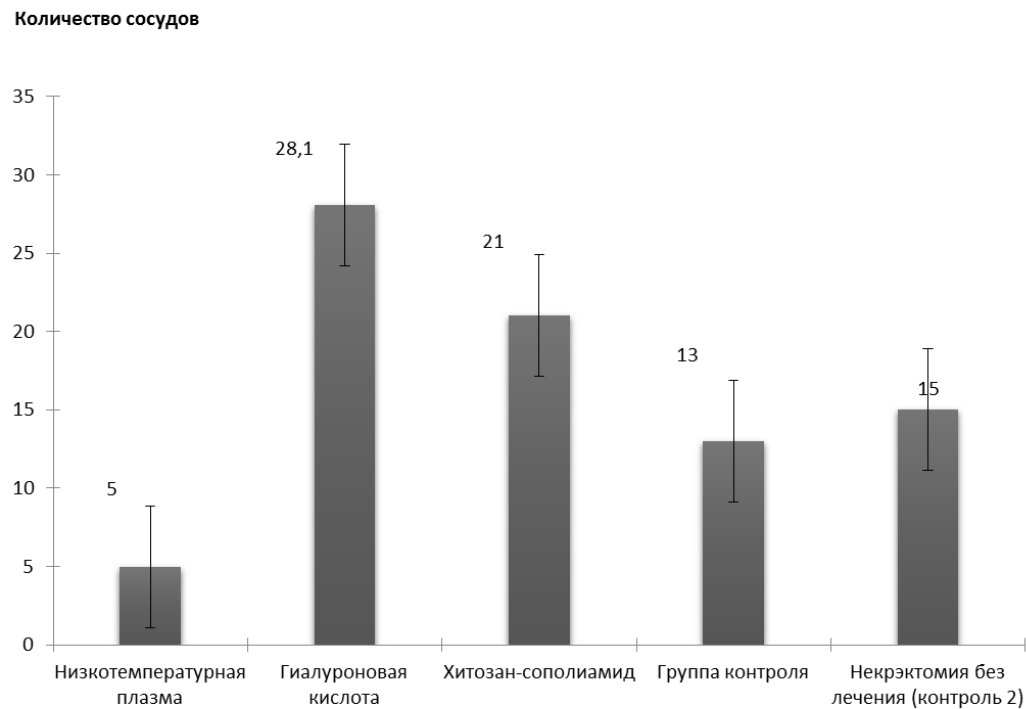


Рис. 10. Число микрососудов в поле зрения с учетом метода лечения

Таблица 2

Толщина новообразованных грануляций с учетом метода лечения

Группы исследования	Толщина ткани, мкм
Группа контроля (без лечения)	1090,4 ± 25,9 ***
Лечение алифатическим сополиамидом и хитозаном	1676,2 ± 67,1 *, ***
Лечение гидрогелем гиалуроновой кислоты	1273,4 ± 49,7 *
Лечение низкотемпературной атмосферной плазмой	1145,1 ± 44,3 **
Ранняя некрэктомия (без лечения)	1100,4 ± 71,7

Примечание: * достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; ** достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с хитозаном/сополиамидом после некрэктомии; *** достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с гиалуроновой кислотой после некрэктомии

личество сосудов на 13,4 % по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

При морфометрической оценке толщины новообразованной грануляционной ткани в области дефекта на 35-е сутки наблюдения установлено, что при обработке раневой поверхности низкотемпературной атмосферной плазмой значения анализируемого показателя оказалось 1145 мкм, что на 4,8 % больше, чем в контроле ($p < 0,01$). Ранняя некрэктомия без последующего лечения позволяет увеличить толщину новообразованной грануляционной ткани в области дефекта на 1 % по сравнению с группой контроля. Раннее закрытие раневой поверхности после некрэктомии позволяет увеличить толщину новообразованной грануляции на 17 и 37 % в группах животных, перенесших раннюю

некрэктомию и последующее ведение ран с использованием покрытий из хитозана/сополиамида и гиалуроновой кислоты соответственно. Можно заключить, что применение раневых покрытий позволяет обеспечить развитие полноценной соединительной ткани в зоне глубокого термического ожога в более ранние сроки (табл. 2).

ВЫВОДЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что использование низкотемпературной атмосферной плазмы без дальнейшей аппликации раневых покрытий позволяет достичь заживления ран к 28-м суткам, то есть ускорить процессы регенерации на 20 % ($p < 0,05$), а также сократить площадь рубца на 52,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с резуль-

татами, отмеченными в контрольной группе животных. На фоне применения низкотемпературной атмосферной плазмы в биоптатах отмечается более раннее развитие зрелой соединительной ткани, толщина новообразованных грануляций превышает контрольные на 4,8 % ($p < 0,01$). Ранняя некрэктомия без последующего лечения позволяет сократить площадь раны на 21-е сутки до 8 см², процесс регенерации ускоряется на 8,6 % ($p < 0,05$), к 28-м суткам происходит уменьшение площади рубца на 10 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Применение раневых покрытий на основе алифатического сополиамида и хитозана в зоне глубоких термических ожогов после их некрэктомии позволяет достичь полного заживления раны уже к 20-м суткам, ускоряя процессы регенерации на 42,8 % ($p < 0,05$), площадь рубца при этом уменьшается на 65 % ($p < 0,05$). Использование в этих же условиях раневых покрытий на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты позволяет сократить сроки заживления на 14,3 % ($p > 0,05$) и площадь рубца на 71,3 % ($p < 0,05$).

Применение низкотемпературной атмосферной плазмы в лечении глубоких термических ожогов кожи III степени (МКБ-10) представляется перспективным методом. Данные литературы свидетельствуют, что местное применение низкотемпературной атмосферной плазмы низкого давления в зоне дефекта кожи позволяет реализовать антимикробное и гемостатическое действие, стимуляцию тканевой регенерации. Эти явления обусловлены генерацией свободных радикалов, УФ-излучением, заряженными частицами [8, 14, 16]. Результаты наших исследований свидетельствуют, что применение плазмы в зоне глубокого ожога III степени позволяет сократить площадь рубца на 52,5 % ($p < 0,05$), однако не обеспечивает достижения результата, получаемого при выполнении ранних некрэктомий. Ранняя некрэктомия и одномоментное закрытие раневой поверхности раневым покрытием на основе природных полимеров позволяет достоверно сократить сроки заживления. В следующей серии экспериментов планируется провести оценку эффективности сочетания местного применения плазмы после некрэктомии с использованием раневых покрытий.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 14-33-00003.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А. Современные технологии местного консервативного лечения пострадавших от ожогов / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников // *Анналы хирургии*. – 2012. – № 2. – С. 32–38. [Alekseev AA. Sovremennyye tekhnologii mestnogo konservativnogo lecheniya postradavshikh ot ozhogov. *Annaly khirurgii*. 2012;(2):32–38. (In Russ.)]
2. Алексеев А.А. Современные методы лечения ожогов и ожоговой болезни / А.А. Алексеев // *Комбустиология*. – 1999. – № 1. [Alekseev AA. Sovremennyye metody lecheniya ozhogov i ozhogovoy bolezni. *Combustiologya*. 1999;(1). (In Russ.)]
3. Бобровников А.Э. Технологии местного консервативного лечения обожженных: автореф. дис... канд. мед. наук / А.Э. Бобровников. – М., 2012. – 17 с. [Bobrovnikov AE. Tekhnologii mestnogo konservativnogo lecheniya obozhzhennykh. [dissertation] Moscow; 2012. (In Russ.)]
4. Будкевич Л.И. Опыт применения клеточной технологии у детей с глубокими ожогами кожи / Л.И. Будкевич, Т.А. Королёва // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2013. – Т. 11. – № 4–3. – С. 54–59. [Budkevich LI. Opyt primeneniya kletochnoy tekhnologii u detey s glubokimi ozhogami kozhi. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2013;11(4-3):54–59 (In Russ.)]
5. Гурьянов А.М. Профилактика инфекционных осложнений у обожженных // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2007. – Т. 3. – № 4. – С. 133–137. [Gur'yanov AM. Profilaktika infektsionnykh oslozhneniy u obozhzhennykh. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2007;3(4):133–137. (In Russ.)]
6. Зиновьев Е.В. Биопластические дермотерапевтические системы на основе гидроколлоида гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса / Е.В. Зиновьев, Р.Р. Рахматуллин, А.В. Апчел // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2014. – Т. 45. – № 1. – С. 147–151. [Zinovyev EV. Bioplasticheskie dermatoterapevticheskie sistemy na osnove gidrokolloida gialuronovoy kisloty i peptidnogo kompleksa. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii*. 2014;45(1):147–151. (In Russ.)]
7. Калмыкова Н.В. Биопластический материала на основе гиалуроновой кислоты как матрица для создания биомедицинских клеточных экспресс-продуктов для восстановления кожи / Н.В. Калмыкова, О.Г. Спичкина, В.Н. Эллиниди // *Гены и клетки*. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 68–75. [Kalmykova NV, Spichkina OG, Ellinidi VN. Bioplasticheskiy material na osnove gialuronovoy kisloty kak matritsa dlya sozdaniya biomeditsinskikh kletochnykh ekspress-produktov dlya vosstanovleniya kozhi. *Geny i kletki*. 2014;9(2):68–75. (In Russ.)]
8. Подойницына М.Г. Применение физических методов при лечении ожогов кожи / М.Г. Подойницына, В.Л. Цепелев, А.В. Степанов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 5. [Podoynitsyna MG. Primenenie fizicheskikh metodov

- pri lechenii ozhogov kozhi. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(5). (In Russ.)]
9. Подойницына М.Г. Изменение микроциркуляции при дермальных ожогах / М.Г. Подойницына, В.Л. Цепелев, А.В. Степанов // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–9. – С. 1893–1896. [Podoynitsyna MG. Izmenenie mikrotsirkulyatsii pri dermal'nykh ozhogakh. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;(1-9):1893-1896. (In Russ.)]
 10. Филимонов К.А. Совершенствование местного лечения ран у больных с локальными ожогами: дис. ... канд. мед. наук / К.А. Филимонов. – Самара, 2013. – 144 с. [Filimonov KA. Sovershenstvovanie mestnogo lecheniya ran u bol'nykh s lokal'nyimi ozhogami. [dissertation] Samara, 2013; 144 p. (In Russ.)]
 11. Цепелев В.Л. Влияние регуляторных пептидов на продукцию провоспалительных цитокинов / В.Л. Цепелев, А.В. Степанов // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 147–150. [Tsepelev VL, Stepanov AV. Vliyanie regulatorynykh peptidov na produktsiyu provospalitel'nykh tsitokinov. *Zabaykal'skii meditsinskiy vestnik*. 2015(2):147-150. (In Russ.)]
 12. Abdelgawad AM, Hudson SM, Rojas OJ. Antimicrobial wound dressing nanofiber mats from multicomponent (chitosan/silver-NPs/polyvinyl alcohol) systems. *Carbohydrate Polymers*. 2014;100:166-178. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.12.043.
 13. Busilacch A, Gigante A, Mattioli-Belmonte M. Chitosan stabilizes platelet growth factors and modulates stem cell differentiation toward tissue regeneration. *Carbohydrate Polymers*. 2013;98(1):665-676. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.06.044.
 14. Mounir L. Low-temperature plasmas for medicine? *IEEE transactions on plasma science*. 2009;37(6):714-25.
 15. Shukla SK, Mishra AK, Arotiba OA. Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2013;59:46-58. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.04.043.
 16. Shu Qun W, Lu Xin Pei. A touchable pulsed air plasma plume driven by DC power supply. *IEEE transactions on plasma science*. 2010;38(12):3404-3408.

◆ Информация об авторах

Евгений Владимирович Зиновьев — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: evz@list.ru.

Марат Сергеевич Асадулаев — кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: marat.asadulaev@yandex.ru.

Игорь Алексеевич Комиссаров — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: komissarov_i_a@mail.ru.

Михаил Вячеславович Шемет — канд. техн. наук, доцент. Институт энергетики и транспортных систем, кафедра техники высоких напряжений, электроизоляции и кабельной техники, ФГАОУ «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург. E-mail: mvshemet@gmail.com.

Владимир Евгеньевич Юдин — д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, кафедра медицинской физики, лаборатория полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии, ФГАОУ «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург. E-mail: yudinve@gmail.com.

Антон Сергеевич Шабунин — Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, кафедра медицинской физики, лаборатория полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии, ФГАОУ «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург. E-mail: anton-shab@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Evgeny V. Zinovyev — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Department of Hospital Surgery with Traumatology and Military Surgery Courses. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: evz@list.ru.

Marat S. Asadulaev — Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marat.asadulaev@yandex.ru.

Igor A. Komissarov — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head, Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: komissarov_i_a@mail.ru.

Mikhail V. Shemet — PhD, Associate Professor. Department of High Voltage Engineering, Electrical Insulation and Cable Technology, Peter the Great St Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mvshemet@gmail.com.

Vladimir E. Yudin — Dr Sci Professor, Head. Institute of Physics, Nanotechnology and Telecommunications, Department of Medical Physics, Laboratory of Polymeric Materials for Tissue Engineering and Transplantology, Peter the Great St Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yudinve@gmail.com.

Anton S. Shabunin — Institute of Physics, Nanotechnology and Telecommunications, Department of Medical Physics, Laboratory of Polymeric Materials for Tissue Engineering and Transplantology, Peter the Great St Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anton-shab@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Наталья Владимировна Смирнова — канд. биол. наук, научный сотрудник. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, кафедра медицинской физики, лаборатория полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии, ФГАОУ «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург. E-mail: nvsmirnoff@yandex.ru.

Артем Евгеньевич Крюков — Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, кафедра медицинской физики, лаборатория полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии, ФГАОУ «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург. E-mail: kryukov14@gmail.com.

Сергей Андреевич Лукьянов — кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: stalker125lu@yandex.ru.

Роман Григорьевич Стояновский — ассистент, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: explabgpmu@gmail.com.

Татьяна Александровна Шалоня — канд. мед. наук, ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tanyaiudina@mail.ru.

Илья Валерьевич Арцимович — кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: enerdgezer@yandex.ru.

Денис Валерьевич Костяков — кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kostyakovdv@gmail.com.

◆ Information about the authors

Natalia V. Smirnova — PhD Researcher. Institute of Physics, Nanotechnology and Telecommunications, Department of Medical Physics, Laboratory of Polymeric Materials for Tissue Engineering and Transplantation, Peter the Great St Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nvsmirnoff@yandex.ru.

Artem E. Kryukov — Institute of Physics, Nanotechnology and Telecommunications, Department of Medical Physics, Laboratory of Polymeric Materials for Tissue Engineering and Transplantation, Peter the Great St Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kryukov14@gmail.com.

Sergey A. Lukyanov — Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: stalker125lu@yandex.ru.

Roman G. Stoyanovskiy — Assistant Professor, Department of Human Anatomy. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: explabgpmu@gmail.com.

Tatiana A. Shalonia — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tanyaiudina@mail.ru.

Ilya V. Artsimovich — Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: enerdgezer@yandex.ru.

Denis V. Kostyakov — Department of Pathologic Physiology Courses Immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kostyakovdv@gmail.com.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И АЛЬВЕОЛЯРНАЯ КОНСОЛИДАЦИЯ КАК СОНОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

© А.А. Мохаммад, И.И. Акиншин, Е.В. Синельникова, А.Ю. Ротарь, В.Г. Часнык, И.В. Солодкова, Е.В. Барышек

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

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 32–40. doi: 10.17816/PED8332-40

Поступила в редакцию: 06.04.2017

Принята к печати: 05.04.2017

С целью оценки возможности использования предложенных ранее для взрослых пациентов ультразвуковых сонографических феноменов «альвеолярная консолидация» и «интерстициальный синдром» в выявлении гемодинамического отека легких при врожденных пороках сердца у детей раннего возраста был обследован 131 ребенок в возрасте 1–246 дней. Из них 47 детей имели врожденные пороки сердца, 51 ребенок — хроническую соматическую патологию в сочетании с открытым овальным окном, а 33 ребенка — соматическую патологию, не ассоциированную ни с врожденными пороками, ни с малыми аномалиями сердца. Длительность наблюдения и количество сеансов УЗ-сканирования определялись тяжестью и динамикой состояния ребенка. Формализованная карта включала в себя 179 признаков, зарегистрированных в ходе физикального, инструментального и лабораторного исследований, проведенных в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Ультразвуковое исследование сердца и легких проводили при помощи ультразвуковых сканеров LOGIQ E (General Electric) и HD11 (Philips) с использованием линейного, конвексного и секторного датчиков с частотами 7–12, 3–5 и 1,7–4,0 МГц соответственно. Дополнительно к стандартным характеристикам описания сердца и легких регистрировали суммарную по всем сегментам площадь консолидированных участков легких, суммарное по всем сегментам легких количество В-линий, амплитуду движения диафрагмы, амплитуду движения легких, а также рассчитывали отношение амплитуд движения диафрагмы и легких. Попытка описания гемодинамики в малом круге кровообращения в терминах ультразвуковой сонографии легких для случаев дефектов, достоверно влияющих на наполнение малого круга кровообращения и достоверно не влияющих, оказалась успешной. Наиболее информативными характеристиками были ультразвуковая суммарная площадь безвоздушных субплевральных участков легочной ткани и выраженность интерстициального синдрома в легких. Сделан вывод о том, что ультразвуковые показатели интерстициального отека и альвеолярной консолидации целесообразно использовать в качестве маркеров гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения при врожденных пороках сердца у детей раннего возраста.

Ключевые слова: новорожденные дети; ультразвуковая диагностика; интерстициальный синдром; консолидация; гемодинамический отек легких.

INTERSTITIAL SYNDROME AND ALVEOLAR CONSOLIDATION: SONOGRAPHIC MARKERS OF HEMODYNAMIC PULMONARY EDEMA IN INFANTS

© A.A. Mohammad, I.I. Akinshin, E.V. Sinelnikova, A.Yu. Rotar, V.G. Chasnyk, I.V. Solodkova E.V. Baryshek

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

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(3):32-40

Received: 06.04.2017

Accepted: 05.04.2017

With the purpose to evaluate the possibility to describe haemodynamic pulmonary oedema in babies with congenital heart disease using the suggested previously for adults sonographic phenomena “alveolar consolidation” and “interstitial syndrome” 131 children of both genders were examined at the age of 1-246 days. Of these, 47 babies had congenital heart anomalies, 51 had chronic somatic pathology and patent foramen ovale and 33 patients had a somatic pathology associated neither with congenital heart disease, nor with small heart abnormalities. The duration of observation and the number of sessions of ultrasound scanning were determined by the dynamics of health status of a baby. All babies were described in terms of 179 characteristics of physical examination, laboratory and instrumental findings, obtained during standard procedures. Echocardiography and ultrasound lung scans were performed with LOGIQ E (General Electric) and HD11 (Philips)

using linear, convex and sector transducers (7-12 MHz, 3-5 MHz and 1.7-4.0 MHz correspondingly). In addition to standard protocols of heart and lungs description we registered also the square of consolidated parcels summarized for all lung segments, the number of B-lines summarized for all lung segments, the swing of diaphragm and lungs movement and calculated the diaphragm and lungs swing ratio. An attempt to describe the differences between pulmonary circulation in terms of pulmonary ultrasound sonography for heart defects for certain associated and not associated with lung filling with blood was successful. The total area of air-free/consolidated subpleural parcels of lungs and the extent of interstitial lung syndrome were the most informative sonographic characteristics. It was concluded that the interstitial oedema and alveolar consolidation, described in terms of transthoracic ultrasound sonography are advisable to use as markers of the disorders of pulmonary circulation, associated with heart congenital malformations in babies and infants.

Keywords: newborn; ultrasound sonography; interstitial lung disease; consolidation; hemodynamic pulmonary oedema.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Последнее десятилетие ознаменовалось успехами в области диагностики заболеваний легких с использованием ультразвуковой визуализации. Активно идет накопление опыта использования трансторакальной сонографии при диагностике достаточно широкого спектра патологии, относимой к компетенции интернистов, хирургов [10] и педиатров [5, 19]. Причем особое внимание уделяется исследованию возможностей использования сонографии в отделениях реанимации и отделениях новорожденных, то есть там, где диагностика необходима прямо у постели больного, однако до сих пор эти исследования остаются на уровне пилотных проектов [18, 23, 24].

Ультразвуковое трансторакальное исследование легких возможно благодаря наличию в легочной ткани внеклеточной жидкости, сначала делающей стенки альвеол толще (первая фаза), а затем заполняющей альвеолы (вторая фаза) вследствие воспалительного либо гемодинамического отека. В первую фазу нарушение нормального соотношения воздуха и жидкости визуализируется в виде артефакта (реверберации), представляющего собой линейные гиперэхогенные сигналы, подпадающие счету и называемые кометами [3, 4, 6, 9, 14, 15, 17] или В-линиями [13, 21]. Появление таких линий принято считать свидетельством так называемого интерстициального синдрома [12, 16, 22, 23]. Во время второй фазы происходит заполнение альвеол жидкостью, визуализируются участки уплотнения легких, площадь которых можно подсчитать. Эти участки стали обозначать термином «альвеолярная консолидация» [11, 23].

Попытки использовать ультразвуковую сонографию для определения состояния легких при кардиологической патологии у взрослых использовались неоднократно [7, 8, 20], в отличие от детей. Это в значительной мере обусловлено особенностями формирования сердечной недостаточности в раннем детском возрасте, в абсолютном большинстве случаев не позволяющими уверенно ее классифицировать.

Цель исследования — оценить возможности использования ультразвуковых сонографических феноменов «альвеолярная консолидация» и «интерстициальный синдром» в выявлении гемодинамического отека легких при врожденных пороках сердца у детей раннего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении реанимации новорожденных, в неонатальных отделениях и в педиатрическом отделении № 3 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Формализованная карта включала в себя 179 признаков, зарегистрированных в ходе физикального, инструментального и лабораторного исследований, осуществленных в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1, 2].

Ультразвуковое исследование сердца и легких проводили с использованием ультразвуковых сканеров LOGIQ E фирмы GE и HD11 фирмы Philips с использованием линейного, конвексного и секторного датчиков с частотами 7–12, 3–5 и 1,7–4,0 МГц соответственно. Пациент во время исследования находился в положении лежа на спине, затем на животе, в некоторых случаях — на боку. Диагностические программы были расширены в части углубленного описания состояния легких в терминах ультразвуковой сонографии. Регистрировали следующие сонографические характеристики легких [10, 19, 24]:

- 1) суммарную по всем сегментам площадь консолидированных участков легких в мм² (AirLessTotal);
- 2) суммарное по всем сегментам легких количество В-линий в единицах (SDtot);
- 3) амплитуду движения диафрагмы в мм (DiafMove);
- 4) амплитуду движения легких в мм (LungMove);
- 5) отношение амплитуд движения диафрагмы и легких в единицах, расчетная величина (DiafLung).

Обследован 131 ребенок обоего пола (53 % — мальчики) в возрасте 1–246 дней. Поскольку в настоящем исследовании учитывали наличие любой анатомической возможности обмена кровью между

Таблица 1

Общее количество обследованных детей и их распределение по группам диагнозов

Основной диагноз	Кол-во детей	Возраст (дней)	Количество исследований
Общее количество обследованных	131	1–246	240
Количество детей с врожденными пороками сердца	47	2–246	74
Количество детей с прочей патологией, из них:	84	1–130	91
• прочая патология + открытое овальное окно	51	5–97	76

Таблица 2

Краткая общая характеристика обследованных

Характеристика	Среднее значение (M)	Средняя ошибка от M	Диапазон значений
Срок гестации при рождении (недель)	33,4	0,3	24–42
Длина тела при рождении (см)	43,6	0,5	28–59
Масса тела при рождении (г)	2054	64	640–4650
Апгар 1 (баллы)	7 (медиана)	–	1–9
Апгар 5 (баллы)	7 (медиана)	–	1–9
Масса тела в день обследования	2656	76	650–5790

Таблица 3

Распределение детей с патологией сердца по основным диагнозам

Дефект	Возраст (дней) на момент обследования	Количество детей	Количество исследований	Размеры (мм)	
				Max	Min
ООО только	1–166	57	79	3,7	1,0
ООО в комплексе	5–246	30	49	4,2	1,0
ОАП только	8–39	5	8	3,0	1,0
ОАП в комплексе, из них: • закрывшихся в периоде наблюдения	2–104	20	36	4,5	1,0
	25–97	2	7	2,0 => 0,0	
ДМПП только	9–73	7	8	8,0	2,0
ДМПП в комплексе	9–159	9	14	8,0	3,0
ДМЖП только	20–124	8	9	10,0	2,0
ДМЖП в комплексе	2–246	25	38	10,0	1,0
Стеноз легочной артерии в комплексе	10–86	3	7	–	–
Аномальный дренаж легочных вен в комплексе	2–125	2	3	–	–

Примечание: ООО — открытое овальное окно; ОАП — открытый артериальный проток; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки

малым и большим кругом кровообращения, функционирующие открытое овальное окно и открытый артериальный проток считали дефектом в любом возрасте. Распределение обследованных детей по группам представлено в табл. 1.

Длительность наблюдения и количество сеансов УЗ-сканирования определялись тяжестью и динамикой состояния ребенка. Наиболее общие характеристики обследованных представлены в табл. 2.

В целом доля детей, состояние которых на момент начала исследования оценивалось как тяжелое, составила около 30 %.

Распределение детей с патологией сердца по основным диагнозам представлено в табл. 3. Критерием исключения для детей данной группы было наличие у ребенка пневмонии, аспирации мекония, бронхолегочной дисплазии, синдрома дыхательных расстройств.

Таблица 4

Варианты комбинаций пороков и открытого овального окна

Дефект	Возраст (дней)	Количество детей	Количество исследований	Размеры (мм)	
				Max	Min
ООО + ОАП	5–104	13	26	4,2 4,0	1,0 1,0
ООО + ДМЖП	2–246	11	15	4,0 10,0	1,0 1,0
ДМПП + ДМЖП	9–159	6	10	8,0 10,0	3,5 3,0
ООО + ДМЖП + ОАП	17–61	3	7	4,0 8,0 4,5	1,0 3,0 1,5
ДМПП + ОАП	77–97	1	2	8 2 => 0,0	
ДМЖП + ОАП	46–73	1	3	3,2 3,0	
ООО + ДМЖП + ОАП + аномальный дренаж легочных вен	2	1	1	2,5 2,5 3,0	
ДМПП + ДМЖП + аномальный дренаж легочных вен	118–125	1	2	3 7 => 4	
ООО + ОАП + СЛА	10–67	1	4	1,0 2,0 –	
ДМПП + ДМЖП + СЛА	45	1	1	5,0 3,0 –	
ООО + ДМЖП + СЛА	58–86	1	2	3,0 8,0 –	

Примечание: ООО — открытое овальное окно; ОАП — открытый артериальный проток; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; СЛА — стеноз легочной артерии

Таблица 5

Распределение детей без поражения сердца и легких по диагнозам

Диагноз	Количество обследованных	Возраст (дней) на момент обследования	Количество исследований
Внутриамниотическая инфекция плода	31	2–97	40
Гипоксическое поражение ЦНС	32	1–130	51
Заболевания ЖКТ, умеренная гипотрофия	21	1–166	23

Примечание: ЦНС — центральная нервная система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Функционирующее открытое овальное окно, в некоторых случаях достигающее в диаметре 4,2 мм, определялось устойчиво со сбросом крови слева направо у большинства детей. Только в двух случаях при наблюдении в динамике было зарегистрировано прекращение через него тока крови.

Как видно из представленных данных, из всех обследованных только 3 ребенка имели порок с обеднением малого круга кровообращения.

Открытый артериальный проток регистрировали у 53 % детей кардиологической группы на сроках от 2 до 104 дней, причем его закрытие зарегистрировали всего у двух детей и на достаточно поздних сроках. Это связано с тем, что в абсолютном большинстве случаев открытый артериальный проток входил в комплекс дефектов, а не являлся единственным (см. табл. 4).

Распределение детей без поражения сердца и легких представлено в табл. 5. Критерием вклю-

Таблица 6

Значение характеристик, описывающих интерстициальный синдром и альвеолярную консолидацию, а также характеристика правых отделов сердца в терминах ультразвуковой сонографии у детей с открытым овальным окном и неполным дренажом легочных вен

Вид дефекта	Характеристика	Среднее значение		T	p
		0*	1*		
Открытое овальное окно без прочих дефектов	AirlessTotal	96,88000	64,97468	1,15164	0,250829
	SDtot	10,70400	9,94937	0,77272	0,440593
	LA	10,53660	10,57568	-0,10054	0,920032
	RV	9,71099	10,10000	-0,64921	0,517238
	PA	7,90408	8,55541	-1,02932	0,304793
	PAV _{max}	1,30029	1,13615	1,06965	0,286201
	PAP	25,77027	23,11087	1,18104	0,239960
Неполный дренаж легочных вен в комплексе прочих дефектов	AirlessTotal	78,44000	299,0000	-2,02040	0,044669
	SDtot	10,40000	13,0000	-0,65700	0,511934
	LA	10,53472	12,1500	-0,88738	0,376072
	RV	9,84056	10,6667	-0,40327	0,687348
	PA	8,18343	8,2333	-0,02079	0,983440
	PAV _{max}	1,22556	1,5167	-0,48593	0,627602
	PAP	24,90254	15,8000	1,06322	0,289851

Примечание: 0* — нет дефекта, 1* — есть дефект, выделено существенное различие; LA — диаметр левого предсердия (мм); RV — диаметр правого желудочка (мм); PA — диаметр легочной артерии (мм); PAV_{max} — максимальная скорость кровотока в легочной артерии (м/с); PAP — среднее давление в легочной артерии (мм Hg)

чения детей в группу сравнения было отсутствие в анамнезе и на момент исследования патологии сердца и легких по клиническим, инструментальным и лабораторным признакам.

В связи с многофакторностью исследуемых явлений при анализе полученных результатов наряду с рутинными параметрическими методами оценивания (*t*-критерий Фишера–Стьюдента) использовали множественный регрессионный анализ. Статистическая обработка материала проведена штатными средствами пакета Statistica for Windows ver. 6 (StatSoft Inc., No AX204B521115F60).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Попытка описания гемодинамики малого круга кровообращения в терминах ультразвуковой сонографии для случаев дефектов, априорно известных как влияющие на наполнение малого круга кровообращения (неполный дренаж легочных вен) и не влияющие (открытое овальное окно), оказалась успешной (см. табл. 6). В случае функционирующего овального окна различий между группами детей, имеющих его и не имеющих его, не выявлено ни по одной из зарегистрированных характеристик, несмотря на то что размер окна у значительной части детей был достаточно большим (см. табл. 3). При неполном дренаже легочных вен зарегистрировано до-

стоверное увеличение площади альвеолярной консолидации (AirLessTotal) в 3,8 раза ($p = 0,045$) при отсутствии различий размеров левого предсердия, правого желудочка, диаметра легочной артерии, максимальной скорости кровотока и среднего давления в легочной артерии вследствие наличия компенсирующих дефектов.

С учетом наличия в выборке большого количества сложных пороков было проведено линейное множественное регрессионное моделирование (пошаговое включение) с предварительным выбором факторов на уровне взаимосвязанности не выше 0,4. Всего было построено 19 моделей с достигнутым уровнем объясненной дисперсии 35–82 % с включением характеристик AirLessTotal, SDtot, LungMove и DiafMove вместе и порознь. Некоторые результаты моделирования с использованием характеристик SDtot и RV в качестве управляющих, физикальных и лабораторных характеристик, а также характеристик состояния правых отделов сердца и легких в терминах ультразвуковой сонографии, представлены в табл. 7, 8. Уравнение регрессии с коэффициентами, представленными в табл. 7, при незначительной взаимосвязи признаков (коэффициент корреляции 0.26 Durbin-Watson) обеспечивают 78 % объясненной дисперсии значения характеристики SDtot, отражающей выраженность интерстициального синдрома.

Таблица 7

Результаты регрессионного моделирования значения характеристики SDtot. Regression Summary for Dependent Variable: SDtot (ivan_data_w9) $R = .93244324$ $R^2 = .86945039$ Adjusted $R^2 = .76263707$ $F(9,11) = 8.1399$ $p < .00099$ Std. Error of estimate: 2.4241 Durbin-Watson $d = 1.472474$, Serial Corr. 0.263094

Исследуемые характеристики	BETA	Std. Err. of BETA	B	Std. Err. of BETA	p-level
Intercept			100,0492	19,64767	0,000348
<i>m</i>	-0,856598	0,259351	-0,0041	0,00125	0,007042
CardRate	-0,992885	0,167861	-0,6257	0,10579	0,000101
AirLessTotal	0,316251	0,130543	0,0523	0,02160	0,033851
PAV _{max}	-0,237113	0,130261	-7,3759	4,05203	0,096003
pO ₂	-0,107595	0,141044	-0,0469	0,06149	0,461603
PA	-0,659042	0,233702	-2,9361	1,04117	0,016667
RespRate	0,405810	0,161775	0,6498	0,25902	0,029065
DiafLung	0,280194	0,133050	2,0494	0,97313	0,058991
mass	0,425926	0,321814	0,0022	0,00163	0,212513

Примечание: *m* — масса тела при рождении (г); CardRate — частота сердечных сокращений в момент исследования (1/мин); pO₂ — напряжение кислорода в плазме крови в момент исследования (мм Hg); RespRate — частота дыханий в момент исследования (1/мин); mass — масса тела в момент исследования (г); прочие обозначения — см. пояснения к табл. 6 и в тексте, выделены существенные значения

Таблица 8

Результаты регрессионного моделирования значения характеристики RV. Regression Summary for Dependent Variable: RV (ivan_data_w9) $R = .69223739$ $R^2 = .47919260$ Adjusted $R^2 = .41932968$ $F(10,87) = 8.0048$ $p < .00000$ Std. Error of estimate: 2.1761 Durbin-Watson $d = 1.263156$, Serial Corr. 0.3680869

Исследуемые характеристики	BETA	Std. Err. of BETA	B	Std. Err. of BETA	p-level
Intercept			1,230303	1,595912	0,442850
M	0,238464	0,099291	0,000708	0,000295	0,018449
PAP	0,312879	0,085093	0,093431	0,025410	0,000408
LA	0,272323	0,094498	0,300839	0,104394	0,004980
SDtot	0,316294	0,105903	0,146247	0,048967	0,003664
OAD	-0,200700	0,084468	-0,618692	0,260388	0,019695
OOO	0,245074	0,086941	0,572891	0,203234	0,005966
DMPP	0,189365	0,089900	0,430067	0,204173	0,038051
PA	-0,158417	0,080136	-0,087918	0,044474	0,050225
AirLessTotal	-0,202964	0,099895	-0,003599	0,001771	0,045227
Days	0,167797	0,092230	0,013347	0,007337	0,072302

Примечание: OAD — диаметр функционирующего артериального протока (мм); OOO — диаметр функционирующего овального окна в комплексе дефектов (мм); DMPP — диаметр дефекта межпредсердной перегородки (мм); Days — день жизни на момент обследования; прочие обозначения — см. пояснения к табл. 6, 7 и в тексте, выделены существенные значения

Интерес представляют, в частности, отрицательные коэффициенты при статистически значимых характеристиках *m*, CardRate и PA, свидетельствующий о том, что значение SDtot больше у детей, рожденных с малой массой тела, имеющих брадикардию при малом диаметре легочной артерии в момент осмотра. В совокупности с положительными коэффициентами при характеристиках AirLessTotal и RespRate модель

достаточно корректно описывает известные фундаментальные закономерности, причем значения коэффициентов указывают на закономерно больший вклад в формирование интерстициального синдрома диаметра легочной артерии по сравнению с вкладом массы тела при рождении.

В таблице 8 представлены коэффициенты при характеристиках регрессионного уравнения, опреде-

ляющего размер правого желудочка. В соответствие с классическими представлениями физиологии предполагалось, что интерстициальный синдром и альвеолярная консолидация при их достаточной выраженности и длительности будут влиять на размер правого желудочка наравне, например, с влиянием размера перегородочных дефектов. Представленные в таблице 8 коэффициенты уравнения регрессии при умеренной взаимосвязи признаков (коэффициент корреляции 0.37 Durbin-Watson) обеспечивают 42 % объясненной дисперсии значения характеристики RV.

Как видно, сонографические характеристики, отражающие интерстициальный синдром и альвеолярную консолидацию достоверно определяют размер правого желудочка.

Отрицательный коэффициент при характеристике OAD объясняется тем, что значительное количество открытых артериальных протоков — 7 из 12 без учета комплекса с открытым овальным окном (см. табл. 4) входили в сложные пороки, для которых уменьшение сброса по протоку приводит к увеличению кровотока по другому дефекту. Этим же объясняется и влияние диаметра овального окна. Отрицательный коэффициент при характеристике PA закономерен, а отрицательный коэффициент при характеристике AirLessTotal не имеет объяснения и нуждается в дополнительном исследовании с привлечением детального измерения давлений в камерах сердца.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты подтверждают целесообразность использования описаний интерстициального синдрома и альвеолярной консолидации в терминах ультразвуковой сонографии для оценки выраженности гемодинамического отека легких у детей раннего возраста.

Частота включения характеристик SDtot и AirLessTotal в регрессионные модели, описывающие по косвенным признакам состояние легких детей при врожденных пороках сердца, исключительно велика.

Характеристики SDtot (чаще) и AirLessTotal (реже) включались практически во все модели, причем практически всегда результаты моделирования соответствовали классическим представлениям клинической физиологии в части описания гемодинамики малого круга кровообращения. Несколько неожиданным оказалось редкое включение в модели характеристик DiafMove, LungMove и DiafLung, что отчасти может быть объяснено низкой растяжимостью легких в этом возрасте и тем, что вследствие раннего возраста ребенка диафрагма имеет меньшее значение при организации внешнего дыхания.

Более редкое включение характеристики AirLessTotal может быть объяснено техническими сложностями вычисления площади консолидации, приводящими к большей ошибке, а также малой численностью детей с консолидацией, поскольку количество детей с первой фазой отека в столь раннем возрасте значительно преобладает над количеством детей со второй фазой отека.

Недостатком модели, уравнение которой представлено в табл. 7, является то, что все управляющие характеристики, включенные в нее, за исключением массы тела и — в меньшей степени — диаметра легочной артерии, эпоха вариабельности во времени составляет минуты/часы. В то же время эпоха изменения выраженности управляемой переменной — интерстициального синдрома существенно больше (дни). Это предполагает высокую долю случайности в получении значений коэффициентов в такой комбинации. Модель, характеристики и коэффициенты уравнения которой представлены в таблице 8, отчасти устраняет этот недостаток, поскольку эпохи вариабельности управляемой и управляющих переменных приближены в ней до сравнимых величин.

ВЫВОДЫ

1. Интерстициальный отек и альвеолярная консолидация, описываемые в терминах трансторакальной ультразвуковой сонографии, целесообразно использовать в качестве маркеров гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения при врожденных пороках у детей в раннем возрасте.
2. Характеристики интерстициального отека и альвеолярной консолидации достоверно связаны с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками обогащением малого круга кровообращения.
3. Для разработки решающих правил дифференциальной диагностики различных видов и стадий нарушения гемодинамики в малом круге кровообращения, определения ошибок диагностики при использовании трансторакальной ультразвуковой сонографии нужны дополнительные исследования с измерением давления в полостях сердца и в крупных сосудах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Байбарина Е., Буслаева Г., Дегтярев Д. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 848 с. [Volodin NN, Bajbarina E, Buslaeva G, Degtiarev D. Neonatology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]

2. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие: в 2 т. Т. 1: 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ; 2004. 608 с. [Shabalov NP. Neonatology. Tutorial: Vol. 1. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russ.)]
3. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*. 2005;127:1690-1695. doi: 10.1378/chest.127.5.1690.
4. Bedetti G, Gargani L, Corbisiero A, et al. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:34. doi: 10.1186/1476-7120-4-34.
5. Cattarossi L. Lung ultrasound: its role in neonatology and pediatrics. *Early Human Development*. 2013;6:17-19. doi: 10.1016/S0378-3782(13)70006-9.
6. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, et al. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8:474-479. doi: 10.1016/j.euje.2006.09.004.
7. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011;9:6. doi: 10.1186/1476-7120-9-6.
8. Gargani L, Frassi F, Soldati G, et al. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:70-77. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.10.009.
9. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol*. 2004;93:1265-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.012.
10. Koh DM, Burke S, Davies N, et al. Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics*. 2002;52:31. doi: 10.1148/radiographics.22.1.g02jae1e1.
11. Lichtenstein DA, Lascols N, Meziere GA, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30:276-281. doi: 10.1007/s00134-003-2075-6.
12. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact: an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1640-1646. doi: 10.1164/ajrcrm.156.5.96-07096.
13. Martelius L, Henna H, Kirsi L. "B-Lines on Pediatric Lung Sonography". *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(1):153-157. doi: 10.7863/ultra.15.01092.
14. Picano E, Frassi F, Agricola E, et al. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:356-363. doi: 10.1016/j.echo.2005.05.019.
15. Reissig A, Kroegel C. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet-tail artifacts. *Ultrasound Med*. 2003;22:173-180. doi: 10.7863/jum.2003.22.2.173.
16. Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water. *Ultrasound Med*. 2009;28:163-174. doi: 10.7863/jum.2009.28.2.163.
17. Soldati G, Giunta V, Sher S, Melosi F, Dini C. "Synthetic" comets: a new look at lung sonography. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37:1762-1770. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.024.
18. Soldati G, Giunta V, Sher S, et al. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2013;39:74-84. doi: 10.1007/s00134-012-2694-x.
19. Volpicelli G. Lung Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013;32:165-171. doi: 10.7863/jum.2013.32.1.165.
20. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, et al. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med*. 2008;26:585-591. doi: 10.1016/j.ajem.2007.09.014.
21. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, et al. Detection of sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic alveolar consolidation. *Med Sci Monit*. 2008;14:122-128.
22. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med*. 2006;24:689-696. doi: 10.1016/j.ajem.2006.02.013.
23. Volpicelli G, Silva F, Radeos M. Real-time lung ultrasound for the diagnosis of alveolar consolidation and interstitial syndrome in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2010;17:63-72. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3283101685.
24. Yousef N. Lung ultrasound in the newborn. *Archives de Pédiatrie*. 2016;23:317-321. doi: 10.1016/j.arcped.2015.12.001.

◆ Информация об авторах

Ахлам Ахмад Мохаммад — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: d.ahlam@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ahlam A. Mohammad — Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: d.ahlam@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Иван Иванович Акиншин — аспирант, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: akinshinivan87@gmail.com.

Елена Владимировна Синельникова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Алла Юрьевна Ротарь — ординатор, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: a_lepenchuk@mail.ru.

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

Ирина Владимировна Солодкова — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Елена Валентиновна Барышек — канд. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: barishek@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Ivan I. Akinshin — Postgraduate Student, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St Petersburg, Russia. E-mail: akinshinivan87@gmail.com.

Elena V. Sinelnikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Alla Jur'evna Rotar — Student, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St Petersburg, Russia. E-mail: a_lepenchuk@mail.ru.

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

Irina V. Solodkova — MD, Associate professor, Chair of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Elena V. Baryshek — MD, Professor, Chair of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: barishek@yandex.ru.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО МОНИТОРА СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

© В.А. Сергеева¹, Ю.С. Александрович², Д.М. Стрелков³, К.А. Синюк¹

¹ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

³ОБУЗ «Областной перинатальный центр», Курск

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 41–46. doi: 10.17816/PED8341-46

Поступила в редакцию: 16.03.2017

Принята к печати: 23.04.2017

Цель исследования: оценить влияние неинвазивной респираторной терапии (НРТ) на показатели центральной гемодинамики (ЦГ), измеренные с помощью ультразвукового монитора сердечного выброса (USCOM) у недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств (СДР). **Материалы и методы.** Обследовано 32 ребенка 32 ± 1 неделя гестации с массой тела 1688 ± 111 г, у которых был диагностирован СДР, потребовавший проведения НРТ. Контрольную группу составили 28 здоровых доношенных детей с массой тела 3100 ± 690 г. Показатели ЦГ измерялись с помощью USCOM ежедневно в течение 7 первых дней жизни. **Результаты.** У недоношенных детей в 1-й день по сравнению с пациентами контрольной группы наблюдались более низкий индекс сердечного выброса (SVI) (18 ± 5 и 28 ± 8 мл · м⁻², $p = 0,043$) и более высокий индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI) (1585 ± 245 и 1035 ± 358 дин · с · см⁻⁵ · м², $p = 0,013$), а также тенденция к снижению сердечного индекса (CI) ($2,6 \pm 0,8$ и $4,0 \pm 1,3$ л/мин/м², $p = 0,089$). Принимая во внимание отсутствие различия показателей инотропного индекса (SMII), полученные данные позволяют думать о наличии у пациентов основной группы диастолической дисфункции и снижении преднагрузки, что может быть следствием НРТ. В течение первой недели жизни эти параметры не изменялись у недоношенных детей с СДР, в то время как у детей контрольной группы наблюдалось значительное повышение SMII, что расценено как отражение постнатальной адаптации здоровых доношенных детей. В сравнении с ними недоношенные дети имели значительно более низкие показатели SVI (18 ± 3 и 30 ± 5 мл · м⁻², $p = 0,007$), что свидетельствует о снижении инотропной функции. В сравнении с недоношенными детьми, потребовавшими проведения НСРАР или NIPPV, недоношенные с СДР, нуждавшиеся в HFNC, имели более высокий уровень скорректированного времени потока (FTc) (330 ± 59 и 388 ± 41 мс, $p = 0,045$), SVI (13 ± 3 и 18 ± 4 , мл/м², $p = 0,007$), SMII ($0,41 \pm 0,09$ и $0,57 \pm 0,21$, $p = 0,02$) и CI ($2,2 \pm 0,6$ и $4,5 \pm 0,9$ л/мин/м², $p = 0,006$). **Выводы.** У недоношенных детей с СДР при НРТ наблюдаются гемодинамические изменения, обусловленные диастолической дисфункцией миокарда, которая в меньшей степени выражена при проведении НРТ с использованием HFNC.

Ключевые слова: новорожденные дети; синдром дыхательных расстройств; кардиореспираторные взаимоотношения; постоянное положительное давление в дыхательных путях; неинвазивная респираторная поддержка; сердечный выброс; ультразвуковой монитор сердечного выброса.

HEMODYNAMIC PATTERNS DETERMINED BY NON-INVASIVE CW-DOPPLER ULTRASOUND CARDIAC MONITORING (USCOM) IN PRETERM NEONATES WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME DURING NON-INVASIVE RESPIRATORY SUPPORT

© V.A. Sergeeva¹, Y.S. Alexandrovich², D.M. Strelkov³, K.A. Senuk¹

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

³Kursk Regional Perinatal Centre, Kursk, Russia;

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):41-46

Received: 16.03.2017

Accepted: 23.04.2017

Aim: to determine the hemodynamic patterns in preterm neonates with respiratory distress syndrome (RDS) by using the USCOM-1A technology. **Materials and Methods.** The USCOM device is a bedside method to evaluate cardiac output (CO) basing on continuous-wave Doppler ultrasound. Hemodynamic parameters were measured daily for 7 days in 32 preterm neonates 32 ± 1 weeks of gestation (1688 ± 111 g) with RDS who required non-invasive respiratory support (NCPAP, NIPPV, HFNC) and no catecholamine support in comparison with 28 healthy term neonates (3100 ± 690 g). **Results.** In day 1 preterm neonates had lower SVI (18 ± 5 vs 28 ± 8 ml m^{-2} , $p = 0.043$) and higher SVRI (1585 ± 245 vs 1035 ± 358 dyn s $cm^{-5} m^2$, $p = 0.013$) with tendency to lower cardiac index (2.6 ± 0.8 vs 4.0 ± 1.3 l $min^{-1} m^{-2}$, $p = 0.089$). Together with no difference in SMII it indicates to the presence of diastolic dysfunction with low preload. It is detected that all parameters had not changed by the day 7 in preterm neonates whereas term neonates demonstrated significantly increased SMII that can reflect postnatal cardiovascular adaptation. Compared with preterm neonates with RDS who required NCPAP/NIPPV preterm neonates who required HFNC had higher levels of FTc (330 ± 59 vs 388 ± 41 ms, $p = 0.045$), SVI (13 ± 3 vs 18 ± 4 , ml/ m^2 , $p = 0.007$), SMII (0.41 ± 0.09 vs 0.57 ± 0.21 , $p = 0.02$) and CI (2.2 ± 0.6 vs 4.5 ± 0.9 l/min/ m^2 , $p = 0.006$). **Conclusions.** Non-invasive respiratory support in preterm neonates with RDS may lead to diastolic dysfunction which was less prominent in neonates with HFNC.

Keywords: neonates; respiratory distress syndrome; heart-lung interactions; continuous positive airway pressure; non-invasive respiratory support; cardiac output; USCOM.

Проведение неинвазивной респираторной терапии у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств (СДР) неуклонно совершенствуется. С целью создания положительного давления в дыхательных путях (ПЕЕР, positive end expiratory pressure) используются канюли высокого потока (HFNC, high flow nasal canulae), метод NCPAP (Nasal continuous positive airway pressure), конвекционная вентиляция легких с управляемым вдохом по давлению (NIPPV, Non-invasive positive pressure ventilation) [1]. Однако, как любой метод интенсивной терапии критических состояний у недоношенных детей, создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (ППДДП) может оказывать неблагоприятное воздействие на незрелые органы и системы, в том числе влиять на кардиопульмональные взаимоотношения, возникающие в процессе вдоха и выдоха. В связи с этим целью данного исследования явилась оценка показателей центральной гемодинамики у недоношенных новорожденных с СДР во время проведения им неинвазивной респираторной терапии (НРТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Измерение показателей центральной гемодинамики (ЦГ) производилось неинвазивным методом с помощью ультразвукового монитора сердечного выброса (USCOM, Ultrasound Cardiac Output Monitor), в котором реализована технология оценки сердечного выброса с использованием постоянноволнового доплерографического исследования. Принцип этого метода состоит в измерении скорости кровотока на клапане легочной артерии или аорте при условии отсутствия их анатомического дефекта. Используя заложенный алгоритм, основанный на среднестатистических данных, измеренных методом эхокардиографии, компьютерная

программа, исходя из роста и массы тела пациента, рассчитывает диаметр клапана, а после введения данных об уровне артериального давления определяет ряд показателей, которые позволяют оценить уровень преднагрузки, сократимости и постнагрузки и тем самым выявить определенные гемодинамические паттерны. Изучались следующие показатели: скорректированное время потока (FTc, flow time corrected), индекс сердечного выброса (SVi, stroke volume index), сердечный индекс (CI, Cardiac index), инотропный индекс (SMII, Smith Madigan inotropic index), индекс сосудистого сопротивления (SVRI, systemic vascular resistance index), соотношение потенциальной и кинетической энергии (PKR, potentio-kinetic ratio), доставка кислорода (DO_2 , oxygen delivery). Оценка показателей гемодинамики с помощью USCOM проводилась ежедневно в течение 7 первых дней жизни в период времени с 13.00 до 15.00 одним и тем же исследователем.

В основную группу вошли 32 недоношенных ребенка со средним сроком гестации 32 ± 1 неделя и массой тела 1688 ± 111 г, у которых в первые сутки жизни был диагностирован СДР, потребовавший проведения НРТ в режиме NCPAP ($n = 9$), NIPPV ($n = 16$) или HFNC ($n = 7$). СДР диагностировали на основании клинических данных и данных рентгенологического исследования. Никто из пациентов данной группы не получал вазотоническую или инотропную терапию. Контрольную группу составили 28 здоровых доношенных детей со средней массой тела 3100 ± 690 г с физиологическим течением раннего неонатального периода.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Biostat. Достоверность различия определяли при помощи критерия Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты исследования показателей ЦГ у пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 1 и 2. Не выявлено существенной динамики значений изучаемых показателей у недоношенных детей основной группы в течение раннего неонатального периода, в то время как у доношенных детей контрольной группы наблюдалось увеличение SMII к 5-му дню жизни по сравнению с 1-м днем ($0,79 \pm 0,21$ и $0,68 \pm 0,45$, $p = 0,043$) и к 7-му дню жизни по сравнению со 2-м днем ($0,78 \pm 0,15$ и $0,68 \pm 0,28$, $p = 0,045$), а также повышение SVRI к 4-му дню по сравнению с 1-м днем (1471 ± 354 и 1184 ± 368 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^2$, $p = 0,009$) и 5-му дню жизни по сравнению с 1-м днем (1439 ± 291 и 1184 ± 368 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^2$, $p = 0,023$).

При сравнении пациентов основной и контрольной групп у недоношенных детей с СДР в первый день жизни обнаружены более низкие значения SVI (18 ± 5 и 28 ± 8 $\text{мл}/\text{м}^2$, $p = 0,043$) и более высокие значения SVRI (1585 ± 245 и 1035 ± 358 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^2$, $p = 0,013$), а также тенденция к снижению CI ($2,6 \pm 0,8$ и $4,0 \pm 1,3$ $\text{л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, $p = 0,089$) при отсутствии различий в значении SMII. На 3-и сутки жизни недоношенные дети основной группы имели более низкие показатели SVI по сравнению с пациентами контрольной группы (18 ± 3 и 30 ± 5 $\text{мл} \cdot \text{м}^{-2}$, $p = 0,007$), у них также наблюдались более низкие показатели DO_2 ($90,7 \pm 33,7$ и $127,5 \pm 48,3$ $\text{мл}/\text{мин}/\text{м}^2$, $p = 0,045$).

С целью более детального изучения гемодинамического воздействия разных режимов НРТ у недоношенных детей проведено сравнение изучаемых параметров гемодинамики в зависимости от

вида неинвазивной респираторной терапии. Среди недоношенных детей выделена подгруппа детей, которым проводилась респираторная поддержка в виде NCPAP или NIPPV ($n = 25$), и подгруппа детей, которым неинвазивная респираторная терапия проводилась с использованием HFNC ($n = 7$) (табл. 3). В группе недоношенных детей с СДР, потребовавшим проведения NCPAP/NIPPV, по сравнению с группой недоношенных детей, которым респираторная терапия осуществлялась с помощью HFNC, установлены более низкие значения FTc (330 ± 59 и 388 ± 41 мс , $p = 0,045$), SVI (13 ± 3 и 18 ± 4 $\text{мл}/\text{м}^2$, $p = 0,007$), SMII ($0,41 \pm 0,09$ и $0,57 \pm 0,21$, $p = 0,02$) и CI ($2,2 \pm 0,6$ и $4,5 \pm 0,9$ $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$, $p = 0,006$) при отсутствии различий в уровне SVRI.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения кардиопульмональных взаимоотношений неизбежно при проведении респираторной терапии, что требует их своевременной диагностики и решения вопроса о необходимости коррекции. Известно, что венозный возврат определяется разницей между системным артериальным давлением и давлением в правом предсердии. Создание ППДДП сопровождается уменьшением венозного возврата и, как следствие, снижением сердечного выброса [3]. Ситуация может усугубляться при гиперинфляции легких, сопровождающейся компрессией внутригрудной части верхней полой вены [4]. Наряду с этим ППДДП увеличивает легочное сосудистое сопротивление, и это повышение пропорционально среднему давлению в дыхательных путях и уровню РЕЕР [5]. При этом ППДДП не только вызывает компрессию легочных сосудов, но и инду-

Таблица 1

Изменение показателей гемодинамики у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств в течение первых семи суток жизни (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)

Показатели USCOM	Дни жизни						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
FTc, мс	362 ± 70	354 ± 55	369 ± 48	399 ± 30	380 ± 26	355 ± 46	419 ± 61
SVI, $\text{мл}/\text{м}^2$	23 ± 9	20 ± 8	19 ± 3	19 ± 3	17 ± 3	16 ± 5	15 ± 3
SMII	$0,68 \pm 0,36$	$0,72 \pm 0,55$	$0,59 \pm 0,17$	$0,62 \pm 0,27$	$0,43 \pm 0,11$	$0,58 \pm 0,24$	$0,43 \pm 0,1$
CI, $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$	$3,1 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,34$	$2,9 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,4$
SVRI $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^2$	1453 ± 827	1498 ± 407	1382 ± 407	1382 ± 743	1620 ± 218	1600 ± 426	1522 ± 94
PKR	39 ± 23	37 ± 23	31 ± 9	48 ± 16	49 ± 19	51 ± 3	55 ± 2
DO_2 , $\text{мл}/\text{мин}$	90 ± 33	75 ± 20	83 ± 15	74 ± 16	58 ± 17	61 ± 23	68 ± 16

Таблица 2

Изменение показателей гемодинамики у здоровых доношенных новорожденных в течение первых семи суток жизни (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)

Показатели USCOM	Дни жизни						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
FTc, мс	362 $\pm$ 70	354 $\pm$ 55	369 $\pm$ 48	399 $\pm$ 30	380 $\pm$ 26	355 $\pm$ 46	419 $\pm$ 61
SVI, мл/м ²	23 $\pm$ 9	20 $\pm$ 8	19 $\pm$ 3	19 $\pm$ 3	17 $\pm$ 3	16 $\pm$ 5	15 $\pm$ 3
SMII	0,68 $\pm$ 0,45	0,68 $\pm$ 0,28	0,73 $\pm$ 0,28	0,72 $\pm$ 0,22	0,79 $\pm$ 0,21	0,81 $\pm$ 0,24	0,78 $\pm$ 0,15
CI, л/мин/м ²	3,2 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 1,2	3,7 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,7	3,2 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,3
SVRI дин $\cdot$ с $\cdot$ см ⁻⁵ м ²	1184 $\pm$ 368	1279 $\pm$ 324	1323 $\pm$ 362	1471 $\pm$ 354	1439 $\pm$ 291	1304 $\pm$ 206	1333 $\pm$ 125
PKR	37 $\pm$ 14	35 $\pm$ 13	34 $\pm$ 9	43 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9	34 $\pm$ 3	39 $\pm$ 11
DO ₂ , мл/мин	127 $\pm$ 48	118 $\pm$ 45	114 $\pm$ 38	105 $\pm$ 37	102 $\pm$ 24	111 $\pm$ 27	108 $\pm$ 24

Таблица 3

Показатели центральной гемодинамики у недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств в зависимости от вида респираторной терапии (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)

Показатели USCOM	NCPAP/NIPPV <i>n</i> = 25	HFNC <i>n</i> = 7	<i>p</i>
FTc, мс	330 $\pm$ 59	388 $\pm$ 41	0,045
SVI, мл/м ²	13 $\pm$ 3	18 $\pm$ 4	0,007
SMII	0,41 $\pm$ 0,09	0,57 $\pm$ 0,21	0,02
CI, л/мин/м ²	2,2 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 8,9	0,006
SVRI, дин $\cdot$ сек $\cdot$ см ⁻⁵ $\cdot$ м ²	1652 $\pm$ 734	1509 $\pm$ 537	0,252
PKR	60 $\pm$ 20	50 $\pm$ 22	0,179

цирует опосредованную через воздействие на кальциевые каналы легочную вазоконстрикцию, степень выраженности которой также пропорционально уровню РЕЕР [8]. Повышение давления в правом предсердии вызывает ограничение венозного возврата, а также приводит к смещению межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка, тем самым уменьшая сердечный выброс [2]. В дополнение к этому ППДП оказывает влияние на трансмуральное давление в левом желудочке, которое определяется как разность между давлением в полости левого желудочка и перикардиальным давлением, повышение которого при ППДП приводит к снижению сердечного выброса [3].

Полученные нами данные о снижении индекса ударного объема (SVI) при проведении неинвазивной респираторной терапии у недоношенных детей с СДР может быть обусловлено снижением преднагрузки, контрактильности и диастолической функции миокарда. Однако, принимая во внимание отсутствие различия показателей инотропного индекса (SMII), характеризующего контрактиль-

ность миокарда, и скорректированного времени потока (FTc), в большей степени характеризующего преднагрузку, полученные данные позволяют думать о наличии у недоношенных детей с СДР при проведении НРТ преимущественно диастолической дисфункции, что может быть следствием респираторной терапии с созданием ППДП, ограничивающего не столько приток крови к сердцу, сколько диастолическое расслабление миокарда.

В ходе динамического наблюдения за пациентами обеих групп в течение раннего неонатального периода установлено, что обозначенные выше параметры не изменялись у недоношенных детей с СДР, в то время как у детей контрольной группы наблюдалось значительное повышение показателя инотропной функции миокарда (SMII) и снижение индекса периферического сосудистого сопротивления (SVRI), что расценено нами как отражение постнатальной сердечно-сосудистой адаптации здоровых доношенных детей. В определенной степени обнаруженная динамика может быть также обусловлена постнатальной перестройкой кровообращения

с закрытием фетальных коммуникаций. В сравнении с контрольной группой недоношенные дети на 3-и сутки жизни имели значительно более низкие показатели индекса ударного объема (SVi), что может свидетельствовать о сниженной инотропной функции и быть причиной нарушения системной гемодинамики, в том числе нарушения церебрального и мезентериального кровотока. Подтверждением этого является более низкий в группе недоношенных детей показатель доставки кислорода (DO_2).

Однако, как удалось установить в ходе данного исследования, степень выраженности гемодинамических изменений при проведении неинвазивной респираторной поддержки различается в зависимости от вида респираторной терапии. В большей степени нарушения кардиопульмональных взаимоотношений были выражены у пациентов, потребовавших проведения NCPAP или NIPPV. У них наблюдались меньшие, чем у новорожденных с HFNC, показатели притока (FTc) и инотропной функции миокарда (SMII, CI, SVI). Хотя НРТ через HFNC, так же как и NCPAP/NIPPV, призвана обеспечить достаточный для лечения СДР уровень РЕЕР, представляется, что создаваемое с помощью HFNC ППДП не вызывает развития серьезных нарушений кардио-респираторных взаимоотношений.

Следует отметить, что в данном исследовании мы объединили в основную группу новорожденных детей с СДР и не проводили сравнительного изучения параметров гемодинамики в зависимости от этиологической причины возникновения СДР, а также уровня создаваемого во время неинвазивной респираторной терапии давления в дыхательных путях. Еще одним ограничением данного исследования является небольшое количество пациентов в группе детей, которым НРТ проводили с помощью HFNC. В этой связи заслуживает интерес дальнейшее изучение гемодинамических паттернов различных видов респираторной поддержки в сравнительном аспекте в зависимости от причины развития дыхательных расстройств у недоношенных детей, а также в плане влияния НРТ на показатели системного кровотока, в том числе церебрального и мезентериального кровотока. Будучи исходно компрометированными у недоношенных детей, они могут существенно нарушаться при проведении респираторной, в том числе неинвазивной, терапии, что может приводить к гипоперфузии в бассейне мозгового и спланхического кровотока и, как следствие, к развитию церебральной ишемии, внутрижелудочкового кровоизлияния и некротического энтероколита. В данном исследовании изучение гемодинамики проводилось с использованием только метода USCOM, эффективность которого в плане

детекции паттернов гемодинамических нарушений у новорожденных детей доказана в ряде исследований [6, 7]. Однако, принимая во внимание определенный процент погрешности доплерографического исследования гемодинамики у недоношенных детей с СДР, целесообразно проведение комплексного ее изучения с включением методов эхокардиографии.

ВЫВОДЫ

Проведение респираторной терапии у недоношенных детей с СДР сопряжено с риском развития гемодинамических нарушений, которые, протекая субклинически, могут выступать в качестве факторов риска развития гипоперфузии внутренних органов, обусловленной низким сердечным выбросом. У недоношенных детей с СДР это в большей степени сопряжено с развитием диастолической дисфункции миокарда, что ставит под сомнение эффективность болюсной инфузионной нагрузки и инотропной терапии для ее коррекции. В то же время более рациональный выбор вида неинвазивной респираторной терапии, а именно проведение по возможности терапии с использованием HFNC, может иметь благоприятный эффект в плане профилактики снижения сердечного выброса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Chijenas V. Modern concepts of noninvasive respiratory support in neonatology. 2015. Baden-Baden Deutscher Wissenschafts-Verlag (DWV). 67 p.
2. Cassidy S, Mitchell JH, Johnson RL. Dimensional analysis of right and left ventricles during positive-pressure ventilation in dogs. *Am J Physiol*. 1982;242:549-556.
3. Munoz R, et al. Critical Care of children with heart disease. Springer, 2010. P. 33-36.
4. Fessler HE, Brower RG, Shapiro EP, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure and body position on pressure in the thoracic great veins. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1657-1664. doi: 10.1164/ajrcm/148.6_Pt_1.1657.
5. Fuhrman BP, Smith-Wright DL, Venkataraman S, Howland DF. Pulmonary vascular resistance after cessation of positive endexpiratory pressure. *J Appl Physiol*. 1989;66:660-668.
6. Giles N, Cattermole, Mia Leung PY, Paulina SK, et al. The normal ranges of cardiovascular parameters in children measured using the Ultrasonic Cardiac Output Monitor. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1875-1881. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e8adee.
7. He Shao-ru, Zhang Cheng, Liu Yu-mei, et al. Accuracy of the ultrasonic cardiac output monitor in healthy term neonates during postnatal circulatory adaptation. *Chin Med J*. 2011;124(15):2284-2289.

8. Venkataraman ST, Fuhrman BP, Howland DF, DeFrancis M. Positive end-expiratory pressure-induced, calcium-channel mediated increases in pulmonary vascular resistance in neonatal lambs. *Crit Care Med.* 1993;21:1066-1076. doi: 10.1097/00003246-199307000-00025.

◆ Информация об авторах

Вера Алексеевна Сергеева — д-р мед. наук, профессор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО. ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск. E-mail: verasergeeva1973@icloud.com.

Юрий Станиславович Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Денис Михайлович Стрелков — врач-неонатолог отделения новорожденных ОБУЗ «Областной перинатальный центр», Курск. E-mail: denistrel@yandex.ru.

Ксения Артуровна Синюк — интерн, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО. ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск. E-mail: siniuk@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Vera A. Sergeeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care Faculty of Postgraduate Education. Kursk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia. E-mail: verasergeeva1973@icloud.com.

Yuri S. Alexandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Denis M. Strelkov — MD, neonatologist. Neonatology Department. Kursk Regional Perinatal Centre, Kursk, Russia. E-mail: denistrel@yandex.ru.

Kseniya A. Siniuk — Resident, Department of Anesthesiology and Intensive Care Faculty of Postgraduate Education. Kursk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia. E-mail: siniuk@yandex.ru.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СМЕСИ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА И ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ТРЕХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ АЛЛОПЛАСТИЧЕСКИХ БЛОКОВ

© О.О. Филатова¹, А.Г. Климов¹, Б.В. Селезнев²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 4», Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 47–50. doi: 10.17816/PED8347-50

Поступила в редакцию: 11.04.2017

Принята к печати: 04.05.2017

В данной работе рассмотрен способ изготовления аллопластических блоков для замещения костных дефектов из смеси двух материалов: трикальцийфосфата и полимолочной кислоты. Способ уникален тем, что для его реализации используют трехмерную печать и материалы, которые не смешивали ранее вместе для этой цели. Такой подход к изготовлению синтетических блоков позволяет нам решить сразу несколько задач: спланировать ход операции, путем предварительного проектирования в специальных программах необходимого нам участка, создать блок необходимой формы и размера, который будет точно прилегать к краям костного дефекта и заполнять его. Таким образом, мы можем достигнуть всех поставленных нами задач в кратчайшие сроки, при этом сэкономив время и ресурсы. С помощью данной методики мы создали экспериментальную модель нижней челюсти и аллопластический блок, которые в перспективе могут быть использованы у реального пациента и широко применяться не только в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, но и в любом другом разделе медицины. Сочетание полимолочной кислоты и трикальцийфосфата между собой имеет ряд преимуществ, так как первый компонент играет роль каркаса и за счет химической структуры позволяет придать стабильную форму изготовленному блоку, а второй компонент служит наполнителем и за счет неправильной формы гранул создает пористую структуру для дальнейшего прорастания сосудов. Помимо вышеперечисленных свойств, материалы также обладают биоинертностью, биосовместимостью, не оказывают негативного влияния на организм и биоразлагаемы. При использовании данной методики мы получаем фрагмент, отвечающий нашим требованиям, а сама операция становится экономически выгодной как для пациента, так и для лечебного учреждения.

Ключевые слова: трехмерная печать; аллопластические блоки; костнозамещающие блоки; трикальцийфосфат; полимолочная кислота; хирургическая стоматология; костная пластика.

THE USAGE OF COMBINATION OF TRICALCIUM PHOSPHATE AND POLYLACTIC ACID AS MATERIALS FOR 3D PRINTING OF ALLOPLASTIC BLOCKS

© O.O. Filatova¹, A.G. Klimov¹, B.V. Seleznev²

¹St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Dental Clinic № 4", Saint Petersburg, Russia;

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):47-50

Received: 11.04.2017

Accepted: 04.05.2017

This study describes the manufacturing method of alloplastic blocks for treatment of bone defects through tissue replacement with combination of tricalcium phosphate and polylactic acid. The method is unique because for its implementation we used 3d-printing and materials that we had not combined before. Such approach to manufacturing of synthetic blocks allows us to decide several tasks: planning of surgical operation's strategy by means of modelling in specialized software of certain operating region and to print block with suitable shape and size which would accurately fit the edges of bone defects and fill it. Thus, we can achieve all objectives in the shortest possible time, while saving time and resources. Using this methods, we created experimental model of lower jaw and alloplastic block that can be used with a real patient and be widely applied not only in surgical dentistry and maxillofacial surgery, but also in any other branch of medicine. Combination of tricalcium phosphate and polylactic acid has several advantages because first component acts as a frame and due to its chemical structure makes block's shape more stable. The second component acts as a filler by means of irregular shape of granules and

creates spongiform structure for further blood vessels growth. In addition, materials have properties such as: bioinertness, biocompatibility, biodegradable and don't have negative impact on the organism. Using this method, we can get the fragment that meets all requirements, and surgical operation becomes economically profitable both for patient and for hospital.

Keywords: 3D printing; alloplastic blocks; bone blocks; tricalcium phosphate; polylactic acid; surgical dentistry; bone grafting.

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие технологий открыло нам одно из самых впечатляющих направлений — 3D-печать. Широкое использование потенциала трехмерной печати позволяет экономить время и средства, а это очень важно, особенно в медицине. Сегодня трехмерные технологии являются неотъемлемой частью в жизни современного общества, а их совершенствование позволяет использовать 3D-принтеры в самых различных областях науки и техники. В настоящее время уникальные методы современной печати активно применяются в таких областях медицины, как травматология, трансплантология и пластическая хирургия. Но именно в стоматологии использование трехмерных технологий получило широкое применение. Использование 3D-печати в хирургической стоматологии имеет большое значение, особенно на этапе планирования операции и изготовления хирургических шаблонов [1]. А печать аллопластических блоков с помощью 3D-принтера имеет ряд преимуществ, так как позволяет не только спланировать ход операции, но и создать блок любой формы и размера с учетом всех анатомических особенностей участка, на котором будет проводиться операция у конкретного пациента. Но на различных этапах могут возникнуть определенные трудности. Одной из проблем при изготовлении аллопластических блоков на 3D-принтерах в медицине, в том числе и в стоматологии, является сложность подбора материалов, потому что не каждое вещество сочетает в себе свойства, подходящие как для печати, так и для внедрения в организм пациента. Также костнопластический материал должен обладать рядом свойств: биосовместимостью, остеоиндукцией, остеокондукцией, остеогенностью и остеопротекцией [4]. Однако, несмотря на широкий ассортимент современных материалов, ни один из них не отвечает в полной мере всем требованиям.

Целью нашего исследования являлся поиск материалов для печати аллопластических блоков на 3D-принтере, изучение свойств трикальцийфосфата и полимолочной кислоты, а также создание и печать экспериментальной модели нижней челюсти и блока для увеличения ширины атрофированного альвеолярного отростка из смеси данных материалов.

Известно, что атрофия альвеолярного гребня происходит по многим причинам. В 91 % случаев

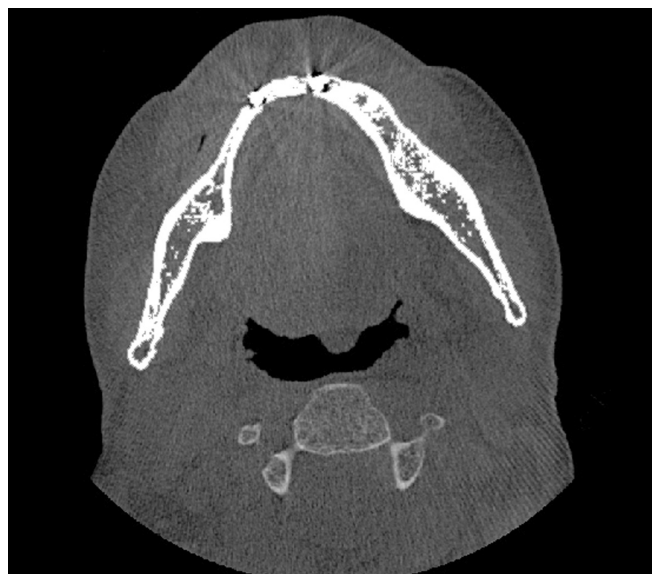
причиной тому служит потеря зубов [6]. Только в течение первого года после потери зуба происходит уменьшение около 25 % костного объема, а в последующие 3 года объем альвеолярной кости снижается на 40–60 % [5]. Далее процесс продолжается, и убыль костной ткани составляет примерно пол процента от ее объема в год. Выраженная резорбция костной ткани челюстей препятствует установке дентальных имплантатов, тем самым создавая серьезные трудности при дальнейшей реабилитации и лечении таких пациентов [2].

Для того чтобы восстановить необходимый объем костной ткани, используют блоки из различных материалов. Материалы для восстановления костной ткани делятся на несколько групп: аутогенные (донором является сам пациент), аллогенные (донором является другой человек), ксеногенные (донором является животное), аллопластические (синтетические, в том числе полученные из природных материалов) [4].

Известно, что одним из наиболее освоенных синтетических материалов в хирургической стоматологии и реконструктивной хирургии является полилактид (полимолочная кислота), который с 1970 г. разрешен FDA США (United States Food and Drug Administration) для использования в медицине.

Полимолочная кислота (PLA) является синтетическим биоразлагаемым полимером, основным продуктом биодеструкции которой выступает молочная кислота. Вследствие отсутствия в полимолочной кислоте пептидных цепей и биодеструктируемой природы ее действие и присутствие в организме не вызывают иммунологических реакций, следовательно, данный материал является биосовместимым с живым организмом. Полилактид получают ферментативным брожением сахаров или химическим синтезом и далее подвергают химической полимеризации. В связи с отсутствием термопластичности и растворимости в водных средах его используют в основном с гликолидом, сополимеры которого получают ионной полимеризацией и сополимеризацией [4].

В настоящее время для восстановления костных дефектов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии наиболее распространенными материалами являются искусственные и натуральные кальций фосфаты, такие как трикальцийфосфат ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) и гидроксиапатит [3].



а



б

Рис. 1. Компьютерная томограмма пациентки А.

Трикальцийфосфат также является биосовместимым материалом за счет того, что его молекулы входят в состав костной ткани, а продукты биodeградации включаются в ионный обмен, что позволяет организму со временем замещать собственной костной тканью данный материал.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программе, предназначенной для работы с КТ-снимками (ScanIP, Simpleware), нами была обработана компьютерная томограмма пациентки А. (рис. 1, а, б) и выделена нижняя челюсть, на которой отчетливо видна атрофия альвеолярного отростка в области жевательной группы зубов справа. Затем, в программе-моделировщике (PowerSHAPE, Delcam) построена трехмерная модель блока нужной формы и размера для увеличения ширины альвеолярного отростка, затем изображение пере-

ведено в формат STL для печати. Далее, из полимолочной кислоты и трикальцийфосфата была изготовлена «катушка» для 3D-принтера, материал помещен в экструдер и в расплавленном состоянии в виде нити использован для печати необходимого фрагмента.

Результаты: получена 3D-модель нижней челюсти с аллопластическим блоком из смеси полимолочной кислоты (PLA) и трикальцийфосфата (рис. 2, а, б).

Выводы: смесь из полимолочной кислоты и трикальцийфосфата обладает всеми необходимыми свойствами, которые требуются от аллопластических блоков, и благодаря такому сочетанию имеет ряд преимуществ. Полимолочная кислота играет роль каркаса аллопластического блока, так как хо-



а



б

Рис. 2. 3D-модель нижней челюсти с аллопластическим блоком

рошо сохраняет форму, а трикальцийфосфат служит наполнителем и за счет неправильной формы гранул позволяет образовать пористую структуру блока, которая создает благоприятные условия для прорастания сосудов.

Материалы являются биоинертными и биосовместимыми, следовательно, не оказывают негативного действия на окружающие ткани и на организм в целом. Полимолочная кислота и трикальцийфосфат биоразлагаемы, поэтому в течение 6 месяцев способны разложиться и постепенно заместиться собственной костной тканью организма.

Заявляемая комбинация материалов является доступной и экономически выгодной, так как полимолочную кислоту и трикальцийфосфат легко приобрести, а изготовление из них аллопластических блоков намного дешевле закупки готовых западных аналогов. Данный способ создания аллопластических блоков является удобным и быстрым в применении, так как для их печати необходимо от 30 минут до нескольких часов и врач может самостоятельно спроектировать нужный фрагмент необходимой формы и размера, имея начальные навыки работы с компьютером.

Использование заявляемого сочетания материалов дает возможность не только получить фрагмент необходимой формы и размера, но и сделать операцию экономически выгодной как для пациента, так и для самого лечебного учреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багатурия Г.О. Перспективы использования 3D-печати при планировании хирургических операций // Медицина: теория и практика. – 2016. – № 4. – С. 47–59. [Bagaturiya GO. Perspektivy ispol'zovaniya 3D-pechati pri planirovanii khirurgicheskikh operatsiy. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2016;(4):47-59. (In Russ.)]
2. Базилян Э.А., Смбалян Б.С. Восстановление альвеолярного гребня верхней челюсти в дистальных отделах для установки дентальных имплантатов // Клиническая стоматология. – 2008. – № 2. – С. 4–11. [Bazikyan EA, Smbatyan BS. Vosstanovlenie al'veolyarnogo grebnya verkhney chelyusti v distal'nykh otdelakh dlya ustanovki dental'nykh implantatov. *Clinical dentistry*. 2008;(2):4-11. (In Russ.)]
3. Баринов С.М., Комлев В.С. Опыт создания материалов на основе фосфатов кальция для замещения и восстановления костных тканей // Физика. – 2013. – Т. 56. – № 12. – С. 8–13. [Barinov SM, Komlev VS. Opyt sozdaniya materialov na osnove fosfatov kal'tsiya dlya zameshcheniya i vosstanovleniya kostnykh tkaney. *Fizika*. 2013;56(12):8-13. (In Russ.)]
4. Волова Т.Г., Шишацкая Е.И. Разрушаемые биополимеры: получение, свойства, применение. – М.: Красноярский писатель, 2011. [Volova TG, Shishatskaya EI. Razrushaemye biopolimery: poluchenie, svoystva, primeneniye. Moscow: Krasnoyarskiy pisatel'; 2011. (In Russ.)]
5. Ashman A, Rosenlicht J. Ridge Preservation: Addressing a major problem in dentistry. *Dent Today*. 1993;12:80-84.
6. Fugazzotto PA. Treatment options following single-rooted tooth removal: A literature review and proposed hierarchy of treatment selection. 2005;76:821-831.

◆ Информация об авторах

Ольга Олеговна Филатова — кафедра стоматологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: md.filatovaolga@gmail.com.

Андрей Геннадьевич Климов — канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра стоматологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pstom4@zdrav.spb.ru.

Борис Владимирович Селезнев — заведующий хирургическим отделением. СПбГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 4», Санкт-Петербург. E-mail: selbor31@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Olga O. Filatova — Department of Dentistry. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: md.filatovaolga@gmail.com.

Andrey G. Klimov — MD, PhD, Associate Professor, Head. Department of Dentistry. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pstom4@zdrav.spb.ru.

Boris V. Seleznev — Head of Surgical Department. Dental Clinic No 4, Saint Petersburg, Russia. E-mail: selbor31@rambler.ru.

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННОЕ ХЛАМИДИЯМИ, У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

© Е.В. Чикулаева, В.Ф. Мельникова, Р.А. Насыров

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

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 51–56. doi: 10.17816/PED8351-56

Поступила в редакцию: 27.02.2017

Принята к печати: 16.03.2017

Нами были изучены биоптаты из слизистой оболочки желудка антрального отдела и тела желудка, полученные при фиброгастродуоденоскопии от 60 детей с хроническим гастритом и в сочетании хронического гастрита с хроническим гломерулонефритом. Были изучены клинические данные пациентов (возраст, пол, длительность основного заболевания, проводимая терапия, результаты лабораторных и инструментальных исследований). Проводилось исследование с использованием гистологического и иммуногистохимического методов. При морфологическом изучении срезов гастробиоптатов обнаружены характерные проявления хронического гастрита с признаками хламидийного поражения. Иммуногистохимическим методом определялись антигены *Chlamidia trachomatis* в антральном отделе и теле желудка. Отмечена положительная экспрессия в эпителиоцитах желез и в эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка при сочетанном поражении желудка и почек. Установлена возможность развития хронического гастрита хламидийной этиологии при хроническом гломерулонефрите. На основании полученных результатов была произведена комплексная оценка слизистой оболочки желудка с учетом морфологических, иммуногистохимических и клинических данных. Установлены особенности стромально-сосудистых реакций в развитии хронического гастрита, протекающих изолированно и в сочетании с хроническим гломерулонефритом. Оценено влияние стероидной терапии как причина развития снижения защитных механизмов слизистой оболочки желудка у детей. Получены данные, подтверждающие необходимость проведения иммуногистохимического исследования для этиологической диагностики хронического гастрита и в последующем для выбора соответствующей терапии.

Ключевые слова: хронический гастрит; хронический гломерулонефрит; хламидии.

LESION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH, CAUSED BY CHLAMYDIA IN CHILDREN WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

© E.V. Chikulaeva, V.F. Melnikova, R.A. Nasyrov

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

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):51-56

Received: 27.02.2017

Accepted: 16.03.2017

We studied biopsies of gastric mucosa and the gastric antrum bodies obtained from 60 children with chronic gastritis and chronic gastritis in combination with chronic glomerulonephritis. Clinical data of patients (age, gender, duration of the underlying disease, conducted therapy, the results of laboratory and instrumental studies) were studied. It conducts research using histological and immunohistochemical methods. A morphological study of the sections found gastrobiopsies characteristic manifestations of chronic gastritis c signs of chlamydial lesions. The immunohistochemical method determined *Chlamidia trachomatis* antigens in the antrum and corpus. The positive expression in the epithelial cells of glands and endothelial microvascular gastric mucosa with concomitant lesions of the stomach and kidneys. The possibility of the development of chronic gastritis chlamydial infection in chronic glomerulonephritis. Based on the obtained results was made comprehensive assessment of the gastric mucosa based on morphological, immunohistochemical and clinical data. The features of stromal-vascular responses in the development of chronic gastritis occurring in isolation and combined with chronic glomerulonephritis. The effect of steroid therapy, as a cause of decrease in protective mechanisms of gastric mucosa in children. The data supporting the need for immunohistochemical studies for the etiologic diagnosis of chronic gastritis and the subsequent selection of appropriate therapy.

Keywords: chronic gastritis; chronic glomerulonephritis; *Chlamidia trachomatis*.

ВВЕДЕНИЕ

Среди хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей преобладают воспалительные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки, частота которых увеличивается с каждым годом [5]. Ведущей патологией среди них является хронический гастрит (ХГ). Как известно, этиология ХГ разнообразна, причем основную роль традиционно отводят *Helicobacter pylori* (HP) [8]. Однако в последнее время появились данные о, возможно, иных возбудителях поражения слизистой оболочки желудка, к которым, в частности, относят вирусы семейства герпеса (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус), хламидии и микоплазмы [3, 4].

Вместе с тем хламидийная инфекция в большинстве работ исследовалась преимущественно в генитальном тракте и лишь в единичных источниках описаны экстрагенитальные проявления, такие как хламидийный конъюнктивит, пневмония, гастроэнтероколит, гломерулонефрит и пиелонефрит у детей [1, 6]. В доступной литературе обнаружены скудные данные хламидийного поражения слизистой оболочки желудка. Однако есть единичные работы, указывающие на возможность сочетания у детей воспалительных заболеваний мочевыделительной системы хламидийной этиологии и хронической воспалительной патологии слизистой оболочки пищеварительного тракта с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта [7].

В настоящее время известны несколько типов хламидий, таких как *Chlamidia trachomatis*, *Chlamidia psitaci*, *Chlamidia pneumonia*, *Chlamidia pecorum*, а также изучена динамика развития этих возбудителей. Так, первоначальное инфицирование клетки проявляется в виде элементарных телец, метаболически инертных (ЭТ), устойчивых в окружающей среде. Установлено, что ЭТ фагоцитируются клетками хозяина с образованием эндофагосомы. В результате незавершенного фагоцитоза в эндофагосомах клеток ЭТ трансформируются в ретикулярные тельца (РТ), размеры которых в 5–8 раз превышают ЭТ. Последующие деления приводят к конденсации цитоплазмы, уменьшению размеров и трансформации в ЭТ. В дальнейшем РТ заполняют всю цитоплазму клеток, при этом часть клеток погибает, а вышедшие ЭТ начинают новый цикл развития. Обнаружение хламидий осуществляется при световой микроскопии с помощью окраски реактивом Шиффа, азуром и эозином.

Установлено, что хламидии обладают тропностью прежде всего к клеткам цилиндрического эпителия и эндотелиоцитам сосудов микроциркуляторного русла, кроме того, могут размножаться

в клетках ретикулоэндотелиальной системы, преимущественно в макрофагах.

Известно, что одной из основных проблем, затрудняющих выявление роли хламидийной инфекции в развитии поражения желудочно-кишечного тракта, является способность возбудителя длительно персистировать в организме человека, обусловленная незавершенным фагоцитозом. В результате чего не происходит выработки полисахарида и основного белка мембраны, что не позволяет распознать данную инфекцию стандартными методами обнаружения антигенов или антител (ПИФ, ИФА, серологический метод — РНГА) и обуславливает важность применения иммуногистохимического исследования.

В нашей работе мы решили провести выборку групп пациентов с ХГ и групп детей с ХГ и хроническим гломерулонефритом (ХГН). Данный выбор групп пациентов обусловлен возможностью сочетания ХГ и ХГН у детей как в результате непосредственно воздействия хламидийной инфекции, так и в результате иммуносупрессивного действия длительного лечения стероидными и цитотоксическими препаратами.

Целью исследования явилось изучение гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) проявлений поражения слизистой оболочки желудка *Chlamidia trachomatis* у детей с ХГН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были изучены биоптаты из антрального отдела и тела желудка, полученные при фиброгастродуоденоскопии от 60 детей. На основании гистологического исследования слизистой оболочки желудка и данных историй болезни (возраст, пол, длительность основного заболевания, проводимая терапия, результаты лабораторных и инструментальных исследований) были сформированы две группы пациентов. Первая группа: дети с ХГН и ХГ — 11; вторая группа: дети с ХГ и без гломерулопатии — 10.

Для изучения гастробиоптатов использовали набор стандартных гистологических методик: окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, по Романовскому–Гимза, альциановым синим и реактивом Шиффа.

ИГХ-исследование выполнялось с использованием моноклональных антител к хламидиям AM088-5M (BioGenex). Степень экспрессии оценивалась количественным методом рангового анализа с определением в баллах (отрицательная — 0, слабая — 1, умеренная — 2 и выраженная — 3).

Морфометрическое исследование проводилось с использованием программы Axio Vision, версия 4.8.3, фирма Carl Zeiss. Микроморфометрия ги-

стологических препаратов слизистой оболочки желудка в обеих группах основывалась на описанных ниже показателях с последующей статистической обработкой. Оценивали следующие показатели: высоту клеток поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка и их ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ), расстояние между железами, ЯЦИ клеток эпителиоцитов желез, состав клеточных инфильтратов, площадь и толщину стенок сосудов. Результаты проведенного исследования обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических величин, стандартного отклонения, средней квадратичной ошибки, средних геометрических доверительных интервалов. Достоверность различий показателей определяли по таблице Стьюдента. Различия являлись достоверными при значении $p < 0,05$.

Гистологические изменения в слизистой оболочке желудка оценивали по визуально-аналоговой шкале системы OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) (2008) [1], предложенной на 3-м съезде Российского общества патологоанатомов (2009) [2]. В этой методике определялись: степень выраженности, активность воспалительного процесса и стадия ХГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммуногистохимическое исследование. Положительная экспрессия антигена *Chlamidia trachomatis* отмечалась у 8 из 11 детей с ХГН, в то время как ни у одного из 10 детей с изолированным поражением слизистой оболочки желудка антигены не были обнаружены. Антиген локализовался пре-

имущественно в цитоплазме клеток поверхностного эпителия и эпителиоцитах шейных отделов желез слизистой оболочки желудка — в основном у базального края клетки и вокруг ядра в виде зерен коричневого цвета (рис. 1). Кроме того, экспрессия антигена выявлялась в эндотелиоцитах в небольшом числе микрососудов микроциркуляторного русла (рис. 2). В целом степень выраженности экспрессии антигена варьировала от 1 до 3 баллов.

Гистологическое исследование. У всех детей выявлялся ХГ разной степени выраженности и активности. Следует подчеркнуть, что у пациентов с сочетанной патологией ХГ и ХГН чаще наблюдалась наибольшая степень активности ХГ (умеренная степень активности — 4 наблюдения, высокая степень активности — 3 наблюдения). В частности, воспалительный инфильтрат распространялся на глубокие слои собственной пластинки слизистой оболочки у 10 из 11 детей с сочетанной патологией и только в 6 из 10 случаев с изолированным поражением желудка.

Разрастание грубоволокнистой соединительной ткани с разрежением желез в слизистой оболочке желудка, свидетельствующее о начале формирования атрофических изменений, выявлялось в 7 случаях у детей с ХГН и лишь у 4 без патологии почек. Вместе с тем спиралевидная микрофлора типа *Helicobacter pylori* с высокой частотой и практически одинаково обнаруживалась в обеих группах (соответственно 10 и 9). Фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки желудка отмечалась у 8 из 11 детей с гломерулонефритами, что в два раза реже, чем в группе пациентов без патологии почек.

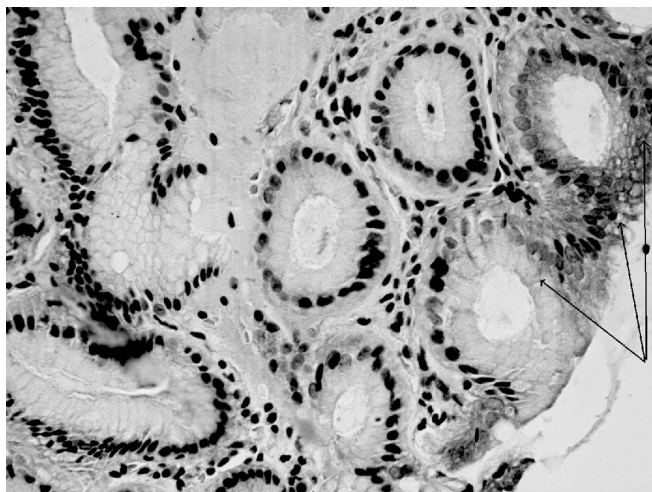


Рис. 1. Экспрессия антигена *Chlamidia trachomatis*. Отмечается выраженная экспрессия в клетках поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка у ребенка с хроническим гастритом и хроническим гломерулонефритом. ИГХ-исследование с окраской гематоксилином. Ув. $\times 1000$

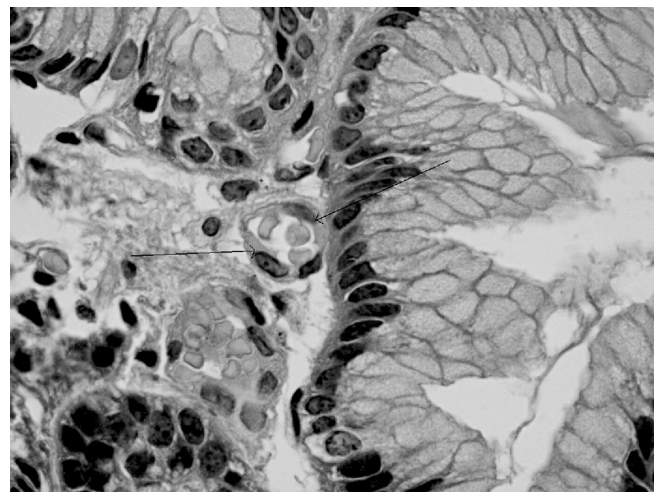


Рис. 2. Отмечается умеренно выраженная экспрессия в эндотелиоцитах перинуклеарно у ребенка с хроническим гастритом и хроническим гломерулонефритом. ИГХ-исследование с окраской гематоксилином. Ув. $\times 1000$

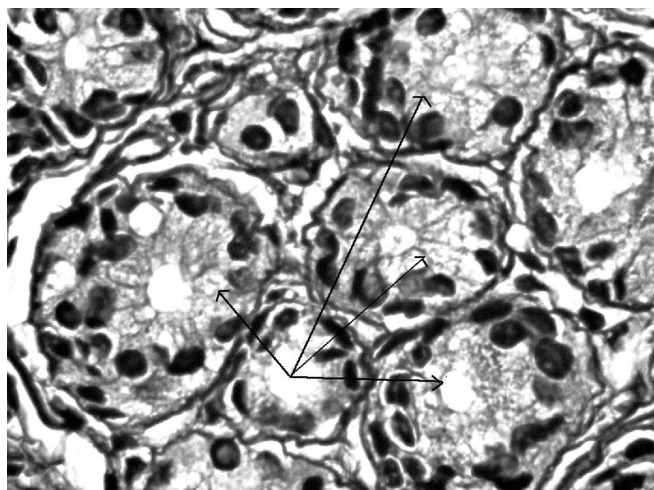


Рис. 3. Пенный вид цитоплазмы эпителиоцитов желез с выраженной мелкой вакуолизацией и эозинофильной зернистостью у ребенка с хроническим гастритом и хроническим гломерулонефритом. Окраска азуром и эозином. Ув. $\times 1000$

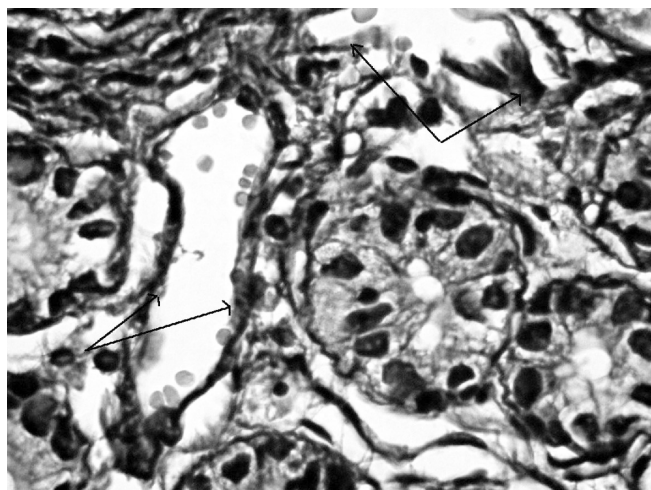


Рис. 4. Мелкая вакуолизация гладкомышечных клеток стенок сосудов у ребенка с хроническим гастритом и хроническим гломерулонефритом. Окраска азуром и эозином. Ув. $\times 1000$

У 8 пациентов из 11 с гломерулонефритом отмечалось увеличение цитоплазмы клеток поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка и клеток эпителиоцитов желез. Обращало на себя внимание появление пенного вида цитоплазмы с выраженной мелкой вакуолизацией и эозинофильной зернистостью у 8 детей с ХГН и ХГ. Данные изменения определялись в виде множественных мелких очагов как в отдельных клетках, так и в группах клеток поверхностного эпителия и эпителиоцитах желез слизистой оболочки желудка (рис. 3), а также в гладкомышечных клетках сосудов (рис. 4). Наблюдались инфильтраты высокой и неравномерной плотности, представленные как диффузным расположением преимущественно лимфоцитов с примесью плазмочитов, так и очаговыми скоплениями по типу лимфоидных фолликулов без светлых центров.

Имелись признаки развития атрофических изменений, проявлявшиеся в статистически достоверной разнице в расстоянии между железами, площадями и толщиной стенок сосудов слизистой оболочки желудка.

Клинических данные: было установлено, что все дети с сочетанным поражением почек и желудка получали стероидную терапию в соответствии с возрастом и тяжестью основного заболевания. В качестве сопутствующего заболевания у всех детей с хроническим гломерулонефритом был диагностирован ХГ, в том числе НР-ассоциированный.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное нами исследование позволило выявить изменения, характерные для поражения слизистой оболочки желудка хламидиями, которые заклю-

чались в мелкой вакуолизации цитоплазмы клеток поверхностного эпителия слизистой оболочки, эпителия желез, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток микрососудов. В вакуолях при окраске реактивом Шиффа обнаруживались эозинофильные зерна. Кроме того, наблюдалась очаговая круглоклеточная, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов без светлых центров и примесью плазмочитов и нейтрофильных лейкоцитов. Специфичность хламидийного поражения подтверждалась ИГХ-исследованием, при котором в пораженных клетках поверхностного и железистого эпителия, эндотелия микрососудов выявлялась экспрессия антигена хламидий. Таким образом, исследование позволило получить новые данные, уточняющие этиологию ХГ.

В результате исследования было обнаружено частое поражение слизистой оболочки желудка одновременно и спиралевидной микрофлорой типа *H. pylori*, и хламидиями в случаях сочетания ХГН и ХГ (8 из 11 детей). Эти данные позволяют утверждать, что утяжеление течения ХГ обусловлено как бактериально-хламидийной этиологией процесса, так и иммуносупрессивным действием хламидий на слизистую оболочку желудка. Морфологически утяжеление проявлялось более выраженными воспалительными изменениями, которые заключались в распространении инфильтратов на всю толщу слизистой оболочки желудка и сопровождалась поражением микрососудистого русла, приводящим к выраженным дистрофическим изменениям эпителиоцитов поверхностного эпителия, желез и склеротическими изменениями в строме слизистой оболоч-

ки желудка. Кроме того, изменения эндотелиоцитов микрососудов предполагает у детей с ХГН этиопатогенетическую взаимосвязь между развитием ХГ и поражением клубочкового аппарата почек, также характеризующимся аналогичными структурными изменениями эндотелиоцитов капилляров клубочка. Проведенное исследование позволило предположить системный характер воспалительной реакции при сочетанном хламидийном поражении слизистой оболочки желудка и почек, проявившийся поражением сосудов микроциркуляторного русла в обоих органах. Вместе с тем стероидная терапия, проводимая у всех пациентов с сочетанным поражением желудка и почек, могла способствовать как снижению местных факторов иммунной защиты, так и быть непосредственной причиной развития деструктивных изменений слизистой оболочки желудка.

ВЫВОДЫ

1. Иммуногистохимическим методом доказана роль хламидийной инфекции в поражении слизистой оболочки желудка.
2. Комплексное иммуногистохимическое и гистологическое исследование позволило выявить сочетание ХГ и ХГН у детей.
3. Установлены особенности стромально-сосудистых реакций в развитии ХГ, протекающих изолированно и в сочетании с ХГН.
4. Стероидная терапия может приводить к снижению местных защитных механизмов и непосредственному поражению слизистой оболочки желудка.
5. Полученные данные доказывают необходимость проведения иммуногистохимического исследования для этиологической диагностики ХГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.А., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. – СПб.: Сотис, 1998. – С. 131–133. [Araviyskaya EA, Krasnosel'skikh TV, Sokolovskiy EV. Kozhnyy зуд. Akne. Urogenital'naya khlamidiynaya. Saint Petersburg: Sotis; 1998. P. 131-133. (In Russ.)]
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения // Архив патологии. – 2009. – Т. 71. – № 4. – С. 11–17. [Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. Mezhdunarodnaja klassifikacija hronicheskogo gastrita: chto sleduet prinjat' i chto vyzyvaet somnenija. *Arkhiv patologii*. 2009;71(4):11-17. (In Russ.)]
3. Волинец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 18. – С. 1208–1213. Volynets GV, Khavkin AI, Filatov FP. *Jetiologicheskaja harakteristika osnovnyh tipov hronicheskogo gastrita u detej. Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2005;13(18):1208-1213. (In Russ.)]
4. Звягин А.А. Аутоиммунный гастрит у детей с аутоиммунными заболеваниями // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 4. – С. 44–47. [Zvyagin AA. Autoimmune gastritis in children with autoimmune diseases. *Pediatr (St Petersburg)*. 2013;4(4):44-47. (In Russ.)]
5. Канькова Н.Ю., Жукова Е.А., Широкова Н.Ю., Видманова Т.А. Особенности поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом при разном составе микрофлоры // Вестник Российской академии наук. – 2014. – Т. 69. – № 9–10. – С. 51–56. [Kankova NY, Zhukova EA, Shirokova NY, Vidmanova TA. Osobennosti porazhenija slizistoj obolochki zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej s hronicheskim gastroduodenitom pri razlichnom sostave mikroflory. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2014;69(9-10):51-56. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2313-8955-2014-1-1-31-36.
6. Капустина Т.А., Белова Е.В. Особенности течения верхнечелюстного синусита у детей с верифицированной хламидийной инфекцией // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68. – № 10. – С. 22. [Kapustina TA, Belova EV. Osobennosti techenija verhnecheljjustnogo sinusita u detej c verifitsirovannoju hlamidiinoj infekciej. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2013;68(10):22. (In Russ.)]
7. Ларина Л.Е. Роль хламидийной инфекции в формировании воспалительной патологии мочевой системы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09; Российский государственный медицинский университет. – М., 2003. – С. 137. [Larina LE. Rol' khlamidiinoi infektsii v formirovanii vospalitel'noi patologii mochevoi sistemy u detej [dissertaion]. 14.00.09. *Rossiiskii gosudarstvennyi Meditsinskii universitet*. Moscow; 2003. P. 137. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Елена Викторовна Чиклаева — кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: elena_chikulaeva@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Chikulaeva — Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elena_chikulaeva@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Валентина Филипповна Мельникова — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: melnikova.val@yandex.ru.

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valentina F. Melnikova — MD, PhD, Dr Med Sci Professor. Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: melnikova.val@yandex.ru.

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr Med Sci Professor Head. Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

ОЦЕНКА РОДИТЕЛЯМИ ПОРЯДКА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ПЛАТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В ДЕТСКОМ СТАЦИОНАРЕ

© В.К. Юрьев, В.В. Соколова

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

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 57–61. doi: 10.17816/PED8357-61

Поступила в редакцию: 22.03.2017

Принята к печати: 25.04.2017

Недостаточное финансирование системы здравоохранения, повышенный спрос на медицинские услуги приводят к ограничению доступности бесплатной медицинской помощи и росту платных медицинских услуг. В настоящее время особенности порядка предоставления платных медицинских услуг в детских стационарах представляют собой актуальную проблему в сфере оказания медицинской помощи детям. С целью изучения распространенности, структуры и порядка предоставления платных медицинских услуг проведено анонимное анкетирование 1479 родителей детей в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших лечение в четырех многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. Несмотря на наличие медицинского полиса, в детском стационаре широко распространено предоставление платных медицинских услуг. По результатам опроса 29,6 % родителей вынуждены пользоваться личными денежными средствами для оплаты медицинских услуг в детском стационаре. Чаще всего респонденты оплачивают лекарственные препараты, лабораторные анализы, инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов, операции и изделия медицинского назначения. Порядок их предоставления нередко нарушается. Родители, воспользовавшиеся платными услугами в детском стационаре, в большинстве случаев имели высшее образование, низкий материальный достаток семьи, предыдущий опыт пребывания с ребенком в стационаре. Наибольший процент оказания платных медицинских услуг отмечен при госпитализации пациентов детского возраста в экстренном порядке и прохождении лечения на отделениях хирургического профиля. Установлена низкая информированность и недостаточная правовая активность родителей в приобретении знаний об обязательном медицинском страховании.

Ключевые слова: платные медицинские услуги; дети; стационарная помощь; мнение родителей; анкетирование.

THE PARENTS' ASSESSMENT OF THE PROCEDURE FOR PROVIDING PAID MEDICAL SERVICES IN A CHILDREN'S HOSPITAL

© V.K. Yuryev, V.V. Sokolova

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

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(3):57-61

Received: 22.03.2017

Accepted: 25.04.2017

Insufficient funding of the health system increased demand for medical services lead to a limited access to free medical care and growth of paid medical services. Currently, the specifics of the procedure for providing of paid medical services in children's hospitals are a problem in the field of rendering of medical care for children. An anonymous survey of 1479 parents of children aged 0 to 18 years who were treated at four multidisciplinary hospitals of St Petersburg were conducted, in order to study the prevalence, structure and procedure of providing of paid medical services. Despite having medical insurance, the provision of paid medical services is widespread in the children's hospital. According to the results of the survey, 29.6% of parents are forced to use personal funds to pay for medical services in a children's hospital. Most often, respondents pay for medicines, laboratory tests, instrumental research, medical consultations of the specialists, surgeries and medical devices. The order of their provision is often violated. Parents who used the paid services in a children's hospital, in most cases, had higher education, low material prosperity of the family, and previous experience of being with a child in the hospital. The highest percentage of paid medical services was recorded during hospitalization of pediatric patients in the emergency order and undergo treated on the surgical departments. Low awareness and lack of legal activity of parents in the acquisition on compulsory health insurance are revealed.

Keywords: paid medical services; children; inpatient care; the opinion of parents; questioning.

ВВЕДЕНИЕ

В современной России происходит модернизация системы здравоохранения и ее реорганизация в условия рыночной экономики. С развитием медицинской науки, новых методов диагностики и лечения постоянно растет рынок медицинских услуг [1, 5].

На фоне недостаточности бюджетных поступлений и изменения правового статуса государственных и муниципальных медицинских учреждений задачей бюджетных учреждений здравоохранения стала оптимизация использования финансовых, материально-технических и кадровых ресурсов при условии выполнения своих обязательств по обеспечению государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи. Для уменьшения бюджетных потерь, с одной стороны, и увеличения доступности и возможности дополнительного предоставления больным медицинскими услугами повышенного качества, с другой стороны, организации вынуждены увеличивать долю платных медицинских услуг [2, 4].

В соответствии со ст. 41 Конституции Российской Федерации¹ каждый гражданин имеет право на бесплатное получение медицинской помощи в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения. Порядок оказания медицинских услуг, установленный Территориальной программой государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в Санкт-Петербурге (ПТГ), предполагает, что объем, сроки, место и своевременность проведения диагностических и лечебных мероприятий определяются лечащим врачом в соответствии с медицинскими стандартами и наличием медицинских показаний. Желание гражданина получить медицинские услуги без медицинских показаний или услуги сверх установленных стандартов, а также желание получить медицинскую помощь вне очереди или повышенного качества являются основанием для приобретения данных услуг на платной основе. Однако низкая осведомленность пациентов о своих правах и об объеме бесплатных медицинских услуг, в том числе в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС), недобросовестность и желание некоторых медицинских работников получить дополнительную прибыль порой ведет к нарушению прав граждан и порядка предоставления платных медицинских услуг, а также к развитию «теневой» коммерческой медицины [7, 9].

Возможности оказания платных медицинских услуг в детских учреждениях ограничены и не

развиты в том объеме, в котором они существуют во взрослой сети лечебных учреждений [3]. Однако с каждым годом доля платных услуг растет, но иногда они оказываются с нарушениями норм действующего законодательства. Порой родители, воспользовавшись платной услугой, совершают не осознанный выбор, а вынужденный шаг ввиду тех или иных экстренных обстоятельств. Существует тонкая грань между желанием родителей получить медицинскую услугу повышенного качества в короткие сроки за счет личных денежных средств, с одной стороны, и необходимостью в связи с отсутствием бесплатной доступной альтернативы — с другой.

Таким образом, изучение порядка предоставления и распространенности платных медицинских услуг и их оценка родителями детей, получавших лечение в стационарах, является своевременной и актуальной задачей [6, 8].

Цель исследования — изучить распространенность, структуру и порядок предоставления платных медицинских услуг в детских стационарах Санкт-Петербурга и их оценку родителями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По специально разработанным статистическим формам проведено анонимное анкетирование 1479 родителей детей в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших стационарное лечение и готовящихся к выписке. Анкетирование проводилось на базе четырех многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга: СПбГБУЗ «Детская городская больница № 1», СПбГБУЗ «Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса», СПбГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова», СПбГБУЗ «Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что большинство детей ($93,1 \pm 1,1$ из 100), проходивших стационарное лечение, имели полис ОМС. Однако $5,5 \pm 1,0$ на 100 детей дополнительно к полису ОМС имели полис ДМС и $1,4 \pm 0,5$ не имели никакого медицинского полиса. Таким образом, большинство детей ($98,6 \pm 0,5$ из 100 детей) во время пребывания в стационаре имели возможность получения бесплатной медицинской помощи надлежащего качества в объеме и на условиях, установленных ПТГ, в медицинских организациях, участвующих в реализации программ ОМС, а также в соответствии с договором ДМС.

Согласно статье 19 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской

¹ Конституция Российской Федерации: принята всенародным голосованием 12 декабря 1993 года.

Федерации» ФЗ-323² и в рамках ПГТ при оказании медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется бесплатное обеспечение граждан лекарственными препаратами, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, и медицинскими изделиями, назначенными врачом по медицинским показаниям или по решению врачебной комиссии стационара. Объемы медикаментозной терапии и лабораторно-инструментальных видов исследования определяет лечащий врач. Обеспечение детей в стационарных условиях лекарственными препаратами, изделиями медицинского назначения и расходными материалами, а также оплата медицинских услуг осуществляются за счет средств медицинского страхования и государственного бюджета РФ.

По данным анкетирования только две трети ($64,1 \pm 2,2$) детей за время госпитализации были полностью обеспечены всем необходимым и родители не использовали личные средства на эти цели. В то же время почти трети опрошенных ($29,6 \pm 2,1$) за время госпитализации предлагалось самостоятельно приобрести для лечения ребенка медикаменты, лекарства, перевязочный материал и др. Из них $28,2 \pm 2,0$ на 100 респондентов были вынуждены что-либо приобретать за свои деньги, а $1,4 \pm 0,5$ практически все оплачивали из личных средств. $6,3 \pm 1,1$ на 100 респондентов были вынуждены отказаться от оплаты лекарств и медицинских услуг, так как не имели на это средств.

Среди медицинских услуг, которые родителям приходилось оплачивать из личных денежных средств во время пребывания в стационаре и которые были назначены лечащим врачом ребенка, респонденты отметили: лекарственные препараты ($44,1 \pm 4,1$), лабораторные анализы ($11,0 \pm 2,6$), инструментальные исследования ($10,3 \pm 2,5$), консультации врачей-специалистов ($8,3 \pm 2,3$), операцию ($2,1 \pm 1,2$), изделия медицинского назначения ($4,8 \pm 1,8$) и другие медицинские манипуляции ($9,0 \pm 2,4$).

Порядок предоставления платных медицинских услуг определен постановлением Правительства РФ «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг»³. Приобретая медицинскую услугу на платной основе, пациент становится потребителем. С этого момента все взаимоотношения между потребителем и медицинской организацией регули-

руются Законом РФ «О защите прав потребителя»⁴. При оказании платных услуг в соответствии с законодательством Российской Федерации в обязательном порядке заключается договор в письменном виде с указанием сведений об исполнителе и потребителе, стоимости и наименования медицинской услуги, условий и сроков предоставления. Потребителю (заказчику) выдается документ, подтверждающий произведенную оплату предоставленных медицинских услуг (контрольно-кассовый чек, квитанция или иной бланк строгой отчетности).

Из ответов респондентов, воспользовавшихся платными услугами в детском стационаре, следует, что с $33,1 \pm 3,9$ из 100 родителей письменный договор на оказание платных медицинских услуг не заключали, а $17,9 \pm 3,2$ на 100 опрошенных об этом и не знали. Только $48,3 \pm 4,2$ из 100 респондентов оплачивали платные услуги через кассу, и $26,9 \pm 3,7$ ответили, что оплата производилась непосредственно врачу или медицинской сестре.

После оплаты услуги $41,4 \pm 4,1$ на 100 респондентов был выдан чек или другой платежный документ, а $31,7 \pm 3,9$ из 100 опрошенных никакого документа не выдавалось.

Около трети респондентов ($32,3 \pm 2,1$) оценили стоимость платных медицинских услуг в детском стационаре как вполне приемлемую, а $9,7 \pm 1,3$ на 100 опрошенных как дорогую. $6,1 \pm 1,1$ из 100 родителей рассматривали возможность приобретения платных медицинских услуг, но их стоимость посчитали для себя недоступной. Половина респондентов ($51,9 \pm 2,3$) платными услугами не пользовались и оценить их стоимость не смогли.

Согласно законодательству при заключении договора на медицинскую услугу потребителю должна быть предоставлена информация о возможности получения соответствующих видов и объемов медицинской помощи в рамках ПГТ без взимания платы. Однако за время госпитализации возможность ознакомиться с перечнем бесплатных медицинских услуг, на которые ребенок имел право за счет средств ОМС, отметили только треть от общего количества респондентов, из них большая часть ($19,7 \pm 1,8$) получили информацию из информационных стендов, висящих на видном месте, а $7,9 \pm 1,2$ на 100 опрошенных всё подробно рассказал лечащий врач. Больше половины родителей не интересовались ($23,5 \pm 1,9$) или не обращали внимания ($31,6 \pm 2,1$) на данный вид информации. Оставшейся части опрошенных информация совсем не предоставлялась ($17,2 \pm 1,7$). Таким образом, имеет место не

² Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

³ Постановление Правительства РФ от 04.10.2012 № 1006 «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг».

⁴ Закон РФ от 07.02.1992 № 2300-1 (ред. от 03.07.2016) «О защите прав потребителя».

только недостаточное информирование населения об их правах в системе ОМС, но и низкая правовая активность граждан в приобретении этих знаний.

Для установления социального статуса родителей, воспользовавшихся платными услугами, была проведена оценка социального и материального положения респондентов. Больше половины респондентов ($57,9 \pm 4,1$) имели высшее образование, $22,8 \pm 3,5$ из 100 имели среднее специальное образование, $10,3 \pm 2,5$ — незаконченное высшее и $9,0 \pm 2,4$ из 100 — среднее общее образование. По социальному положению большинство респондентов, оплативших те или иные медицинские услуги и лекарства в больнице, оказалось временно не работающими (в декрете, в отпуске по уходу за ребенком) — $34,5 \pm 4,0$, служащими — $20,0 \pm 3,3$ и рабочими — $17,9 \pm 3,2$ на 100 опрошенных.

По материальному положению более половины родителей ($56,6 \pm 4,1$), воспользовавшихся платными услугами и принявших участие в исследовании, отнесли себя к категории семей с низким достатком, указав в анкете, что средств в семье хватает только на питание и на самое необходимое, а $6,2 \pm 2,0$ из 100 респондентов сообщили, что средств в семье не хватает на питание и им приходится на всем экономить. Только треть родителей ($31,0 \pm 3,9$) отметила достаточное наличие средств и возможность отложить их на будущее, а $6,2 \pm 2,0$ на 100 опрошенных указали, что у них обеспеченная семья и средств хватает на все.

При анализе имеющегося опыта госпитализаций большая часть ($71,0 \pm 3,8$) родителей, воспользовавшаяся платными услугами, отметила наличие предыдущего опыта пребывания с ребенком в стационаре.

В соответствии с ПГГ специализированная медицинская помощь оказывается бесплатно в стационарных условиях и включает в себя профилактику, диагностику и лечение заболеваний и состояний. Экстренная медицинская помощь оказывается бесплатно вне зависимости от наличия гражданства и полиса ОМС. По данным анкетирования среди респондентов, оплативших медицинские услуги и лекарства за период госпитализации, больше половины родителей ($52,4 \pm 4,2$) поступило с детьми в стационар в экстренном порядке и около трети ($31,0 \pm 3,9$) по направлению базовой поликлиники на плановое лечение.

Родители детей, проходивших лечение на отделениях хирургического профиля, оплачивали лекарства и медицинские услуги чаще, чем на соматических отделениях ($57,2 \pm 4,1$ против $42,8 \pm 4,1$; $t > 2$).

Таким образом, большинство родителей, воспользовавшихся платными услугами, имели выс-

шее и среднее специальное образование, временно не работали, относили себя к категории семей с низким и средним доходом, имели предыдущий опыт нахождения с ребенком в стационаре, их дети были госпитализированы в экстренном порядке и проходили лечение в отделениях хирургического профиля.

На вопрос о том, сталкивались ли респонденты со случаями вымогательства со стороны медицинского персонала, положительно ответили $2,8 \pm 0,7$ из 100 опрошенных, а $10,8 \pm 1,4$ не захотели отвечать на данный вопрос. Однако родители признались, что сами давали «в знак благодарности» медицинскому персоналу деньги или другие ценные подарки часто ($3,7 \pm 0,9$) и редко ($13,6 \pm 1,6$), почти четверть респондентов не захотели отвечать на этот вопрос ($23,9 \pm 1,9$), что наводит на мысль также о положительном ответе.

Среди родителей, воспользовавшихся платными услугами в стационаре, $40,0 \pm 4,1$ из 100 респондентов остались полностью удовлетворены оказанной медицинской помощью. Однако $39,3 \pm 4,1$ из 100 респондентов остались удовлетворены качеством медицинской помощи не в полной мере, а $12,4 \pm 2,8$ были полностью не удовлетворены. Затруднились в оценке данного критерия $8,3 \pm 2,3$ из 100.

По мнению родителей, для улучшения работы детской больницы необходимо увеличить финансирование организации (10,5 %), увеличить объем бесплатной медицинской помощи (7,8 %), а также лекарственное обеспечение (5,8 %) и обеспечение средствами ухода, изделиями медицинского назначения (5,3 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное анкетирование показало, что, несмотря на наличие медицинского полиса, 29,6 % родителей были вынуждены воспользоваться личными денежными средствами для оплаты медицинских услуг в детском стационаре. Наиболее часто родители оплачивали лекарства, консультации врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные исследования. Порядок предоставления и оплаты платных медицинских услуг часто нарушается. Установлена низкая правовая активность родителей в приобретении знаний об ОМС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов М.В. Медико-социальные аспекты доступности, удовлетворенности населения качеством медицинской помощи и пути повышения их уровня. Автореф. дис... канд. мед. наук. Воронеж, 2011. [Anisimov MV. Mediko-sotsial'nye aspekty dostupnosti, udovletvorennosti naseleniya

- kachestvom meditsinskoj pomoshchi i puti povysheniya ikh urovnya [dissertation]. Voronezh; 2011. (In Russ.).
2. Балашов А.Л., Попова О.В., Колобухов П.В. Региональный опыт оказания платных медицинских услуг // Педиатр. – 2012. – № 1. – С. 62–65. [Balashov AL, Popova OV, Kolobukhov PV. Regional experience in providing paid medical services. *Pediatr.* 2012;(1):62-65. (In Russ.)]
 3. Гурьева Н.А., Орел В.И., Попова О.В., Орел О.В. Оперативный контроль качества организации медицинской помощи // Педиатр. – 2012. – № 1. – С. 41–43. [Gur'eva NA, Orel VI, Popova OV, Orel OV. Medical aid managment on-line quality control. *Pediatr.* 2012;(1):41-43. (In Russ.)]
 4. Куприянова В.И. Результаты изучения затрат личных средств граждан на стационарное лечение. Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении. Материалы IX Российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова. Новосибирск, 2010: 52–54. [Kupriyanova V.I. Rezul'taty izucheniya zatrat lichnykh sredstv grazhdan na statsionarnoe lechenie. Novye gorizonty: innovatsii i sotrudnichestvo v meditsine i zdravookhranenii. Materialy IX Rossiysko-nemetskoj nauchnoprakticheskoy konferentsii Forum im. R. Kokha i I.I. Mechnikova. Novosibirsk; 2010:52-54. (In Russ.)]
 5. Медик В.А., Юрьев В.К. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник для вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Medik VA, Yur'ev VK. Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie: uchebnik dlya vuzov. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)]
 6. Моисеева К.Е., Артамонов К.В., Исенов С.К., и др. Опыт использования анонимного анкетирования для оценки качества медицинской помощи. Проблема человека: философские, исторические, медицинские, правовые, социологические, этические и культурологические аспекты: сб. науч. тр. – 2010, СПб. – Вып. VIII. – С. 127–130. [Moiseeva KE, Artamonov KV, Isenov SK, et al. Opyt ispol'zovaniya anonimnogo anketirovaniya dlya otsenki kachestva meditsinskoj pomoshchi. Problema cheloveka: filosofskie, istoricheskie, meditsinskie, pravovye, sotsiologicheskie, eticheskie i kul'turologicheskie aspekty: sb. nauch. tr. SPb; 2010;(8):127-130. (In Russ.)]
 7. Соколова В.В. Анализ активной неудовлетворенности населения Санкт-Петербурга качеством медицинской помощи. Фундаментальная наука и клиническая медицина: Тезисы XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2016. – 531 с. [Sokolova V.V. Analiz aktivnoy neudovletvorennosti naseleniya Sankt-Peterburga kachestvom meditsinskoj pomoshchi. Fundamental'naya nauka i klinicheskaya meditsina: Tезisy XIX Mezhdunarodnoy mediko-biologicheskoy konferentsii molodykh issledovateley. Saint Petersburg; Izd-vo SPbGU; 2016. 531 p. (In Russ.)]
 8. Юрьев В.К., Ахмедов М.Р., Зеленова Е.В., и др. Анкетирование как метод оценки состояния здоровья детей // Российский педиатрический журнал. 2008. – № 1. – С. 57–60. [Yur'ev VK, Akhmedov MR, Zelenova EV, et al. Anketirovanie kak metod otsenki sostoyaniya zdorov'ya detey. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2008;(1):57-60. (In Russ.)]
 9. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Витенко Н.В., и др. Некоторые результаты оценки пациентами качества медицинской помощи // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. – 2010. – Т. XVII. – № 2. – С. 5–8. [Yur'ev VK, Zaslavskiy DV, Vitenko NV, et al. Some results of patients' assessment of the quality of care. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St Petersburg State Medical University.* 2010;17(2):5-8. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Вадим Кузьмич Юрьев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spbgpma-ozz@mail.ru.

Вера Васильевна Соколова — аспирант, ассистент, кафедра общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vera-Sokol@inbox.ru.

◆ Information about the authors

Vadim K. Yuryev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Public Health and Health Care. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbgpma-ozz@mail.ru.

Vera V. Sokolova — Assistant Professor, Department of Public Health and Health Care. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vera-Sokol@inbox.ru.

АНОМАЛИИ КОНСТИТУЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

© Ю.А. Яровая¹, М.Э. Лозовская¹, Е.Б. Васильева¹, Л.В. Клочкова¹, О.М. Носкова², И.А. Быкова²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФБГУ СПбГБУЗ «Детская городская инфекционная больница № 3» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 62–68. doi: 10.17816/PED8362-68

Поступила в редакцию: 26.01.2017

Принята к печати: 27.02.2017

Фенотипическими проявлениями генетических особенностей являются аномалии конституции или диатезы. Целью исследования было выявление у детей с туберкулезной инфекцией частоты встречаемости диатезов. Обследованы 222 ребенка в возрасте от 1 года до 14 лет: 106 детей с активными формами туберкулеза; 54 ребенка с остаточными посттуберкулезными изменениями; 62 ребенка, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ). Были выявлены лимфатико-гипопластический, аллергический, нервно-артритический, экссудативно-катаральный диатезы. Среди пациентов с активным туберкулезом наиболее часто встречаются дети с лимфатико-гипопластическим ($17,0 \pm 3,7 \%$) и нервно-артритическим диатезом ($17,0 \pm 3,7 \%$), реже дети с аллергическим диатезом ($10,4 \pm 3,0 \%$). Наименее благоприятное течение активных форм туберкулеза отмечалось у детей с лимфатико-гипопластическим диатезом: осложненные формы туберкулеза отмечались у них в $27,8 \pm 10,6 \%$ случаев. У пациентов с нервно-артритическим диатезом осложненные формы развивались реже – в $11,1 \pm 7,4 \%$ случаев. Дети с аллергическим диатезом переносили только неосложненные формы первичного периода туберкулеза. У детей без аномалий конституции осложненное течение наблюдалось часто – в $27,6 \pm 5,9 \%$ случаев. Частота встречаемости детей с аллергическим диатезом выше у пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями ($29,6 \pm 6,2 \%$) и инфицированных МБТ ($33,8 \pm 6,1 \%$), чем у пациентов с активным туберкулезом ($10,4 \pm 3,0 \%$). Наличие определенной аномалии конституции во многом предопределяет течение туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: дети; туберкулезная инфекция; аномалия конституции; диатез.

ANOMALIES OF THE CONSTITUTION AND TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

© Y.A. Yarovaya¹, M.E. Lozovskaya¹, E.B. Vasilieva¹, L.V. Klochkova¹, O.M. Noskova², I.A. Bikova²

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² City Children's Infectious Hospital No 3, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2017;8(3):62-68

Received: 26.01.2017

Accepted: 27.02.2017

Phenotypical implications of genetic features are anomalies of the constitution or diathesis. A research objective children had an identification with a tuberculosis infection of occurrence of diathesis. 222 children aged from 1 year up to 14 years are examined: 106 children with active forms of tuberculosis; 54 children with residual post-tubercular changes; 62 children infected with MBT. Limfatiko-hypoplastic, allergic, neuroarthritic, exudative and catarrhal diathesis was taped. Children with limfatiko-hypoplastic ($17.0 \pm 3.7\%$) and neuroarthritic diathesis most often occur among patients with active tuberculosis ($17.0 \pm 3.7\%$), children with allergic diathesis are more rare ($10.4 \pm 3.0\%$ of cases). The least favorable current of active forms of tuberculosis became perceptible at children with limfatiko-hypoplastic diathesis: the complicated forms of tuberculosis became perceptible at them in $27.8 \pm 10.6\%$ of cases. At patients with neuroarthritic diathesis the complicated forms developed less often – in $11.1 \pm 7.4\%$ of cases. Children with allergic diathesis transferred only uncomplicated forms of primary period of tuberculosis. At children without anomalies of the constitution the complicated current was observed often – in $27.6 \pm 5.9\%$ of cases. Frequency of occurrence of children with allergic diathesis is higher at patients with residual post-tubercular changes ($29.6 \pm 6.2\%$) and the infected MBT ($33.8 \pm 6.1\%$), than at patients with active tuberculosis ($10.4 \pm 3.0\%$). Existence of a certain anomaly of the constitution in many respects predetermines the course of a tuberculosis infection.

Keywords: children; tuberculosis infection; anomaly of the constitution; diathesis.

Восприимчивость организма к различным заболеваниям, в том числе и к туберкулезной инфекции, различна: генетическая предрасположенность при сочетании определенных факторов внешней и внутренней среды может трансформировать клинические особенности организма в болезнь [2, 6, 7]. Фенотипическими проявлениями генетических особенностей являются аномалии конституции или диатезы. Российские педиатры характеризуют диатезы у детей как полигенно наследуемую склонность к заболеваниям, объективно распознаваемую по отклонениям от нормального фенотипа [3, 5, 6, 10].

В настоящее время выделяют четыре типа аномалий конституции (диатезов): экссудативно-катаральный (ЭКД), лимфатико-гипопластический (ЛГД), нервно-артритический (НАД) и аллергический (АД). ЭКД характеризуется повышенной реактивностью организма, склонностью к рецидивирующим инфильтративно-дескваматозным поражениям кожи, слизистых оболочек у детей раннего возраста. Его кратковременные признаки наблюдаются на протяжении первых двух лет жизни у 40–60 % детей и в конце 2-го года постепенно исчезают [4, 5, 10]. ЛГД обусловлен пониженной возбудимостью ЦНС, недостаточной адаптацией организма к условиям внешней среды, повышенной раздражимостью лимфатического аппарата. Его частота среди здоровых детей составляет от 3,2–6,8 % [5] до 11 % [3] или 12,5–24 % [1]. НАД характеризуется измененным состоянием ЦНС вследствие нарушения обмена веществ (мочевой кислоты и пуринов), а также нарушением функций внутренних органов, эндокринных желез. Считается, что у детей с НАД устойчивость к инфекционным агентам не изменена [3, 4, 9]. Частота НАД среди здоровых пациентов составляет 3–5 % детей и в последнее время нарастает [9]. АД обусловлен готовностью организма к возникновению сенсибилизации и развитию аллергических реакций. Его частота среди здоровых детей составляет 132: 1000 [3].

Цель исследования: выявление и определение частоты встречаемости аномалий конституции (диатезов) у детей с туберкулезной инфекцией различной выраженности; характеристика течения заболевания туберкулезом у детей с диатезами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 222 ребенка в возрасте от 1 года до 14 лет на базе туберкулезного отделения СПбГБУЗ «ДИБ № 3» за 2012–2015 гг. Всем детям проведено комплексное фтизиатрическое обследование с использованием методов иммунодиагностики, серологических исследований, многослойной компьютерной томографии (МСКТ). Все пациенты были

разделены на три группы наблюдения: 1-ю группу составили 106 детей, переносящих активные формы туберкулеза; 2-ю группу — 54 ребенка с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ); 3-ю группу — 62 ребенка, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) без заболевания туберкулезом. Соотношение мальчиков и девочек было примерно равным (50,5 и 49,5 % пациентов соответственно), распределение в группах равномерным.

Критерии выявления аномалий конституции определялись при клиническом обследовании пациентов [4, 8, 10]. Клиническими признаками ЭКД у детей до 2-летнего возраста были: экссудативно-дескваматозные поражения кожи, слизистых оболочек; паратрофия. В основе диагностики АД лежали анамнестические данные о дерматореспираторных аллергиях и аллергические проявления за период наблюдения. Основными маркерами ЛГД были: признаки астенического телосложения; превышение возрастной нормы роста; симптомы вегетососудистой дистонии. Клинические проявления НАД были представлены дисфункциями различных систем и органов при нервном напряжении (энурез, термоневроз, нарушение моторики кишечника и др.). У пациентов не наблюдалось подагрических приступов, ацетонемических рвот, они нехарактерны для детского возраста [9, 10].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался *t*-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов 1-й группы (106 детей) 61,3 % были из очагов туберкулезной инфекции. Преобладали семейные виды контактов (83,1 %), родственные отмечались реже (10,8 %), несколько детей были из гостевых контактов (6,2 %). Вакцинированы против туберкулеза 95,3 % пациентов, формирование постпрививочных рубчиков зафиксировано у 80,2 % детей. Превентивное лечение проведено у 43,4 % детей.

В структуре форм заболевания преобладали неосложненные формы туберкулеза — 78,3 %, осложненных было 21,7 % случаев. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов составил 37,7 % случаев; первичный туберкулезный комплекс и туберкулезная интоксикация — по 16,0 % случаев соответственно. В единичных случаях выявлены экссудативный плеврит, подострый диссеминиро-

Таблица 1

Структура конституциональных типов у пациентов с различным течением туберкулезной инфекции

Группы детей	Конституциональные типы (диатезы)									
	Лимфатико-гипопластический		Нервно-артритический		Аллергический		Экссудативно-каатаральный		Без диатезов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я, активный туберкулез, $n = 106$	18	$17,0 \pm 3,7$	18	$17,0 \pm 3,7$	11	$10,4 \pm 3,0$	1	$0,9 \pm 0,9$	58	$54,8 \pm 4,8$
2-я, остаточные посттуберкулезные изменения, $n = 54$	3	$5,6 \pm 3,1$ $p_{1-2} < 0,05$	4	$7,4 \pm 3,6$ $p_{1-2} < 0,05$	16	$29,6 \pm 6,2$ $p_{1-2} < 0,05$	—		31	$57,4 \pm 6,7$
3-я, инфицирование МБТ, $n = 62$	3	$4,8 \pm 2,7$ $p_{1-3} < 0,05$	6	$9,7 \pm 3,8$ $p_{1-3} < 0,05$	21	$33,8 \pm 6,1$ $p_{1-3} < 0,05$	—		32	$51,6 \pm 6,4$

Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий встречаемости диатезов в сравниваемых группах наблюдения; МБТ — микобактерии туберкулеза

ванный туберкулез, туберкулема, инфильтративный туберкулез легких (по 0,9 % случаев соответственно). Генерализованный туберкулез диагностирован у 4,7 % пациентов.

Аномалии конституции выявлены у 45,3 % детей 1-й группы (табл. 1). Наиболее часто у детей встречались ЛГД и НАД (по $17,0 \pm 3,7$ % случаев соответственно), детей с АД было значительно меньше ($10,4 \pm 3,0$ % случаев), ЭКД был выявлен у одного ребенка раннего возраста ($0,9 \pm 0,9$ % случаев).

У пациентов 2-й группы (54 ребенка) туберкулезный контакт был установлен в 40,7 % случаев. Семейными были половина туберкулезных контактов (50,0 %); родственные отмечались в 31,8 % случаев; реже наблюдались квартирный, производственный и гостевой виды контактов (9,1; 4,6 и 4,6 % соответственно). Все дети были вакцинированы против туберкулеза с формированием постпрививочного рубчика у 83,3 %. Превентивное лечение получили 53,7 % детей.

ОПТИ в основном были выявлены во внутригрудных лимфатических узлах (62,9 %); реже определялись кальцинированные компоненты первичного туберкулезного комплекса (9,3 %), очаги Гона (9,3 %). Плевральные сращения были у 1 ребенка (1,9 %). В 16,7 % случаев ОПТИ были сформированы после осложненного течения туберкулеза.

Среди пациентов с ОПТИ диатезы выявлены у 42,6 % детей (см. табл. 1). Более часто встречались дети с АД (в $29,6 \pm 6,2$ % случаев, $p < 0,05$). Детей с проявлениями НАД и ЛГД было достоверно меньше, чем в 1-й группе наблюдения ($7,4 \pm 3,6$ и $5,6 \pm 3,1$ % случаев, $p < 0,05$).

У пациентов 3-й группы наблюдения (62 ребенка) было диагностировано инфицирование МБТ. Контакт с больными туберкулезом установлен в 41,9 % случаев. Наиболее частыми являлись

семейные виды контактов (в 73,1 % случаев); родственные, квартирные, производственные контакты зафиксированы реже (по 15,4; 7,7; 3,9 % случаев соответственно). Вакцинированы против туберкулеза 98,4 % детей, наличие постпрививочного рубчика отмечено у 91,9 %. Превентивное лечение получили 48,4 % пациентов.

Аномалии конституции были выявлены у 48,4 % детей. Признаки АД наблюдались в $33,8 \pm 6,1$ % случаев, что достоверно чаще, чем у пациентов 1-й группы наблюдения. Детей с НАД и ЛГД было значительно меньше ($9,7 \pm 3,8$ % и $4,8 \pm 2,7$ % случаев соответственно), чем среди пациентов с активным туберкулезом ($p < 0,05$).

Таким образом, среди детей с активным туберкулезом (1-я группа наблюдения) доля пациентов с ЛГД и НАД была достоверно больше, чем у детей с ОПТИ и инфицированных МБТ (2-я и 3-я группы наблюдения), что может быть обусловлено большей предрасположенностью к заболеванию туберкулезом. Напротив, детей с АД было достоверно больше среди пациентов с ОПТИ и пациентов, инфицированных МБТ, что объясняется более высокой напряженностью у них клеточного иммунитета.

Оценка интоксикационного синдрома у пациентов, больных туберкулезом, различных конституциональных типов показала, что у детей с ЛГД преобладали выраженные симптомы интоксикации (в $55,6 \pm 11,7$ % случаев), что свидетельствует об их более плохой переносимости туберкулезной инфекции (табл. 2).

Выраженный интоксикационный синдром встречался реже у детей с НАД — в $33,3 \pm 11,1$ % случаев; наиболее редко — у детей с АД — в $18,2 \pm 11,6$ % случаев и у детей без диатезов — в $17,1 \pm 5,0$ % случаев. Умеренные симптомы интоксикации чаще наблюдались у детей без диатезов — в $70,7 \pm 6,0$ %

Таблица 2

Выраженность интоксикационного синдрома у детей, больных туберкулезом, различных конституциональных типов

Выраженность синдрома интоксикации	Дети с разными конституциональными типами (диатезами)							
	1 — лимфатико-гипопластический		2 — нервно-артритический		3 — аллергический		4 — без диатезов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незначительно выражен	1	5,6 ± 5,4	4	22,2 ± 9,8	2	18,2 ± 11,7	7	12,1 ± 4,3
Умеренно выражен	7	38,9 ± 11,5 $p_{1-4} < 0,05$	8	44,4 ± 11,7 $p_{2-4} < 0,05$	7	63,6 ± 14,5	41	70,7 ± 6,0 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Выраженный	10	55,6 ± 11,7 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$	6	33,3 ± 11,1	2	18,2 ± 11,6 $p_{1-3} < 0,05$	10	17,2 ± 5,0 $p_{1-4} < 0,05$
Всего	18	100	18	100	11	100	58	100

Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий выраженности интоксикационного синдрома у детей различных конституциональных типов, переносящих активный туберкулез

случаев и у детей с АД — в $63,6 \pm 14,5$ % случаев. У ребенка с ЭКД синдром интоксикации был выражен незначительно.

Анализ чувствительности к туберкулину по результатам оценки пробы Манту с 2 ТЕ у всех детей различных конституциональных типов сравниваемых групп показал преобладание нормергической чувствительности к туберкулину (рис. 1).

Гиперергическая чувствительность к туберкулину у детей с активным туберкулезом всех конституциональных типов развивалась практически одинаково часто: от $27,3 \pm 13,4$ до $33,3 \pm 11,1$ %, а также у ребенка с ЭКД. У пациентов с ОПТИ и пациентов, инфицированных МБТ (2-я и 3-я группы наблюдения), при наличии АД гиперергическая чувствительность к туберкулину отмечалась

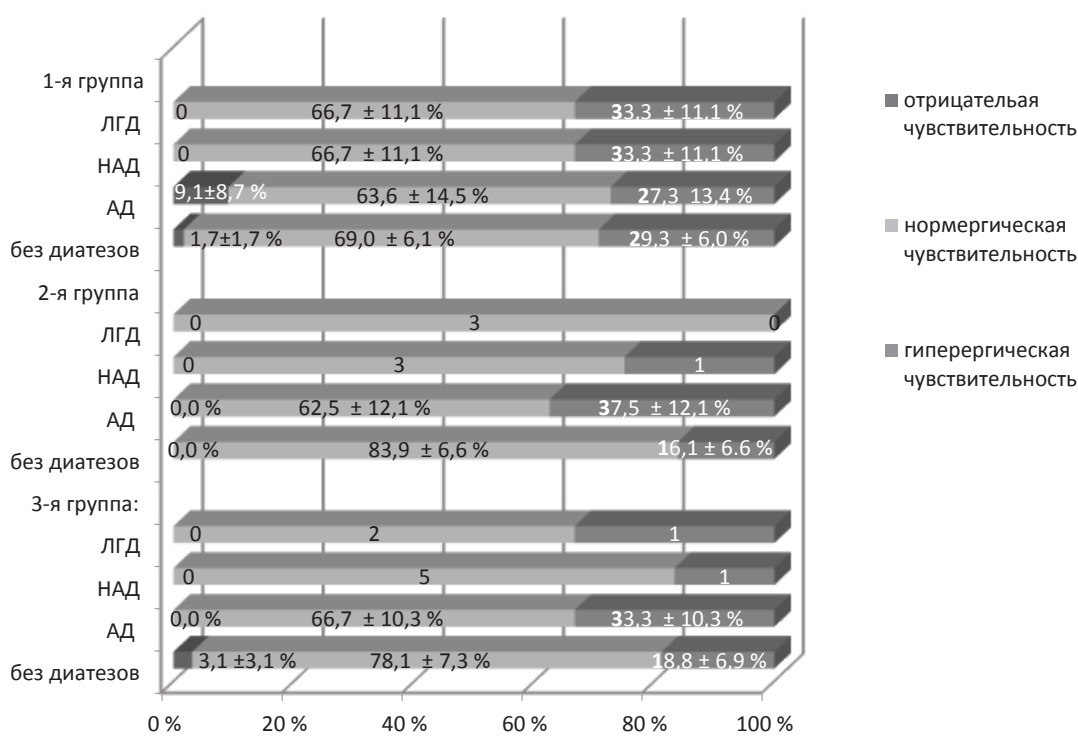


Рис. 1. Диаграмма выраженности пробы Манту с 2 ТЕ у детей различных конституциональных типов трех групп (абс. и проценты): ЛГД — лимфатико-гипопластический диатез; НАД — нервно-артритический диатез; АД — аллергический диатез

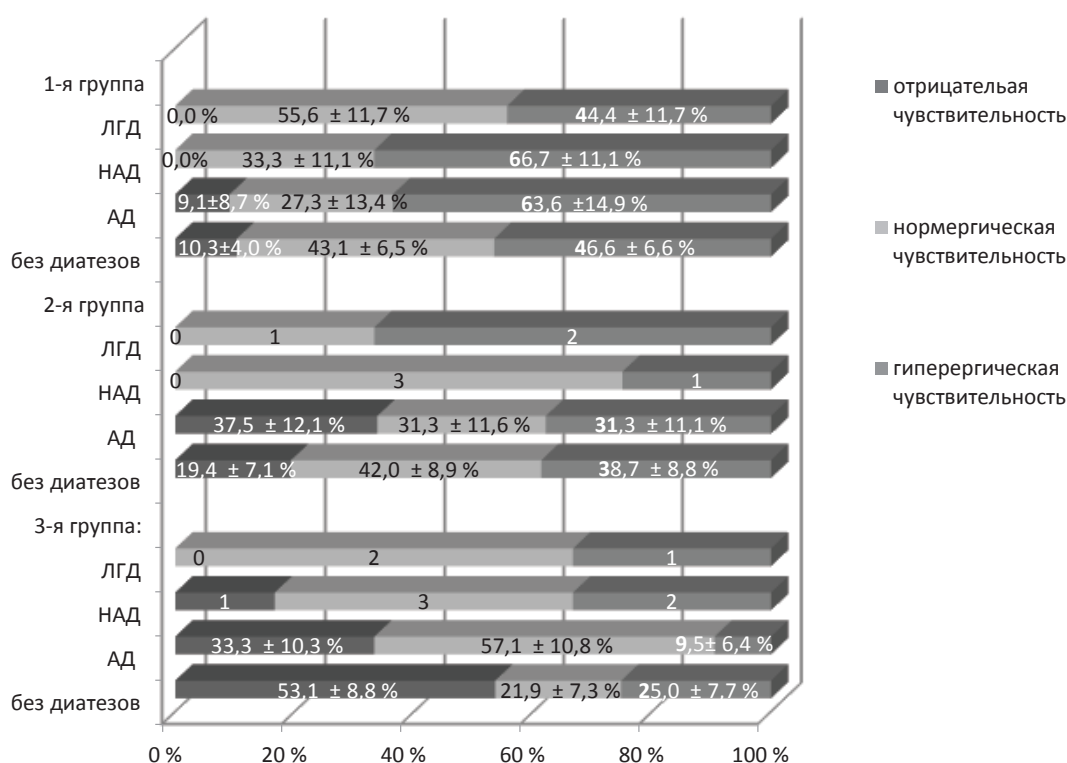


Рис. 2. Диаграмма выраженности пробы диаскинтест у детей различных конституциональных типов трех групп (абс. и проценты): ЛГД — лимфатико-гипопластический диатез; НАД — нервно-артритический диатез; АД — аллергический диатез

чаще (в $37,5 \pm 12,1$ и в $33,3 \pm 10,3$ % случаев во 2-й и 3-й группах соответственно), чем при отсутствии диатезов (в $16,1 \pm 6,6$ и в $18,8 \pm 6,9$ % случаев во 2-й и 3-й группах соответственно).

Результаты оценки пробы диаскинтест у больных активными формами туберкулеза показали различные результаты (рис. 2).

У пациентов 1-й группы преобладание гиперергической чувствительности на пробу диаскинтест наблюдалось при наличии НАД и АД: в $66,7 \pm 11,1$ и $63,6 \pm 14,9$ % случаев соответственно. У большинства пациентов с ЛГД имела место нормергическая чувствительность (в $55,6 \pm 11,7$ % случаев). У детей без диатезов нормергическая и гиперергическая реакции на пробу диаскинтест распределялись равномерно. Отрицательные результаты пробы были у небольшой части пациентов двух конституциональных типов: у детей с АД и без диатезов: в $9,1 \pm 8,7$ и $10,3 \pm 4,0$ % случаев соответственно. У ребенка с ЭКД проба диаскинтест была нормергической.

У пациентов 2-й группы (с ОПТИ) нормергическая и гиперергическая чувствительности на пробу диаскинтест распределялись примерно равномерно.

У пациентов 3-й группы (инфицированных МБТ) нормергическая чувствительность на пробу диаскинтест была преобладающей у пациентов с АД (в $57,1 \pm 10,8$ % случаев). Отрицательная реакция наиболее часто отмечалась у детей без диатезов ($53,3 \pm 8,8$ % случаев), реже у детей с АД ($33,3 \pm 10,3$ % случаев) и у одного из 6 детей с НАД.

Анализ течения активных форм туберкулеза у детей различных конституциональных типов выявил, что дети с ЛГД чаще переносили осложненные формы туберкулеза — в $27,8 \pm 10,6$ % случаев, чем пациенты с другими диатезами ($p < 0,05$ у детей с ЛГД и с АД), и примерно с такой же частотой, как и пациенты без диатезов — $27,6 \pm 15,9$ % случаев (табл. 3).

У детей с ЛГД в единичных случаях отмечались такие неблагоприятные формы, как подострый диссеминированный туберкулез, инфильтративный туберкулез легких (по $5,6 \pm 5,42$ % случаев соответственно), чего не наблюдалось в группах у детей с другими типами диатезов и без аномалий конституции. Структура форм пациентов с НАД была более благоприятной: меньшее количество детей переносили осложненное течение туберкулеза — $11,1 \pm 7,4$ % пациентов. Дети с АД переносили толь-

Таблица 3

Течение активного туберкулеза у детей с различными конституциональными типами

Течение актив- ных форм тубер- кулеза	Дети с разными конституциональными диатезами							
	1 — лимфатико-гипо- пластический		2 — нервно-артрити- ческий		3 — аллергический		4 — без диатезов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неосложненное	13	$72,2 \pm 10,6$ $p_{1-3} < 0,05$	16	$88,9 \pm 7,4$	11	$100,0$ $p_{1-3} < 0,05$	42	$72,4 \pm 5,9$
Осложненное	5	$27,8 \pm 10,6$ $p_{1-3} < 0,05$	2	$11,1 \pm 7,4$	—	0 $p_{1-3} < 0,05$	16	$27,6 \pm 5,9$
Всего	18	100	18	100	11	100	58	100
Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий характера течения активного туберкулеза у детей различных конституциональных типов								

ко неосложненные формы первичного периода. Ребенок с ЭКД переносил туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный единичным отсевом в легочную ткань.

У пациентов 2-й группы наблюдения (54 ребенка) анализ структуры ОПТИ у пациентов различных конституциональных типов не выявил различий: большинство пациентов перенесли неосложненные формы туберкулеза (83,3 % случаев).

ВЫВОДЫ

1. ЛГД и НАД у детей чаще наблюдались в группе пациентов, больных активным туберкулезом (по $17,0 \pm 3,7$ % каждого диатеза соответственно), чем в группе пациентов с ОПТИ (доля детей с ЛГД — $5,6 \pm 3,1$ %, с НАД — $7,4 \pm 3,6$ %, $p < 0,05$) и в группе пациентов, инфицированных МБТ (доля пациентов с ЛГД — $4,8 \pm 2,7$ %, с НАД — $7,4 \pm 3,6$ %, $p < 0,05$), что может быть обусловлено их большей предрасположенностью к заболеванию туберкулезом.
2. У детей с ЛГД чаще имел место выраженный интоксикационный синдром ($55,6 \pm 11,7$ %), чем у детей с НАД ($33,3 \pm 11,1$ %), у детей с АД ($18,2 \pm 11,6$ %, разница достоверна) и без диатезов ($17,2 \pm 5,0$ %, разница достоверна), что связано с их более плохой переносимостью туберкулезной инфекции.
3. Наименее благоприятное течение активных форм туберкулеза отмечалось у детей с ЛГД: осложненные формы туберкулеза отмечались у них в $27,8 \pm 10,6$ % случаев. У пациентов с НАД осложненные формы развивались реже — в $11,1 \pm 7,4$ % случаев ($p < 0,05$). У пациентов с АД были диагностированы только неосложненные формы первичного периода ($p < 0,05$). У детей без аномалий конституции, как и у больных с ЛГД, осложненное течение наблюдалось в $27,6 \pm 5,9$ % случаев.

4. Встречаемость детей с АД была достоверно больше среди пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями ($29,6 \pm 6,2$ %) и пациентов, инфицированных МБТ ($33,8 \pm 6,1$ %), чем у пациентов с активными формами туберкулеза ($10,4 \pm 3,0$ %).
5. У пациентов всех конституциональных типов сравниваемых групп по результатам оценки пробы Манту с 2 ТЕ преобладала нормергическая чувствительность к туберкулину.
6. У больных туберкулезом детей при наличии НАД и АД несколько чаще наблюдались гиперергические результаты пробы диаскинтест ($66,7 \pm 11,1$ и $63,6 \pm 14,9$ % случаев соответственно), чем у пациентов с ЛГД и без диатезов ($44,4 \pm 11,7$ и $46,6 \pm 6,6$ % случаев соответственно).
7. Представленные данные свидетельствуют о большей предрасположенности к заболеванию туберкулезом детей с ЛГД и НАД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова Л.К., Исаева Л.А., Карташева В.И. Детские болезни: учебник для студентов вузов (под ред. Исаевой Л.А.). — 3-е изд., испр. — М.: Медицина, 1994. — С. 157–167. [Bazhenova LK, Isaeva LA, Kartasheva VI. Detskie bolezni: uchebnik dlya studentov vuzov (Ed by L.A. Isaevoy). Moscow: Meditsina; 1994. P. 157-167. (In Russ.)]
2. Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста // Педиатр. — 2010. — Т. 1. — № 1. — С. 17. [Vasil'eva EB, Klochkova LV. Kliniko-epidemiologicheskaya charakteristika tuberkuleza u detej rannego vozrasta. *Pediatr.* 2010;1(1):17. (In Russ.)]
3. Вельтищев Е.Ю. Наследственное предрасположение к болезням, диатезам и пограничным состояниям у детей // Педиатрия. — 1984. — № 12. — С. 3–9. [Vel'tishchev EYu. Nasledstvennoe predraspolozhenie

- k bolezniam, diatezam i pogranichnym sostoyaniyam u detej. *Pediatrica*. 1984;(12):3-9. (In Russ.)).
4. Детские болезни: учебник / Под ред. А.А. Баранова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 47–60. [Detskie bolezni: uchebnik. Ed by A.A. Baranova. 2nd ed. Moscow: GEHOTAR-Media; 2009. P. 47-60. (In Russ.)]
 5. Маслов М.С. Учение о конституциях и аномалиях конституции в детском возрасте. Клинические лекции для врачей и студентов в монографическом изложении. – 3-е изд., доп., – Л.: Медгиз, 1926. [Maslov MS. Uchenie o konstituciyah i anomalijah konstitucii v detskom vozraste. Klinicheskie lekicii dlya vrachej i studentov v monograficheskom izlozhenii. 3th ed. Leningrad: Medgiz; 1926. (In Russ.)]
 6. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. – Л.: Медгиз, 1960. [Maslov MS. Lekcii po fakul'tetskoy pediatrii. Leningrad: Medgiz; 1960. (In Russ.)]
 7. Носкова О.М., Лозовская М.Э., Король О.И., и др. Методы выявления и характеристика клинических проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 5. – С. 22. [Noskova OM, Lozovskaya ME, Korol' OI, et al. Metody vyavleniya i harakteristika klinicheskikh proyavlenij tuberkuleznoj infekcii u detej i podrostkov. *Problemy tuberkuloza*. 1995;(5):22. (In Russ.)].
 8. Туберкулез у детей и подростков: руководство / Под редакцией О.И. Король, М.Э. Лозовской. – СПб.: ПИТЕР. – 2005. – 424 с. [Tuberkulez u detej i podrostkov. Rukovodstvo Ed by O.I. Korol', M.E. Lozovskoj. Saint Petersburg; PITER; 2005. (In Russ.)]
 9. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник. СПб.: ПИТЕР, 1999. – С. 89–109. [Shabalov NP. Detskie bolezni. Uchebnik. Saint Petersburg: PITER; 1999. P. 89-109. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Юлия Анатольевна Яровая — канд. мед. наук, доцент, кафедра фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: julia_yarovaya@mail.ru.

Марина Эдуардовна Лозовская — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lozovskaja-marina@rumbler.ru.

Елена Борисовна Васильева — канд. мед. наук, доцент, кафедра фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: helenchern27@mail.ru.

Людмила Владимировна Клочкова — канд. мед. наук, доцент, кафедра фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lklochkova@yahoo.com.

Ольга Михайловна Носкова — туберкулезное отделение. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Детская городская инфекционная больница № 3», Санкт-Петербург. E-mail: julia_yarovaya@mail.ru.

Ирина Александровна Быкова — туберкулезное отделение. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Детская городская инфекционная больница № 3», Санкт-Петербург. E-mail: egorovairina88@mail.ru.

◆ Information about the authors

Iulia A. Yarovaya — MD, PhD, Associate Professor, Department of TB. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia_yarovaya@mail.ru.

Marina E. Lozovskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of TB. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lozovskaja-marina@rumbler.ru.

Elena B. Vasilieva — MD, PhD, Associate Professor, Department of TB. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: helenchern27@mail.ru.

Ludmila V. Klochkova — MD, PhD, Associate Professor, Department of TB. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lklochkova@yahoo.com.

Olga M. Noskova — Tuberculosis Department. Saint Petersburg State Healthcare Institution "Children's City Infectious Diseases Hospital No. 3", Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia_yarovaya@mail.ru.

Irina A. Bikova — Tuberculosis Department. Saint Petersburg State Healthcare Institution "Children's City Infectious Diseases Hospital No. 3", Saint Petersburg, Russia. E-mail: egorovairina88@mail.ru.

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

© Р.З. Ахметшин, И.И. Лутфарахманов, П.И. Миронов

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 69–74. doi: 10.17816/PED8369-74

Поступила в редакцию: 01.03.2017

Принята к печати: 07.04.2017

Методы. Дизайн: ретроспективное, обсервационное, когортное исследование. Критерии включения: врожденная аномалии почек и мочевыводящих путей, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 м², возраст меньше 18 лет. В исследование включено 297 пациентов. Статистическая обработка осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 6.0 и MedCalc (MedCalc Software, Belgium). **Результаты.** Установлено, что только скорость клубочковой фильтрации на этапе первичной госпитализации (ОР = 9,40) и артериальная гипертензия (ОР = 4,40) являются независимыми предикторами прогрессирования ХБП. Прогностическая значимость комбинации этих двух показателей (AUC ROC = 0,756) была достоверно выше ($p < 0,005$) чем у каждого из них в отдельности.

Ключевые слова: пороки развития мочевыводящих путей; хроническая болезнь почек; дети; факторы риска; послеоперационный период.

RISK FACTORS OF PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE URINARY TRACT IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

© R.Z. Ahmetsyin, I.I. Lutfarakhmanov, P.I. Mironov

Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):69-74

Received: 01.03.2017

Accepted: 07.04.2017

The aim of the study is the identification of independent predictors of progression of chronic kidney disease (CKD) in children operated on for congenital malformations of the urinary tract (CMUT). **Methods.** Study design – retrospective, observational, cohort. Inclusion criteria were CMUT, glomerular filtration rate (GFR) <90 ml/min/1.73 m². Age younger than 18 years of age. The study included 297 patients. Statistical processing of research results was carried out using the software package Statistica 6.0. and MedCalc (MedCalc Software, Belgium). **Results.** We identified that only glomerular filtration rate during the initial hospitalization (OR = 9.40) and arterial hypertension (OR = 4.40) were independent predictors of CKD progression. The combination of these two variant showed the area under the ROC curve (0.756), significantly ($p < 0.005$) higher than the isolated value of these symptoms.

Keywords: malformations of the urinary tract; chronic kidney disease; children; risk factors; postoperative period.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременное оперативное вмешательство является основным фактором, предотвращающим прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) у детей с врожденными пороками развития почек и мочевых путей [2, 4]. Однако у части этих больных отдаленный послеоперационный период сопро-

вождается прогрессированием ХБП, причем темпы развития данного осложнения характеризуются чрезвычайной вариабельностью, что может стать причиной развития критического состояния вплоть до остановки кровообращения [1, 2, 4, 6].

В этой связи среди детских урологов как выбор сроков оперативного вмешательства, так и харак-

теристика детерминант, способных внести вклад в прогрессирование ХБП при врожденных пороках развития мочевой системы, остаются предметом дискуссии [4, 6].

Прогнозирование характера течения ХБП и, соответственно, идентификация наиболее оптимальной тактики лечения у каждого конкретного пациента до настоящего времени остается сложной проблемой [2, 4–6]. При этом знание врачом актуальных предикторов риска адверсивного течения заболевания имеет существенное значение для выбора тактики ведения больного [4–6]. Понимание важности раннего прогнозирования отдаленных результатов лечения определяет высокий спрос на поисковые исследования, выявляющие возможные подходы для решения этой насущной проблемы [4, 5, 6–9, 12].

Целью исследования являлось выявление независимых предикторов прогрессирования ХБП у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевыделительной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 297 детей до 18 лет. Дизайн — ретроспективное, обсервационное, когортное исследование, выполненное в период с 1 мая 1993 года по 1 декабря 2015 года.

Критерии включения: врожденная аномалии почек и мочевыводящих путей, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 м², возраст моложе 18 лет, но старше одного года. В исследование включено 297 пациентов.

Стадии ХБП были классифицированы с использованием Clinical Practice Guidelines of the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [3, 10].

Хроническое заболевание почек был определено как повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации < 90 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев, а повреждение почек было определено как патологическая аномалия или маркеры повреждения в моче, крови или при визуализации [10].

Терминальную хроническую почечную недостаточность (ХПН) диагностировали при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², потребности в диализе, дебюте диализа или смерти от почечной недостаточности у пациентов с хроническими заболеваниями почек [10].

Прогрессирование ХПН было определено как снижение СКФ на 50 % или прогрессирование до терминальной стадии заболевания почек (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м² или начало заместительной почечной терапии).

Врожденные аномалии почек включали гипоплазию/дисплазию почек и кистозные болезни почек, подтвержденные путем биопсии. Диагноз обструктивной нефропатии устанавливался при наличии гидронефроза и ассоциированной обструкции мочевыводящих путей. Для пациентов с гипо- и дисплазией почек, а также хронической инфекцией мочевыводящих путей были характерны симптомы течения инфекции, значительная бактериурия (> 100000 бактерий/мл), лихорадка $> 38,5$ °C и повышение концентрации С-реактивного белка более 20 мг/л.

За исследуемый период умерло 9 (3,0 %) пациентов.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 6.0. и MedCalc (MedCalc Software, Belgium), оценка распределения количественных признаков выполнялась на основании критерия Колмогорова–Смирнова, достоверность различий количественных показателей определялась по критерию Манна–Уитни. Определялось отношение рисков (ОР) события в одной группе к событию в другой группе. Значение ОР от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 — его увеличению, равное 1 означает отсутствие эффекта. Прогностическую ценность моделей рассчитывали путем дискриминации с помощью сравнения площадей под кривыми операционных характеристик (AUC ROC). Для сравнения диагностических моделей были выбраны следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (ППЦ), отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ), прогностическая эффективность (ПЭ). Осуществлялся многофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно было рассчитано отношение рисков и их достоверность по прогрессированию хронической болезни почек у детей в послеоперационном периоде. Всего было проанализировано более 30 демографических и клинических признаков — возраст, пол, вес, рост, площадь поверхности тела, индекс массы тела, окружность головы (у детей до 3 лет), остаточный азот мочевины крови, мочевины и креатинина сыворотки крови, клиренс креатинина, СКФ, систолическое, диастолическое и среднее АД, гематокрит, гемоглобин, кальций сыворотки крови, диагноз, вид оперативного вмешательства, стадия ХБП, осложнения, включая артериальную гипертензию, анемию, электролитные нарушения и исходы лечения.

Таблица 1

Анализ прогрессирования хронической болезни почек у исследуемых больных

Варианта	<i>n</i>	Отношение рисков	95 % доверительный интервал	Уровень <i>p</i>
Стадия диагностики хронической почечной недостаточности				
1	6/158	1,00	–	1,000
2	11/72	4,02	1,55–10,4	0,004
3	15/42	9,40	3,89–22,7	<0,001
4	2/7	7,52	1,84–30,8	0,005
Диагноз				
Аномалии положения почек	1/84	1,00	–	1,000
Аплазия, гипоплазия	7/25	23,5	3,04–182	0,002
Поликистоз почек	5/45	9,33	1,12–77,5	0,038
Обструктивная уропатия	21/125	14,1	1,93–103	0,009
Частые обострения пиелонефрита				
Нет	9/191	1,00	–	1,000
Да	25/88	6,03	2,94–12,4	<0,001
Бактериурия				
Нет	26/246	1,00	–	1,000
Да	8/33	2,29	1,13–4,63	0,021
Гематурия				
Нет	30/258	1,00	–	1,000
Да	4/21	1,64	0,64–4,21	0,305
Лейкоцитурия				
Нет	19/179	1,00	–	1,000
Да	15/100	1,41	0,75–2,65	0,283
Артериальная гипертензия				
Нет	26/263	1,00	–	1,000
Да	8/16	4,40	2,39–8,09	<0,001

В табл. 1 представлены наиболее значимые предикторы прогрессирования ХБП в послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками мочевых путей на основе проведенного анализа отношения шансов.

Сочетание нескольких признаков ассоциировалось с увеличением риска прогрессирования ХБП. Прежде всего, это было характерно для пациентов с гипоплазией почек, детей с частыми обострениями пиелонефрита и бактериурией в послеоперационном периоде. У них чаще отмечалось более выраженное снижение значения клиренса креатинина, уровня гемоглобина и более высокое артериальное давление, чем у пациентов со стабильным течением заболевания. Основным признаком, свидетельствующим о высоком риске прогрессирования ХБП, была пониженная скорость клубочковой фильтрации ($OP = 9,40$; $p < 0,001$).

Однако показатель отношения рисков, оценивая степень вероятности прогрессирования хрониче-

ской почечной недостаточности, определяет лишь возможный потенциал конкретного патологического состояния в развитии данного осложнения. Для более достоверной оценки вероятности развития события необходимо учитывать информационную ценность этого события. В связи с этим была осуществлена оценка площади под ROC-кривой для каждого из представленных в табл. 1 признаков. Результаты исследования представлены в таблице 2. Данные таблицы 2 указывают, что площадь под ROC-кривой является наиболее значимой для следующих параметров — скорость клубочковой фильтрации, и артериальная гипертензия. То есть, при наличии данных признаков риск реализации шансов прогрессирования ХБП наиболее высок.

При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что только сниженная скорость клубочковой фильтрации и артериальная гипертензия имели умеренную связь с прогресси-

Таблица 2

Характеристики ROC-кривых и диагностическая ценность статистически значимых факторов риска прогрессирования хронической болезни почек

Варианта	Площадь под ROC-кривой	95 % доверительный интервал	Уровень	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное отношение правдоподобия	Отрицательное отношение правдоподобия	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
Возраст (лет)	0,584	0,490–0,672	0,186	> 6,6	71,4	50,5	1,44	0,57	30,3	85,5
СКФ первичная (мл/мин/1,73 м ²)	0,713	0,623–0,791	<0,001	< 39,3	82,1	66,7	2,46	0,27	42,6	92,5
ХПН первичная (степень)	0,627	0,535–0,714	0,042	> 2	60,7	65,6	1,76	0,60	34,7	84,7
Гипоплазия	0,582	0,489–0,671	0,195	> 0	25,0	91,4	2,91	0,82	46,7	80,2
Обструктивная нефропатия	0,528	0,435–0,619	0,661	> 0	57,1	48,4	1,11	0,89	25,0	78,9
Пиелонефрит	0,626	0,534–0,712	0,044	> 0	60,7	64,5	1,71	0,61	34,0	84,5
Частые обострения пиелонефрита	0,698	0,607–0,778	0,001	> 0	75,0	64,5	2,11	0,39	38,9	89,6
Артериальная гипертензия	0,596	0,503–0,685	0,127	> 0	21,4	97,8	9,96	0,80	75,0	80,5
Сопутствующие заболевания/ состояния	0,593	0,499–0,681	0,142	> 0	35,7	82,8	2,08	0,78	38,5	81,1

Таблица 3

Характеристики многофакторного регрессионного анализа статистически значимых факторов риска прогрессирования хронической болезни почек

Варианта	Коэффициент детерминации	Стандартная ошибка	Критерий <i>t</i>	Уровень <i>p</i>	Коэффициент корреляции
Возраст (лет)	0,0120	0,0089	1,350	0,178	0,124
СКФ первичная (мл/мин/1,73 м ²)	–0,0044	0,0014	–3,051	0,003	–0,306
ХПН первичная (степень)	0,0003	0,0665	0,005	0,996	0,196
Гипоплазия	–0,1352	0,0000	–	–	0,210
Обструктивная нефропатия	–0,3633	0,0000	–	–	0,046
Пиелонефрит	0,1403	0,0876	1,600	0,112	0,216
Частые обострения пиелонефрита	0,1181	0,0886	1,332	0,185	0,335
Артериальная гипертензия	0,4402	0,1551	2,837	0,005	0,327
Сопутствующие заболевания	–0,0138	0,0962	–0,144	0,885	0,190

ванием ХБП (табл. 3) и могли служить независимыми предикторами.

Несомненно, что именно скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ХБП является предиктором исхода заболевания, в то время как артериальная гипертензия не является облигатным сим-

птом при пороках развития мочевыделительной системы.

Логистический регрессионный анализ, учитывающий комбинацию этих двух вариантов (скорость клубочковой фильтрации на этапе включения в исследование/первичной госпитализации и артериальная

Таблица 4

Коэффициенты и стандартные ошибки вариант модели логистической регрессии

Варианта	Коэффициент	Стандартная ошибка	Уровень <i>p</i>
Артериальная гипертензия	2,649	0,905	0,003
СКФ первичная (мл/мин/1,73 м ²)	−0,028	0,009	0,001

гипертензия), показал 80,99 % корректно классифицированных случаев и 0,756 (95 % доверительный интервал 0,670–0,830) площадь под ROC-кривой. Это достоверно ($p < 0,005$) выше, чем изолированная прогностическая ценность каждого из этих симптомов (табл. 2).

Таким образом, согласно полученным результатам, чрезвычайно актуальным представляется своевременная коррекция артериальной гипертензии и проведение мониторинга скорости клубочковой фильтрации. Представленные в работе данные соответствуют результатам, полученным в исследовании S. Ross, et al., выполненном на популяции детей раннего возраста и данным D. Dupius, et al. при исследовании взрослых [8, 11]. Следует подчеркнуть, что крайне важными эти рекомендации являются, прежде всего, для практикующих врачей поликлинического звена.

ВЫВОДЫ

1. Независимыми факторами риска прогрессирования хронической болезни почек у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевыводящих путей, является сниженная скорость клубочковой фильтрации ($OP = 9,40$) и артериальная гипертензия ($OP = 4,40$).
2. Комбинация артериальной гипертензии со снижением скорости клубочковой фильтрации у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевыводящих путей, достоверно ($p < 0,005$) увеличивает риск прогрессирования хронической почечной недостаточности в сравнении с изолированной прогностической значимостью каждого из этих симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация в педиатрической практике: основы и изменения 2015 года // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 5–15. [Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV. Modern principles of cardiopulmonary resuscitation in pediatric practice. *Pediatr.* 2016;7(1):5-15. (In Russ.)]
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. – СПб.: изд-во «Н-Л», 2014. [Aleksandrovich JuS, Pshenisnov KV, Gordeev VI. Intensive care of critical states at children. Saint Petersburg: N-L; 2014. (In Russ.)]
3. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. [Aleksandrovich JuS, Gordeev VI. Rating and prognostic scales in medicine of critical states. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. (In Russ.)]
4. Нефрология детского возраста / Под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова. – М.: Медпрактика, 2005. – 712 с. [Nephrology children's age. Ed by V.A. Tabolina, S.V. Belmer, I.M. Osmanov. Moscow: Medpraktika; 2005. (In Russ.)]
5. Паршин Е.В., Александрович Ю. С., Кушнерик Л.А., и др. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 1. – № 2. – С. 62–67. [Parshin EV, Aleksandrovich JuS, Kushnerik LA, et al. Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *Obshhaja reanimatologija.* 2010;1(2):62-67. (In Russ.)]
6. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1071 с. [Urology. The national guidance. Ed by N.A. Lopatkina. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1071 p. (In Russ.)]
7. Chiu HL, Tangri N, Djurdiev O, et al. Perceptions of prognostic risks in chronic kidney disease: a national survey. *Canadian J of Kidney Health And Disease.* 2015;2:53.
8. Dupius D, Duclet G, Roy L. Retrospective analysis of the predictive factors of renal functions loss after uninephrectomy in patients with chronic kidney disease G3 to G5. *Canadian J of Kidney Health And Disease.* 2015;2:52.
9. Heinlen JE, Manatt CS, Bright BC, et al. Operative versus nonoperative management of ureteropelvic junction obstruction in children. *Urology.* 2009;73(3):521e5.
10. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Suppl.* 2013;(1):163.
11. Ross SS, Kordos S, Krill A, et al. Observation of infant with SFU Grades 3-4 hydronephrosis: Worsening drainage with serial diuresis renography indicates surgical intervention and help prevent loss renal function. *J Pediatric Urology.* 2011;7:266-271. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.03.001.

12. Shahinian VB, Hedgeman E, Gillespie BW, et al. Estimating prevalence of CKD stages 3-5 using health system data. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):930-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.01.018.

◆ Информация об авторах

Рустэм Закиевич Ахметшин — канд. мед. наук, заведующий кафедрой педиатрии ИДПО. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа. E-mail: rz47@rambler.ru.

Ильдар Ильдусович Лutfарахманов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа. E-mail: orit@mail333.com.

Петр Иванович Миронов — д-р мед. наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа. E-mail: mironovpi@mail.ru.

◆ Information about the authors

Rustem Z. Ahmetshin — PhD, chief of the Department of Pediatrics IDPO. Bashkortostan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: rz47@rambler.ru.

Ildar I. Lutfarahmanov — D.Med.Sc., Professor, Chief of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. Bashkortostan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: orit@mail333.com.

Petr Ivanovich Mironov — D.Med.Sc., Professor of the Department of Pediatric Surgery. Bashkortostan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: mironovpi@mail.ru.

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ЛАКТАТА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

© К.В. Бударова¹, А.Н. Шмаков¹, С.И. Сирота²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

²Детская клиническая больница № 1, Новосибирск

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 75–80. doi: 10.17816/PED8375-80

Поступила в редакцию: 14.03.2017

Принята к печати: 17.04.2017

Актуальность. Лактат плазмы крови часто рассматривается в качестве маркера сложных метаболических нарушений. Снижение уровня лактата крови на фоне интенсивной терапии является хорошим показателем ее адекватности.

Цель исследования: показать значимость определения лактата для прогнозирования течения послеоперационного периода у новорожденных. **Материалы и методы.** В обсервационное исследование были включены 77 новорожденных с абдоминальной хирургической патологией. Уровень лактата определяли при поступлении в отделение реанимации и трехкратно в первые семь дней послеоперационного периода. **Результаты.** Модель ROC-анализа продемонстрировала высокую прогностическую ценность показателя в конце первых суток послеоперационного периода и на седьмые сутки. Благоприятный прогноз соответствовал показателям лактата ниже 2,5 ммоль/л при поступлении, ниже 2,0 ммоль/л на третьих и седьмых сутках. Элевация значения данной точки до 3 ммоль/л отмечена в конце первых суток послеоперационного периода. **Заключение.** Целесообразно проводить динамическую оценку лактатемии в конце первых суток и к исходу третьих суток послеоперационного периода.

Ключевые слова: показатель лактата; ROC-анализ; новорожденные; хирургическая патология; послеоперационный период.

EVALUATION OF THE LACTATE SIGNIFICANCE IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE

© K.V. Budarova¹, A.N. Shmakov¹, S.I. Sirota²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Children Clinical Hospital №1, Novosibirsk, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):75-80

Received: 14.03.2017

Accepted: 17.04.2017

Background. Blood lactate level is often considered as a marker of complex metabolic disorders. Reducing the lactate's level is a good indicator of therapy adequacy. **The purpose:** to show the significance of the determination of lactate for predicting the course of the postoperative period in newborns. **Materials and methods.** 77 infants with abdominal surgical pathology were included in an observational study. Lactate level was measured on admission to the intensive care unit and three times in the first seven days of the postoperative period. **Results.** ROC-analysis model showed a high predictive value of the indicator at the end of the first postoperative day and on the seventh day. Favorable outcome was connected with lactate ratio below 2.5 mmol/L on admission, lower than 2.0 mmol/L in the third and seventh days. Point elevation to 3 mmol/L was marked at the end of the first postoperative day. **Conclusion.** It is advisable to manage a dynamic assessment of lactatemia at the end of the first day and to the end of the third day of the postoperative period.

Keywords: lactate index; ROC-analysis; newborn; surgical pathology; postoperative period.

ВВЕДЕНИЕ

Выделяют два вида гиперлактатемии: «лактат напряжения», как следствие гиперметаболизма вследствие септического процесса, и «шоковый» лактат, как следствие нарушения доставки кислорода к тка-

ням, снижающее восстановление пирувата, приводящее к увеличению дефицита оснований, анионного интервала и снижению системного pH [10]. Часто лактат рассматривается как ключевой показатель кислородного статуса, позволяющий оценивать эф-

фективность интенсивной терапии [1–7], но подчеркивается отсутствие однозначных подходов к оценке этого показателя в критических состояниях как у взрослых, так и у детей. Другие работы демонстрируют плохую прогностическую ценность показателя лактата у детей с кардиохирургической патологией [16]. По мнению С.Б. Челнокова, Н.А. Пудиной (2001) [8], у новорожденных с асфиксией исходный уровень лактата более 10 ммоль/л не являлся прогностически неблагоприятным при условии его снижения в динамике на фоне своевременного адекватного лечения. По данным систематического обзора, основанного на солидной базе данных, продемонстрирована ценность не фиксированного определения, а клиренса лактата для прогнозирования исхода [17]. Нет полного согласия в определении точки отсечения (cut-off) показателя, определяющей риск неблагоприятного прогноза. В одной работе представлены точки cut-off: лактат выше 2,5 ммоль/л, гликемия ниже 3 ммоль/л и градиент температур ниже 0,3 °C через 6 часов после операции [9]. Более высокую прогностическую точку демонстрирует работа, в которой уровни лактата выше 10 ммоль/л и насыщение кислорода в венозной крови (SvO₂, %) меньше 50 % связаны с развитием полиорганной недостаточности [18]. В исследовательских работах показано наличие корреляции лактата с оценками по шкалам тяжести состояния и исхода [1, 4, 6, 11–15]. Таким образом, место и значимость маркера лактата как в диагностическом, так и в прогностическом аспектах окончательно не определено.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На модели ROC-анализа показать диагностическую и практическую ценность определения лактата у новорожденных с хирургической патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ НСО «Детская клиническая больница № 1» города Новосибирска в отделении анестезиологии и реанимации с 2012 по 2015 г.

Критерии включения в исследование: необходимость хирургического лечения патологии кишечника; неонатальный период (до 28 суток жизни при поступлении). Критерии исключения: летальный исход до 3 суток с момента поступления (9 человек) и перевод из отделения анестезиологии-реанимации в профильное отделение до 5 суток с момента поступления (6 человек). После применения критериев исключения в разработку включено 77 новорожденных. Проведено обсервационное исследование уровня лактатемии в группе новорожденных с хирургической патологией органов брюшной полости.

Статистическая обработка материала выполнена с применением программы Statistica 6.0. Для статистического анализа использованы ранговый корреляционный анализ по Спирмену и возможности ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC), точек отсечения с чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp), отношения правдоподобия (LR) и прогностичности результата (PV), с 95 % доверительным интервалом (95 % CI).

Патология представлена: кишечная непроходимость высокая — 30 % (23), низкая — 19 % (15); гастродуоденит — 12 % (9), некротизирующий энтероколит (НЭК) IIIB стадии (по классификации М.С. Walsh, R.M. Kliegman (1986)) — 39 % (30). Критерии исхода: благоприятный исход (выжили, переведены в профильное отделение) отмечен у 85,7 % новорожденных (66 человек), летальный исход зарегистрирован у 14,3 % (11 новорожденных). Для динамической оценки тяжести полиорганной недостаточности использовали шкалу The Neonatal Multiple Organ Dysfunction (NEOMOD) [14] с критическим порогом ≥ 9 баллов.

Этапы исследования: 1) первые сутки с момента поступления, 2) конец первых суток послеоперационного периода, 3) третьи сутки, 4) седьмые сутки послеоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В графическом виде ROC-кривые концентрации лактата в плазме на этапах исследования представлены на рисунке 1.

На этапе 1 качество модели умеренное: AUC = 0,774 с показателем чувствительности, равным 0,06, 95 % CI (0,665; 0,862), $p < 0,0001$. Высота ROC-кривой в конце первых суток послеоперационного периода отражала реализацию операционного стресса с гемодинамической нестабильностью и началом послеоперационного адаптационного процесса. В численном виде данные ROC-анализа представлены в табл. 1.

К седьмым суткам исследования AUC соответствовала 0,889 с показателем Se 0,046, 95 % CI (0,795; 0,950), $p < 0,0001$. Данная динамика лактатемии, как предиктора неблагоприятного исхода и прогрессирования ПОН, подтверждалась наличием прямой корреляционной связи с оценкой по шкале NEOMOD на всех этапах. Наиболее значимая прямая связь выявлена на четвертом этапе исследования ($R = 0,796$; $p = 0,000$) (табл. 2). Снижение коэффициентов корреляции на предшествующих этапах, вероятно, связано с многофакторностью параметров адаптации и дезадаптации к операционному стрессу на фоне первичной адаптации к внеутробной жизни.

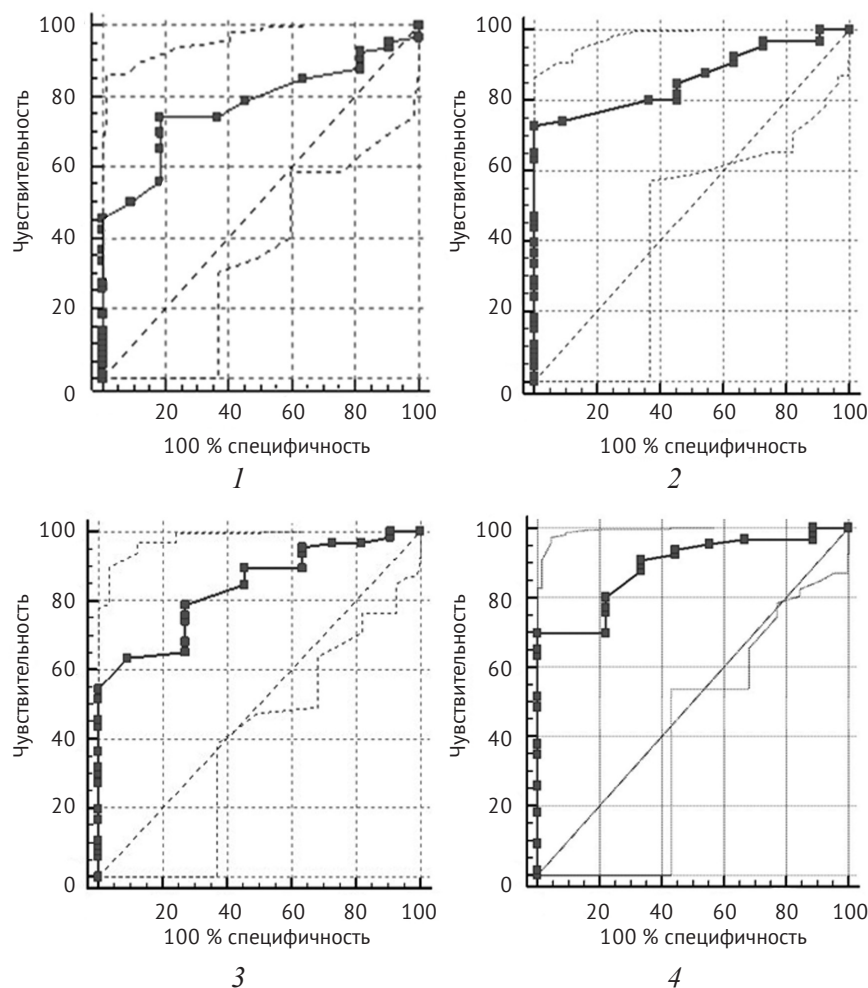


Рис. 1. ROC-кривые уровня показателя лактата у новорожденных (n = 77) на четырех этапах исследования

Таблица 1

Динамическая характеристика ROC-кривой лактатемии на этапах исследования

Этапы	AUC	Стандартная ошибка (σ)	95 % доверительный интервал AUC (95 % CI)	Уровень значимости (p)
1	0,774	0,059	0,665; 0,862	< 0,0001
2	0,863	0,043	0,766; 0,931	< 0,0001
3	0,837	0,054	0,736; 0,912	< 0,0001
4	0,889	0,046	0,795; 0,950	< 0,0001

Таблица 2

Корреляционные сопоставления шкал NEOMOD с уровнем лактата плазмы на этапах исследования (ранговая корреляция по Спирмену)

Шкала	Лактат 1	Лактат 2	Лактат 3	Лактат 4
NEOMOD	0,564 (p = 0,000)	0,466 (p = 0,000)	0,476 (p = 0,000)	0,796 (p = 0,000)

Практический интерес представлял поиск точки отсечения с максимальным индексом Йодена (index J), который включает максимальные показатели чувствительности и специфичности и отражает сбалансированность прогноза.

При поступлении точкой с максимальным показателем индекса Йодена (index J = 0,5606) был показатель лактата 3,3 ммоль/л с Se = 74,24 % (95 % CI 62,0–84,2) и Sp = 81,82 % (95 % CI 48,2–97,7) (рис. 2). Отношение правдоподобия для положитель-

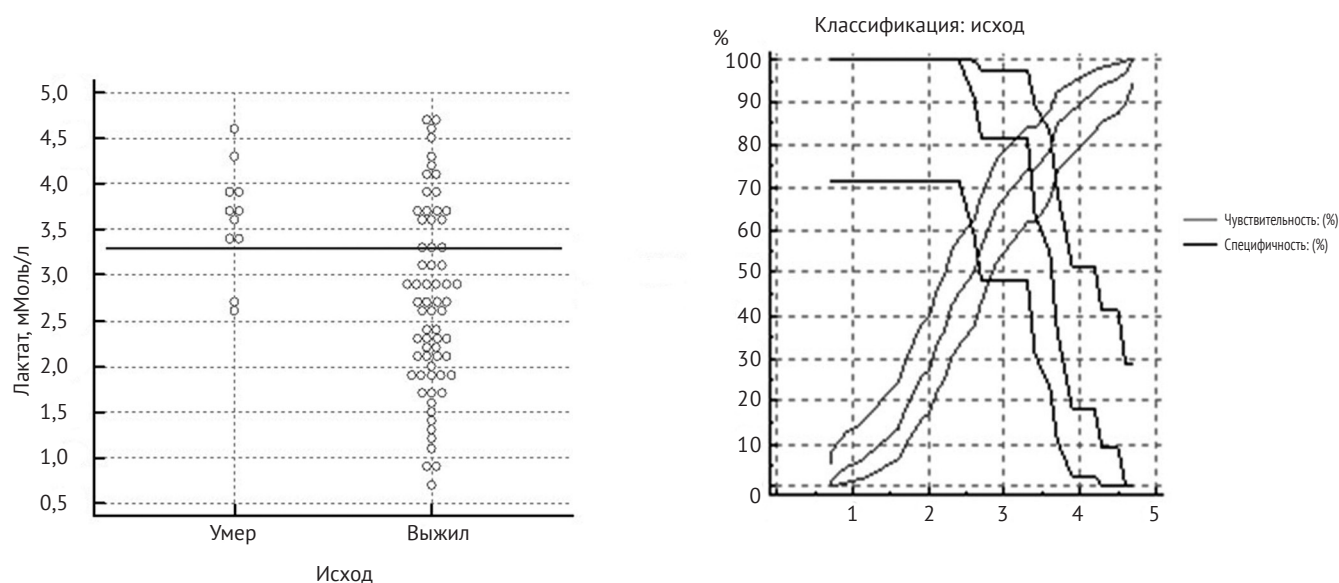


Рис. 2. Графическая характеристика точки разделения лактата 3,3 ммоль/л на этапе 1 методом ROC-анализа

ного результата (+LR) составило 4,08, то есть лактат при поступлении был выше 3,3 ммоль/л в 4 раза чаще при неблагоприятном исходе, чем при благоприятном. Оптимальной точкой, в которой наблюдалась 100 % чувствительность, был уровень лактатемии $\leq 2,4$ ммоль/л, то есть все пациенты с лактатом при поступлении менее 2,4 ммоль/л выжили (рис. 1). На всех этапах критерием со 100 % специфичностью, исключающим возможную постановку ложноположительного исхода, была точка разделения 2,4 ммоль/л, а значение лактата 4,7 ммоль/л и более прогнозировало 100 % вероятность летального исхода.

На втором и третьем этапах точками отсечения с максимальными +LR были значения лактата 3 ммоль/л (+LR = 8,17) и 2,1 ммоль/л (+LR = 7,0) соответственно. Индекс Йодена сохранил показатель Sp 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8), но снизил Se от 74,24 % (95 % CI 62–84,2) до 63,64 % (95 % CI 50,9–75,1). На седьмые сутки баланс показателей был определен в точке cut-off, равной 2,3 ммоль/л: Se 80,3 % (95 % CI 68,7–89,1) и Sp 77,8 % (95 % CI 40–97,2) со снижением +LR до 3,61.

Точка с показателем 100 % чувствительности, исключающей постановку ложноотрицательного результата, на всех этапах демонстрировала снижение значений лактатемии от 4,7 до 3,6 ммоль/л с тенденцией на 2-м и 3-м этапах, равной 4,0 ммоль/л.

Показателям, ниже уровня которых прогнозировалась 100 % выживаемость, соответствовали значения лактата от 2,5 ммоль/л при поступлении до 2,0 ммоль/л на третьи и седьмые сутки. Элевация до 3 ммоль/л соответствовала концу первых суток послеоперационного периода.

ВЫВОДЫ

1. Показатель лактатемии является неспецифическим маркером течения патологического процесса, что определяет значимость не абсолютных значений его, а динамической оценки.
2. Уровень лактата плазмы выше 2,5 ммоль/л к исходу первых суток послеоперационного периода у новорожденных отражает высокую вероятность неблагоприятного течения послеоперационного периода, требуя индивидуальной коррекции программы интенсивной терапии.
3. Уровень лактата более 4,7 ммоль/л у новорожденных может рассматриваться как абсолютно прогностически неблагоприятный признак при отсутствии его положительной динамики в течение первой недели послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Паршин Е.В., Пшениснов К.В. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9. – № 4. – С. 36–42. [Prediction of early outcomes for newborns in critical state. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2012;9(4):36-42. (In Russ.)]
2. Александрович Ю.С., Паршин Е.В., Пшениснов К.В., Блинов С.А. Кислородный статус при критических состояниях новорожденных // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12. – № 5. – С. 32–41. [Aleksandrovich JuS, Parshin EV, Pshenishnov KV, Blinov SA. Oxygenation Status in Critically Ill Newborns. *Obshhaja reanimatologija*. 2016;12(5):32-41. (In Russ.)]
3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Кушнерик Л.А., и др. Особенности кислородного статуса у ново-

- рожденных детей в зависимости от этиологии критического состояния // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8. – № 6. – С. 41–47. [Aleksandrovich JuS, Pshenishnov KV, Kushnerik LA, et al. The specific features of oxygen status in newborn infants in relation of the etiology of critical condition. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2011;8(6):41-47. (In Russ.)]
4. Паршин Е.В., Александрович Ю. С., Кушнерик Л.А., и др. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 1. – № 2. – С. 62–67. [Parshin EV, Aleksandrovich JuS, Kushnerik LA, et al. Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *Obshhaja reanimatologija*. 2010;1(2):62-67. (In Russ.)]
5. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., и др. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при респираторном дистресс-синдроме // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11. – № 1. – С. 25–31. [Parshin EV, Aleksandrovich JuS, Kushnerik LA, et al. Specific features of the oxygen status in very low and extremely low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2014;11(1):25-31. (In Russ.)]
6. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Блинов С.А., Паршин Е.В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13. – С. 37–43. [Pshenishnov KV, Aleksandrovich JuS, Blinov SA. Clinical value of research of concentration of the lactate at neonate in critical state. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016;13:37-43. (In Russ.)]
7. Снисарь В.И., Сурков Д.Н. Лактат как предиктор тяжести и смертности детей и новорожденных в критическом состоянии // Боль, заболевания и интенсивная терапия. – 2015. – № 4. – С. 17–24. [Snisar' VI, Surkov DN. Lactate as a predictor of weight of a state and mortality of children and newborns in a critical state. *Bol', zabolevanija i intensivnaja terapija*. 2015;4:17-24. (In Ukraine)]
8. Челноков С.Б., Пудина Н.А. Уровень лактата крови у новорожденных, рожденных в асфиксии. I Российский конгресс по детской анестезиологии и реаниматологии: тез. докл. – М., 2001. – 321–322 с. [Chelnokov SB, Pudina NA. Blood sodium lactatum level at the newborns born in an asphyxia. (Conference proceedings) I Rossijskij kongress po detskoj anesteziologii i reanimatologii. Moscow; 2001. 321-322 p. (In Russ.)]
9. Шмаков А.Н., Бударова К.В. Гипотермия, гликемия, лактатемия как предикторы течения послеоперационного периода в хирургии новорожденных // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 1. – С. 44. [Shmakov AN, Budarova KV. Hypothermia, glycemia, laktatemiya as predictors of a current of the postoperative period in surgery of newborns. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2013;(1):44. (In Russ.)]
10. Allen M. Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(4 Suppl):43-9. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182211aed.
11. Bai Z, Zhu X, Li M, Hua J, et al. Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. *BMC Pediatrics*. 2014;14:83. doi: 10.1186/1471-2431-14-83
12. Gorgis N, Asselin JM, Fontana C, et al. Evaluation of the Association of Early Elevated Lactate With Outcomes in Children With Severe Sepsis or Septic Shock. *Pediatr Emerg Care*. 2017. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072671>. Accessed 23.02.2017.
13. Hussain F, Gilshenan K, Gray P. Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2009;45:263-7. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01488.x.
14. Janota J, Simak J, Stranak Z. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci*. 2008;1(177):11-7. doi: 10.1007/s11845-008-0115-5.
15. Jat KR, Jhamb U, Vinod GK. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2011;15(2):102-7. doi: 10.4103/0972-5229.83017.
16. Kalyanaraman M, DeCampli WM, Campbell AI, et al. Serial blood lactate levels as a predictor of mortality in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):285-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e31816c6f31.
17. Kumar R, Kumar N. Validation of lactate clearance at 6 h for mortality prediction in critically ill children. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(10):570-574. doi: 10.4103/0972-5229.192040.
18. Qiu LS, Liu JF, Zhu LM, et al. Evaluation on the early hemodynamic changes after cardiac surgery for congenital heart diseases in neonates. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009;47(9):662-6.

◆ Информация об авторах

Кристина Владимировна Бударова — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск. E-mail: bcv@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Kristina V. Budarova — Department of Anesthesiology and Intensive Care. Novosibirsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia. E-mail: bcv@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Алексей Николаевич Шмаков — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск. E-mail: alsmakodav@yandex.ru.

Сергей Иванович Сирота — канд. мед. наук. Заведующий отделением анестезиологии и реанимации. Детская клиническая больница № 1, Новосибирск. E-mail: sirota_serg@mail.ru.

◆ Information about the authors

Aleksey N. Shmakov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care. Novosibirsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia. E-mail: alsmakodav@yandex.ru.

Sergey I. Sirota — MD, PhD, Unit of Anesthesiology and Intensive Care. Children Clinical Hospital No 1, Novosibirsk, Russia. E-mail: sirota_serg@mail.ru.

СОСТОЯНИЕ СЛУХОВОГО АНАЛИЗАТОРА У МЛАДЕНЦЕВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

© А. Нномзоо, П.В. Павлов, Е.С. Гарбарук, О.К. Горкина, О.С. Олина

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

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 81-87. doi: 10.17816/PED8381-87

Поступила в редакцию: 01.03.2017

Принята к печати: 10.04.2017

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют $\frac{1}{3}$ всех врожденных пороков развития и являются одной из основных причин младенческой смертности. Нарушение слуха встречаются как часть синдромов, ассоциированных с ВПС, также патология слухового анализатора может быть последствием различных этапов реабилитации кардиопатологии. В настоящий момент отсутствуют систематические исследования слуха у детей с кардиологическими заболеваниями. Обследовано 396 пациентов в возрасте от 2 дней до 8,5 месяца: в основную группу с ВПС вошли 96 пациентов, а 300 детей без ВПС составили группу сравнения. Всем детям проведен аудиологический скрининг новорожденных, младенцы с подозрением на патологию слуха по результатам скрининга проходили комплексное аудиологическое обследование. В группе с ВПС патология слуха обнаружена у 29 % детей, в том числе сенсоневральная тугоухость (СНТ) у 12 %. А в группе сравнения 3,6 % младенцев имели снижение слуха, СНТ определена у 1 %. Анализ факторов риска по тугоухости определил наиболее патогенные факторы формирования тугоухости у детей с ВПС. Также анализ показал, что структура факторов риска по тугоухости и глухоте различна между группой детей с ВПС и группой контроля. В группе с ВПС отмечается слуховая нейропатия, для выявления которой необходимо проводить аудиологический скрининг, основанный на регистрации коротколатентных вызванных потенциалов, а не только на регистрации отоакустической эмиссии. У одного ребенка с ВПС обнаружена отсрочено сформировавшаяся СНТ, для выявления которой требуется длительный мониторинг слуха.

Ключевые слова: врожденный порок сердца; отделение интенсивной терапии новорожденных; тугоухость; отоакустическая эмиссия; слуховые вызванные потенциалы.

THE AUDITORY FUNCTION OF INFANTS WITH CONGENITAL HEART DISEASES

© A. Nnomzo'o, P.V. Pavlov, E.S. Garbaruk, O.C. Gorkina, O.S. Olina

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

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):81-87

Received: 01.03.2017

Accepted: 10.04.2017

Congenital heart disease (CHD) is $\frac{1}{3}$ of all congenital malformations and one of the main causes of infant mortality. Hearing loss may be part of syndromes associated with CHD, or the hearing pathology can be a consequence of the various stages of rehabilitation of underlying pathology. Currently, there isn't any data on the systematic study of hearing impairment in children with congenital cardiac pathologies. Three hundred and six patients aged 2 days to 8.5 months were examined: 96 patients were included in the main group with CHD, and 300 children without CHD made up a comparison group. All children underwent newborn hearing screening. Infants with suspected hearing pathology were tested with a comprehensive audiological examination. In the CHD group hearing impairment was detected in 29% of children, including sensorineural hearing loss (SNHL) in 12%. And in the comparison group, 3.6% of infants had a hearing loss, SNHL was defined in 1%. Analysis of the data revealed the most significant risk factors for hearing impairments in children with CHD and it had showed the difference in the structure of the risk factors between the both groups. In the study group was registered a case of auditory neuropathy spectrum disorders. This case illustrated the importance of conducting hearing screening by means of click-evoked auditory brainstem responses and not only of registration of otoacoustic emissions. One child with CHD was found to have delayed SNHL, which requires long-term monitoring of hearing in children with cardiopathology.

Keywords: congenital heart disease; neonatal intensive care unit; hearing loss; hearing impairment; otoacoustic emission; brainstem auditory evoked potential.

Распространенность двусторонней тугоухости среди всех новорожденных составляет 2–3 случая на 1000 родов [2, 3, 13, 16]. Среди детей, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии новорожденных, патология слуха встречается у 20–40 на 1000 младенцев. В течение первых лет жизни слух теряют еще 1–2 ребенка из 1000 [4, 9, 18]. Частота встречаемости врожденных пороков сердца (ВПС) оценивается как 8–13 случаев на 1000 новорожденных, из них 4 случая приходится на сложные пороки сердца [1, 5, 6, 10]. Нарушение слуха может быть частью синдромов, ассоциированных с ВПС. Примерами таких синдромов являются CHARGE-синдром, синдром Джервелл–Ланге–Нильсена, триада Грегга (врожденная краснуха) [14, 17, 20].

Частота встречаемости врожденной патологии слуха наблюдается в 60 % случаев при синдроме Грегга [15]. Нарушения слуха отмечаются до 90 % случаев у детей с CHARGE-синдромом [7, 11, 12]. У пациентов с синдромом Нунана выявляется тугоухость разной степени [19, 20].

Патология слухового анализатора может быть последствием различных этапов реабилитации основной патологии у младенцев с ВПС. Нарушения слуховой функции, как правило, связаны с дыхательной недостаточностью, в том числе стойкой легочной гипертензией, экстракорпоральной мембранной оксигенацией, а также с нарушением кровообращения. Кроме того, причинами тугоухости у данной группы пациентов могут быть ятрогенные факторы, такие как искусственная вентиляция легких, использование ототоксических лекарств, длительное зондовое питание [8, 15, 17]. В связи с тяжелым состоянием детей с ВПС неонатальный скрининг слуха часто не проводится. Учитывая отсутствие данных о систематическом исследовании слуха у детей с кардиологическими патологиями, представляется целесообразным провести детальное изучение состояния слуховой функции у младенцев с данной патологией.

Цель исследования — установление частоты встречаемости нарушений слуха и определение наиболее значимых факторов риска возникновения тугоухости у новорожденных и детей раннего возраста с ВПС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 396 пациентов в возрасте от 2 дней до 8,5 месяца. В основную группу вошли 96 пациентов с ВПС, а 300 детей без ВПС составили группу сравнения. Все младенцы находились на лечении в отделении патологии новорожденных перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, средний возраст обследованных в основной группе составил 46 ± 42 дня, а в группе сравнения — 38 ± 35 дней. В качестве скринингового метода обследования слуха проводилась регистрация задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ОАЭ). Если регистрация ОАЭ не соответствовала норме при первичном тестировании, то скрининговое обследование повторялось перед выпиской из стационара. На базе сурдологического кабинета оториноларингологического отделения для младенцев, не прошедших скрининг, проводилось расширенное аудиологическое обследование, которое включало в себя ЛОР-осмотр, высокочастотную тимпанометрию, регистрацию ОАЭ, регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП).

Пороки сердца, диагностированные у детей основной группы, приведены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 396 младенцев на этапе первичного скрининга ОАЭ отсутствовала у 91 ребенка: 48 (50 %) детей с ВПС и 43 (14,3 %) ребенка группы сравнения.

По результатам углубленного диагностического обследования в группе с ВПС патология слуха обнаружена у 28 детей (29 %): 13 младенцев

Встречаемость врожденных пороков сердца, $n = 96$

Изолированные врожденные пороки сердца	Количество детей (доля от общего количества)
Дефект межжелудочковый перегородки (ДМЖП)	38 (40 %)
Открытый артериальный проток (ОАП)	30 (31 %)
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	15 (16 %)
Коарктация аорты (КА)	14 (15 %)
Гипоплазия дуги аорты	14 (15 %)
Атриовентрикулярный канал (АВК)	8 (9 %)
Транспозиция магистральных сосудов (ТМС)	7 (8 %)
Другие врожденные пороки сердца	23 (24 %)

Таблица 1

с кондуктивной тугоухостью, 3 случая смешанной тугоухости и 12 детей с сенсоневральной тугоухостью (СНТ). У 2 детей с ВПС, которые благополучно прошли скрининг слуха, впоследствии была диагностирована СНТ (1 ребенок со слуховой нейропатией и 1 младенец с отсроченной формой СНТ I–II степени). У ребенка со слуховой нейропатией отсутствовали основные факторы риска, обуславливающие данную патологию, а именно: недоношенность, неонатальная гипербилирубинемия, асфиксия в родах. В группе сравнения снижение слуха было выявлено у 11 детей (3,6 %): 6 детей с кондуктивной тугоухостью, 2 случая смешанной тугоухости и у 3 младенцев определена СНТ.

У обследованных отмечались факторы риска по тугоухости, перечисленные в Письме Минздрава России от 01.04.2008 № 2383-РХ «О проведении универсального аудиологического скрининга детей первого года жизни в родовспомогательных учреждениях, детских поликлиниках

и центрах реабилитации слуха». Перечень факторов риска, ассоциированных с врожденной тугоухостью, был представлен факторами, характерными для детей, находящихся на лечении в отделении патологии новорожденных с кардиопатологиями: изолированный порок сердца, нарушение кровообращения, оперативные вмешательства. Наиболее часто встречающимися факторами риска, общими для всех младенцев, оказались: недоношенность, внутриутробные инфекции, низкая масса тела, низкая оценка по шкале Апгар и гипербилирубинемия.

Анализ факторов риска по тугоухости показал, что частоты встречаемости различных патогенных факторов отличались между группой детей с ВПС и группой сравнения (рис. 1). При этом в среднем на одного новорожденного приходилось по 5 факторов как в группе детей с ВПС, так и в группе сравнения (данные для 215 детей представлены на рис. 2). Количество патологических факторов у каждого из обследованных детей варьировало от 0 до 12.

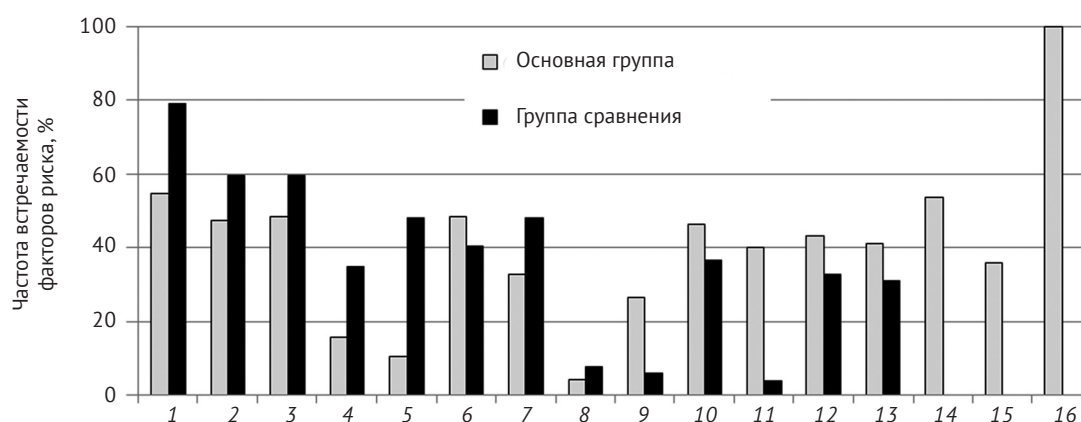


Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска у младенцев основной группы и группы сравнения: 1 – ВУИ, 2 – недоношенность, 3 – низкая масса, 4 – низкая АО на 1', 5 – низкая АО на 5', 6 – ИВЛ, 7 – гипербилирубинемия, 8 – челюстно-лицевые аномалии, 9 – генетические синдромы, 10 – ототокс. а/б, 11 – петл. диур., 12 – зондированное питание, 13 – O_2 -поддержка, 14 – нарушение кровообращения, 15 – оперативное вмешательство, 16 – ВПС

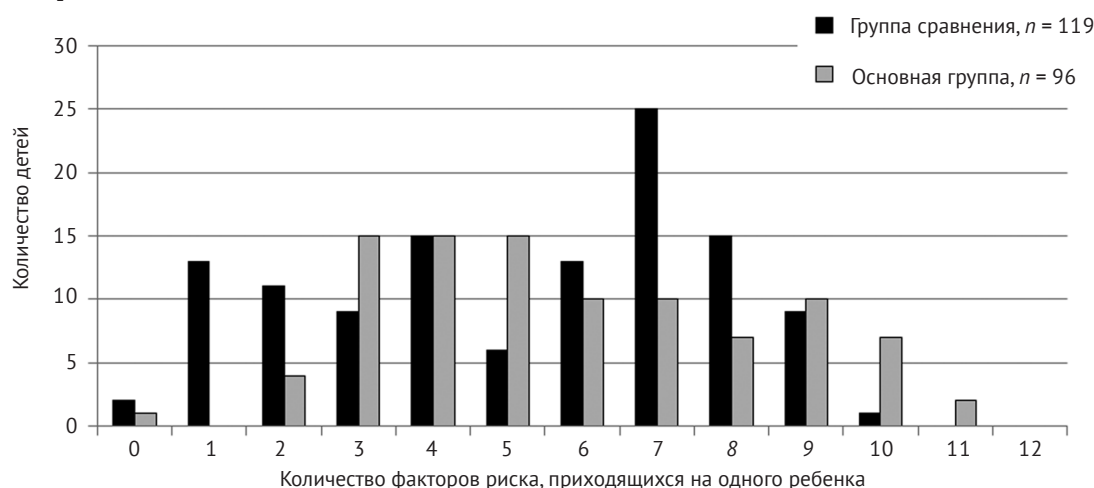


Рис. 2. Распределение количества патологических факторов, приходящихся на одного ребенка

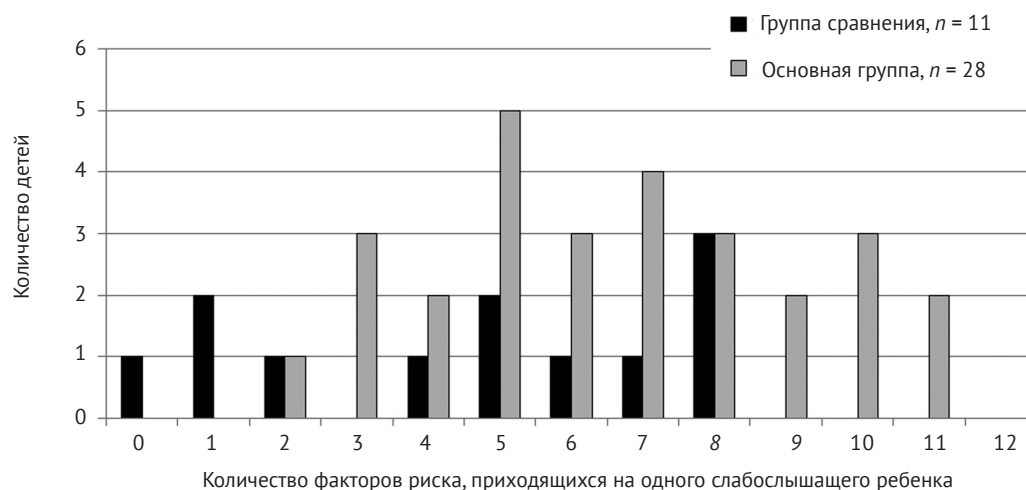


Рис. 3. Распределение количества патологических факторов, приходящихся на одного ребенка с нарушением слуха

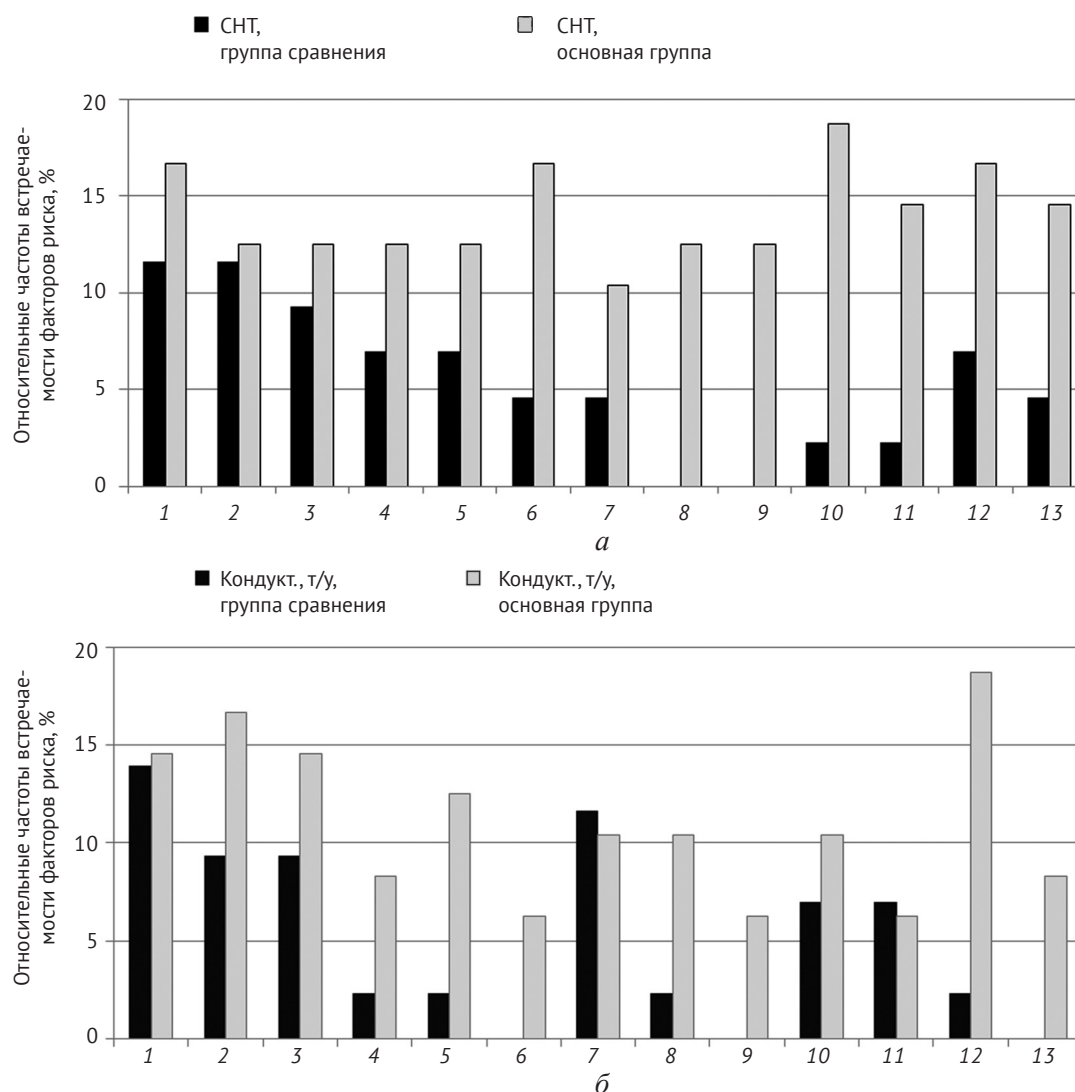


Рис. 4. Относительные частоты встречаемости факторов риска у детей (а) с сенсоневральной тугоухостью; (б) с кондуктивной тугоухостью: 1 – ВУИ, 2 – недоношенность, 3 – масса < 2500 г, 4 – низкая АО на 1', 5 – низкая АО на 5', 6 – ИВЛ, 7 – гипербилирубинемия, 8 – генетические синдромы, 9 – оперативное вмешательство, 10 – ототокс. а/б, 11 – петл. диур., 12 – зондированное питание, 13 – O₂-поддержка

Анализ распределения факторов риска по тугоухости среди детей с патологией слуха показал, что среднее число неблагоприятных факторов, приходящихся на одного слабослышащего ребенка с ВПС, возрастает до 6,5 (рис. 3). Таким образом, можно предположить, что патологическое воздействие на слуховую систему усиливается при одновременном воздействии нескольких факторов, в том числе реабилитационных мероприятий у детей с ВПС.

Статистический анализ данных, проводимый независимо для детей с кондуктивной и сенсоневральной тугоухостью, позволил выявить наиболее значимые факторы риска возникновения патологии слуха. У детей с сенсоневральной тугоухостью наиболее часто встречающимися факторами риска в группе сравнения оказались факторы риска, характерные для глубоко недоношенных детей, а именно: недоношенность, внутриутробные инфекции, низкая масса тела при рождении и др.; для детей с ВПС — реанимационные мероприятия (длительное пребывание на искусственной вентиляции легких), применение ототоксических препаратов, зондовое питание (рис. 4, а). Кондуктивная тугоухость в основном была связана с недоношенностью и длительным зондовым питанием (рис. 4, б).

Важно отметить, что 46 % новорожденных с ВПС, у которых была норма слуха в неонатальном периоде, не явились на повторное диагностическое исследование слуха, что затрудняет изучение отсроченного влияния ВПС и его лечения на слуховую функцию.

ВЫВОДЫ

Первичный аудиологический скрининг не прошли 50 % детей с ВПС и 14,3 % младенцев группы сравнения. В группе с ВПС патология слуха обнаружена у 28 детей (29 %), при этом в группе сравнения снижение слуха выявлено у 11 детей (3,6 %). Доля сенсоневрального компонента среди младенцев с ВПС составила 12 %; в группе сравнения — 1 %.

Структура наиболее часто встречающихся факторов риска по тугоухости и глухоте различна между группой детей с ВПС и группой сравнения.

У одного ребенка с ВПС (1 %) выявлена слуховая нейропатия, что диктует необходимость проведения аудиологического скрининга в данной группе детей, основанного на регистрации КСВП. У одного ребенка с ВПС (1 %) выявлено отсрочено сформировавшаяся сенсоневральная тугоухость.

Часть детей с ВПС, особенно со сложными пороками, требует многоэтапного лечения. Это в свою очередь диктует необходимость длительного наблюдения за состоянием слуховой функции у таких

детей с целью выявления отсроченной тугоухости и проведения эффективных реабилитационных мер по устранению ее последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю.М., Страхова О.С. Врожденные пороки сердца у детей (генетические и средовые факторы возникновения). – М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2002. [Belozеров YM, Strakhova OS. Congenital heart diseases at children (genetic and environmental factors of emergence). Moscow: MNII of pediatrics and children's surgery of MZ Russian Federation; 2002. (In Russ.)]
2. Гарбарук Е.С., Королева И.В. Аудиологический скрининг новорожденных / Е.С. Гарбарук, И.В.Королева. – СПб.: СПб НИИ ЛОР, 2009. [Garbaruk ES, Koroleva IV. Audiological screening of newborns. Saint Petersburg: SPb Scientific Research Institute LOR; 2009. (In Russ.)]
3. Нномзоо А., Павлов П.В., Гарбарук Е.С. Состояние слуховой системы младенцев с врожденными пороками сердца. Материалы Научно-практической конференции ЦФО РФ «Актуальное в оториноларингологии». – М., 2016. – С. 25–26. [Nnomzoo A, Pavlov PV, Garbaruk ES. A condition of acoustical system of babies with congenital heart diseases. (Conference proceedings) Materials of the Scientific and practical Russian Federation CFD conference "Urgent in otorhinolaryngology". Moscow; 2016. P. 25-26. (In Russ.)]
4. Выявление детей с подозрением на снижение слуха. Младший, ранний, дошкольный и школьный возраст: Метод. пособие / Под ред. Г.А. Таварткиладзе, Н.Д. Шматко – М.: Полиграф сервис, 2002. [Identification of children with suspicion on decrease in hearing. Younger, early, preschool and school age: Metod. posobiye. Ed by G.A. Tavartkiladze, N.D. Shmatko – M.: Polygraph service; 2002. (In Russ.)]
5. Тюменева А.И. Пренатальная диагностика сложных врожденных пороков сердца: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2008. [Tyumeneva AI. Prenatal diagnosis of difficult congenital heart diseases. [dissertation] Moscow; 2008. (In Russ.)]
6. Школьников М.А., Абдулатипова И.В., Осокина Г.Г. Болезни сердечно-сосудистой системы у детей в Российской Федерации. Врожденные и приобретенные пороки сердца / Под ред. В.И. Макарова. – Архангельск, 2003. – С. 3–9. [Shkolnikova MA, Abdulatipova IV, Osokina GG. Diseases of cardiovascular system at children in the Russian Federation. The Congenital and acquired heart diseases. Ed by V.I. Makarov. Arkhangelsk; 2003. P. 3–9. (In Russ.)]
7. Arndt S, Laszig R, Beck R, et al. Spectrum of hearing disorders and their management in children with CHARGE syndrome. *Otol Neurotol.* 2010;31(1):67-73.

- Available at: <http://sci-hub.cc/10.1097/mao.0b013e3181c0e972>. Accessed: May 10, 2017.
8. Arnold SA, Brown OE, Finitzo T. Hearing loss in children with congenital heart disease: a preliminary report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1986;11(3):287-93. Available at: [http://sci-hub.cc/10.1016/s0165-5876\(86\)80041-6](http://sci-hub.cc/10.1016/s0165-5876(86)80041-6). Accessed: April 21, 2016.
 9. Berg AL, Spitzer JB, Towers HM, et al. Newborn hearing screening in the NICU: profile of failed auditory brainstem response/passed otoacoustic emission. *Pediatrics.* 2005;116(4):933-938. doi: 10.1542/peds.2004-2806.
 10. Fyler DC. Report of New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics.* 1980;65(2,pt2,Suppl.):375-461. Available at: <http://www.jstor.org/stable/3424295>. Accessed: November 13, 2015.
 11. Glueckert R, Rask-Andersen H, Sergi C, et al. Histology and synchrotron radiation-based microtomography of the inner ear in a molecularly confirmed case of CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(3):665-673. doi: 10.1002/ajmg.a.33321.
 12. Ha J, Ong F, Wood B, Vijayasekaran S. Radiologic and Audiologic Findings in the Temporal Bone of Patients with CHARGE Syndrome. *Ochsner J.* 2016;16(2):125-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4896654>. Accessed: May 10, 2017.
 13. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Intervention After Confirmation That a Child Is Deaf or Hard of Hearing. 2007. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/4/e1324.figures-only> (accessed 10.05.2017).
 14. Kim DB, Chitra P. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:34. doi: 10.1186/1750-1172-1-34.
 15. Lasisi OA, Ayodele JK, Ijaluola GTA. Challenges in management of childhood sensorineural hearing loss in sub-Saharan Africa, Nigeria. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:625-629. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.08.009.
 16. Lü J, Huang Z, Yang T, et al. Screening for delayed-onset hearing loss in preschool children who previously passed the newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(8):1045-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.05.022.
 17. Niaz A, Rizvi SF, Khurram D, Ayub J. Prevalence of long QT syndrome and other cardiac defects in deaf-mute children. *Med Coll Abbottabad.* 2011;23(1):5-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prevalence+of+long+QT+syndrome+and+other+cardiac+defects+in+deaf-mute+children>. Accessed: April 10, 2017.
 18. Nnomzoo A. The auditory function of neonates in intensive care units who failed the first stage of hearing screening. Материалы XXIX Международной конференции молодых оториноларингологов имени проф. М.С. Плужникова // Abstract book. – 2016. – Т. 2. – № 22. – С. 92–93. [Nnomzoo A. The auditory function of neonates in intensive care units who failed the first stage of hearing screening. Materials XXIX of the International conference of young otorhinolaryngologists of a name of the prof. M.S. Pluzhnikov. *Abstract book.* 2016;2(22):92-93 (In Russ.)]
 19. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryng Head Neck.* 1998;118(3):319-323.
 20. van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(6):874-8. Available at: <http://sci-hub.cc/10.1016/j.ijporl.2015.03.021>. Accessed: April 21, 2016.

◆ Информация об авторах

Алис Нномзоо — аспирант, кафедра оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nnomzoalice@gmail.com.

Павел Владимирович Павлов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pvpravlov@mail.ru.

Екатерина Сергеевна Гарбарук — канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЦ, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kgarbaruk@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alice Nnomzo'o — MD, PhD student of the Department of Otorhinolaryngology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nnomzoalice@gmail.com.

Pavel V. Pavlov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pvpravlov@mail.ru.

Ekaterina S. Garbaruk — PhD, Senior Researcher of Research Center. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kgarbaruk@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Оксана Константиновна Горкина — ассистент, кафедра оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gorkina-ok@yandex.ru.

Ольга Сергеевна Олина — ассистент, кафедра неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vracholina@list.ru.

◆ Information about the authors

Oksana C. Gorkina — MD, Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gorkina-ok@yandex.ru.

Olga S. Olina — MD, Assistant Professor, Department of Neonatology and Neonatal Reanimatology Faculty of postgraduate and additional professional education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vracholina@list.ru.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧЕК

© А.В. Миронова¹, И.И. Черниченко²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² Медицинский диагностический центр женского здоровья «Белая роза», Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 88–93. doi: 10.17816/PED8388-93

Поступила в редакцию: 14.03.2017

Принята к печати: 17.04.2017

Вульвит и вагинит у девочек — наиболее частая причина обращения к детскому гинекологу. В статье рассматриваются варианты проведения местного лечения при различных формах воспалительного процесса вульвы и влагалища. В последние годы наблюдается рост данной патологии. Максимальное число обращений наблюдается на 1-м году жизни и в возрасте 3–7 лет. Формирование воспалительного процесса во влагалище обусловлено состоянием эндокринной и иммунной систем, а также рядом анатомо-физиологических особенностей строения наружных половых органов. Важную роль в развитии вульвовагинитов и вульвитов играет экстрагенитальная патология. Развитие вторичного воспалительного процесса во влагалище провоцируют такие заболевания, как инфекция мочевыводящих путей, дисбактериоз, атопический дерматит, заболевания ЛОР-органов, частые простудные заболевания, транзиторные иммунодефицитные состояния, детские инфекции. Клинические проявления вульвовагинитов и вульвитов схожи и зависят от остроты процесса, вида возбудителя. При острых неспецифических вульвовагинитах характерна яркая клиническая картина. Это выделения из половых путей, гиперемия и отечность вульвы, дискомфорт, жжение при мочеиспускании. Диагностика заболевания основывается на детализации жалоб, клинической картине, лабораторно-инструментальных методах диагностики. В лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек редко прибегают к использованию системных антибактериальных препаратов. Предпочтение отдается препаратам местного использования. Преимущество местного лечения заключается в минимальном риске побочных реакций, простоте и удобстве применения, в отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), а также в возможности использования при экстрагенитальной патологии.

Ключевые слова: вульвовагинит; девочки; местная терапия.

POSSIBILITIES OF TOPICAL TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF VULVA AND VAGINA IN GIRLS

© A.V. Mironova¹, I.I. Chernichenko²

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² Diagnostic Center for Women's Health "White Rose", Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2017;8(3):88-93

Received: 14.03.2017

Accepted: 17.04.2017

Vulvitis and vaginitis in girls are the most frequent reason for contacting a pediatric gynecologist. The article considers options for local treatment with various forms of inflammation of the vulva and vagina. In recent years, there has been an increase in this pathology. The maximum number of appeals is observed at 1 year of age and at the age of 3–7 years. The formation of the inflammatory process in the vagina is caused by the state of the endocrine and immune systems, as well as a number of anatomical and physiological features of the structure of the external sexual organs. An important role in the development of vulvovaginitis and vulvitis is played by extragenital pathology. The development of the secondary inflammatory process in the vagina provokes such diseases as urinary tract infection, dysbacteriosis, atopic dermatitis, nasopharyngeal diseases, frequent colds, transient immunodeficiency states, childhood infections. The clinical manifestations of vulva-guinitis and vulvitis are similar and depend on the severity of the process, the type of exciter. In acute nonspecific vulvovaginitis, a vivid clinical picture is typical. This discharge from the genital tract, hyperemia and swelling of the vulva, discomfort, burning with urination. The diagnosis of the disease is based on the details of complaints, clinical picture, laboratory and instrumental diagnostic methods. In the treatment of non-specific vulvovaginitis, girls rarely resort to the use of systemic antibacterial drugs. Preference is given to topical preparations. The advantage of local treatment is a minimal risk

of adverse reactions, simplicity and ease of use, in the absence of contraindications (except for individual intolerance of the drug), as well as in the possibility of use in extragenital pathology.

Keywords: vulvovaginitis; girls; local therapy.

Воспалительное поражение наружных половых органов (НПО) и влагалища у девочек до 9 лет является ведущей гинекологической патологией, не имеющей четкой тенденции к снижению [1, 5, 30, 36]. Так, неспецифический вульвовагинит и вульвит являются наиболее часто выявляемыми заболеваниями на профилактических осмотрах, достигая 40–50 % выявленной патологии, а у дошкольниц — до 90 %, в 60–70 % случаев служат причиной обращаемости к гинекологам детского и подросткового возраста [21, 27].

Высокая частота встречаемости вульвовагинита и вульвита обусловлена общеизвестными факторами, к которым относятся анатомо-физиологические особенности генитального тракта, особенности функционирования иммунной системы, особенности поведения ребенка [17, 26]. Важную роль в развитии воспалительного процесса играет экстрагенитальная патология. Любое снижение реактивности детского организма, которое чаще всего возникает после различных перенесенных заболеваний или у девочек с хроническими воспалительными процессами, приводит к нарушению равновесия в микробиоте организма, в том числе влагалища. Развитие вторичного воспалительного процесса во влагалище провоцируют такие заболевания, как инфекция мочевыводящих путей, дисбактериоз, атопический дерматит, заболевания ЛОР-органов, частые простудные заболевания, транзиторные иммунодефицитные состояния, детские инфекции [6, 7, 22, 23].

Анализ заболеваемости по возрастам показал, что максимальное число обращений наблюдается на 1-м году жизни и в возрасте 3–7 лет. Первый подъем заболеваемости обусловлен вертикальным путем передачи инфекции от матери, незнанием основ гигиенического ухода за наружными половыми органами, большим числом дисбиотических состояний кишечника. Второй подъем связан с уменьшением внимания родителей к туалету НПО или недостаточными гигиеническими навыками самой девочки, а также увеличением количества простудных заболеваний, аллергических состояний, энтеробиоза [3, 31].

Клинические проявления вульвовагинита и вульвита схожи и зависят от остроты процесса, вида возбудителя. Так, при остром неспецифическом вульвовагините характерна яркая клиническая картина. Это выделения из половых путей, гиперемия и отечность вульвы, дискомфорт, жжение при мочеиспускании [6, 9, 32]. Напротив, при вульвовагините, вызванном урогенитальной инфекцией (хламидия,

уреаплазма, микоплазма), преобладают дизурические явления, дискомфорт в области НПО, не ярко выраженная гиперемия, рецидивирующее течение [4, 15].

Диагностика заболевания основывается на детализации жалоб, клинической картине, лабораторно-инструментальных методах диагностики [11, 16].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И ВЛАГАЛИЩА

Лечение вульвита и вульвовагинита у девочек нередко является сложной задачей, требует комплексной терапии и предполагает дифференцированный подход. В детской гинекологии для лечения неспецифического вульвовагинита и вульвита редко прибегают к использованию системных антибактериальных препаратов. Предпочтение отдают препаратам местного применения. Преимущество местного лечения заключается в минимальном риске побочных реакций, простоте и удобстве использования, в отсутствии противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), а также в возможности использования при экстрагенитальной патологии [8, 11, 33]. Основные принципы местного лечения заключаются в нормализации правил личной гигиены, санации очагов хронической инфекции, обработке наружных половых органов и влагалища антисептическими растворами. Местная антибиотикотерапия применяется при рецидивирующем характере течения и только при идентифицированной патогенной микрофлоре с определением ее чувствительности к антибактериальным препаратам [5, 22, 35].

МИКОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Развитию кандидозного вульвовагинита у девочек способствуют тяжелые соматические и инфекционные заболевания, нарушение обмена, гиповитаминозы, нерациональное использование антибиотиков широкого спектра действия, иммунодефицитные состояния [13, 27].

При кандидозном поражении гениталий нередко возникают ассоциации с бактериями, простейшими. В этих случаях целесообразно применение препаратов, не только обладающих антимикотическими свойствами, но и проявляющих активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также имеющих антипаразитарное действие. Особенностью кандидозного вульвовагинита является упорное течение, склонность

к рецидивированию. Поэтому специфическое лечение, как правило, должно быть длительным, курсовым. Это способствует удалению мицелия гриба, нарушению процессов прикрепления гриба к слизистым, торможению его размножения [24].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВУЛЬВЫ И/ИЛИ ПРОМЕЖНОСТИ

По данным эпидемиологических исследований атопическим дерматитом (АтД) страдает от 10 до 20 % детского населения в различных странах. Причем у 86 % пациентов АтД развивается в возрасте до 6 лет [28]. В большинстве случаев АтД в детском возрасте наблюдается легкая или умеренная степень тяжести заболевания. Процесс имеет волнообразное течение с периодическими обострениями на фоне снижения иммунной реактивности организма, при нарушениях в питании либо при применении содержащих аллерген средств местно [20].

В основе патогенеза развития воспалительного процесса НПО на фоне аллергической реакции лежат функциональные и анатомические особенности кожи у детей. К ним относятся: тонкий и рыхлый роговой слой эпидермиса, низкое содержание влаги, несовершенное кровоснабжение и потоотделение, неадекватный уровень функционирования сальных желез [25]. Это приводит к повышению чувствительности кожи к грибковым (*Candida albicans*) и бактериальным (*Proteus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) возбудителям. Ведущая роль в развитии заболевания отводится иммунным нарушениям, наиболее значимыми из которых являются дисбаланс Th-1- и Th-2-клеток, повышенная дегрануляция тучных клеток и измененная антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса [19, 28, 34].

Часто встречаемым видом вульвита у девочек является ирритативный дерматит [19, 20]. Он возникает вследствие нарушения барьерной и репаративной функций кожи на фоне недостаточной гигиены, предпочтения ванн перед душем, в случаях энуреза, длительного ношения памперсов. Довольно часто ирритативный дерматит может наблюдаться у детей без признаков атипии. В тяжелых случаях заболевания отмечается присоединение инфекции бактериального, грибкового или вирусного характера.

Основные принципы лечения атопического дерматита вульвы и/или промежности складываются из нормализации гигиены (частая смена и использование подгузников с высокой абсорбирующей способностью), питания (исключение из рациона облигатных аллергенов), применения антисептических средств [6, 27]. В тяжелых случаях возможно использование кортикостероидов низкой активности [20].

ВИРУСНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Ведущее место среди вирусных заболеваний занимает герпетическая инфекция, обусловленная вирусами простого герпеса I и II типов. Для лечения и профилактики ВПГ-инфекции используется много средств, но препаратами выбора остаются нуклеозидные аналоги (например, ацикловир), которые широко используются в педиатрической практике. С 1982 г. стали регистрироваться штаммы ВПГ, устойчивые к действию ацикловира (АЦВ), а за последние годы частота выделения таких штаммов резко возросла [29].

Современные антисептические средства обладают выраженной противовирусной активностью в отношении именно АЦВ-резистентных штаммов вируса простого герпеса. Включение этих препаратов в комплексную противовирусную терапию позволяет не только повысить эффективность лечения, но и снизить распространенность вируса среди лиц групп риска, а также частоту появления штаммов ВПГ. Также возможна санация первичных очагов вирусной инфекции (ветряная оспа, корь) с локализацией на области наружных половых органов [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие причин, приводящих к возникновению воспалительного процесса наружных половых органов и влагалища у девочек, побуждает исследователей к поиску лекарственных средств, обладающих широкими антимикробными (антисептическими) свойствами. К препарату, который может быть использован в педиатрической практике, предъявляются серьезные требования. Он не должен иметь ограничений по возрасту, не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки, не вызывать аллергических реакций и видового привыкания, не терять своей активности в течение длительного времени, отличаться эффективностью и безопасностью [3, 8, 33]. Такими свойствами обладает препарат бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат — антисептическое средство, которое хорошо зарекомендовало себя в лечении воспалительных процессов носоглотки у малышей [10]. Использование его для лечения воспалительных заболеваний НПО и влагалища у девочек представляется важным с практической точки зрения.

В основе действия препарата лежит прямое гидрофобное взаимодействие молекулы с липидами мембран микроорганизмов, приводящее к их фрагментации и разрушению. Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат обладает выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий в виде

монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Препарат более эффективен в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* и др.), действует на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (*Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*), а также на вирусы герпеса, иммунодефицита человека. Оказывает противогрибковое действие на аскомицеты рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевые (*Rhodotorula rubra*, и т. д.) и дрожжеподобные (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и т. д.) грибы, на дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis* и т. д.), а также на другие патогенные грибы (например, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*)) в виде монокультур и микробных ассоциаций [2].

Кроме того, бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат оказывает противовоспалительное и иммуноадьювантное действие, усиливает местные защитные реакции, регенеративные процессы, активизирует механизмы неспецифической защиты вследствие модуляции клеточного и местного гуморального иммунного ответа, не обладает местнораздражающим, мутагенным, канцерогенным и аллергизирующим действием [14, 18].

Методики применения бензилдиметила [3-(миристоиламино) пропил] аммония хлорида моногидрата при лечении неспецифических воспалительных заболеваний наружных половых органов и влагалища у девочек.

- **Неспецифический катаральный вульвит** — орошение НПО и/или компрессы на 5–10 минут 1–2 раза в день в течение 5–7 дней.
- **Острый неспецифический серозный вульвовагинит** — инстилляция влагалища 2 раза в день в течение 7–10 дней.
- **Острый неспецифический гнойный вульвовагинит** — инстилляция влагалища в сочетании с местной антимикробной терапией 2 раза в день в течение 10 дней. При тяжелых проявлениях воспалительного процесса, неэффективности местного лечения решить вопрос о системной антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибиотикам или бактериофагам.
- **Неспецифический вульвовагинит (подострое течение, обострение хронического) с легкими или среднетяжелыми проявлениями** — инстилляция влагалища в сочетании с местной антимикробной терапией 1–2 раза в день в течение 10–14 дней.

- **Кандидозное поражение НПО и/или влагалища** — орошение НПО или компрессы на 5–10 минут или инстилляции влагалища 2 раза в день в течение 5–7 дней в сочетании со специфической антимикотической терапией либо в перерывах между курсами специфической антимикотической терапии.
- **Поражение НПО при ВПГ, ветряной оспе, кори** — орошение НПО и/или компрессы на 5–10 минут 2 раза в день в течение 5–7 дней в сочетании с местной противовирусной терапией.
- **Атопический дерматит вульвы и/или промежности (ирритативный контактный дерматит)** — орошение НПО и/или компрессы на 5–10 минут 2 раза в день в течение 5–7 дней в сочетании с топическими кортикостероидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрямян С.М. Медико-социальная характеристика и пути оптимизации медицинской помощи девочкам с хроническим неспецифическим вульвовагинитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 19 с. [Abyamyanyan SM. Medical and social characteristics and ways of optimization of medical care for girls with chronic nonspecific vulvovaginitis. [dissertation] Saint Petersburg; 2006. 19 p. (In Russ.)]
2. Антисептическое средство [Antiseptic.]. Приказ МЗ СССР № 146 от 31.05.91. Регистрационное удостоверение № 91/146/1. [Antisepticheskoe sredstvo. Prikaz MZ SSSR No 146 ot 31.05.91. Registratsionnoe udostoverenie No 91/146/1. (In Russ.)]
3. Аскерова М.Г., Ткаченко Е.А. Современные подходы к лечению неспецифических вульвовагинитов у детей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 2. – С. 11–15. [Askerova MG, Tkachenko EA. Modern approaches to the treatment of non-specific vulvovaginitis in children. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2009;(2):11-15. (In Russ.)]
4. Белова А.В., Никонов А.П. Генитальные микоплазмы (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) в структуре инфекционных осложнений в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39. – С. 140–150. [Belova AV, Nikonov AP. Genital mycoplasmas (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) in the structure of infectious complications in obstetrics, gynecology and perinatology. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015;(39):140-150. (In Russ.)]
5. Вульвовагиниты у девочек. Руководство по гинекологии детей и подростков / Под ред. В.И. Кулакова, Е.А. Богдановой. – М., 2005. – С. 78–91. [Vul'vovaginity u devochek. Rukovodstvo po ginekologii detey i podrostkov. Ed by V.I. Kulakov, E.A. Bogdanova. Moscow; 2005. P. 78–91. (In Russ.)]

6. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. – М.: МИА, 2009. – 387 с. [Gurkin YuA. Pediatric and adolescent gynecology. Moscow: MIA; 2009. 387 p. (In Russ.)]
7. Гусева Е.В., Кузнецова И.В., Николаев С.Н. Сочетание патологии мочевыводящей и половой систем у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 3. – С. 50–54. [Guseva EV, Kuznetsova IV, Nikolaev SN. The combination of the pathology of the urinary and reproductive systems in girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2007;(3):50-54. (In Russ.)]
8. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Неспецифические вульвовагиниты: возможности локальной терапии // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 36. – С. 36–40. [Dovletkhanova ER, Abakarova PR. Nonspecific vulvovaginites: Local therapy options. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(36):36-40. (In Russ.)]
9. Долгушина В.Ф. Вульвовагиниты у девочек: Учебное пособие для студентов, интернов, клинических ординаторов, врачей. – Челябинск: Челяб. гос. мед. академия, 2008. – 20 с. [Dolgushina VF. Vul'vovaginity u devochek. Uchebnoe posobie dlya studentov, internov, klinicheskikh ordinatorov, vrachey. Chelyabinsk: Chelyab. gos. med. akademiya; 2008. 20 p. (In Russ.)]
10. Дунаевский А.М., Кириченко И.М. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы // Поликлиника. – 2013. – № 5. – С. 6–12. [Dunaevskiy AM, Kirichenko IM. Clinical rationale for the use of Miramistin in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory system. *Poliklinika*. 2013;(5):6-12. (In Russ.)]
11. Зубакова О.В. Диагностика и лечение неспецифического бактериального вульвовагинита: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2001. – 26 с. [Zubakova OV. Diagnosis and treatment of nonspecific bacterial vulvovaginitis. [dissertation] Moscow; 2001. 26 p. (In Russ.)]
12. Изучение противовирусных свойств мирамистина *in vitro* в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов. ООО «Инфамед» // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2012. – № 2. – С. 28–31. [The study of the antiviral properties of miramistin *in vitro* against herpes simplex virus type 1 and type 2. ООО "Infamed". *Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya*. 2012;(2):28-31. (In Russ.)]
13. Кириленко О.В., Кротин П.Н. Вульвовагинальный кандидоз: лечение и профилактика рецидивов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 3. – С. 37–44. [Kirilenko OV, Krotin PN. Vulvovaginal candidiasis: treatment and prevention of recurrence. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2011;(3):37-44. (In Russ.)]
14. Кириченко И.М. Использование препарата Мирамистин® при инфекционной патологии в гинекологии // Поликлиника. – 2013. – № 6. – С. 98–100. [Kirichenko IM. Use of Miramistin® in infectious diseases in gynecology. *Poliklinika*. 2013;(6):98-100. (In Russ.)]
15. Коколина В.Ф. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций: Метод. рекомендации. – М.: РГМУ, 2006. – С. 1–13. [Kokolina VF. Diagnosis and treatment of urogenital infections. Metod. Rekomendatsii. Moscow: RGMU; 2006. P. 1-13. (In Russ.)]
16. Косых С.Л., и др. Диагностика и лечение вульвовагинитов у девочек // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т. 51. – № 4. – С. 3–6. [Kosykh SL, et al. Diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2012;51(4):3-6. (In Russ.)]
17. Кохреидзе Н.А., Гуркин Ю.А., Кутушева Г.Ф. Миронова А.В. Вульвовагинит в раннем детстве: Методическое руководство – СПб., 2017. – 23 с. [Kokhreidze NA, Gurkin YuA, Kutusheva GF, Mironova AV. Vulvovaginitis in early childhood. Metodicheskoe rukovodstvo. Saint Petersburg; 2017. 23 p. (In Russ.)]
18. Кривошеин Ю.С., Скуратович А.А., Тышкевич Л.В. и др. Изучение мутагенного и канцерогенного действия антимикробных поверхностно-активных веществ // Антибиотики. – 1984. – Т. 29. – № 7. – С. 519–27. [Krivoshein YuS, Skuratovich AA, Tyshkevich LV, et al. Study of the mutagenic and carcinogenic effects of antimicrobial surfactants. *Antibiotiki*. 1984;29(7):519-527. (In Russ.)]
19. Лукушина Е.М., Абелевич М.М., Баскакова Е.Ю. Современные подходы к профилактике и лечению болезней кожи у детей // РМЖ. – 2014. – № 21. – С. 1502–1506. [Lukushina EM, Abelevich MM, Baskakova EYu. Modern approaches to the prevention and treatment of skin diseases in children. *RMZh*. 2014;(21):1502-1506. (In Russ.)]
20. Мачарадзе Д.Ш. Пеленочный дерматит: особенности дифференциальной диагностики и лечения у детей // Медицинский совет. – 2012. – № 2. – С. 77–82. [Macharadze DSh. Pediatric dermatitis: features of differential diagnosis and treatment in children. *Meditsinskiy sovet*. 2012;(2):77-82. (In Russ.)]
21. Миронова А.В. Возможности применения препарата Мирамистин® в практике детского гинеколога (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1–2. – С. 42–46. [Mironova AV. Possibilities of using Miramistin® in the practice of a children's gynecologist (literature review). *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(1-2):42-46. (In Russ.)]

22. Миронова А.В., Кутушева Г.Ф. Возможности использования препарата Мирамистин® в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 44–49. [Mironova AV, Kutusheva GF. Possibilities of using Miramistin® in the treatment of nonspecific vulvovaginitis in girls. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;2:44-49. (In Russ.)]
23. Морозов В.И., Пантелеева Н.Н., Рашитов Л.Ф., и др. Влагалищный рефлюкс мочи как причина воспалительных заболеваний генитальной сферы у девочек // Репродукт. здоровье детей и подростков. – 2009. – № 3. – С. 67–70. [Morozov VI, Panteleeva NN, Rashitov LF, et al. Vaginal reflux of urine as the cause of inflammatory diseases of the genital sphere in girls. *Reprodukt. zdorov'e detey i podrostkov*. 2009;(3):67-70. (In Russ.)]
24. Творогова Т.М. Воспалительные заболевания гениталий у девочек // РМЖ. – 2005. – № 7. – С. 26–30. [Tvorogova TM. Inflammatory diseases of the genitals in girls. *RMZh*. 2005;(7):26-30. (In Russ.)]
25. Уварова Е.В., Залина К.Б. Физиология и патология наружных половых органов у девочек в периоде детства (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. – № 4. – С. 35–50. [Uvarova EV, Zalina KB. Physiology and pathology of external genital organs in girls in childhood (review of literature). *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2012;(4):35-50. (In Russ.)]
26. Уварова Е.В., Кумыкова З.Х., Латыпова Н.Х. Роль анатомо-физиологических особенностей влагалища и шейки матки у девочек-подростков в развитии воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта // Репродукт. здоровье детей и подростков. – 2008. – № 1. – С. 34–44. [Uvarova EV, Kumykova ZKh, Latypova NKH. The role of anatomical and physiological features of the vagina and cervix in adolescent girls in the development of inflammatory diseases of the lower genital tract. *Reprodukt. zdorov'e detey i podrostkov*. 2008;(1):34-44. (In Russ.)]
27. Уварова Е.В., Латыпова Н.Х., Донников А.Е., и др. Вульвовагиниты у детей и подростков: учебное пособие. – М., 2012. – 27с. [Uvarova EV, Latypova NKH, Donnikov AE, et al. Vul'vovaginitis u detey i podrostkov. *Uchebnoe posobie*. Moscow; 2012. 27 p. (In Russ.)]
28. Файзуллина Р.М., Ханова А.К. Клинико-анамнестические факторы торпидного течения atopического дерматита у детей // Поликлиника. – 2014. – № 3–2. – С. 94–95. [Fayzullina RM, Khanova AK. Clinical and anamnestic factors of torpid current of atopic dermatitis in children. *Poliklinika*. 2014;(3-2):94-95. (In Russ.)]
29. Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16(1):114-128. doi: 10.1128/CMR.16.1.114-128.2003.
30. Cuadros J, Mazón A, González R, et al. The aetiology of paediatric inflammatory vulvovaginitis. *Eur J Pediatr*. 2004;163:105-107. doi: 10.1007/s00431-003-1373-x.
31. Dei M, Di Maggio F, Di Paolo G, et al. Vulvovaginitis in childhood. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(2):129-37. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.09.010.
32. Fischer GO. Chronic vulvitis in prepubertal girls. *Aust J Dermatology*. 2010;51:118-123. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00631.x.
33. Joishy M, Ashtekar CS, Jain A, et al. Do we need to treat vulvovaginitis in prepubertal girls? *Br Med J*. 2005;330:186-188. doi: 10.1136/bmj.330.7484.186.
34. Kayserova J, et al. Serum Immunoglobulin free light chains in severe forms of atopic dermatitis. *Clin Immunol*. 2010;71:312-316. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02376.x.
35. Dei M, Di Maggio F, Di Paolo G, Bruni V. Vulvovaginitis in childhood. *Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology*. 2010;24(2):129-137. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.09.010.
36. Vulvovaginal problem in the prepubertal child. *Pediatric and adolescent gynecology* / Eds. S.J. Emans, M.R. Laufer, D.P. Goldstein. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 83-120.

◆ Информация об авторах

Анна Валерьевна Миронова — канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vladnyra@mail.ru.

Иван Иванович Черниченко — канд. мед. наук, главный врач. Медицинский диагностический центр женского здоровья «Белая роза», Санкт-Петербург. E-mail: ivan_chernichenko@mail.ru.

◆ Information about the authors

Anna V. Mironova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vladnyra@mail.ru.

Ivan I. Chernichenko — MD, PhD, head doctor. Medical Diagnostic Center for Women's Health "White Rose", Saint Petersburg, Russia. E-mail: ivan_chernichenko@mail.ru.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

© А.В. Синицына¹, П.В. Гаврилов², А.В. Синицын³, С.В. Михайлова¹, К.В. Прибыток², Е.В. Синельникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ СПбГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16», Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 94–100. doi: 10.17816/PED8394-100

Поступила в редакцию: 28.02.2017

Принята к печати: 03.04.2017

Проведена оценка эффективности метода компьютерной томографии у 77 детей с подозрением на туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и положительной пробой с аллергеном рекомбинантным туберкулезным (Диаскинтест). Ультразвуковая диагностика проведена 60 детям с отрицательной пробой с аллергеном рекомбинантным туберкулезным (диаскинтест), с косвенными признаками увеличения внутригрудных лимфатических узлов левой трахеобронхиальной области по данным традиционных рентгенологических исследований (обзорная рентгенография, линейная томография). В первой группе частота выявления изменений при компьютерной томографии в группе пациентов, где были выявлены изменения на обзорной рентгенограмме, была почти в 2 раза больше, чем в группе пациентов с нормальной. Отмечается высокая частота выявления изменений при компьютерной томографии у детей с нормальной рентгенологической картиной по данным классических методов. Эти изменения расценивались как возможно связанные с активным туберкулезным процессом и требовали дополнительной оценки клинико-лабораторных данных врачом-фтизиатром. В 32 % случаев изменения, выявленные при традиционном рентгенологическом исследовании, на компьютерной томографии не подтвердились. При проведении сонографии во второй группе в левой трахеобронхиальной области визуализировалась левая доля тимуса в 100 %. Специфические изменения лимфатических узлов и плевры не определялись по данным ультразвукового исследования. Таким образом тимус имитировал увеличение внутригрудных лимфатических узлов. При оценке клинико-лабораторных данных врачом-фтизиатром диагноз туберкулеза в данной группе не подтвердился.

Ключевые слова: туберкулез; дети; Диаскинтест; ультразвуковая диагностика; компьютерная томография; рентгенография.

EVALUATION OF EFFICIENCY OF DIFFERENT METHODS OF RADIATION DIAGNOSIS IN THE DETECTION OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

© A.V. Sinitsyna¹, P.V. Gavrilov², A.V. Sinitsyn³, S.V. Michailova¹, K.V. Pribitok², E.V. Sinelnikova¹

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² St Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

³ St Petersburg State Antitubercular clinic No 16, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):94-100

Received: 28.02.2017

Accepted: 03.04.2017

An evaluation of the effectiveness of the method of computer tomography in 77 children with suspicion of tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes and positive test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest). Ultrasound diagnosis is conducted with 60 children with a negative test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest), with indirect signs of increase of intrathoracic lymph nodes, left tracheobronchial region according to traditional radiographic studies (plain radiography, linear tomography). In the first group of the frequency change detection by computed tomography in a group of patients, where it was revealed the changes on the survey radiograph, was almost 2 times more than in the group of patients with normal radiograph. There is a high rate of detection of changes at computed tomography in children with normal x-ray picture according to the classical methods. These changes were regarded as possibly associated with an active tuberculous process and required additional evaluation of clinical and laboratory data physician TB. In 32% of cases, the changes revealed by traditional

x-ray, computed tomography has not been confirmed. When conducting sonography in the second group in the left tracheo-bronchial region was visualized left lobe of the thymus in 100%. Specific changes in the lymph nodes and the pleura was not determined by ultrasound. Thus the thymus simulated increase in intrathoracic lymph nodes. In the evaluation of clinical and laboratory data physician TB specialist, diagnosis of tuberculosis in this group, was not confirmed.

Keywords: tuberculous; children; Diaskintest; x-ray; computed tomography; ultrasound diagnostic.

ВВЕДЕНИЕ

По данным различных авторов, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов составляет от 59 до 83 % от всех форм. Диагностика туберкулеза у детей нередко вызывает большие трудности. Это обусловлено отсутствием объективных критериев выявления туберкулезного поражения лимфатических узлов, низкой частотой этиологической верификации диагноза [2, 3, 5, 6].

Применение лучевых методов диагностики: рентгенографии, компьютерной томографии, ультразвуковой диагностики, магнитно-резонансной томографии позволяет более объективно оценивать состояние органов и патологических образований в них с учетом особенностей морфологии и физиологии. Эти методы диагностики имеют свои особенности и недостатки, взаимно дополняют друг друга [9].

По данным многих авторов (крайне высокий процент до 36 %), причиной ошибочной диагностики увеличения лимфатических узлов средостения является неправильная трактовка рентгенологической картины органов грудной клетки при рентгенографии и линейной томографии [4, 7, 8]. С этих позиций становится важной правильная оценка рентгенологических изменений, которая возможна только при сочетании клинико-лабораторных методов и лучевой диагностики.

Компьютерная томография занимает основное место в комплексной диагностике туберкулеза. Часть современных алгоритмов предполагает применение компьютерной томографии у детей «групп риска» по заболеванию туберкулезом без предварительного проведения обзорной рентгенограммы [1, 11].

В связи с известными последствиями облучения пациентов ионизирующим излучением рекомендуется по возможности применять методы диагностической визуализации, не использующие радиацию, например ультразвуковые исследования и магнитно-резонансную томографию [10].

Вследствие широкого введения в детскую практику компьютерной томографии и ультразвуковой диагностики [12, 13] создалась необходимость оптимизировать назначение различных методов лучевой диагностики у детей с подозрением на туберкулез.

Цель исследования — оптимизировать назначение различных методов лучевой диагностики у детей с подозрением на туберкулез в зависимости от чувствительности к туберкулину и к пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты данных лучевого обследования 137 детей от года до 16 лет. Исследование проводилось на базе детского отделения противотуберкулезного диспансера Кировского района Санкт-Петербурга. Проанализированы результаты за 2014–2016 гг. Дизайн исследования — ретроспективное сплошное когортное исследование за 2014–2016 гг.

Критериями включения в первую группу ($n = 77$) являлось наличие положительной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест), выполнение полного комплекса классического рентгенологического исследования (рентгенограммы и линейные томограммы) и компьютерной томографии.

Критерием включения во вторую группу ($n = 60$) было наличие измененной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту, отрицательный результат пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест), выявление «косвенных признаков» увеличения лимфатических узлов при классическом рентгенологическом исследовании и ультразвуковом исследовании средостения. Методом ультразвуковой диагностики определялись структуры, которые могут имитировать увеличение внутригрудных лимфатических узлов и их структурную перестройку.

Критерии исключения из исследования для обеих групп: дети с ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями и первичным иммунодефицитом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе пациентов первой группы у 25 (32,9 %) детей с помощью традиционного рентгенологического исследования (цифровые рентгенограммы, линейные томограммы) заподозрены патологические изменения, т. е. выявлены «косвенные» признаки увеличения лимфатических узлов и очаги в легочной ткани. У 51 (67,1 %) ребенка патологических изменений не выявлено.



Рис. 1. Компьютерная томография ребенка с отсутствием патологических изменений при классическом рентгенологическом обследовании и положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинест). Визуализируются 2 кальцината размером до 5 мм в бронхопульмональные группы слева (11L). Данные изменения при первичном выявлении у детей требуют консультации фтизиатра для определения активности

При проведении компьютерной томографии этим же детям изменения выявлены у 35 (46,1 %) детей. Эти изменения расценивались как, возможно, связанные с активным туберкулезным процессом и требовали дополнительной оценки клинико-лабораторных данных (рис. 1).

У 41 (53,9 %) ребенка патологических очагов в легочной ткани и изменений размеров и структуры лимфатических узлов не обнаружено, включая 11 (14,5 %) детей с классической картиной внутрилегочных лимфатических узлов (элементы нормальной структуры легочной ткани) (рис. 2).

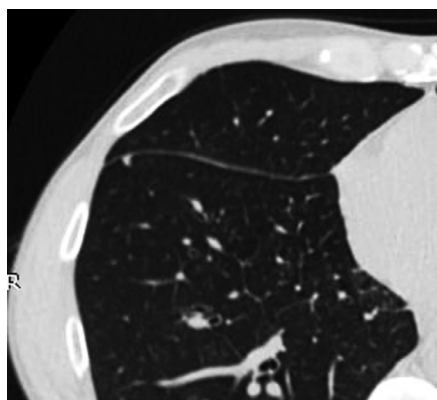


Рис. 2. Компьютерная томография ребенка с отсутствием патологических изменений при классическом рентгенологическом обследовании и положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. В нижней доле правого легкого определяется некальцинированный очаг треугольной формы, прилежащий к плевре, с четкими ровными контурами размером 3 мм (внутрилегочный лимфатический узел — элемент нормальной структуры легочной ткани)

У 8 (10,5 %) пациентов выявлены компьютерно-томографические признаки выраженной формы туберкулеза (осложненные формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, первичный туберкулезный комплекс) в виде сочетания поражения легких и внутригрудных лимфатических узлов (рис. 3).

В 1 (1,3 %) случае визуализировались множественные кальцинаты в легком. У 14 (18,4 %) обнаружены кальцинаты в лимфатических узлах в пределах одной-двух групп. У 6 (7,9 %) пациентов определены единичные кальцинированные очаги в легком. Еще в 5 случаях (6,6 %) выявлены единичные некальцинированные очаги в легких, не попадающие под трактовку внутрилегочных увеличенных узлов, и в 1 (1,3 %) случае увеличение одной группы внутригрудных лимфатических узлов выше 7 мм по короткому размеру в аксиальной проекции без структурных их нарушений.

Следует отметить, что частота выявления изменений при компьютерной томографии у детей с подозрением на туберкулезный процесс в группе рентгенопозитивных пациентов была почти в 2 раза больше, чем в группе рентгеннегативных (68 и 35,3 % соответственно). Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения изменений при компьютерной томографии у детей с нормальной рентгенологической картиной по данным классических методов. Аналогичное соотношение прослеживалось и в частоте выявления признаков выраженных форм туберкулеза (16 и 7,8 %).

Также следует отметить, что в 32 % (8 пациентов) случаев изменения, выявленные при рентгено-

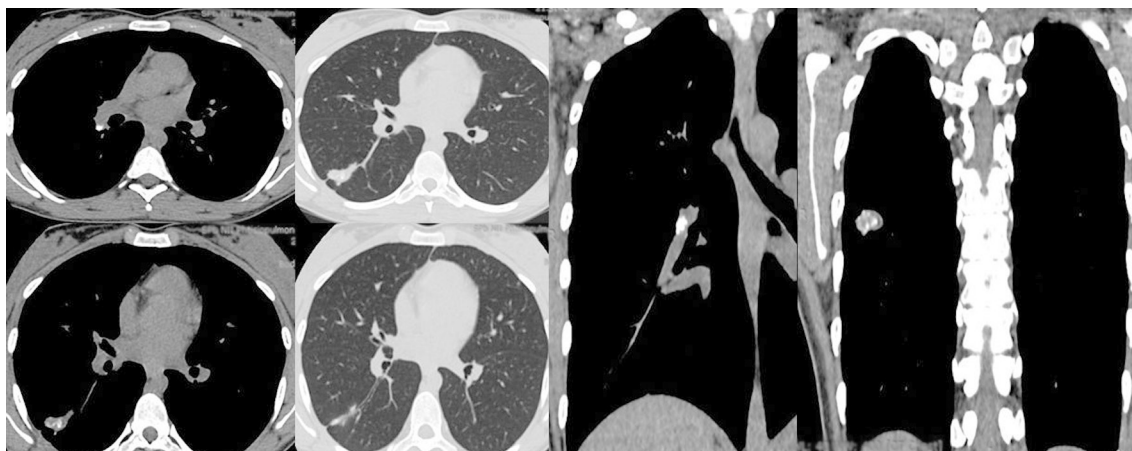
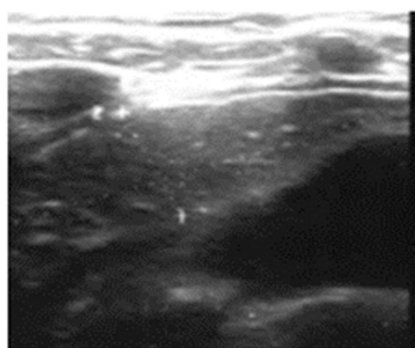
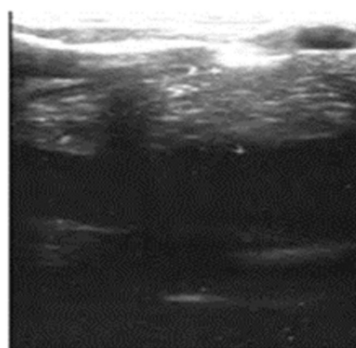


Рис. 3. Сканы компьютерной томографии ребенка с положительной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. В S6 правого легкого определяется неправильно округлой формы фокус с четкими, неровными контурами, связанный «дорожкой» с корнем легкого и плевральными тяжами с костальной плеврой. В структуре фокуса множественные участки кальцинации. Легочный рисунок в окружающей ткани фиброзно деформирован. Кальцинаты бронхопульмональной группы справа (11R) диаметром до 7 мм. В данном наблюдении классическая картина первичного туберкулезного комплекса, состоящего из очага туберкулезного воспаления в легочной ткани (первичный аффект), отводящих лимфатических сосудов (лимфангит) и специфического воспаления в регионарных внутригрудных лимфатических узлах (лимфаденит)



Тимус, левая доля



Тимус, правая доля

Рис. 4. Ультразвуковые сканы ребенка с косвенными признаками увеличения лимфатических узлов в левой трахеобронхиальной области и отрицательной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. В левой и правой парастернальных областях определяется структура вилочковой железы с линейными гиперэхогенными сигналами, что соответствует ее инволютивным изменениям. В данном наблюдении классическая ультразвуковая картина тимуса

логическом исследовании, при компьютерной томографии не подтвердились.

При анализе второй группы с выявленными косвенными признаками увеличения лимфатических узлов в левой трахеобронхиальной области при выполнении традиционного рентгенологического исследования (цифровые рентгенограммы, линейные томограммы) в 100 % случаев визуализировалась структура вилочковой железы с линейными гиперэхогенными сигналами, что соответствовало ее инволютивным (нормальным возрастным) изменениям. Левая и правая доля тимуса были не одинаковые, и размер левой доли значительно превышал размер правой. Вилочковая железа визуализировалась в области над пуговкой аорты и имитировала такие косвенные признаки увеличения лимфатиче-

ских узлов, как спаечный процесс медиастинальной плевры над аортой, двойной контур средостения, расширение трахеобронхиальной зоны, выпуклость 2-й сердечной дуги слева (рис. 4).

У одного ребенка была обнаружена добавочная доля вилочковой железы, которая имитировала неясное образование средостения при обзорной рентгенографии. Данные подтверждены результатами компьютерной томографии.

При комплексном ультразвуковом исследовании средостения также оценивалось наличие и структура лимфатических узлов; количество и структура артериальной связки, состояние листков плевры.

У 100 % детей второй группы специфических изменений в лимфатических узлах в «зоне интере-

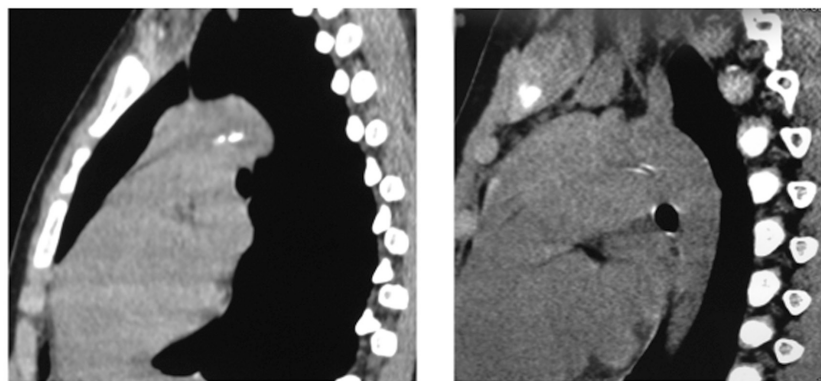


Рис. 5. Сканы компьютерной томографии ребенка с подозрением на кальцинаты в лимфатических узлах и косвенными признаками увеличения лимфатических узлов в левой трахеобронхиальной области при отрицательной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Между аортой и легочной артерией определяется структура фрагментированной уплотненной артериальной связки и двух артериальных связок



Рис. 6. Ультразвуковые сканы парааортальной области с подозрением на кальцинаты в лимфатических узлах и косвенными признаками увеличения лимфатических узлов в левой трахеобронхиальной области при отрицательной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Между аортой и легочной артерией определяется структура фрагментированных уплотненных, Y-образных артериальных связок и реактивного изменения лимфатического узла Боталлова протока

са» и спаечного процесса медиастинальной плевры выявлено не было. Приблизительно в 70 % случаях визуализировались одна или две артериальные связки с множественными фрагментами уплотнения; различные анатомические варианты артериальных связок (рис. 5, 6). При исследовании методом компьютерной томографии такая картина соответствовала бы кальцинированным лимфатическим узлам или кальцинированной артериальной связке. При получении дополнительных клинико-лабораторных данных туберкулез у детей второй группы не подтвержден.

ВЫВОДЫ

1. Традиционные рентгенологические исследования имеют невысокую чувствительность в выявлении «малых» форм туберкулеза у детей.
2. Детям с положительной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест) рекомендовано выполнение компьютерной томо-

графии органов грудной клетки с оценкой активности специфического процесса фтизиатром.

3. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки значимости выявления единичных кальцинатов у детей как проявления активности специфического процесса.
4. Детям, у которых при обзорной рентгенографии были выявлены косвенные признаки увеличения лимфатических узлов левой паратрахеальной и трахеобронхиальной области с изменением чувствительности к туберкулину по пробе Манту и отрицательным тестом с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест), целесообразно выполнение ультразвукового исследования средостения с интерпретацией совокупных данных ребенка фтизиатром и при необходимости другими специалистами.
5. Сонография парааортальной области является дополнительным методом верификации парааортальных кальцинатов, выявляемых по результатам компьютерной томографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгальчук И.Ф., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей // Медицинский альянс. – 2015. – № 3. – С. 10–23. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Dvogyuk IF, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya u detey. *Meditsinskiy al'yans*. 2015;(3):10-23. (In Russ.)]
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91. – № 3. – С. 40–46. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Sevost'yanova TA, Klevno NI. Tuberkulez u detey v Rossii i zadachi ftiziatricheskoy i obshchey pediatricheskoy sluzhby po profilaktike i rannemu vyyavleniyu zabolevaniya. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014;91(3):40-46. (In Russ.)]
3. Богородская Е.М., Севостьянова Т.А., Стерликов С.А., и др. Причины гипердиагностики активного туберкулеза у детей в современных условиях // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – № 6. – С. 017–018. [Bogorodskaya EM, Sevost'yanova TA, Sterlikov SA, et al. Prichiny giperdiagnostiki aktivnogo tuberkuleza u detey v sovremennykh usloviyakh. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013;90(6):017-018. (In Russ.)]
4. Гереева Ф.Э., Лазарева Я.В., Аксенова В.А. Сравнительная характеристика рентгенологических методов диагностики малых форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов // Туберкулез и болезни легких. – 2006. – № 5. – С. 23–28. [Gegeeva FE, Lazareva YaV, Aksenova VA. Sravnitel'naya kharakteristika rentgenologicheskikh metodov diagnostiki malykh form tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2006;(5):23-28. (In Russ.)]
5. Довгальчук И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., и др. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с диаскинтестом и компьютерной томографии // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 4–9. [Dvogyuk IF, Korneva NV, Starshinova AA, et al. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti tuberkuleza u detey na territoriyakh severo-zapadnogo regiona Rossii pri vnedrenii v diagnostiku tuberkuleza kozhnoy proby s diaskintestom i komp'yuternoy tomografii. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015;(1):4-9. (In Russ.)]
6. Михайлова С.В., Кривохиж В.Н. Социальный портрет больных туберкулезом взрослых, формирующих туберкулезные очаги с проживающими в них детьми и подростками // Медицинский альянс. – 2014. – № 2. – С. 40–43. [Mikhaylova SV, Krivokhizh VN. Sotsial'nyy portret bol'nykh tuberkulezom vzroslykh, formiruyushchikh tuberkuleznye ochagi s prozhivayushchimi v nikh det'mi i podrostkami. *Meditsinskiy al'yans*. 2014;(2):40-43. (In Russ.)]
7. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Петракова И.Ю., и др. Клиническая и рентгенологическая характеристика впервые выявленного туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2007. – Т. 84. – № 1. – С. 3–5. [Ovsyankina ES, Gubkina MF, Petrakova IYu, et al. Klinicheskaya i rentgenologicheskaya kharakteristika vpervye vyyavlennogo tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov u detey. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2007;84(1):3-5. (In Russ.)]
8. Старшинова А.А., Довгальчук И.Ф., Гаврилов П.В., Якунова О.А. Новый подход в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей с применением иммунологических и лучевых методов // Практическая медицина. – 2012. – № 6 (61). – С. 32–36. [Starshinova AA, Dvogyuk IF, Gavrilov PV, Yakunova OA. Novyy podkhod v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov u detey s primeneniem immunologicheskikh i luchevykh metodov. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;6(61):32-36. (In Russ.)]
9. Тюрин И.Е. Возможности современных методов торакальной радиологии // Практическая пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 7–13. [Tyurin IE. Vozmozhnosti sovremennykh metodov torakal'noy radiologii. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2007;4:7-13. (In Russ.)]
10. Тюрин И.Е. Новые горизонты торакальной радиологии // Поликлиника. – 2013. – № 5–1. – С. 12–17. [Tyurin IE. Novye gorizonty torakal'noy radiologii. *Poliklinika*. 2013;(5-1):12-17. (In Russ.)]
11. Шепелева Л.П., Тюрин И.Е., Кравченко А.Ф., Карымова Л.Э. Оптимизация использования рентгенологических методов диагностики при обследовании детей и подростков на туберкулез // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (45). – С. 64–68. [Shepeleva LP, Tyurin IE, Kravchenko AF, Karymova LE. Optimizatsiya ispol'zovaniya rentgenologicheskikh metodov diagnostiki pri obsledovanii detey i podrostkov na tuberkulez. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;1(45):64-68. (In Russ.)]
12. Benjamin JL, Jimmy W, Rohini NN, et al. Imaging of Cervical Lymphadenopathy in Children and Young Adults. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199:1105-1113. doi: 10.2214/AJR.12.8629.

13. Jain R, Sawhney S, Bhargava DK, Berry M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: sonographic findings in patients with early disease. *American Journal of Roentgenology*. 1995;165:1391-1395. doi: 10.2214/ajr.165.6.7484572.

◆ Информация об авторах

Анастасия Вячеславовна Сеницына — ассистент, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: asicyn@yandex.ru.

Павел Владимирович Гаврилов — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «лучевая диагностика». ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spbniifrentgen@mail.ru.

Александр Валерьевич Сеницын — главный врач. СПбГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16», Санкт-Петербург. E-mail: ptd16@bk.ru.

Светлана Владимировна Михайлова — канд. мед. наук, ассистент, кафедра фтизиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kamochina@mail.ru.

Ксения Владимировна Прибыток — ординатор. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spbniifrentgen@mail.ru.

Елена Владимировна Синельникова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

◆ Information about the authors

Anastasiya V. Sinitsyna — Assistant, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: asicyn@yandex.ru.

Pavel V. Gavrilov — MD, PhD, leading researcher, head of the "radiation diagnostics". St Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbniifrentgen@mail.ru.

Alexandr V. Sinitsyn — Saint Petersburg State Antitubercular clinic No 16, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ptd16@bk.ru.

Svetlana V. Michailova — MD, PhD, Assistant, Department of Phthiology, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kamochina@mail.ru.

Ksenia V. Pribitok — resident. St Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbniifrentgen@mail.ru.

Elena V. Sinelnikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕН

© Д.Д. Купатадзе, М.В. Азаров, В.В. Набоков

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

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 101-106. doi: 10.17816/PED83101-106

Поступила в редакцию: 02.03.2017

Принята к печати: 28.04.2017

Дисплазия магистральных вен является одной из малоизученных проблем детского возраста, что зачастую приводит к постановке ошибочного диагноза и выбору неправильной тактики лечения данного порока. В ангиомикрохирургическом отделении ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России наблюдались 270 детей с дисплазиями магистральных вен. Внешний вид детей с дисплазией магистральных вен в «классическом» варианте весьма характерен. Конечность непропорционально увеличена в объеме и удлинена. На коже (чаще снаружи) наблюдаются гладкие или бугристые сосудистые пятна по типу географической карты, синюшного (фиолетового, «портвейнового») цвета. Патогномичным признаком является наличие эмбриональной вены, ствол которой, различной длины и калибра (от 3 до 25 мм) проходит по наружной или передненаружной поверхности конечности. Иногда отмечаются гигантизм стоп, макродактилия, синдактилия. Однако приведенная классическая клиническая картина, позволяющая уверенно диагностировать дисплазию магистральных вен, выявляется не всегда. В связи с этим нами рассмотрены общие, характерные для большинства пациентов факторы и выделены те из них, которые имеют наибольшее значение в определении степени тяжести поражения в предоперационном периоде. Нами предложена схема рационального подхода к обследованию и лечению больных детей (270 пациентов), которая поможет оптимизировать лечение больных с данным пороком развития. Установлено, что объем и вид хирургических вмешательств зависит от типа порока и степени тяжести поражения.

Ключевые слова: дисплазии; вены; тромбозы; оперативное лечение; ортопедия; ангиология.

CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH DYSPLASIA OF THE MAIN VEINS

© D.D. Kupatadze, M.V. Azarov, V.V. Nabokov

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

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):101-106

Received: 02.03.2017

Accepted: 28.04.2017

Dysplasia of the main veins is one of the little-studied problems of childhood, which often leads to the erroneous diagnosis and the wrong treatment tactics of this defect. In the angiomyrosurgical department of the Federal State Sanitary and Epidemiological Service, there were 270 children with dysplasia of the main veins in the SPbGPMU of the Russian Ministry of Health. The appearance of children with dysplasia of the main veins, in the "classical" version, is very characteristic. The extremity is disproportionately increased in volume and elongated. Smooth or bulging vascular spots are observed on the skin (often outside) as a geographical map, cyanotic (purple, "port wine") color. The pathognomonic sign is the presence of an embryonic vein, the trunk of which is of different length and caliber (from 3 to 25 mm) passes along the outer or anterior-external surface of the limb. Sometimes there is gigantism of feet, macrodactyly, syndactyly. However, the above classic clinical picture, which allows confidently diagnose dysplasia of the main veins, is not always revealed. In this regard, we examined the general, characteristic for the majority of patients factors, and those that are most important in determining the severity of the lesion in the preoperative period are identified. We propose a scheme of rational approach to the examination and treatment of sick children (270 patients), which should help optimize the treatment of patients with this malformation. It is established that the volume and type of surgical interventions depend on the type of defect and severity of the lesion.

Keywords: dysplasia; veins; thromboses; surgical treatment; orthopedics; angiology.

В ангиомикрохирургическом отделении ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России наблюдались 270 детей с дисплазиями магистральных вен (ДМВ).

Внешний вид детей с дисплазией магистральных вен в «классическом» варианте весьма характерен. Конечность непропорционально увеличе-

на в объеме и удлинена. На коже (чаще снаружи) наблюдаются гладкие или бугристые сосудистые пятна по типу географической карты, синюшного (фиолетового, «портвейнового») цвета. Патогномоничным признаком является наличие эмбриональной вены, ствол которой, различной длины и калибра (от 3 до 25 мм), проходит по наружной или передненаружной поверхности конечности. Иногда отмечаются гигантизм стоп, макродактилия, синдактилия.

Однако приведенная классическая клиническая картина, позволяющая уверенно диагностировать дисплазию магистральных вен, выявляется не всегда. В связи с этим нами рассмотрены общие, характерные для большинства пациентов факторы и выделены те из них, которые имеют наибольшее значение в определении степени тяжести поражения в предоперационном периоде.

Фактор первый — нарушение формы конечности: непропорциональная гипертрофия (термин «гипертрофия» неточен (так как имеется псевдогипертрофия за счет коллагенизации и фиброза тканей, увеличения объема клетчатки и мышц), однако оставлен нами ввиду его широкой распространенности) тканей, удлинения и укорочения конечности, контрактуры суставов, гигантизм стоп и пальцев, компенсаторный сколиоз, изменение походки и осанки ребенка. Отягощающим обстоятельством является также поражение двух или более конечностей.

Фактор второй — безусловные симптомы ангиодисплазии — сосудистые пятна (гладкие или бугристые), атипичные подкожные вены (эмбриональные) или усиленный рельеф типичных вен — большой и малой подкожных.

Фактор третий — нарушение гемодинамики. В результате эктазии, гипоплазии, аплазии глубоких вен, встречающихся изолированно или в сочетании, а также полного или частичного отсутствия клапанов создаются условия для затруднения оттока и ретроградного движения крови.

Последнее приводит к развитию и прогрессированию венозной гипертензии в конечности, вызывает изменение в тканях и хроническую венозную недостаточность. Коммуникантные и поверхностные вены расширяются, варикозно изменяются, а в запущенных случаях образуют подобие венозных «сот» на голени, запустевая при поднятии конечности.

Из-за депонирования больших объемов крови в конечности в запущенных случаях может отмечаться ортостатический коллапс или приступы головокружения вплоть до потери сознания даже при кратковременной ходьбе без эластичных бинтов.

Хроническую венозную недостаточность больной конечности (утомляемость, ощущение тяжести, полноты, «налитости», отеки к вечеру и после физической нагрузки, боли, судороги в икроножных мышцах, парестезии) отмечают почти все авторы, занимавшиеся данной проблемой.

Нарушение морфологии вен (аплазии, гипоплазии, эктазии, отсутствие или недостаточность клапанов), ретроградный сброс и затруднение оттока крови, вызывающее венозную гипертензию, а также замещение скорости кровотока, изменяют гемокоагуляционный потенциал (ГКП). Развивается гиперкоагуляция или хронический синдром внутрисосудистого свертывания (ДВС), характеризующийся наличием анемии, потреблением тромбоцитов, фибриногена, появлением фибриногена В и продуктов деградации фибриногена (ПДФ).

Таким образом, изменения в сосудах обуславливают развитие хронической венозной недостаточности в пораженной конечности и нарушение гемокоагуляционного потенциала.

Фактор четвертый — сопутствующее поражение сосудов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Кровотечение из указанных органов, кроме нарушения их естественных отпавлений, усиливают анемию и резко ухудшают состояние гемокоагуляционного потенциала, ограничивая объем и возможности хирургического лечения.

Фактор пятый — особенности хирургической анатомии поверхностных вен, выявляемые клинически. Возможны три основных варианта: 1) поверхностные вены определяются по всей нижней конечности в виде запущенного варикоза, венозных «сот» на голени, 2) поверхностные вены видны и пальпируются в виде отдельных стволов также на всей конечности, 3) вены стволовой формы определяются в пределах одного, двух сегментов (стопа — голень, бедренно-подколенный, подвздошно-бедренный и тазовый сегменты).

Основываясь на анализе перечисленных критериев, мы разработали, рабочую классификацию. Указанная классификация позволяет уже при первичном осмотре ребенка определить тип и степень тяжести поражения, очередность госпитализации, наметить тактику обследования и лечения, провести дифференциальную диагностику (табл. 1, 2).

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСПЛАЗИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕН

1. Тип поражения:

- эмбриональный;
- фетальный;
- фетальный промежуточный.

Таблица 1

Схема диагностики врожденных заболеваний магистральных вен у детей

Тип и степень тяжести	Флебоскопия и флебография	Дифференциальный диагноз с:
Эмбриональный тип		
Легкая	Нарушение формы, размеров, количества, топографии глубоких вен. Отсутствие клапанов (полное или частичное). Неровные смазанные контуры, неравномерное контрастирование, дефекты наполнения, серый фон сосудов на снимках или неровные четкие контуры, усиленное контрастирование, белый фон сосудов на снимках. Замедление оттока контрастного вещества. Выявление блоков, аплазий, гипоплазий, эктазий. Контрастирование эмбриональных вен	Легкая и средняя степень дисплазии магистральных вен с артериовенозными микрофистулами: отсутствуют эмбриональные вены Восходящая флебография: 1. Равномерное расширение вен, имеющих клапаны. 2. Крупные перфорантные вены. 3. Ускоренный отток контрастного вещества Типичная анатомическая схема строения вен не нарушена
Средняя		
Тяжелая		Тяжелые степени дисплазии магистральных вен с артериовенозными макрофистулами. Имеются клинические признаки артериовенозного сброса. Артериография: выявляется тетрада Аллена–Кампа
Крайне тяжелая		
Фетальный тип		
Легкая	Флебографическая симптоматика нарушений в глубоких венах аналогична эмбриональному типу. Отличие: контрастируется только эктазия большой подкожной вены	С артериовенозными микрофистулами, аналогично эмбриональному типу. Восходящая флебография
Средняя		
Фетальный промежуточный тип	Восходящая флебография: 1. Картина обычного строения вен. 2. Отсутствуют признаки ускоренного оттока контрастного вещества. Недостаточность клапанов в глубоких венах (по УЗИ)	С артериовенозными микрофистулами, аналогично эмбриональному типу. Восходящая и нисходящая флебография
Варикозная болезнь	УЗИ клапанов глубоких вен. В сомнительных случаях (при подозрении на ангиодисплазию) — восходящая флебография	С фетальным промежуточным типом — без сосудистых пятен: отсутствуют изменения размеров конечности. Интраоперационно — усилен паравазальный каркас, рельеф клапанов не отчетливый

II. Степень тяжести поражения:

- легкая;
- средняя;
- тяжелая;
- крайне тяжелая.

III. Локализация поражения (изолированная, сочетанная, распространенная):

- подвздошные вены (подключичные вены);
- бедренные вены (плечевые вены);
- подколенная вена;
- берцовые вены (вены предплечья).

IV. Характер поражения:

- окклюзия (аплазия);
- частичная реканализация (незавершенная);
- полная реканализация (завершенная);
- гипоплазия (проксимальное поражение);
- эктазия (дистальное поражение).

В качестве консервативных и малоинвазивных методов лечения используются: лазеросклеротерапия сосудистых пятен, склеротерапия подкожных вен (преимущественно при легкой и средней степени поражения), эластическая компрессия (гольфы, чулки), пневмокомпрессия и флеботоники у детей с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания. В ряде случаев исследуется состояние лимфатических сосудов и по показаниям создаются лимфенозные и лимфодулонозные анастомозы.

Повреждение сосудов конечностей может происходить как в эмбриональном (ранние стадии), так и в плодном — фетальном (поздние стадии) периоде развития организма. В зависимости от времени действия тератогенного фактора наблюдается различная клиническая картина заболевания.

Наиболее выраженные проявления болезни отмечаются у детей с эмбриональным типом диспла-

Таблица 2

Схема хирургического лечения врожденных заболеваний магистральных вен у детей

Форма поражения, сроки начала лечения	Виды хирургических вмешательств
<i>Легкая степень</i>	Удаление эмбриональных вен, субфасциальная перевязка перфорантных вен
Эмбриональный тип, 3–6 лет	
Фетальный тип, 3–6 лет	Удаление измененного сегмента большой подкожной вены, субфасциальная перевязка перфорантных вен
<i>Средняя степень</i>	Удаление эмбриональных вен, субфасциальная перевязка перфорантных вен, флеболиз, экстравазальная коррекция каркасными спиралями, венозная пластика сегментами, содержащими полноценные клапаны. Удаление лимфангиом
Эмбриональный тип, 2–3 года	
Фетальный тип, 3–6 лет	Субфасциальная перевязка перфорантных вен, флеболиз, экстравазальная коррекция каркасными спиралями, венозная пластика сегментами, содержащими клапаны
<i>Тяжелая степень</i>	Дополнительно к операциям при средней степени; этапное удаление эмбриональных вен, особенно в запущенных случаях, ортопедические операции
Эмбриональный тип, с 1,5 года	
<i>Крайне тяжелая</i>	Дополнительно к предыдущему: операции на органах брюшной полости, забрюшинного пространства, ампутации
Эмбриональный тип, 6–10 месяцев	
Фетальный промежуточный тип, варикозная болезнь 12–14 лет	Экстравазальная коррекция недостаточности клапанного аппарата глубоких вен каркасными спиралями А.Н. Веденского, субфасциальная перевязка перфорантных вен, удаление измененных притоков большой и малой подкожных вен

зии магистральных вен, крайне тяжелой и тяжелой степенями поражения. Своеобразным свидетельством (маркером) того, что воздействие неблагоприятного фактора у этих больных происходит именно в эмбриогенезе, служат персистенция эмбриональных сосудов, нередко выявляемые у этих детей случаи деформации стоп, схожие по виду с конечностями зародыша, дисплазии мочевой системы и пояснично-крестцового отдела позвоночника (табл. 3).

Выявленные у наших больных дисплазии мочевой системы должны быть взяты под контроль. Они могут явиться фоном для хронического воспаления почек, почечной гипертензии или служить причиной состояний, схожих по клинической картине с наследственным нефритом. Дисплазии позвоночника могут привести к спондилоартрозу или раннему остеохондрозу с появлением статических болей или служить причиной неврологических расстройств.

Таблица 3

Характеристика поражений почек и позвоночника у больных с крайне тяжелой и тяжелой степенями поражения

Пациент №	Характер поражения почек	Характер поражения позвоночника
1	Аномалия поворота левой почки, не резко выраженные признаки дисплазии правой почки	Дисплазия поясничного отдела, тотальная спина бифида диспластика крестца
2	Дисплазия почечной лоханки с нарушением уродинамики справа	Дисплазия пояснично-крестцового отдела, косое стояние L-S1 нарушение тропизма, левосторонний сколиоз
3	Нарушение ротации правой почки	Дисплазия пояснично-крестцового отдела, разнорядность ребер, переходный позвонок (L5-S1), блок поперечного отростка и подвздошной кости слева. Поясничный сколиоз 1-й степени
4	Эмбриональный мочеточник справа, мегауретер 1-й ст., сдавление мочеточника с незначительным нарушением оттока	Спина бифида диспластика S5
5	Правосторонний гидронефроз 1-й степени	Спина бифида диспластика, левосторонний сколиоз поясничного отдела 1-й степени
6	Атония мочевых путей с обеих сторон (больше слева)	

Окончание табл. 3

Пациент №	Характер поражения почек	Характер поражения позвоночника
7	Пиелозктазия слева	Правосторонний сколиоз поясничного отдела 1-й степени (вершина L1-L2)
8	Пиелозктазия слева	Спина бифида диспластика, нарушение формирования тела S1, сколиоз пояснично-крестцового отдела 1–2-й степеней
9	Дисплазия обеих почек (больше слева)	Спина бифида диспластика L5-S1, дисплазия пояснично-крестцового отдела (снижение высоты тел поясничных позвонков), сколиоз 1-й степени
10	Дисплазия обеих почек, нарушение ротации левой почки	Спина бифида на протяжении всего крестца, дисплазия поясничных позвонков
11	Сдавление левого мочеточника	Патологии нет
12	Синдром Фрейли справа (несостоявшееся удвоение)	Дисплазия пояснично-крестцового отдела, косое стояние, спина бифида L5
13	Синдром Фрейли справа (несостоявшееся удвоение)	Дисплазия поясничного отдела, правосторонний сколиоз, косое стояние, L5, спина бифида L5-S1
14	Патологии нет	Спина бифида диспластика
15	Дисплазия справа (сдавление в прилоханочном сегменте — добавочным сосудом)	Спина бифида диспластика L5 и весь крестец
16	Дисплазия правой почки с ротацией	Дисплазия поясничного отдела позвоночника
17	Дисплазия вен левой почки и забрюшинного пространства	Дисплазия поясничного отдела позвоночника, левосторонний сколиоз 2–3-й степеней

Учитывая изложенное, считаем необходимым для пациентов с ДМВ диспансерное наблюдение нефролога, ортопеда и невропатолога (не реже одного посещения в год) по направлению ангиохирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дан В.Н., Сапелкин С.В. Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов). – М., 2008. – 199 с. [Dan VN, Sapelkin SV. Angiodisplazii (vrozhdennye poroki razvitiya sosudov). Moscow; 2008. 199 p. (In Russ.)]
2. Исаков Ю.Ф., Тихонов Ю.А. Врожденные пороки периферических сосудов у детей. – М.: Медицина, 1974. – 231 с. [Isakov YuF, Tikhonov YuA. Vrozhdennye poroki perifericheskikh sosudov u detey. Moscow: Meditsina; 1974. 231 p. (In Russ.)]
3. Милованов А.П. Патоморфология ангиодисплазий конечностей. – М.: Медицина, 1978. – 144 с. [Milovanov AP. Patomorfologiya angiodisplaziy konechnostey. Moscow: Meditsina; 1978. 144 p. (In Russ.)]
4. Цуладзе И.И. Миелопатии венозного происхождения. Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 2010. [Tsuladze II. Mielopatii venoznogo proiskhozhdeniya. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ.)]
5. Servelle M, Habillot J. Les malformations dea veins profondes dans le syndrome de Klippel-Trenaunay. *Phlebol.* 1980;33:31–36.
6. Servelle M. Klippel-Trenaunays syndrome 768 operated cases. *Ann Surg March.* 1985;201(3):365–373. doi: 10.1097/00000658-198503000-00020.

◆ Информация об авторах

Димитрий Димитриевич Купатадзе — д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ddKupatadze@gmail.com.

◆ Information about the authors

Dimitry D. Kupatadze — MD, PhD, Professor of the Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ddKupatadze@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Михаил Валерьевич Азаров — аспирант кафедры хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: azarov_89@mail.ru.

Виктор Владиславович Набоков — канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vn59@mail.ru.

◆ Information about the authors

Mikhail V. Azarov — Post-graduate student of the Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: azarov_89@mail.ru.

Victor V. Nabokov — MD, PhD, The senior lecturer of the Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vn59@mail.ru.

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РУБЦА МИОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИ- И МОНОПОЛЯРНОГО КАУТЕРОВ

© Д.Д. Купатадзе¹, М.М. Сафронова¹, Е.В. Ильинская²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 107–110. doi: 10.17816/PED83107-110

Поступила в редакцию: 22.03.2017

Принята к печати: 27.04.2017

Миома матки — заболевание, встречающееся, по разным оценкам, более чем у половины женщин, является наиболее распространенным доброкачественным заболеванием женской половой сферы. Радикальным методом лечения данного заболевания является оперативное удаление. При этом активно используются би- и монополярные каутеры как для рассечения тканей, так и для коагуляции. После такого воздействия нередко формируются некротические рубцы, приводящие к грубым деформациям ткани и, как следствие, к невозможности или затруднению нормального наступления и течения беременности. Вопрос изучения морфологии послеоперационного рубца миометрия на ультраструктурном уровне с целью возможной оптимизации физических параметров оперирования имеет большое значение, так как позволяет оценить изменения в тканях на уровне клеточных и субклеточных структур. На данный момент данный опыт в нашей стране отсутствует. В статье рассмотрены случаи электронно-микроскопического исследования миометрия, подвергнутого воздействию электрического тока.

Ключевые слова: миома матки; миометрий; электронная микроскопия.

ELECTRONMICROSCOPIC EXAMINATION OF MYOMETRIUM SCAR AFTER USE OF MONO- AND BIPOLAR CAUTERS

© D.D. Kupatadze¹, M.M. Safronova¹, Ye.V. Il'inskaya²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

²Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):107-110

Received: 22.03.2017

Accepted: 27.04.2017

Uterine fibroids, which, according to various estimates, are found in 50% of cases, is the most common benign disease of the female genital area. A radical method of treating this disease is surgical removal. In radical operations are actively used bi- and monopolar cauters, both for cutting and for coagulation. After such an exposure necrotic scars are often formed, leading to gross deformations of the tissue and, as a consequence, to the impossibility of a normal onset and course of pregnancy. The question of studying postoperative myometrium scars at the ultrastructural level, with the aim of possible optimization of physical parameters for the most gentle operation, is highly important, since allows to estimate changes in tissues at the level of cellular and subcellular structures. At the moment, this experience is absent in our country. The electron microscopic investigation of a myometrium subjected to an electric current is considered in the article.

Keywords: uterine myoma; myometrium; electron microscopy.

Воздействие тока на ткани и характер формирования рубца широко изучается в абдоминальной, пластической хирургии и урологии [1–4]. В гинекологии специальных работ, посвященных этому вопросу, крайне мало. Электрохирургический способ диссекции и коагуляции имеет ряд негативных

последствий. Электродиссекция стенки органа при монополярной коагуляции сопровождается образованием зоны коагуляционного некроза по краям раны. Некротический процесс вызывает выраженную воспалительную реакцию окружающих тканей, ухудшая заживление раны. Такой вариант

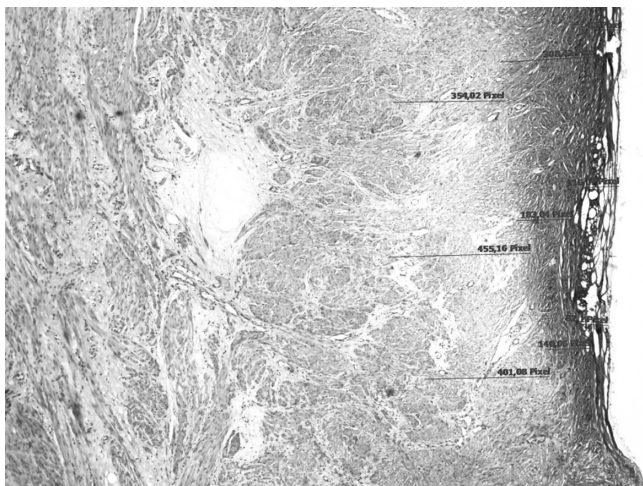


Рис. 1. Патологические изменения, наблюдающиеся в области раневого дефекта

течения раневого процесса опасен развитием нестойкости швов. Биполярная резекция представляется нецелесообразной из-за обширного термического повреждения тканей и значительного увеличения времени диссекции, однако с целью коагуляции тканей рациональнее всего использование именно биполяра как менее травматичного для миометрия [5, 6]. Одновременно с этим необходимо признать, что использование моно- и биполярных каутеров существенно облегчает оперирование, ускоряет процессы выделения опухоли и достижения адекватного гемостаза тканей, уменьшает время оперирования. Для лапароскопической хирургии они и вовсе являются незаменимыми. Следовательно, адекватное использование моно- и биполярной электроножевой техники является рациональным и современным. На сегодняшний день постоянно возрастает число консервативных миомэктомий, выполняемых лапароскопическим доступом, с применением электрокоагуляции и диссекции. Ввиду этого оценка состояния рубца на матке имеет существенное практическое значение.

Для выявления степени повреждающего воздействия электрокоагуляции нами произведены гистологические и гистохимические исследования послеоперационного материала (50 препаратов ткани кровоснабжаемого миометрия, подвергавшейся электрокоагуляционному воздействию в режиме моно- (40) и биполярной (10) коагуляции до удаления матки). Типовые патологические изменения, наблюдающиеся в области раневого дефекта, были представлены зоной поверхностного коагуляционного некроза, зонами спазма и интерстициального отека (рис. 1). Следует подчеркнуть, что размеры всех зон, вместе взятых, не превышали 1–1,5 мм.

Определенный интерес представляла информация о клеточных и субклеточных изменениях в тканях, подвергшихся электроножевому воздействию. С целью изучения данного вопроса — в дополнение к исследованиям с помощью светового микроскопа — нами для уточнения повреждающего действия монополярного и биполярного каутеров (последний использовался только для коагуляции тканей) произведено электронно-микроскопическое исследование и описание препаратов.

При исследовании в электронном микроскопе участков миометрия, выделенного из области, приближенной к зоне «тепловой» воздействия, во многих клетках обнаружены ультраструктурные изменения органоидов, но не было выявлено разрушенных клеток. Так, у многих миоцитов обнаружена трансформация перинуклеарного пространства в виде неравномерных «варикозных» расхождений мембран ядерной оболочки, в некоторых клетках подобные изменения были весьма значительными (рис. 2, а). В энергетическом аппарате гладкомышечных клеток, в митохондриях наблюдается просветление митохондриального матрикса и разрушение крист (рис. 2, б). Митохондрии, как известно, являются весьма лабильными органоидами, реагирующими изменениями внутренней структуры как на физиологические, так и на патологические факторы. Однако изменения матрикса и внутренних мембран считаются обратимыми, а нарушение наружной митохондриальной мембраны приводит к гибели органоида. В исследованном материале не выявлено митохондрий с разрушенной наружной митохондриальной мембраной. Похожее нарушение структуры митохондрий наблюдали в гладкомышечных клетках миометрия при преэклампсии [7]. В цитоплазме некоторых миоцитов нередко обнаруживаются скопления липидных гранул (рис. 2, в). Иногда встречаются гранулы, в которых наряду с электронно-темным жировым веществом имеются светлые вакуоли (рис. 2, д). Нарушений структуры других органоидов и миофибриллярных волокон миоцитов не выявлено. Ультраструктура фибробластов и эндотелиальных клеток капилляров не отличалась от характерной для этих клеток в норме (рис. 2, е).

Во фрагментах миометрия, находившегося на большем удалении от воздействия «тепловой энергии», подавляющее большинство миоцитов не имели нарушений ультраструктуры (рис. 3). Лишь в единичных клетках обнаружены митохондрии с частично разрушенными кристами и просветлением митохондриального матрикса. Для этих же клеток характерно и незначительное расширение перинуклеарного пространства. В ядрах этих

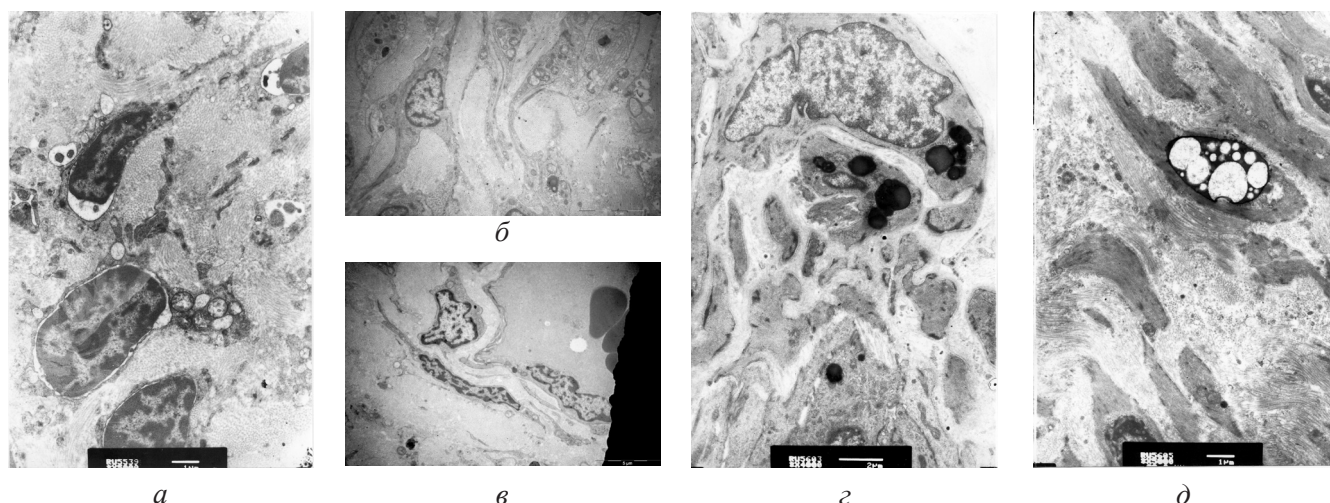


Рис. 2. Ультраструктурные изменения участков миометрия из областей, приближенных к зоне теплового воздействия: *а* — варикозное расширение мембран ядерной оболочки; *б* — просветление митохондриального матрикса, разрушение крипт; *в* — нормальная структура эндотелиальных клеток капилляров; *з* — скопление липидных гранул; *д* — светлые вакуоли в гранулах

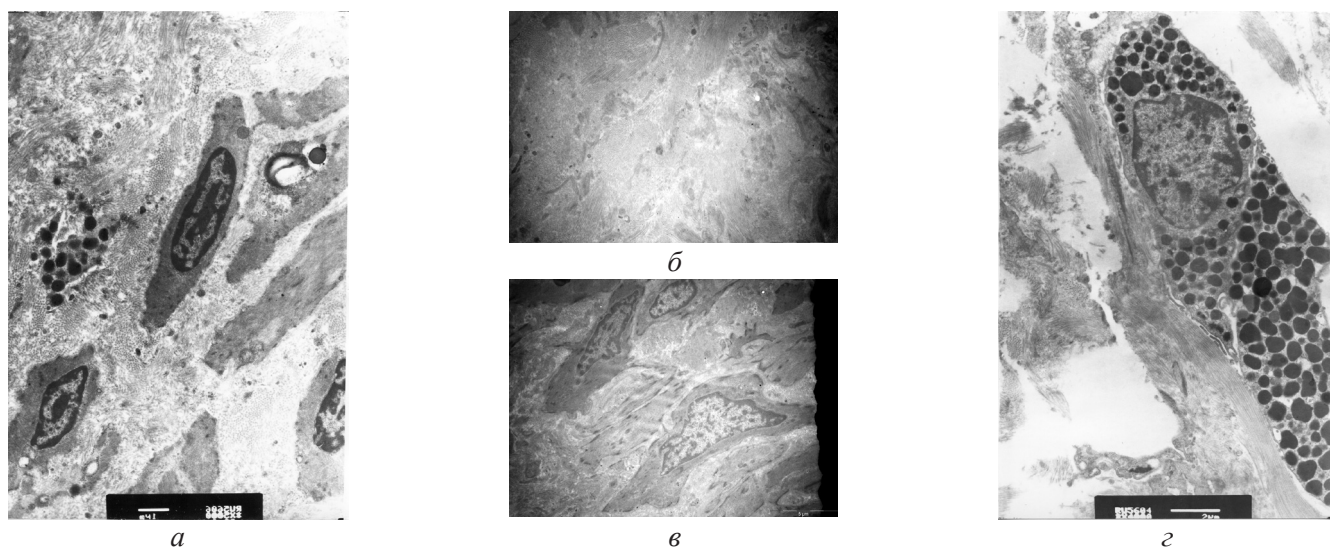


Рис. 3. Ультраструктурные изменения участков миометрия из областей, отдаленных от зоны теплового воздействия: *а, б, в* — фрагменты миометрия, без нарушения ультраструктуры миоцитов; *з* — секторные гранулы в цитоплазме макрофагов

клеток хроматин сконденсирован преимущественно на периферии ядра, образуя мощный электронно-темный слой. В ядрах клеток, где отсутствует увеличение перинуклеарного пространства, хроматин распределен более дисперсно. Во всех исследованных образцах, вне кровеносных сосудов, нередко встречаются макрофаги, цитоплазма которых заполнена секреторными гранулами.

Таким образом, данные электронной микроскопии показывают ультраструктурные изменения органоидов, не сопровождающиеся разрушением клеток. Даже у таких важных в энергетическом обеспечении клетки структур, как митохондрии, целостность наружных мембран оказалась ненару-

шенной. В цитоплазме миоцитов обнаруживается скопление липидных гранул. Также не выявлены нарушения структуры миозиновых волокон миоцитов и эндотелия капилляров. Изменения в зоне, как приближенной к «тепловому воздействию», так и отдаленной от нее, не являются разрушительными и носят обратимый характер.

Данные, полученные при электронной микроскопии, в определенной степени подтвердили результаты гистологических и гистохимических исследований, показывающих, что рациональное использование физических методов оперирования при выполнении консервативной миомэтомии не ведет к формированию грубых рубцов миоме-

трия, не вызывает необратимых изменений в тканях и не влечет за собой тяжелых, необратимых повреждений клеток и клеточных органелл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майстренко Н. А., Юшкин А. С., Физические способы диссекции и коагуляции тканей в абдоминальной хирургии. – СПб.: Фолиант Наука, 2004. – 152 с. [Maystrenko NA, Yushkin AS. Fizicheskie sposoby disseksii i koagulyatsii tkaney v abdominal'noy khirurgii. Saint Petersburg: Foliant Nauka; 2004. 152 p. (In Russ.)]
2. Walsh PC. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol*. 1994;152:18.
3. Leblanc E. Obstet Gynec Surv. Laparoscopic Restaging of Early-Stage Adnexal Tumors: A 10-Year Experience. 2005;60(1):31-32. doi: 10.1097/01.ogx.0000148639.23721.a1.
4. Miranda C. The role of laparoscopy in emergency abdominal surgery. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28:81-91.
5. Галанкин В.Н., Вишневский А.А., Головня А.И. Особенности заживления ран, нанесенных различными хирургическими инструментами // Архив патологии. – 1979. – Т. 41. – № 5. – С. 49–55. [Galankin VN, Vishnevskiy AA, Golovnya AI. Osobennosti zzhivleniya ran, nanesennykh razlichnymi khirurgicheskimi instrumentami. *Arkhir patologii*. 1979;41(5):49-55. (In Russ.)]
6. Стебунов С.С., Лызилов А.Н., Занько С.Н., Лызилов А.А. Безопасная техника в лапароскопии. – Минск, 2000. – 218 с. [Stebunov SS, Lyzikov AN, Zan'ko SN, Lyzikov AA. Bezopasnaya tekhnika v laparoskopii. Minsk, 2000. 218 p. (In Russ.)]
7. Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. II Mitochondrial changes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):943-954. doi: 10.1016/0002-9378(90)91102-I.

◆ Информация об авторах

Димитрий Димитриевич Купатадзе — аспирант кафедры репродуктивного здоровья женщины. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: georgiik@gmail.com.

Маргарита Михайловна Сафронова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой репродуктивного здоровья женщины. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: georgiik@gmail.com.

Евгения Васильевна Ильинская — старший научный сотрудник. Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург.

◆ Information about the authors

Dimitry D. Kupatadze — PhD student. Department of reproductive health of women. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: georgiik@gmail.com.

Diana A. Kuzmina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: georgiik@gmail.com.

Yevgeniya V. Il'inskaya — Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia.

ВЛИЯНИЕ *TAQI*-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

© Т.В. Габрусская¹, М.М. Костик¹, Ю.А. Насыхова², М.О. Ревна¹,
Д.А. Кузьмина³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 111–115. doi: 10.17816/PED83111-115

Поступила в редакцию: 09.02.2017

Принята к печати: 04.04.2017

В данном исследовании проводилась оценка минерализации скелета и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в зависимости от *TaqI*-полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*). В исследование были включены 83 ребенка (38 девочек и 45 мальчиков), страдающих ВЗК (болезнь Крона – 60, язвенный колит – 23). Возраст детей, включенных в исследование, составил 13,0 (11,0; 15,5) года. Исследование минерализации скелета осуществлялось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии L1-L4. Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцина как маркера остеосинтеза, продуктов деградации коллагена I типа – С-концевых телопептидов как маркера остеорезорбции, паратгормона, общего и ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы, 25ОНD₃. Молекулярно-генетические исследования: анализ *TaqI* (rs731236) полиморфизма гена *VDR* осуществлялся методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Выявлена ассоциация молекулярных маркеров гена *VDR* с нарушением костной минерализации и метаболизма. У детей с ВЗК ТТ-генотип гена *VDR* ассоциирован с тенденцией к задержке скорости линейного роста, низким линейным ростом, нарушением костного метаболизма в виде угнетения процессов остеосинтеза и активации костной резорбции. ТТ-генотип *TaqI* полиморфизма гена *VDR* в этой группе пациентов может рассматриваться как фактор риска развития нарушений костного метаболизма, а аллель С – как протективный.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); минеральная плотность костной ткани; болезнь Крона; язвенный колит; ген рецептора витамина D (*VDR*).

ROLE OF *TAQI*-GENETIC POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE IN BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

© T.V. Gabrusskaia¹, M.M. Kostik¹, Yu.A. Nasyhova², M.O. Revnova¹, D.A. Kuzmina³

¹St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):111-115

Received: 09.02.2017

Accepted: 04.04.2017

Evaluation of bone mineralization and bone metabolism in children with inflammatory bowel disease (IBD) in accordance with *TaqI*-polymorphic genotypes of vitamin D receptor (*VDR*) has been performed in this study. 83 children (38 girls and 45 boys) with IBD (60 with Crohn's disease, 23 with ulcerative colitis) have been included in the study. Mean age was 13.0 years (11.0; 15.5). All patients have active phase of the disease. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine (DEXA) have been assessed in all children. Level of serum osteocalcin (OC) as a marker of osteosynthesis, C-terminal telopeptides (CTT) as a marker of osteoresorption, parathyroid hormone (PTH), serum calcium, phos-

phorus, alkaline phosphatase and 25(OH) vitamin D was measured to evaluate bone metabolism. Molecular-genetic tests: analysis of *TaqI* (rs731236) polymorphism of vitamin D receptor gene (VDR) was performed by polymerase chain reaction with following restriction analysis. Association between molecular markers of VDR gene and bone metabolism and mineralization disturbances have been found. TT genotype of VDR gene was associated with tendency to decrease of linear growth velocity, low linear growth, decrease in osteosynthesis and increase of osteoresorption in this group of children. TT-genotype of *TaqI*-polymorphism of VDR gene can be assessed as a risk factor of bone metabolism disturbances in children with both Crohn's disease and ulcerative colitis. C allele seems to have protective role in this group.

Keywords: inflammatory bowel disease (IBD); bone mineral density; Crohn's disease; ulcerative colitis; gene of vitamin D receptor (VDR).

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D является стероидным соединением, обладающим такими биологическими эффектами, как участие в фосфорно-кальциевом обмене, влияние на дифференцировку клеток костной ткани, процессы остеосинтеза и резорбции, регуляция костного метаболизма. Витамин D имеет свой ядерный рецептор, в связи с этим его относят к гормоноподобным соединениям и даже часто называют D-гормоном. Молекулярные механизмы действия витамина D связаны с наличием участков ДНК, с которыми происходит связывание комплекса гормон–рецептор в генах, кодирующих трансэпителиальные кальциевые каналы в эпителиоцитах кишечника и почки, а также в гене *RANKL*, который отвечает за созревание, активацию и продолжительность жизни остеокластов [23]. Кроме того, в настоящее время показано, что витамин D участвует в регуляции иммунной системы [13]. Витамин D подавляет пролиферацию лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов, доказана способность витамина D ингибировать действие провоспалительных транскрипционных факторов, ядерного фактора карра-В (NF-κB) и продукцию таких цитокинов, как интерлейкин-2, -12, интерферон-гамма [15, 28]. Интересно, что в некоторых исследованиях была показана связь между дефицитом витамина D и риском развития аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз и сахарный диабет I типа. В геномных исследованиях с участием пациентов с ВЗК продемонстрировано, что при наличии полиморфизмов генов, не позволяющих поддерживать нормальный уровень витамина D в крови, риск развития данных заболеваний повышается [8, 19].

Рецептор витамина D входит в суперсемейство стероидных ядерных рецепторов и обязателен для реализации большинства известных биологических эффектов витамина D [32]. В гене рецептора витамина D (*VDR*) существует более 200 однонуклеотидных замен, обуславливающих функциональное состояние рецептора.

Полиморфные генотипы гена *VDR*, с одной стороны, играют важную роль в минерализации кости

и метаболизме костной ткани. Доказано, что кинетика кальция и темпы накопления минерала в кости в пубертатный период связаны с полиморфными вариантами гена *VDR* [6]. Частота гиперкальциурии была выше у носителей аллеля t и генотипа tt *TaqI VDR* [27].

При этом роль полиморфизма гена *VDR* в процессах метаболизма костной ткани остается неоднозначной. Из четырех полиморфизмов (*BsmI*, *FokI*, *ApaI* и *TaqI*) гена *VDR*, исследованных у 395 детей из Польши в возрасте 6–18 лет, только «а» аллель *ApaI VDR* был ассоциирован с более высокими показателями костной минеральной плотности и содержания минерала в кости, причем только в группе детей, у которых показатель костной минеральной плотности (BMD-Zscore) находился в промежутке от –1,1 до –2,0 SD [14]. В исследовании, выполненном в Нидерландах, изучалась роль *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-полиморфных генотипов гена *VDR* в костном метаболизме у 148 детей и молодых взрослых на протяжении 4-летнего периода. Не было выявлено роли каждого полиморфизма по отдельности, но комбинированный гаплотип bAT, содержащий аллель T *TaqI-VDR*, оказывал влияние на линейный рост и размеры позвонков. В свою очередь, увеличение числа аллелей риска в гаплотипе было ассоциировано с задержкой линейного роста ($p = 0,006$) и задержкой размера позвонков ($p = 0,001$) [31]. В датском исследовании, включавшем 223 девочки в возрасте 11–12 лет, не было выявлено влияния *FokI* и *TaqI VDR*-полиморфизмов на минерализацию кости и ее метаболизм. Только ff-генотип был ассоциирован с большим линейным ростом, роль *TaqI*-полиморфных генотипов в этом исследовании осталась невыясненной [9]. В близнецовых исследованиях Австралии ($n = 3906$) и Нидерландов ($n = 1689$) не было выявлено влияния *BsmI*-, *FokI*-, *TaqI*- и (-1521) *VDR*-полиморфных генотипов на линейный рост [21].

С другой стороны, полиморфизм гена *VDR*, воздействуя на процессы иммунной системы, влияет на риск развития ВЗК с реализацией неконтролиру-

руемого воспаления, которое может отрицательно сказаться на метаболизме и минерализации костной ткани.

Повышенный риск развития ВЗК, преимущественно болезни Крона (БК), у европейских носителей *tt*-генотипа *TaqI* был показан в метаанализе, в который были включены 9 исследований, в то же время среди азиатов была выявлена ассоциация между полиморфизмом *FokI* в гене *VDR* и риском развития язвенного колита (ЯК) [32].

Принимая во внимание вышеперечисленные исследования, можно предположить, что *VDR* у детей с ВЗК может играть ключевую роль в процессах минерализации, с одной стороны участвуя в минеральном обмене и метаболизме кости, с другой — влияя на патогенетические механизмы развития неконтролируемого воспаления.

Цель исследования: дать оценку минерализации скелета и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от *TaqI*-полиморфизма гена *VDR*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 83 ребенка (38 девочек и 45 мальчиков), страдающих ВЗК (БК — 60, ЯК — 23). Возраст детей, включенных в исследование, составил 13,0 (11,0; 15,5) года, продолжительность заболевания — 13,5 (7,0; 34,5) месяца. Диагноз БК и ЯК основывался на международных и российских критериях по диагностике и ведению пациентов с БК и ЯК [1, 5, 25, 30]. Пациенты имели активное течение заболевания. Всем больным проведено комплексное обследование, включая изучение анамнеза и особенностей клинического течения основного заболевания, проведение антропометрии и специализированное лабораторное исследование. Для оценки активности ВЗК использовались клинические и лабораторные показатели, такие как индекс ПИАБК (БК) и PUCAI (ЯК), наличие нарушений стула, болей в животе, потери веса, лихорадки, перианального поражения, осложненных вариантов течения ВЗК. Линейный рост оценивали при помощи ростомера, у каждого пациента выполнялось три последовательных измерения, из которых рассчитывали среднее арифметическое. У части пациентов линейный рост оценивался в динамике с момента дебюта заболевания, что позволило рассчитать скорость линейного роста у пациентов с длительностью наблюдения более 1 года.

Инструментальные методы. Исследование минерализации скелета осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника L1-L4 (денситометр Hologic QDR4500C, оснащенный педиатриче-

ской референсной базой) с определением минеральной плотности кости — МПК (Z-score, SD). Низкая минеральная плотность кости по отношению к хронологическому возрасту (НМПК) определялась согласно официальным позициям International Society of Clinical densitometry (2007) как МПК-Z-score < -2,0 SD [7].

Биохимические маркеры костного метаболизма. Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцина, продуктов деградации коллагена I типа — С-концевые телопептиды (СКТ) и паратгормон, а также маркеров минерального обмена — ионизированный кальций, активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ). Определение маркеров костного метаболизма (остеокальцин, продукты деградации коллагена I типа — коллагеновые поперечные соединения — β -CrossLaps, паратгормон), паратиреоидного гормона и 25ОНD₃ осуществлялось при помощи иммуноферментного анализа.

Молекулярно-генетические методы исследования. Исследование *TaqI* (rs731236) полиморфизма гена *VDR* осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Выделение ДНК проводилось из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [26]. Для полимеразной цепной реакции использовали олигопраймеры 5'-GATGATCCAGAAGCTAGCCGACCT-3', 5'-GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCT-3' [4]. Продукты амплификации и рестрикции амплифицированных фрагментов разделяли в 6–10 % неденатурирующем полиакриламидном геле (ПААГ).

В связи с низкой частотой встречаемости генотипа CC полиморфизма *TaqI* гена *VDR* для проведения сравнительного анализа сопоставлялись между собой генотипы, содержащие аллель С (ТС + CC) и не содержащие аллель С (ТТ).

Контрольная группа. Группу контроля составили 38 здоровых детей, не имеющих хронических заболеваний, у которых были проведены все вышеописанные исследования костного метаболизма, денситометрия позвоночника и молекулярно-генетические исследования.

Статистические исследования. Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Использовались методы описательной статистики, количественные величины представлены медианой и интерквартильным размахом (25–75 %). Для сравнения двух групп категориальных признаков использовались тест χ^2 , точный критерий Фишера, для сравнения двух групп количественных признаков применялся тест Манна–Уитни.

Таблица 1

Распределение *TaqI*-полиморфных генотипов и аллелей гена *VDR* у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с низкой и нормальной минеральной плотностью кости

Генотип	Всего	
	Низкая МПК, <i>n</i> (%)	Нормальная МПК, <i>n</i> (%)
Всего	19 (100,0)	45 (100,0)
TT	8 (42,1)	19 (42,2)
Tt	9 (47,4)	18 (40,0)
tt	2 (10,5)	8 (17,8)
<i>p</i>	0,73	
Всего	38 (100,0)	90 (100,0)
T	25 (65,8)	56 (62,2)
t	13 (34,2)	34 (37,8)
<i>p</i>	0,84	

Примечание: МПК — минеральная плотность кости

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ВЗК в зависимости от *TaqI*-полиморфных генотипов гена рецептора витамина D (*VDR*)

Параметр	TT (<i>n</i> = 33)	ТС + СС (<i>n</i> = 50)	<i>p</i>
Возраст, г	13,0 (11,0; 15,0)	14,0 (11,0; 16,0)	0,5
Мальчики, <i>n</i> (%)	21 (63,6)	24 (48,0)	0,18*
Тип ВЗК:			
БК, <i>n</i> (%)	25 (76,8)	35 (70,0)	0,62
• из них с поражением ВО ЖКТ, <i>n</i> (%)	9/25 (36,0)	22/33 (66,7)	0,003*
ЯК, <i>n</i> (%)	8 (24,2)	15 (30,0)	0,43*
ПИАБК в дебюте	30,0 (17,5; 42,5)	32,5 (20,0; 37,5)	0,86
PUSAI в дебюте	50,0 (32,5; 67,5)	35,0 (30,0; 50,0)	0,36
Перианальное поражение, <i>n</i> (%)	4 (12,1)	10 (20,0)	0,39*
Энтеральное питание, <i>n</i> (%)	4 (12,1)	1 (2,0)	0,08*
СРБ в дебюте, мг/л	12,0 (2,0; 37,0)	18,0 (1,2; 44,0)	0,7
СОЭ в дебюте, мм/ч	24,0 (16,0; 39,0)	28,5 (16,0; 43,5)	0,37
Гемоглобин в дебюте, г/л	107,0 (100,0; 112,0)	115,0 (99,0; 123,0)	0,07
Альбумин в дебюте, г/л	35,5 (32,0; 39,7)	36,3 (34,0; 38,0)	0,66
Кальпротектин в дебюте, мкг/г	867,0 (721,0; 985,0)	864,0 (723,0; 988,0)	0,87
Продолжительность заболевания, мес.	15,0 (7,0; 36,0)	13,0 (8,0; 30,0)	0,91
Кортикостероиды, <i>n</i> (%)			
• не получает	4 (12,1)	12 (24,0)	0,26*
• системные КС	29 (87,9)	38 (76,0)	0,26*
• пульс-терапия КС	8 (24,2)	8 (16,0)	0,4
• длительность терапии системных КС, мес.	3,0 (1,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,23
• кумулятивная доза системных КС, мг	2651 (1600; 5420)	3170 (965; 3900)	0,72
• кумулятивная доза, мг/кг	54,7 (40,0; 164,2)	53,7 (36,4; 105,9)	0,42
Ингибиторы ФНО-α (ИФНО-α), <i>n</i> (%)	27 (81,2)	35 (70,0)	0,3*

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит; КС — кортикостероиды

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении частот распределения *TaqI*-полиморфных генотипов гена *VDR* между пациентами с низкой и нормальной МПК не выявлено статистически достоверных различий (табл. 1).

При проведении сопоставительного анализа выявлена большая частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у носителей *TaqI*-полиморфного аллеля С гена *VDR*. Других

различий в параметрах активности ВЗК, продолжительности заболевания и объемах кортикостероидной терапии не выявлено у носителей полиморфных генотипов. Данные представлены в табл. 2.

При изучении антропометрических параметров не было выявлено достоверных различий между носителями полиморфных генотипов (табл. 3). Обращает на себя внимание тенденция к исходно мень-

Таблица 3

Антропометрические показатели у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от *TaqI*-полиморфных генотипов гена рецептора витамина D (*VDR*)

Параметр	ТТ (<i>n</i> = 33)	ТС + СС (<i>n</i> = 50)	<i>p</i>
Рост в дебюте, σ (отклонение в сигмах от возрастной нормы)	−0,71 (−1,88; 0,47)	0,23 (−1,18; 0,74)	0,21
Разница в росте, между дебютом и исследованием, см	0,0 (0,0; 0,7)	0,37 (0,0; 2,0)	0,13
Скорость роста с начала заболевания, см/г	0,0 (0,0; 0,17)	0,25 (0,0; 4,2)	0,13
Скорость роста с начала заболевания, %/г	0,0 (0,0; 0,0)	0,19 (0,0; 3,0)	0,1
Вес в дебюте, кг	36,0 (32,0; 45,0)	40,0 (36,0; 50,5)	0,37

Таблица 4

Показатели костной минерализации и костного метаболизма у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от *TaqI*-полиморфных генотипов гена рецептора витамина D (*VDR*)

Параметр	ТТ (<i>n</i> = 33)	ТС + СС (<i>n</i> = 50)	<i>p</i>
МПКТ, Zscore, SD	−1,6 (−2,3; −0,5)	−1,6 (−2,3; −0,8)	0,99
Дефицит МПКТ, %	15,0 (6,0; 25,0)	19,0 (11,0; 24,0)	0,57
Частота НМПК, <i>n</i> (%)	8/27 (29,6)	11/37 (29,7)	0,99
Паратгормон, пг/мл	46,7 (25,0; 76,2)	41,7 (30,7; 48,0)	0,71
Паратгормон, норма выше нормы	9/15 (60,0) 6/15 (40,0)	11 (78,6) 3 (21,4)	0,8
Остеокальцин, мкг/л	69,8 (20,0; 109,0)	62,3 (25,2; 165,0)	0,63
Остеокальцин, вгн	0,5 (0,24; 0,74)	0,52 (0,27; 1,0)	0,55
Остеокальцин, ниже нормы норма выше нормы	4 (13,8) 19 (65,5) 6 (20,7)	4 (9,7) 25 (61,0) 12 (29,3)	0,04
25ОН vit D, нг/мл	15,8 (10,6; 19,6)	17,0 (14,3; 21,4)	0,25
25ОН vit D, ниже нормы норма	14/15 (93,3) 1/15 (6,7)	35/35 (100,0) 0/35 (0,0)	0,3
С-концевые телопептиды, нг/мл	1,18 (0,83; 1,76)	1,08 (0,81; 1,5)	0,24
С-концевые телопептиды, вгн	1,06 (0,68; 1,63)	0,91 (0,74; 1,14)	0,28
С-концевые телопептиды, норма выше нормы	10/17 (58,8) 7/17 (41,2)	16/39 (41,0) 23/39 (59,0)	0,26
Соотношение ОК/СКТ	0,37 (0,25; 0,61)	0,58 (0,31; 0,91)	0,11
Кальций, ммоль/л	2,32 (2,22; 2,43)	2,35 (2,27; 2,42)	0,66
Кальций ²⁺ , ммоль/л	1,1 (1,06; 1,15)	1,26 (1,11; 1,43)	0,29
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,59 (1,4; 1,63)	1,46 (1,35; 1,61)	0,25
Общая щелочная фосфатаза, Ед/л, п	126,0 (100,0; 200,0)	149,0 (103,0; 187,0)	0,6
Переломы, <i>n</i> (%)	1 (3,0)	2 (4,0)	1,0*
Боли в костях, <i>n</i> (%)	7 (21,2)	6 (12,0)	0,26

Примечание: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; НМПК — низкая минеральная плотность кости; ОК — остеокальцин; СКТ — С-концевые телопептиды; вгн — верхняя граница нормы

шему линейному росту и скорости линейного роста у носителей ТТ-полиморфных генотипов.

При изучении костного метаболизма выявлены достоверные различия только в частотах гипостеокальциемии, которая чаще встречалась у носителей ТТ-полиморфного генотипа. Других различий в показателях костного метаболизма между носителями полиморфных генотипов не выявлено (табл. 4).

Также не получены различия в параметрах минерализации и костного метаболизма при сопо-

ставлении пациентов с полиморфными генотипами в группе мальчиков и девочек, в разных возрастных группах (<12 лет и ≥12 лет) и группах пациентов, получавших и не получавших системные кортикостероиды (данные не представлены).

Следующим этапом исследования было проведение сопоставительного анализа между пациентами с ВЗК и группой контроля, объединенными по полиморфным генотипам. Выявлено, что среди носителей полиморфного ТТ-генотипа вы-

Таблица 5

Сравнительная характеристика параметров костного метаболизма между пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника и группой контроля в зависимости от *TaqI*-полиморфных генотипов *VDR*

Параметр \ Генотип	ТТ			ТС + СС		
	ВЗК (n = 33)	Контроль (n = 26)	p	ВЗК (n = 50)	Контроль (n = 12)	p
Рост, σ	−0,2 (−1,18; 0,51)	1,15 (0,1; 1,49)	0,0009	0,23 (−0,33; 0,76)	0,34 (−0,25; 1,0)	0,41
Паратгормон, пг/мл	46,7 (25,0; 76,2)	34,4 (18,0; 44,4)	0,09	41,7 (30,7; 48,0)	18,2 (16,4; 23,5)	0,02
С-концевые телопептиды, нг/мл	1,18 (0,83; 1,76)	0,76 (0,71; 0,87)	0,0002	1,08 (0,81; 1,5)	1,07 (0,7; 1,73)	0,96
С-концевые телопептиды, вгн	1,1 (0,68; 1,63)	0,58 (0,48; 0,72)	0,00002	0,91 (0,74; 1,14)	0,86 (0,59; 1,08)	0,39
Соотношение ОК/СКТ	0,37 (0,25; 0,61)	0,57 (0,42; 0,82)	0,015	0,58 (0,31; 0,91)	0,51 (0,31; 0,66)	0,71
Кальций ² , ммоль/л	1,1 (1,06; 1,15)	1,06 (1,01; 1,11)	0,31	1,26 (1,11; 1,43)	1,06 (1,0; 1,1)	0,017

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; СКТ — С-концевые телопептиды; ОК — остеокальцин; вгн — верхняя граница нормы

явлены достоверные различия в линейном росте, уровнях С-концевых телопептидов, соотношении остеокальцин/С-концевые телопептиды, тогда как в группе носителей аллеля С в генотипе различия в указанных параметрах незначительны и недостоверны. В свою очередь, среди носителей полиморфного аллеля С в генотипе пациенты с ВЗК имели более высокие уровни паратиреоидного гормона и ионизированного кальция, тогда как среди носителей генотипа ТТ различия в указанных параметрах незначительны и недостоверны (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было показано наличие взаимосвязи между полиморфизмом гена *VDR* и клиническими особенностями течения БК. Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которое чаще встречалось у носителей полиморфизма с аллелем С, свидетельствует о более тяжелой форме БК и является фактором неблагоприятного прогноза [2]. По нашим данным в литературе ранее не описано наличия влияния полиморфизма гена *VDR* на фенотип ВЗК. В то же время в нашем исследовании показано, что полиморфизмы, содержащие аллель С, не были связаны с нарушениями костного метаболизма, при них выявлено повышение уровня ионизированного кальция, что позволяет рассматривать эти генотипы в качестве протективных относительно состояния минерализации костной ткани. Отрицательное влияние на процессы, связанные с метаболизмом кости, имело носительство генотипа ТТ, которое было ассоциировано с тенденцией к задержке скорости линейного роста, низким линейным ростом, нарушением костного метаболизма в виде угнетения остеосинтеза и активации костной резорбции. При этом связи данного полиморфизма гена *VDR* с фенотипом ВЗК выявлено не было.

Рядом предшествующих исследований продемонстрировано, что полиморфные варианты проявляют свое клиническое значение и компенсаторную роль в условиях существования ряда факторов, влияющих на состояние минерализации и степени обеспеченности кальцием [10]. Показано, что у женщин с генотипом ТТ с низким потреблением кальция в рационе отмечен более высокий уровень МПК шейки бедра по сравнению с носителями аллеля t, что указывает на возможную приспособительную роль полиморфных генотипов. Дефицит какого-либо фактора внешней среды может компенсироваться повышенной функциональной активностью генотипа [20].

Исследования, посвященные изучению роли полиморфных генотипов гена *VDR* среди пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, немногочисленны. Так, среди нескольких исследований, посвященных влиянию *VDR*-полиморфных генотипов на показатели костного метаболизма у взрослых с ревматоидным артритом, только в одном продемонстрировано, что наибольшая скорость потери МПК в поясничном отделе позвоночника (4,9 % в год) и шейке бедра (9,6 % в год) связана с генотипом tt по сравнению с генотипом ТТ (0,1 % в год, $p < 0,05$) [12]. Результаты других исследований взаимосвязи не выявили [11, 18, 24]. В исследовании по роли *TaqI*-полиморфных генотипов гена *VDR* в состоянии костного метаболизма у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) показано, что у девочек с ЮИА и генотипом ТТ, не имеющих признаков пубертата, выявлены более высокие уровни общего и ионизированного кальция. У мальчиков и девочек с генотипом ТТ *TaqI* гена *VDR* в периоде полового созревания, не получавших кортикостероиды, значения BMD были ниже нормы, что позволяет рассматривать полиморфный ТТ-генотип как фактор риска нарушений минерализации [3]. Присутствие ТТ-генотипа отри-

цательно коррелировало с МПК ($r = -0,28$, $p = 0,04$) и положительно с частотой низкой МПК ($r = 0,3$, $p = 0,037$) [17]. При изучении роли пяти полиморфных генотипов гена *VDR* (*BsmI*, *FokI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2*) у 90 детей с инсулин-зависимым сахарным диабетом не было выявлено влияния указанных генотипов на костный метаболизм и минерализацию [16]. В исследовании с участием 440 пациентов с ВЗК и 240 из группы контроля ассоциации между полиморфизмами гена *VDR*, в том числе вариантами *TaqI* и *ApaI*, выявлено не было. В этом исследовании единственным фактором, ассоциированным с риском развития остеопороза, стал низкий ИМТ, отражающий нутритивный статус [22]. В другом взрослом исследовании с участием 245 пациентов с ВЗК, проведенном в Англии, также не было выявлено наличия ассоциации между полиморфизмами *TaqI*, *FokI* *VDR* и показателями МПК [29].

Недостатками исследования следует считать малую выборку пациентов основной группы и группы контроля, гетерогенность пациентов основной группы, а также общие проблемы, связанные с проведением ассоциативных исследований. Требуются дополнительные исследования в этой сфере, которые смогут более точно определить роль *TaqI*-полиморфных генотипов *VDR* в патогенезе нарушений костного метаболизма у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены изменения по показателям костного метаболизма у носителей полиморфных *TaqI*-генотипов гена рецептора витамина D у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Генотип ТТ может рассматриваться как маркер риска нарушений метаболизма костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Потапов А.С., и др. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 18–30. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Clinical manifestation, diagnostics and treatment of ulcerative colitis in children: russian pediatric consensus. *Current pediatrics*. 2013;12(3):18-30. (In Russ.)]
2. Залетова Н.К., Чухловин А.Б., Третьяк А.Т., и др. Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 91–97. [Zaletova AA, Chukhlovina AB, Tretyak AT, et al. Genetic factors modifying response to glucocorticoid treatment in chronic pediatric inflammatory bowel diseases. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2015;6(3):91-97. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED6391-97.
3. Костик М.М., Смирнов А.М., Демин Г.С., и др. Клиническое значение полиморфизма рецептора витамина D у детей с ювенильным идиопатическим артритом // Лечение и профилактика. – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 13–18. [Kostik MM, Smirnov AM, Demin GS, et al. Clinical significance of polymorphism of vitamin D receptor in children with juvenile idiopathic arthritis. *Lechenye i profilaktika*. 2013;5(1):13-18. (In Russ.)]
4. Москаленко М.В., Асеев М.В., Котова С.М., Баранов В.С. Анализ ассоциации аллелей генов *COL1A1*, *VDR* и *CALCR* с развитием остеопороза // Экологическая генетика. – 2004. – Т. II. – № 1. – С. 38–43. [Moskalenko MV, Aseev MV, Kotova SA, Baranov VS. The analysis of association between *Colla1*, *VDR* and *CALCR* genes and development of osteoporosis. *Ecological genetics*. 2004;2(1):38-43. (In Russ.)]. doi: 10.17816/ecogen2138-43.
5. Потапов А.С. Болезнь Крона у детей и подростков. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. – М., 2010. – 13 с. [Potapov AS. Bolesn Crona u detei i podrostkov. *Clinicheskoye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu*. Moscow; 2010. 13 p. (In Russ.)]
6. Abrams SA, Griffin LJ, Hawthorne KM, et al. Vitamin D receptor *FokI* polymorphisms affect calcium absorption, kinetics, and bone mineralization rates during puberty. *J Bone Miner Res*. 2005;20:945-953. doi: 10.1359/JBMR.050114.
7. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11:6-21. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.002.
8. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:60-64. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.020.
9. Cusack S, Mølgaard C, Michaelsen KF, et al. Vitamin D and estrogen receptor- α genotype and indices of bone mass and bone turnover in Danish girls. *J Bone Miner Metab*. 2006;24:329-336. doi: 10.1007/s00774-006-0691-2.
10. Eisman JA. Vitamin D polymorphisms and calcium homeostasis: A new concept of normal gene variants and physiologic variation. *Nutr Rev*. 1998;56:22-29. doi: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01683.x.
11. Goertz B, Fassbender WJ, Williams JC, et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:333-9.

12. Gough A, Sambrook P, Devlin J, et al. Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1998;25:864-8.
13. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2011;18:1-12.
14. Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, et al. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep*. 2012; Mar 16. doi: 10.1007/s11033-012-1444-z.
15. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88:441-450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9.
16. Kocabaş A, Karagüzel G, Imir N, et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to disease and bone mineral density in Turkish patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:1289-97. doi: 10.1515/jpem.2010.203.
17. Kostik MM, Smirnov AM, Demin GS, et al. Juvenile idiopathic arthritis patients and their skeletal status: possible role of vitamin D receptor gene polymorphism. *Mol Biol Rep*. 2014;41(4):1937-1943. doi: 10.1007/s11033-014-3040-x.
18. Lee CK, Hong JS, Cho YS, et al. Lack of relationship between vitamin D receptor polymorphism and bone erosion in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2001;16:188-92. doi: 10.3346/jkms.2001.16.2.188.
19. Lim WC, Hanauer SB, Li YC. Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:308-315. doi: 10.1038/ncpgasthep0215.
20. Macdonald HM, McGuigan FE, Stewart A, et al. Large-Scale Population-Based Study Shows No Evidence of Association Between Common Polymorphism of the VDR Gene and BMD in British Women. *J Bone Miner Res*. 2006;21:151-162. doi: 10.1359/JBMR.050906.
21. Macgregor S, Hottenga JJ, Lind PA, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms have negligible effect on human height. *Twin Res Hum Gen*. 2008;11:488-494. doi: 10.1375/twin.11.5.488.
22. Noble CL, McCullough J, Ho W, et al. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *J Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(7):588-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03599.x. Epub 2008 Jan 10.
23. Pike JW, Zella LA, Meyer MB, et al. Molecular Actions of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on genes involved in calcium homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:16-19. doi: 10.1359/jbmr.07s207.
24. Rass P, Pákozdi A, Lakatos P, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2006;26:964-71. doi: 10.1007/s00296-006-0106-7.
25. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014Oct;8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.
26. Sambrook J, Fritsch EP, Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989. 1120 p.
27. Seyhan S, Yavascaoglu I, Kilicarslan H, et al. Association of vitamin D receptor gene Taq I polymorphism with recurrent urolithiasis in children. *Int J Urol*. 2007;14:1060-1062. doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01899.x.
28. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:591-595. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f.
29. Todhunter CE, Sutherland-Craggs A, Bartram SA, et al. Influence of IL-6, COL1A1 and VDR gene polymorphisms on bonemineral density in Crohn's disease. *Gut*. 2005Nov;54(11):1579-1584. doi: 10.1136/gut.2005.064212. PMID: PMC1774753.
30. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012Sep;55(3):340-61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182662233.
31. van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Krenning EP, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts height and bone size, rather than bone density in children and young adults. *Calcif Tissue Int*. 2003;73:332-338. doi: 10.1007/s00223-002-2130-2.
32. Xue LN, Xu KQ, Zhang W, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and crohn's disease: a meta-analysis inflamm bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2013Jan;19(1):54-60. doi: 10.1002/ibd.22966.

◆ Информация об авторах

Татьяна Викторовна Габрусская — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tatyagabrusskaya@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Tatiana V. Gabrusskaia — St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tatyagabrusskaya@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

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

Юлия Алмазовна Насыхова — канд. биол. наук, научный сотрудник. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: yulnasa@gmail.com.

Мария Олеговна Ревнова — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии им. А. Ф. Тура. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: revnoff@mail.ru.

Диана Алексеевна Кузьмина — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tatyagabrusskaya@yandex.ru.

◆ Information about the authors

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

Yulia A. Nasyhova — PhD Researcher. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: yulnasa@gmail.com.

Maria O. Revnova — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head Department of Outpatient pediatrics them. AF Tour. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: revnoff@mail.ru.

Diana A. Kuzmina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tatyagabrusskaya@yandex.ru.



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

© В.Н. Тимченко¹, Т.А. Каплина¹, О.В. Булина¹, О.А. Леоничева¹, Ж.К. Хакизimana¹,
Е.В. Тимофеева²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²Управление Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 120–129. doi: 10.17816/PED83120-129

Поступила в редакцию: 24.03.2017

Принята к печати: 29.04.2017

В статье представлены результаты анализа данных литературы по эпидемиологии, клинической картине кори у детей и взрослых, дифференциальной диагностике, терапии кори на современном этапе. Корь до сих пор остается важной проблемой здравоохранения во многих странах. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрировалось до 3 млн случаев заболевания корью. Корь являлась одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста в довакцинальный период. Ежегодно во всем мире от кори умирало свыше 10 млн детей. В 2014 г. в глобальных масштабах произошло 114 900 случаев смерти – почти 314 летальных исходов в день или 13 смертей в час. Основной причиной летальных исходов являются осложнения со стороны респираторного тракта (пневмонии), центральной нервной системы (энцефалиты, менингиты, менингоэнцефалиты, энцефаломиелиты), желудочно-кишечного тракта (диареи). В период 2000–2014 гг. противокоревая вакцинация привела к снижению глобальной смертности от кори на 79 % и предотвратила около 17,1 млн смертей. Однако корь и до нашего времени остается эндемичной и является одной из ведущих причин смертности в развивающихся странах, где отсутствует плановая активная иммунизация против данной инфекции. До 98 % смертности от кори приходится на детей развивающихся стран, таких как Индия, Бангладеш, Нигерия и др. В довакцинальный период корью болели преимущественно дети первых пяти лет жизни. Массовая плановая иммунизация привела к изменению указанных закономерностей. Взросление кори объясняется потерей протективных антител через 10 лет, лишь у 36 % вакцинированных сохраняются защитные титры антител. Причем у взрослых и подростков заболевание протекает гораздо тяжелее, как правило, с осложнениями. Кроме того, у иммунонекомпетентных лиц могут быть повторные заболевания корью. Существует возможность трансплацентарной передачи заболевания: корь у беременных приводит к более высокому риску преждевременных родов, самопроизвольного аборта, врожденным порокам развития, рождению ребенка с признаками кори. Дифференциальная диагностика кори проводится с инфекциями, протекающими с синдромом экзантемы (парвовирусная В19, внезапная экзантема и др.). Этиотропная терапия осуществляется препаратами рекомбинантного интерферона (виферон и др.). Дозы препаратов и продолжительность курса лечения определяются тяжестью болезни. Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия.

Ключевые слова: корь; эпидемиология; клиническая картина; дети; взрослые; вакцинация; дифференциальная диагностика; терапия.

ACTUAL PROBLEMS OF MEASLES

© V.N. Timchenko¹, T.A. Kaplina¹, O.V. Bulina¹, O.A. Leonicheva¹, Zh.K. Khakizimana¹,
E.V. Timofeeva²

¹St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²Department of epidemiological supervision of Management of Rospotrebnadzora in St Petersburg, Saint Petersburg Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2017;8(3):120-129

Received: 24.03.2017

Accepted: 29.04.2017

Measles is still an major public health problem in many countries. According to the World Health Organization, up to 3 million measles cases were recorded annually. Measles was one of the main causes of death among young children in the pre-vaccine period. More than 10 million children died of measles every year throughout the world. In 2014, on a global scale, there were 114 900 deaths from measles almost 314 deaths per day or 13 deaths per hour. The main cause of death from measles are complications from the respiratory tract (pneumonia), the central nervous system (meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, encephalomyelitis), gastrointestinal tract (diarrhea). Between 2000 and 2014, mass measles vaccination reduced global measles mortality rate by 79%, and about 17.1 million children's lives were saved. However, measles still remains endemic and, one of the leading causes of childhood mortality in developing countries as a result of lack of immunization policies. Up to 98% of measles mortality are registered in developing countries, such India, Bangladesh, Nigeria, RDC, etc. If in the pre-vaccine period, measles affected predominantly children aged less than five years, the global immunization era led to a change in the measles-age-category pattern. The increase measles occurrence in adults is due to the loss of protective antibodies, that last generally for 10 to 15 years after vaccination in only 36% of the vaccinees. Complications due to measles in adolescents and adults are most likely than in children. However, immunocompetent individuals may have repeated measles infections. The possibility of transplacental transmission of the disease: measles in pregnant women leads to a higher risk of premature birth, spontaneous abortion, congenital malformations, and with a woman at the end of pregnancy intrauterine infection and the birth of a child with signs of measles. In the absence of specific anti-measles antibodies in the mother, the child may become ill in the antenatal period. Differential diagnosis of measles is carried out with infections that occur with exanthema syndrome (parvovirus B19, sudden exanthema, etc.). Etiotropic therapy is carried out with preparations of recombinant interferon (viferon, etc.). Doses of drugs and the duration of treatment are determined by the severity of the disease. Pathogenetic and symptomatic therapy is strongly recommended.

Keywords: Measles (Rubeola); epidemiology; differential diagnosis; therapy.

Корь (*Morbilli*) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом кори, передающееся воздушно-капельным путем, которое характеризуется фебрильной лихорадкой, нарастающим синдромом интоксикации, выраженным катаральным синдромом, поражением слизистых оболочек полости рта, этапностью распространения сыпи и этапностью пигментации.

Код по МКБ-10:

B05 Корь

B05.0 Корь, осложненная энцефалитом (G05.1)

B05.1 Корь, осложненная менингитом (G02.0)

B05.2 Корь, осложненная пневмонией (J17.1)

B05.3 Корь, осложненная средним отитом (H67.1)

B05.4 Корь с кишечными осложнениями

B05.8 Корь с другими осложнениями

B05.9 Корь без осложнений

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Источником инфекции является только больной человек, в том числе атипичными формами *кори* [3, 16, 21]. Больной заразен с последних дней инкубационного периода (2-е сутки), в течение всего катарального периода (3–4-е сутки) и периода высыпания (3–4-е сутки). С 5-х суток появления сыпи больной корью становится незаразным. Однако при наличии осложнений (пневмония) период заразности удлиняется до 10 сут с момента появления экзантемы [2, 3, 5].

Механизм передачи — капельный. Основной путь передачи — воздушно-капельный. В окружающую среду вирус попадает при кашле, чихании, разгово-

ре, распространяется на значительные расстояния с потоками воздуха, может проникать в соседние помещения через коридоры и лестничные клетки, по вентиляционной системе и даже на другие этажи здания. Передача инфекции через предметы и третье лицо практически отсутствует вследствие малой устойчивости вируса во внешней среде [3, 5]. Возможно внутриутробное заражение (трансплацентарный путь передачи), при заболевании женщины в конце беременности ребенок рождается с признаками кори [2]. Корь во время беременности является высоким фактором риска преждевременных родов, самопроизвольного аборта, развития врожденных пороков. При отсутствии у матери противокоревых антител ребенок может заболеть в периоде новорожденности [21]. *Восприимчивость* высокая, *индекс контагиозности* составляет 100 % [2, 3].

Заболеемость корью до активной иммунизации была очень высокой и занимала у детей раннего возраста первое место среди воздушно-капельных инфекций. В настоящее время корь в гиперэндемичных странах регистрируется обычно у детей в возрасте 4–6 мес., в развитых странах — старше 12 мес. В развивающихся африканских и азиатских странах во время эпидемий корью уровень заболеваемости среди детей в возрасте до 9 мес. достигает 18–45 % [1].

В 2000–2011 гг. в Санкт-Петербурге регистрировались спорадические случаи кори, что достигнуто благодаря широкому охвату детского населения прививками против данного заболевания. В 2012 г. зарегистрирована вспышка кори — заболело 137 чел.

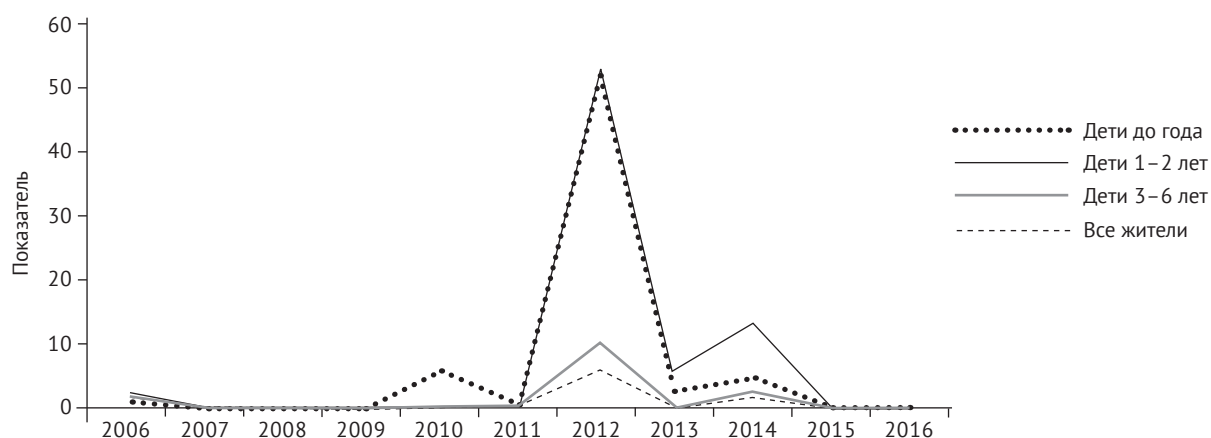


Рис. 1. Заболеваемость корью у детей дошкольного возраста (на 100 тыс. чел.) в 2006–2016 гг., Санкт-Петербург

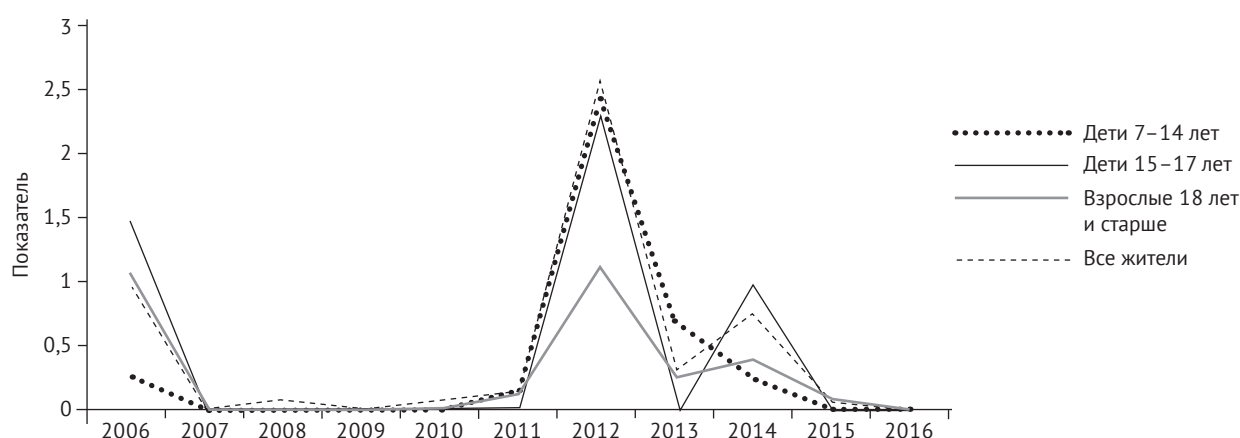


Рис. 2. Заболеваемость корью у детей школьного возраста (на 100 тыс. чел.) в 2006–2016 гг., Санкт-Петербург

(преимущественно дети младшего возраста, не привитые против кори). Показатель заболеваемости в 2012 г. составил 2,8/100 тыс. чел., в 2013 г. — 0,3/100 тыс. чел., среди детей в возрасте до 14 лет — 1,55/100 тыс. чел.; от 0 до 17 лет — 1,3/100 тыс. чел. В 2014 г. — 0,86/100 тыс. чел.; среди детей в возрасте до 14 лет — 3,12/100 тыс. чел., в возрасте от 0 до 17 лет — 2,8/100 тыс. чел. [24]. Заболеваемость корью в Санкт-Петербурге в 2006–2016 гг. представлена на рис. 1, 2 и табл. 1.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 3 млн случаев кори, при этом выявляется не более чем 10 % заболевших [1]. В последние 10 лет число случаев кори значительно снизилось, тем не менее было несколько крупных вспышек в Африке и Европе, Северной и Южной Америке. Подъем заболеваемости обусловлен импортированием вируса из других регионов [28]. В некоторых странах корь до сих пор остается эндемичным заболеванием (в 2015 г. зарегистрировано: в Китае > 41 тыс. случаев, Индии > 67 тыс. случаев, Пакистане > 10 тыс. случаев) [25, 27].

Сезонность и периодичность. В допрививочном периоде эпидемический процесс коревой инфекции характеризовался следующими признаками: цикличностью с повышением заболеваемости через 2–5 лет, зимне-весенней сезонностью, преимущественным поражением детей в возрасте до 5 лет. Массовая плановая иммунизация привела к изменению указанных закономерностей — резкому снижению заболеваемости, отсутствию периодичности и сезонности. Среди заболевших увеличился удельный вес детей старшего возраста, подростков и взрослых [9, 29].

Иммунитет. Временная естественная защищенность против кори имеется у детей первых 3 мес. жизни вследствие наличия врожденного иммунитета, полученного от матери. В дальнейшем иммунитет снижается, и в возрасте 6–10 мес. жизни дети становятся восприимчивыми к данной инфекции. При отсутствии у матери специфических противокоревых антител ребенок может заболеть даже в периоде новорожденности [9]. Иммунитет после перенесенной кори, как правило, стойкий, пожиз-

Таблица 1

Заболееваемость корью в различных странах мира

Страны	Показатели заболеваемости корью (абс. число)		
	2013 г.	2014 г.	2015 г.
ДР Конго	2521	1581	4997
Эфиопия	6137	14100	17776
Кения	243	372	113
Нигерия	55392	7055	12407
ЮАР	51	66	6
РФ	2500	3248	640
Германия	1781	436	2383
Франция	272	267	373
Непал	46	105	369
Китай	27825	52485	42874
Таиланд	2056	834	66
США	188	644	—

ненный. Повторные случаи заболевания встречаются у иммунонекомпетентных лиц [20]. Постинфекционный и поствакцинальный иммунитеты качественно однородны. Поствакцинальный иммунитет более кратковременный, через 10 лет лишь у 36 % вакцинированных сохраняются защитные титры антител [3].

Особенности специфического гуморального ответа против вируса кори у взрослых. В крови взрослых больных корью, не привитых в детстве, отмечается высокий уровень специфических IgM- и IgA-антител, нарастание количества низкоавидных специфических IgG, преимущественно IgG3-субкласса. В то же время для ранее привитых больных корью типично небольшое количество IgM, высокий уровень специфических IgA и высокоавидных IgG, преимущественно IgG1-субкласса. Гуморальный иммунный ответ у вакцинированных в декретированные сроки характеризуется более низким уровнем специфических IgA, а также IgG и их авидности, чем у переболевших корью в детстве. Снижение титров специфических антител с возрастом не означает полную потерю противокорревого иммунитета, так как ответ В-клеток памяти способен быстро повысить синтез защитных антител. Выявлена связь некоторых гаплотипов HLA с выраженностью противокорревого ответа [23].

Летальность. Корь является одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста. По данным ВОЗ, до начала массовой иммунизации ежегодно в мире от кори умирало свыше 10 млн детей [1]. В декабре 1995 г. благодаря реализации расширенной программы иммунизации против кори примерно в половине стран мира летальность снизи-

лась не менее чем на 95 %. Однако глобальные цифры маскируют широкие различия между отдельными регионами и странами. В частности, только двум странам в Юго-Восточном регионе и пяти странах Африканского региона удалось уменьшить число случаев кори на 90 % [1]. В 1990 г. до 98 % летальности от кори приходилось на детское население 25 развивающихся стран мира (Индия, Бангладеш, Нигерия и др.) [1].

В 2014 г. в глобальных масштабах произошло 114 900 случаев смерти от кори — почти 314 случаев в день или 13 случаев в час. В период 2000–2014 гг. противокорревая вакцинация привела к снижению глобальной смертности от кори на 79 % (с 546 800 случаев в 2000 г. до 114 900 случаев кори в 2014 г.). В 2000–2014 гг. вакцинация от кори предотвратила около 17,1 миллиона смертей [22]. Больничная летальность в Санкт-Петербурге в довакцинальный период достигала 40 %; с 1985 г. летальных исходов не отмечается [18].

ОСОБЕННОСТИ КОРИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ

У детей первых 6 мес. корь имеет ряд особенностей: катаральный период нередко укорочен до 1–2 сут, а иногда отсутствует. Катаральные явления обычно выражены слабо. Патогномоничный для кори симптом — пятна Бельского–Филатова–Коплика — может отсутствовать. Период высыпания укорочен до 2 сут. Выраженная интоксикация не характерна, возможна рвота. Сыпь пятнисто-папулезная, мелкая или средняя по величине, необильная и неякая, появляется этапно. Период пигментации сокращается до 5–7 сут, пигментация слабо выраже-

на. Быстро развивается и длительно сохраняется коревая анергия, часто уже в ранние сроки возникают бактериальные осложнения (пневмония, отит). Корь часто протекает как сочетанная инфекция (вирусно-бактериальная, вирусно-вирусная). Нередко возникает дисфункция кишечника — частый жидкий стул, иногда с примесью слизи [16, 17]. Специфические осложнения кори встречаются в 36,4 % случаев [16].

ОСОБЕННОСТИ КОРИ У ВЗРОСЛЫХ

Особенности кори у взрослых в настоящее время описаны многими авторами [3, 5, 7–9, 15]. На современном этапе корь перестала быть «детской» инфекцией. Многочисленными исследованиями доказано, что корь у взрослых имеет свои особенности, о которых знают не все практикующие врачи. Следствием чего является поздняя изоляция и госпитализация больных, несвоевременно начатое лечение с последующим развитием тяжелых осложнений.

Возрастная структура больных: лица в возрасте от 17 до 25 лет составляют 52,6 %; от 25 до 35 лет — 26,3 %; 35–47 лет — 21,1 % [7]. В другом клиническом наблюдении [8] почти половина заболевших — 47,2 % приходится на возрастную группу 20–29 лет. Среди заболевших корью мужчины составляют 55,1–78,9 % [7, 8]. Контакт с больным корью у госпитализированных больных выявлен только в 3,7 % случаев. Взрослые пациенты часто поступают в стационар с другими диагнозами: ОРВИ (27,6 %), токсико-аллергическая реакция (10,3 %), скарлатина (3,4 %), краснуха (6,9 %). Ошибочный диагноз направления свидетельствует о трудностях клинической диагностики и недостаточной настороженности врачей в отношении кори. Катаральный период не выражен. Период высыпания характеризуется типичными синдромами (лихорадка, интоксикация, катаральными явлениями, экзантемой). В 87,8 % случаев отмечалась средняя степень болезни, в 12,2 % — тяжелая [7]. У большинства больных заболевание начиналось с повышения температуры тела до фебрильных цифр (38,0–39,0 °C — 46 %, выше 39,0 °C —

23,1 %), которая сохранялась $4,5 \pm 0,87$ дня [7, 8]. Интоксикация (вялость, слабость, нарушение аппетита) максимально выражена в первые двое суток данного периода. У 100 % больных наблюдался катаральный синдром в виде умеренно выраженных признаков назофарингита (заложенность носа, першение в горле, сухой кашель), у 42,8 % выявлен конъюнктивит [7]. У 57,5 % на слизистой оболочке мягкого неба отмечалась пятнистая энантема. Пятна Бельского–Филатова–Коплика обнаруживали в 37,7–64,3 % случаев (в начале периода высыпания) [7, 8]. Период высыпания характеризовался появлением в большинстве случаев типичной пятнисто-папулезной сыпи, склонной к слиянию, с этапностью распространения (57,4 %) [8]. У 28,6 % отмечался геморрагический компонент сыпи, в 14,3 % случаев высыпания были мелкие («скарлатиноподобные») [7]. Увеличение лимфатических узлов преимущественно подчелюстной группы выявлено у 42,5 % [8]. Дисфункция желудочно-кишечного тракта (стул энтеритного характера до 3–6 раз в сутки с первых дней болезни) отмечена у 21,4 % [7]. Период пигментации наблюдался у 100 % больных, без выраженной этапности. В 89,4 % случаев отмечались осложнения (77,2 % — бронхиты, 10,8 % — пневмонии, 1,4 % — менингоэнцефалиты [2, 5, 8].

ОСОБЕННОСТИ КОРИ У ПРИВИТЫХ

Болезнь возникает у лиц, в организме которых специфические антитела не образовались или их содержание уменьшилось ниже защитного уровня. Корь в этих случаях протекает типично, со всеми свойственными ей клиническими проявлениями [1, 2].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРИ

Дифференциальная диагностика кори с заболеваниями, сопровождающимися этапным распространением сыпи, представлена в табл. 2 [2, 4].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КОРЬЮ

Лечение больных корью проводится в соответствии с «Клиническими рекомендациями (протоко-

Таблица 2

Дифференциальная диагностика вирусных инфекций, протекающих с синдромом экзантемы

Признак	Корь	Парвовирусная В19-инфекция (инфекционная эритема)	ВГЧ6-инфекция (внезапная экзантема)	Лихорадка Зика
Начальные симптомы	Лихорадка, интоксикация, катаральные явления (сухой кашель, ринит, конъюнктивит)	Субфебрилитет, интоксикация (недомогание, озноб, миалгии)	Фебрильная лихорадка, интоксикация, конъюнктивит, лимфаденопатия (увеличение шейных и затылочных лимфоузлов)	Субфебрильная лихорадка, умеренная интоксикация (боль в глазных яблоках, миалгии, боль в суставах), конъюнктивит, светобоязнь

Окончание табл. 2

Признак	Корь	Парвовирусная В19-инфекция (инфекционная эритема)	ВГЧ6-инфекция (внезапная экзантема)	Лихорадка Зика
Выраженность катаральных явлений	Очень выражены в первые 5–6 сут	Слабая	Слабая	Конъюнктивит
Интоксикация	Максимальная в начале периода высыпания	Умеренная	Выраженная	Умеренная
Время появления сыпи (сутки болезни)	4–5-е	1–5-е	3–4-е	1-е
Порядок высыпания	Этапно: 1-е сутки — лицо, шея, верхняя часть груди и плеч; 2-е сутки — распространяется на туловище, проксимальные отделы рук; 3–4-е сутки — спускается на кисти и нижние конечности	В течение 3–4 сут: 1-е сутки — на лице (синдром «пощечин» или «отшлепанных» щек); 2–4-е сутки — на туловище и конечностях	В течение нескольких суток: 1-е сутки — на туловище с последующим распространением на шею, лицо, верхние и нижние конечности	В течение 3 сут: 1-е сутки — на лице, шее; 2–3-и сутки — распространение по всему телу
Локализация сыпи	По всему телу (зависит от суток высыпания)	Щеки, туловище, разгибательные поверхности конечностей	Лицо, шея, туловище	По всему телу, включая ладони и стопы
Морфология сыпи	Пятнисто-папулезная, пятнистая	Эритематозная, пятнисто-папулезная, в виде «кружева», «гирлянд»	Розеолезная, папулезная, розеолезно-папулезная	Пятнисто-папулезная, пятнистая, местами сливная
Размер и яркость сыпи	10–20 мм и более, сливная, очень яркая	10–20 мм и более, сначала яркая, затем бледнеет в центре пятна	2–5 мм, розовая, иногда яркая	5–10 мм, яркая, с тенденцией к сливанию
Фон кожи	Не изменен или слегка гиперемирован	Не изменен	Не изменен	Не изменен
Обратное развитие сыпи	Переходит в пигментацию, начиная с лица вниз (этапно)	Исчезает бесследно, может сохраняться до 2–3 нед.	Исчезает бесследно (сохраняется от нескольких часов до 1–3 сут)	Исчезает бесследно с 3–4-х суток
Изменения слизистых оболочек полости рта	Гиперемия, пятнистая энантема на мягком нёбе, пятна Бельского — Филатова — Коплика	Иногда эрозии на щеках и твердом нёбе	Умеренная гиперемия, иногда мелкопапулезная энантема на мягком нёбе и языке (пятна Nagayama's)	Умеренная гиперемия
Поражение других органов и систем	Дыхательная система, ЦНС, ЖКТ	Суставы, ССС, ЦНС, легкие, печень	ЦНС, легкие	Периферическая нервная система
Поражение плода	Возможно	Часто	Часто	Характерно

лом лечения) оказания медицинской помощи детям, больным корью», Стандартом специализированной медицинской помощи при кори легкой степени тяжести, Стандартом специализированной медицин-

ской помощи детям при кори средней степени тяжести, Стандартом специализированной медицинской помощи детям при кори тяжелой степени тяжести [6, 12–14].

Госпитализации подлежат дети с тяжелой степенью тяжести болезни, осложнениями, сопутствующими заболеваниями; дети раннего возраста, из социально не защищенных семей, закрытых детских учреждений.

Большое значение в комплексе лечебных мероприятий имеют создание хороших санитарно-гигиенических условий и охранительного режима, рациональное питание, повышение защитных сил организма.

Важнейшая задача — предупредить вторичное инфицирование ребенка и возникновение осложнений. Помещение, в котором находится пациент, должно быть чистым, хорошо проветриваемым. Госпитализировать больных корью следует в боксы или 1–2-местные палаты.

Постельный режим назначают в течение всего периода лихорадки и в первые 2 сут. после нормализации температуры тела. Необходимо строго следить за гигиеническим состоянием пациента: регулярно умывать, несколько раз в день промывать глаза теплой кипяченой водой, слабым раствором калия перманганата или 2 % раствором натрия гидрокарбоната. Для профилактики стоматита рекомендуется чаще поить больного, полоскать полость рта отварами трав (ромашки, шалфея и др.). Конъюнктивы обрабатывают 3–4 раза в день масляным раствором ретинола ацетата, губы смазывают ланолиновым кремом, облепиховым маслом, маслом шиповника, каротолином.

Диету назначают с учетом возраста ребенка, степени тяжести и периода заболевания. В остром периоде болезни показана молочно-растительная пища, механически и химически щадящая, с достаточным содержанием витаминов. Рекомендуется обильное питье: чай с добавлением малины или меда, клюквенный морс, сок шиповника, отвар изюма.

Медикаментозную терапию применяют в зависимости от выраженности симптомов болезни, а также от наличия и характера осложнений.

Противовирусная и иммуотропная терапия. Рекомендуется применение препаратов человеческого рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ (виферон суппозитории, гриппферон капли, гриппферон спрей, офтальмоферон, виферон-мазь, виферон-гель), а также индукторов интерферона (анаферон детский, циклоферон).

В настоящее время широко используют комбинированный противовирусный и иммуотропный препарат виферон (ООО «ФЕЕРОН», Россия). Виферон разработан и внедрен в педиатрическую практику профессором В.В. Малиновской и зарегистрирован на территории России в 1996 г. [10, 11]. Входящие в его состав токоферола ацетат (витамин Е) и аскорби-

новая кислота (витамин С) потенцируют активность рекомбинантного интерферона в 10–14 раз. Виферон, как и эндогенные интерфероны, ингибирует репликацию вируса кори и нормализует иммунный статус больных. Препарат назначают по 150 000–500 000 МЕ детям в возрасте до 7 лет, по 500 000–1 000 000 МЕ — детям 7–12 лет, по 1 000 000 МЕ — детям старше 12 лет и взрослым 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5–10 дней.

У 100 % больных корью детей, получавших комбинированную терапию с вифероном, выявлена быстрая положительная динамика длительности основных клинических симптомов болезни. В частности, при виферонотерапии (основная группа) лихорадка составила $4,5 \pm 0,3$ сут, интоксикация — $4,4 \pm 0,2$ сут, а у детей группы сравнения — $6,9 \pm 0,4$ и $6,9 \pm 0,3$ сут соответственно ($p \leq 0,01$). После комбинированной терапии с вифероном отмечено существенное снижение длительности катарального синдрома и экзантемы ($p \leq 0,05$). При виферонотерапии значительно уменьшается выраженность всех клинических симптомов болезни (лихорадки, интоксикации, катарального, экзантемы) у детей различного возраста в период разгара болезни. У больных корью детей в группе сравнения негладкое течение за счет развития осложнений встречалось почти в 2 раза чаще, средний койко-день существенно увеличивался ($p \leq 0,01$). Уменьшение длительности стационарного лечения детей на 2-е сутки определяет экономическую значимость включения интерферона- $\alpha 2b$ в терапию. Катамнестическое наблюдение, проведенное в течение 1,5 мес. после выписки детей из стационара, показало, что при применении виферона период поздней реконвалесценции протекал гладко, а в группе сравнения у 22,2 % наблюдалось наслоение ОРВИ.

У детей, получавших комбинированную терапию с вифероном, отмечено полноценное восстановление функции клеток, продуцирующих α -интерферон, что является очень важным для состояния здоровья пациента после перенесенной кори. Достоверное повышение уровня индуцированной продукции α -интерферона в группе детей, получавших комбинированную терапию с вифероном, способствует поддержанию иммунного ответа по типу Th-1, максимально эффективному в предупреждении развития интеркуррентных вирусных и бактериальных инфекций [19].

Патогенетическая терапия. С целью борьбы с синдромом интоксикации назначают обильное питье, энтеродез, энтеросгель, зостерин ультра, внутривенное капельное введение реамберина, 10 % р-ра глюкозы с аскорбиновой кислотой; глюкокортикоиды и противосудорожные средства (по показаниям).

Симптоматическая терапия включает назначение жаропонижающих, отхаркивающих и противокашлевых средств, лечение конъюнктивита. Препаратами выбора для снижения температуры тела являются ибупрофен и парацетамол. Для борьбы с кашлем используют ренгалин, бромгексин, микстуру с корнем алтея, пертуссин, коделак фито. При конъюнктивите у детей различного возраста с успехом применяют в любом периоде кори офтальмоферон; при рините используют местные сосудосуживающие средства (нафтизин, галазолин и др.). Местное (наружное) применение виферон-мази/виферон-геля способствует быстрому регрессу экзантемы и энантемы, предупреждает вторичное инфицирование кожи и слизистых оболочек.

Антибиотики при неосложненной кори не назначают. Детям раннего возраста, часто болеющим, с различными хроническими процессами антибиотиков рекомендуют назначать уже при подозрении на осложнение бактериальной природы, а детям старшего возраста — после выявления первых признаков осложнения. Препаратами выбора являются макролиды (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин), пенициллины (амоксациллин, амоксициллин-клавуланат), цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефотаксим).

В течение всего острого периода и в периоде пигментации показаны поливитамины, витаминно-минеральные комплексы.

Десенсибилизирующую терапию проводят по показаниям (супрастин, тавегил, фенкарол).

Детям, ослабленным, раннего возраста и при тяжелой степени тяжести кори, рекомендуется вводить нормальный человеческий иммуноглобулин.

В периоде реконвалесценции показано применение препаратов, способствующих повышению уровня неспецифической реактивности организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бектимиров Т.А. Вакцинопрофилактика кори на современном этапе. // Бюллетень Вакцинация. Перспективы ликвидации инфекций. – 2001. – № 1. Доступен на: <http://ukonkemerovo.com/sprawka/15b1304.htm>. [Bektimirov TA. Vakcinoprofilaktika kori na sovremennom eh tape. *Byulleten' Vakcinaciya. Perspektivy likvidacii infekcij*, 2001;(1). Available at: <http://ukonkemerovo.com/sprawka/15b1304.htm>. (In Russ.)]
2. Быстрыкова Л.В. Корь. Инфекционные болезни у детей / Под ред. В.Н. Тимченко. – СПб.: Спецлит, 2012. – С. 81–91. [Bystryakova LV. Kor'. *Infekcionnye bolezni u detej*. Ed by V.N. Timchenko. Saint Petersburg: Specplit, 2012. P. 81-91. (In Russ.)]
3. Венгеров Ю.Я., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Корь. Инфекционные болезни. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2015. – 1030 с. [Vengerov YA, Zajceva IA, Mihajlova EV. Kor'. *Infekcionnye bolezni. Nacional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2015. 1030 p. (In Russ.)]
4. Иванов Д.О., Малиновская В.В., Тимченко В.Н., и др. Глобальные и педиатрические аспекты лихорадки Зика // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 129–134. [Ivanov DO, Malinovskaya VV, Timchenko VN, et al. Global and pediatric aspects of Zika virus infection. *Pediatr*. 2016;7(1): 129-134. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED71129-134.
5. Казанцев А.П., Волжанин В.М. Корь. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. – СПб.: Фолиант, 2011. – С. 322–9. [Kazancev AP, Volzhanin VM. Kor'. *Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam*. Ed by Yu.V. Lobzin, K.V. Zhdanov. Saint Petersburg: Foliant; 2011. – P. 322-9. (In Russ.)]
6. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным корью, заседание профильной комиссии 09.10.2015, код протокола 91500.11 В.05. 01–2015. [Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam bol'nym kor'yu, zasedanie profil'noj komissii 09.10.2015, kod protokola 91500.11 V.05. 01-2015. (In Russ.)]
7. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Платонова А.В. Корь вчера и сегодня // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. – 2014 – Т. 16. [Kotlova VB, Kokoreva SP, Platonova AV. Kor' vchera i segodnya. *Elektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2014;16. (In Russ.)]
8. Кулжанова Ш.А., Жумагазин Ж.Д., Конкаева М.Е., Ширшикбаева Г.Е. Клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослых на современном этапе // Инфектология. – 2015. – Т. 7. – № 2. [Kulzhanova ShA, Zhumagazin ZhD, Konkaeva ME, Shirshikbaeva GE. Kliniko-ehpidemiologicheskie osobennosti kori u vzroslykh na sovremennom eh tape. *Infektologiya*. 2015;7(2). (In Russ.)]
9. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Нестерина Л.Ф., Тебен'ков А.В. Клинические особенности течения кори на современном этапе // Педиатрия. – 2013. – № 92. – С. 18–22. [Mazankova LN, Gorbunov SG, Nesterina LF, Teben'kov AV. Klinicheskie osobennosti techeniya kori na sovremennom eh tape. *Pediatriya*. 2013;92:18-22. (In Russ.)]
10. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – Т. 44. – № 3. – С. 36–43. [Malinovskaya VV. Novyj otechestvennyj kompleksnyj

- препарат Viferon i ego primeneniye v perinatologii i pediatrii pri infekcionnoj patologii. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 1999;44(3):36-43. (In Russ.)]
11. Малиновская В.В. Виферон — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // *Лечащий врач*. — 1998. — № 1. — С. 34–37. [Malinovskaya VV. Viferon — novyj protivovirusnyj i immunomoduliruyushchij preparat. *Lechashchij vrach*. 1998;(1):34-37. (In Russ.)]
 12. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при кори средней степени тяжести (утвержден МЗ РФ от 09.11.2012 г. № 765н). [Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshchi detyam pri kori srednej stepeni tyazhesti of 09 November 2012. No 765n. (In Russ.)]
 13. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при кори легкой степени тяжести (утвержден МЗ РФ от 09.11.2012 г. № 766н). [Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshchi detyam pri kori legkoj stepeni tyazhesti of 09 November 2012. No 766n. (In Russ.)]
 14. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при кори тяжелой степени тяжести (утвержден МЗ РФ от 09.11.2012 г. № 811н). [Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshchi detyam pri kori tyazhelej stepeni tyazhesti of 09 November 2012. No 811n. (In Russ.)]
 15. Сундуков А.В., Аликеева Г.К., Кожевникова Г.М., и др. Корь // *Лечащий врач*. — 2011. Доступен на <http://www.lvrach.ru>. [Sundukov AV, Alikeeva GK, Kozhevnikova GM, et al. Kor'. *Lechashchij vrach*. 2011. Available at: <http://www.lvrach.ru>. (In Russ.)]
 16. Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Бублина О.В., и др. Корь у детей раннего возраста // *Детские инфекции*. — 2015. — № 14. — С. 52–58. [Timchenko VN, Chernova TM, Bublina OV, et al. Kor' u detej rannego vozrasta. *Detskie infekcii*. 2015;(14):52-58. (In Russ.)]
 17. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Федючек О.О., и др. Корь у детей в современных условиях // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 12–15. [Timchenko VN, Pavlova EB, Fedyuchek OO, et al. Kor' u detej v sovremennyh usloviyah. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012;9(6):12-15. (In Russ.)]
 18. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Булина О.В., и др. Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей в современных условиях // *Инфектология*. — 2015. — Т. 7. — № 1. — С. 39–46. [Timchenko VN, Pavlova EB, Bulina OV, et al. Kliniko-epidemiologicheskaya ehvoluciya i sovremennaya terapiya kori u detej v sovremennyh usloviyah. *Infektologiya*. 2015;7(1):39-46. (In Russ.)]
 19. Тимченко В.Н., Калинина Н.М., Павлова Е.Б., и др. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерферона альфа 2β в терапии детей, больных корью // *Инфектология*. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С. 46–52. [Timchenko VN, Kalinina NM, Pavlova EB, et al. Kliniko-immunologicheskaya ocenka ehffektivnosti primineniya rekombinantnogo interferona al'fa 2β v terapii detej, bol'nyh kor'yu. *Infektologiya*. 2016;8(3):46-52. (In Russ.)]
 20. Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика кори на современном этапе // *Педиатрия*. — 2013. — № 92. — С. 22–26. [Shamsheva OV. Vakcinoprofilaktika kori na sovremennom eh tape. *Pediatrics*. 2013;92:22-26. (In Russ.)]
 21. Hambrosky J, Kroger A, Wolfe Ch. Measles. Pink book: course textbook. 13th ed. 2015:209-228.
 22. Katleen S, Andrew F, Erin R. Measles, mumps and rubella vaccine: Adverse effects of vaccines: evidence and causality, 2012:103–104.
 23. Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Vierkant RA, et al. HLA supertypes and immune responses to measles-mumps-rubella viral vaccine: findings and implications for vaccine design. *Vaccine*. 2007;25:3090-3100. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.01.020.
 24. Статистические материалы. Доступны на: www.rospatrebnadzor.ru. Ссылка активна на 21.04.2016. [Statisticheskie materialy. Available at: www.rospatrebnadzor.ru. Accessed April 21, 2016 (In Russ.)]
 25. Annual report, 2004. Available at: www.measlesrubellainitiative.org. Accessed May 10, 2016.
 26. Eliminating measles, rubella and tetanus. February 3, 2015. Available at: www.unicef.org/immunization. Accessed March 15, 2016.
 27. Measles: fact sheet, March 2016. Available at: www.who.int. Accessed March 14, 2016.
 28. Measles: global update. Available at: www.publichealth.gc.ca. Accessed April 25, 2016.
 29. Корь. Доступен на: <http://open-medicine.ru>. [Kor'. Available at: <http://open-medicine.ru>. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

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

◆ Information about the authors

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

◆ Информация об авторах

Татьяна Анатольевна Каплина — канд. мед наук, доцент, кафедре детских инфекционных заболеваний им. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: k.kta@yandex.ru.

Ольга Алексеевна Леоничева — врач, ассистент кафедры, кафедре детских инфекционных заболеваний им. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: recka2007@rambler.ru.

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

Жан-Клод Хакизимана — врач-ординатор, кафедра детских инфекционных заболеваний им. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: cloclo525@yahoo.com.

Елена Валентиновна Тимофеева — ведущий специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург. E-mail: Epidnadzor@78.rospotrebnadzor.ru.

◆ Information about the authors

Tatyana A. Kaplina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: k.kta@yandex.ru.

Olga A. Leonicheva — MD. Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: recka2007@rambler.ru.

Oksana V. Bulina — associate Professor of the Department of rehabilitation. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Jean-Claude Hakizimana — MD, Resident, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: cloclo525@yahoo.com.

Elena V. Timofeeva — leading specialist-expert of Department of epidemiological supervision of Management of Rosspotrebnadzora in Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Epidnadzor@78.rospotrebnadzor.ru.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ

© С.А. Кулева¹, Т.Ю. Семиглазова¹, Д.А. Звягинцева¹, М.Б. Белогурова², С.В. Иванова¹, И.В. Окишева¹

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 130–141. doi: 10.17816/PED83130-141

Поступила в редакцию: 15.03.2017

Принята к печати: 19.04.2017

В последние пять десятилетий отмечается заметное улучшение показателей долгосрочной выживаемости при большинстве злокачественных новообразований у детей. С увеличением контингента излеченных пациентов и сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии, включающие ранние смерти, вторые опухоли, дисфункции органов (сердца, гонад, печени, легких). В статье рассмотрены вопросы возникновения кардиотоксичности у детей, получавших цитостатическую и лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований. Особое внимание уделено влиянию антрациклиновых антибиотиков на состояние сердечной мышцы. Антрациклиновые антибиотики и сходные по химической природе с ними препараты — доксорубин, рубомицин, идарубин, митоксантрон — являются неотъемлемым компонентом большинства схем полихимиотерапии, используемых в настоящее время в детской онкологии. Кратко описана история применения данной группы препаратов в онкологии и изучения их воздействия на функцию сердца. Акцентируется внимание на патогенезе антрациклиновой кардиотоксичности, факторах риска ее развития, вариантах проявления, способах выявления и снижения. Дано описание клинических проявлений острой и отсроченной (ранней и поздней) кардиотоксичности, возникающей после применения противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда. В статье обозначена роль химиотерапевтических агентов других групп в развитии и усугублении кардиотоксичности. Не менее важную роль в развитии отдаленных последствий со стороны сердца и сосудов играет лучевая терапия. В статье уделено внимание сердечно-сосудистым дисфункциям, возникающим в различные сроки наблюдения после облучения средостения. В завершение даны рекомендации для практикующих врачей по скринингу, мониторингованию и лечению выявленной патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов, излеченных в детстве от злокачественных новообразований.

Ключевые слова: дети; противоопухолевое лечение; антрациклины; кардиотоксичность.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ANTINEOPLASTIC THERAPY IN CHILDREN

© S.A. Kulyova¹, T.Yu. Semiglazova¹, D.A. Zvyagintseva¹, M.B. Belogurova², S.V. Ivanova¹, I.V. Okisheva¹

¹ N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 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(3):130-141

Received: 15.03.2017

Accepted: 19.04.2017

The improvement of long-term survival in children with malignant tumors is noted in the last five decades. Serious late consequences of the applied therapy including early death, the second tumors, different organ dysfunctions (heart, gonads, liver, lungs) began to come to light with increase in number of cured and follow-up. The article discusses the emergence of cardiotoxicity in children treated with cytostatic and radiation therapy for malignant tumors. Particular attention is paid to the influence of anthracycline antibiotics on the state of the heart muscle. Anthracycline and similar medicines — doxorubicin, rubomycin, idarubicin, mitoxantrone — are an important component of most regimen of chemotherapy in children. Briefly describes the history of the application of this group of drugs in oncology and the study of their effects on heart function. The attention to the pathogenesis of anthracycline cardiotoxicity risk factors for its development, display options, how to identify and mitigate. We describe the clinical manifestations of early and late cardiotoxicity arising after the application of antitumor antibiotics anthracyclines. The article defines the role of chemotherapeutic agents other groups in the

development and worsening cardiotoxicity. No less important role in the development of long-term effects of the heart and blood vessels plays radiotherapy. The paper paid attention to cardiovascular dysfunctions that arise in different periods of observation after irradiation of the mediastinum. Finally, recommendations for practitioners on screening, monitoring and treatment of identified diseases of the cardiovascular system in patients cured of childhood malignancies are presented.

Keywords: children; antineoplastic therapy; anthracycline; cardiotoxicity.

В последние пять десятилетий отмечается заметное улучшение показателей долгосрочной выживаемости при большинстве злокачественных новообразований у детей и подростков. В связи с этим во всех странах увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты лечению по поводу той или иной формы злокачественного заболевания. Эта группа пациентов является уникальной по двум причинам. Во-первых, по природе механизмов и причин, которые привели к заболеванию, наиболее вероятными являются генетические поломки, поскольку влияние внешней среды, учитывая возраст части заболевших (дети с нейробластомой, опухолью Вилмса, рабдомиосаркомой мочеполового тракта), еще не могло быть причиной возникновения злокачественного заболевания. Во-вторых, эти пациенты могут быть когортой для изучения отдаленных последствий лечения (лучевой терапии, химиотерапии), то есть своеобразной «платы за жизнь», по выражению А. Meadows, которая была одной из первых исследователей этой проблемы, организовав в США Late Effects Study Group (группу по изучению отдаленных последствий) [13].

С увеличением контингента излеченных и сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии, включающие ранние смерти, вторые опухоли, дисфункции различных органов (сердца, гонад, печени, легких), снижение роста, нарушение фертильности и интеллектуальных функций, снижение качества жизни. Эти осложнения имеют даже большее значение, чем острые, возникшие после полихимиотерапии (ПХТ) или лучевой терапии (ЛТ), поскольку нередко являются причиной снижения качества жизни у излеченных пациентов.

Кардиотоксичность, возникающая у пациентов после лечения в детстве злокачественных новообразований, обусловлена применявшимися методами терапии: облучением лимфатических узлов (ЛУ) средостения, использованием цитостатиков (в первую очередь антрациклиновых антибиотиков) и комбинированным лечением. По данным кардиологических центров Северной Америки, более 12 % пациентов с кардиомиопатиями получали лечение от рака в детском или подростковом возрасте [10]. Среди пациентов, проживших не менее 5 лет после завершения противоопухолевой тера-

пии, стандартизованный показатель смертности (SMR — standartized mortality ratio) от всех причин составил 10,8 %, а при заболеваниях, обусловленных кардиотоксичностью, — 8,2 % [14]. В Скандинавских странах выявлены те же тенденции: SMR для всей группы был равен 10,8, а для кардиологических и циркуляторных сосудистых заболеваний — 5,8 [15]. По данным некоторых авторов, смертность от сердечной недостаточности, обусловленной кардиотоксичными цитостатиками — антрациклинами, превышает 20 % [17].

В отношении роли облучения в возникновении кардиотоксичности наиболее аргументированным выглядит исследование, в котором обобщены данные отделения лучевой онкологии Стэнфордского медицинского центра [4]. Авторы подвергли анализу сведения о 635 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), леченных в возрасте до 21 года, средний срок наблюдения за которыми составил 10,3 года. От заболеваний сердца умерло 12 пациентов: 7 смертельных исходов наступило в результате острого инфаркта миокарда, 3 — от недостаточности сердечных клапанов и 2 — от перикардита/панкардита. Все летальные исходы у пациентов, получивших облучение средостения в дозах 42–45 Гр, наблюдались в сроки от 3 до 22 лет по окончании лечения. Не было летальных исходов у больных, получивших более низкие дозы облучения, и в группе пациентов, у которых средостение не облучалось. Кроме того, диагностировано 106 «несмертельных» проявлений кардиотоксичности, среди которых преобладали острые (38 наблюдений) и хронические слипчивые (12 случаев) перикардиты; наличие сердечных шумов выявлено у 26 больных. В целом относительный риск заболеваний сердца в обсуждаемой группе составил 29,6 %, а риск возможности умереть от острого инфаркта миокарда — 41,5 %, при этом риск летальных исходов от острого инфаркта нарастает в течение 10 лет наблюдения, а риск «несмертельной» кардиотоксичности увеличивается начиная с 5-летнего срока наблюдения после облучения. Характерно, что оба вида осложнений продолжают диагностироваться и после 20-летнего периода наблюдения. Хотя авторы и не обсуждают роль использовавшихся антрациклинов (возможно, в силу того, что антрациклинсодержащие схемы были применены лишь в 76 из 635 (12 %) наблюдений), уча-

ствие антрациклинов в развитии кардиомиопатий не вызывает сомнений (особенно у больных ЛХ, когда нередко антрациклины применяются у пациентов, подвергающихся и облучению средостения).

Механизм возникновения кардиотоксичности после применения цитостатиков (в первую очередь антрациклинов) и после лучевой терапии различен. Кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков прежде всего связывают с образованием комплексов антрациклин — железо и продукцией свободных радикалов, что вызывает повреждения миоцитов вследствие окислительных процессов. Кроме того, в миокарде отсутствует фермент, расщепляющий противоопухолевые препараты этой группы, поэтому они накапливаются в нем в отличие от других тканей [23]. Кардиотоксичность после облучения объясняют тем, что эндотелиальные клетки капилляров являются высокорadioчувствительными. Эндотелий реагирует на облучение разными путями — набуханием клеток, повышением проницаемости клеточных мембран, апоптозом и повышенной адгезивностью лейкоцитов.

После использования антрациклинов наблюдаются, как правило, кардиомиопатии, аритмии, субклиническая дисфункция левого желудочка. Вследствие же облучения ЛУ средостения диагностируются застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии, перикардиты, болезни клапанов, инфаркты миокарда, аритмии, атеросклеротическое заболевание сердца [9, 19]. После облучения шейных лимфатических узлов в дозе ≥ 40 Гр могут возникать поражения сонной и подключичной артерий.

Антрациклиновые антибиотики и сходные по химической природе с ними препараты — доксорубин (докселем, адриабластин, адриамицин), рубомицин (даунорубин, рубомицин), идарубин (заведос), митоксантрон — являются неотъемлемым компонентом большинства схем ПХТ, применяющихся в настоящее время в детской онкологии. Антрациклины внедрены в практику в конце 60-х гг. прошлого столетия, и их применение (безусловно, наряду с использованием других цитостатиков и развитием методов сопроводительной терапии) улучшило показатели выживаемости онкологических больных. В США выживаемость детей с онкологическими заболеваниями повысилась с 45 до 77 % [5]. Изучение лечебных протоколов POG ([P]ediatric [O]ncology [G]roup — группа детской онкологии) за 1974–1990 гг. показало, что из 12 680 пациентов более 50 % получали антрациклины, при этом польза от их применения, безусловно, выше, чем вред от наблюдающейся кардиотоксичности [8].

Если в первые годы использования препаратов данного класса основное внимание уделялось их эффективности и непосредственным токсическим проявлениям, то по мере увеличения числа излеченных пациентов выявились и серьезные отдаленные побочные эффекты этих агентов. Среди них немаловажной оказалась кардиотоксичность, частота которой, как выяснилось еще 20 лет назад, четко коррелирует с суммарной дозой препарата и длительностью наблюдения за пациентами. У взрослых частота застойной сердечной недостаточности и кардиомиопатий составляет 4 % при суммарных дозах антрациклинов 500–550 мг/м² и 36 % при дозах свыше 600 мг/м² [9]. У детей риск кардиотоксичности также коррелирует с кумулятивной дозой препарата: частота застойной сердечной недостаточности была в 11 раз выше при кумулятивных дозах ≥ 300 мг/м² в сравнении с дозами < 300 мг/м² [25]. Индуцированная антрациклинами застойная сердечная недостаточность плохо отвечает на терапию, а смертность в течение двух лет после установления этого диагноза превышает 50 % [21].

Изменения в миокарде сначала могут не иметь клинических проявлений, не выявляться обычными методами исследования и лишь позднее они манифестируются нарушениями сократительной функции миокарда и кардиомиопатиями с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, заканчивающейся, как правило, фатально у половины больных [2]. Отмечена возможность внезапного проявления кардиотоксичности без каких-либо предшествующих признаков (в том числе изменений ЭКГ) еще до получения больным эмпирически установленной «критической» общекурсовой дозы.

В кардиотоксичности, вызываемой антрациклинами, условно можно выделить два периода. В *остром* периоде осложнения возникают в первые недели проведения химиотерапии. Эти осложнения в детской практике достаточно редки, поскольку дети, как правило, не имеют отягощенного кардиологического анамнеза. Более же грозными и менее изученными являются *отсроченные* осложнения, наступающие по завершении лечебной программы. Среди них различают *ранние*, возникающие на первом году наблюдения, и *поздние*, наблюдающиеся после этого срока (табл. 1). Характерно, что их частота нарастает с увеличением длительности наблюдения. Эти изменения достаточно хорошо изучены у взрослых, тогда как в детской практике имеются лишь единичные исследования. Как правило, у пациентов с острыми кардиологическими проблемами при проведении химиотерапии с антрациклинами регистрируется и поздняя кардиотоксичность.

Таблица 1

Характеристика различных типов кардиотоксичности

Характеристика	Острая кардиотоксичность	Отсроченная ранняя кардиотоксичность	Отсроченная поздняя кардиотоксичность
Манифестация	В первую неделю после терапии антрациклинами	В течение 1 года после завершения терапии антрациклинами	Через 1 год и более после завершения терапии антрациклинами
Связь с факторами риска	Не известна	Существует	Существует
Клиническая картина у взрослых	Транзиторное снижение сократительной функции миокарда	Дилатационная кардиомиопатия	Дилатационная кардиомиопатия
Клиническая картина у детей	Транзиторное снижение сократительной функции миокарда	Рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия	Рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия
Исход	Потенциально обратимое состояние	Возможно прогрессирование кардиомиопатии	Возможно прогрессирование кардиомиопатии

Риск развития поздней антрациклининдуцированной кардиомиопатии повышают следующие факторы.

- *Кумулятивная доза антрациклинов.*

В принципе, есть указания на пороговую дозу, равную 550 мг/м², хотя, по мнению некоторых ведущих онкопедиатров Франции, кардиомиопатии могут наблюдаться и после использования сравнительно небольших доз (<250 мг/м²) [16]. Так, рядом исследований было показано, что у 23 % детей, леченных по поводу острого лимфобластного лейкоза дозами антрациклинов 90–270 мг/м², наблюдаются субклинические кардиальные дисфункции [22]. Более длительное наблюдение за этой когортой больных показало, что даже у пациентов, получивших ≤ 240 мг/м² антрациклинов, развиваются тяжелые проявления со стороны сердца с прогрессирующим ухудшением функционального состояния сердечной мышцы при оценке ее эхокардиографически [23].

- *Возраст на момент химиотерапии.*

Развитию антрациклиновых кардиомиопатий более подвержены дети младше 4-летнего возраста [11].

- *Женский пол.*

При анализе сведений о 6493 пациентах, леченных в 1974–1990 гг. по поводу злокачественных опухолей, было выявлено, что женский пол является независимым фактором риска развития кардиомиопатий [8]. Правда, влияние пола пациента становится более выраженным после 12-летнего возраста, когда с началом полового созревания отмечаются более четкие различия между полами в распределении жира [21]. Некоторыми авторами отмечено развитие застойной сердечной недостаточности в 4 раза чаще у девочек, чем у мальчиков [3].

- *Тип опухоли* влияет на частоту кардиотоксичности опосредованно — в зависимости от применяемых доз антрациклинов.
- *Негроидная раса.*
- *Трисомия* по 21-й хромосоме.
- *Облучение* с захватом области сердца и левой половины живота.
- *Сочетанное использование* антрациклинов с мегадозами ифосфамида и циклофосфамида.

В одной из исследовательских работ было обследовано 270 детей, получавших лечение по поводу различных злокачественных опухолей [24]. Антрациклины вводились струйно без кардиопротекторов в суммарной дозе 200–1275 мг/м²; у 75 детей было облучено средостение. Поздние кардиомиопатии выявлены у 21 % обследованных (у 16 % при дозе антрациклинов менее 500 мг/м² и у 37 % при дозе выше 500 мг/м²). Выяснено также, что число кардиомиопатий возрастало с увеличением сроков наблюдения, а наступившие в сердечной мышце изменения, как правило, были необратимы.

В другой работе были проанализированы сведения о 607 детях, которых лечили антрациклинами в 1976–1996 гг. без использования кардиопротекторов [6]. Диагностика кардиотоксичности основывалась только на клинических признаках (одышка, отек легких, периферические отеки и непереносимость физических нагрузок). Частота кардиомиопатий оказалась ниже (2,8 %), чем сообщается в работах, выполненных с использованием инструментальных методов обследования [23]. Из 17 больных с выявленной кардиомиопатией 4 пациента умерли. Из проанализированных признаков (кумулятивная доза антрациклинов, пол, возраст на момент химиотерапии, сочетание с лучевой терапией и приме-

нением мегадоз ифосфамида и циклофосфамида) статистически значимым и независимым фактором риска развития поздних кардиомиопатий оказалась лишь кумулятивная доза препарата, превышающая 300 мг/м².

Кардиомиопатии могут проявляться через 15–20 лет после лечения антрациклинами спонтанно или после физических нагрузок, во время беременности, при общей анестезии. Поздние кардиомиопатии или левожелудочковые дисфункции без клинических проявлений могут быть выявлены эхографически. Частота их составляет от 11 до 100 % в зависимости от кумулятивной дозы антрациклинов: 400–800 мг/м² [20]. При остром лимфобластном лейкозе у детей диапазон кумулятивных доз антрациклинов ниже, при этом частота субклинических кардиомиопатий составляет 23 % [7].

В обзоре, посвященном субклинической кардиотоксичности, показано, что ее частота колеблется от 0 до 57 % в зависимости от кумулятивных доз антрациклинов (45–1275 мг/м²) [7]. Отдаленные последствия субклинической сердечной дисфункции изучены недостаточно. В некоторых работах указывается на увеличение смертности, обусловленной инфарктами и стенокардией. Очень мало известно о частоте трансформации асимптоматической левожелудочковой недостаточности в клинически проявляющуюся застойную сердечную недостаточность.

Естественно, что предпринимались попытки к снижению кардиотоксичности антрациклинов, которые сводились к следующему:

- ориентация на эмпирически определенную «критическую» суммарную дозу;
- изменение режимов введения препарата;
- создание липосомальных вариантов химиопрепаратов.

К сожалению, к существенному снижению числа поздних кардиомиопатий эти попытки не привели.

Изучение морфологического субстрата кардиотоксического действия антрациклинов дало теоретические обоснования для создания кардиопротекторов хелатного ряда, среди которых наибольшее применение имеет дексразоксан (ICRF-187). У взрослых больных в определенных ситуациях доказана эффективность использования дексразоксана для профилактики антрациклиновых кардиомиопатий. В детской практике имеются лишь единичные, как правило нерандомизированные, исследования, как будто бы свидетельствующие о том же [26]. На Западе к настоящему времени опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, посвященных протекторной роли дексразоксана. Доказано, что его применение

снижает число ранних кардиомиопатий, не влияя на непосредственные и отдаленные результаты лечения [26]. Следует отметить, что выводы авторов основаны на малом числе наблюдений: в исследование включено всего лишь 38 пациентов с саркомами, срок наблюдения за которыми был слишком мал, чтобы судить о профилактике дексразоксаном поздних кардиомиопатий.

В одном из рандомизированных исследований 101 пациент с острым лимфобластным лейкозом получал доксорубицин без кардиопротектора (30 мг/м² каждые три недели, всего 10 доз), 105 больных при том же режиме введения цитостатика получали 300 мг/м² дексразоксана [12]. Чтобы судить о протекторной роли ICRF-187 наряду с общепринятыми исследованиями (эхокардиограмма и доплеровское мониторирование) на разных этапах лечения определяли уровень сердечного тропонина Т. Было показано определенное кардиопротекторное действие дексразоксана без влияния на антилейкемическую активность доксорубина. Однако, по мнению авторов исследования, эти факты необходимо еще раз оценить как минимум к 4-летнему сроку наблюдения за больными (эхокардиографические показатели и бессобытийное течение основного заболевания).

Учитывая отсутствие в настоящее время четких доказательств кардиопротекторного действия дексразоксана, Комитет экспертов ASCO ([A]merican [S]ociety of [C]linical [O]ncology — Американское общество клинической онкологии) не рекомендует использование препарата в общей онкопедиатрической практике.

Достаточностораживающими явились результаты исследования группы POG о повышении риска миелодиспластического синдрома/острого миелолейкоза (МДС/ОМЛ) у пациентов с ЛХ, включенных в рандомизированное испытание кардиопротектора дексразоксана [24]. В репрезентативных группах сравнения (в каждую включено по 239 больных с ЛХ, получавших достаточно напряженную ПХТ и облучение) к 4-летнему сроку наблюдения диагностировано 10 случаев вторых неоплазий (8 МДС/ОМЛ и 2 солидные опухоли), 8 из которых выявлены в группе с использованием кардиопротектора. Авторы заключают, что применение дексразоксана, который является ингибитором топоизомеразы II, но с отличающимся от этопозиды и антрациклинов механизмом действия, могло в 3–4 раза повысить риск развития вторых неоплазий в группе больных ЛХ, получавших данный вариант ПХТ (ABVE (доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид) и эскалированный ABVE-PC (те же препараты + преднизолон и циклофосфамид)).

Так или иначе, на сегодняшний день имеется лишь два пути уменьшения числа кардиологических осложнений у детей и подростков с ЛХ — снижение доз при облучении средостения и ограничение показаний к этому варианту лечения, а также

поиск эффективных схем химиотерапии, вообще не содержащих антрациклинов [16].

Не только антрациклиновые антибиотики могут быть причиной кардиотоксичности. В табл. 2 представлены препараты, вызывающие неблагоприят-

Таблица 2

Препараты, обладающие кардиотоксичностью

Препараты	Факторы риска	Манифестация острой токсичности	Манифестация хронической токсичности
<i>Антибиотики</i>			
Доксорубицин Даунорубицин	Кумулятивная доза, режимы введения, младший возраст, облучение средостения, женский пол, заболевания сердца в анамнезе	Острые или подострые изменения на ЭКГ, синусовая тахикардия, аритмии, перикардит/миокардит, инфаркт миокарда, внезапная смерть, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии	Ранняя или поздняя хроническая застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия
Эпирубицин	Не известны	Застойная сердечная недостаточность	Застойная сердечная недостаточность
Идарубицин	Не известны	Застойная сердечная недостаточность, аритмии, боли в сердце, инфаркт миокарда	
Митоксантрон	Кумулятивная доза, предшествующее лечение антрациклинами, кардиоваскулярные заболевания в анамнезе	Аритмии, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ЭКГ-изменения, снижение фракции выброса левого желудочка	
<i>Алкилирующие препараты</i>			
Циклофосфамид	Суммарная доза (цикловая или дневная), предшествующее лечение антрациклинами или митоксантроном, облучение средостения	Застойная сердечная недостаточность, боли в грудной клетке, плевральные или перикардальные выпоты, шум трения перикарда, кардиомегалия, снижение вольтажа QRS на ЭКГ, обратимая систолическая дисфункция, другие ЭКГ-изменения	Застойная сердечная недостаточность
Ифосфамид	Суммарная доза	Застойная сердечная недостаточность, плевральный выпот, желудочковая тахикардия, желудочковая дефибрилляция, изменения ST-сегмента или T-зубца, снижение комплекса QRS, аритмии	
Цисплатин	Не известны	Сердцебиение, боли в грудной клетке слева, тошнота, рвота, одышка, гипотензия, аритмии, интравентрикулярные блокады, инфаркт миокарда, изменения ST-сегмента или T-зубца, инверсия T-зубца, феномен Рейно	
Митомицин	Кумулятивная доза, предшествующая терапия доксорубицином, облучение органов грудной клетки	Застойная сердечная недостаточность	

Таблица 2 (Продолжение)

Препараты	Факторы риска	Манифестация острой токсичности	Манифестация хронической токсичности
<i>Алкилирующие препараты</i>			
Кармустин	Не известны	Боли в грудной клетке, гипотензия, синусовая тахикардия, ЭКГ-изменения	
Бусульфан	Не известны	Застойная сердечная недостаточность, сердцебиение, тампонада сердца, кардиомегалия, перикардиальный выпот, ЭКГ-изменения, эндокардиальный/пульмональный фиброз, легочная гипертензия	
Мехлоретамин	Не известны	Персистирующая тахикардия, нерегулярность пульса, появление предсердных и атриовентрикулярных эктопических очагов	
<i>Антиметаболиты</i>			
Фторурацил	Кардиоваскулярные заболевания в анамнезе, облучение средостения, параллельное использование других кардиотоксичных препаратов, режим введения, высокие дозы	Боли в области сердца, инфаркт миокарда, гипотензия, кардиогенный шок, внезапная смерть, ЭКГ-изменения, дилатационная кардиомиопатия	
Цитарабин	Не известны, возможно, дозы	Перикардит с одышкой, боли в грудной клетке, шум трения перикарда, парадоксальный пульс, застойная сердечная недостаточность, плевральный/перикардиальный выпот, аритмии	
<i>Агонисты тубулина (антимикротубулярные агенты)</i>			
Паклитаксел	Не известны, возможно, кардиоваскулярные заболевания	Синусовая брадикардия/брадиаритмия, предсердные и желудочковые аритмии, инфаркт миокарда, суправентрикулярная тахикардия, AV-блокада, блокада левой ветви пучка Гиса, внезапная смерть, дисфункция миокарда	
Этопозид	Не известны, возможно, заболевания сердца в анамнезе, облучение средостения, использование кардиотоксических препаратов в анамнезе	Гипотензия, острый инфаркт миокарда, ЭКГ-изменения	
Тенипозид	Не известны	Аритмия, гипотензия	

Таблица 2 (Окончание)

Препараты	Факторы риска	Манифестация острой токсичности	Манифестация хронической токсичности
<i>Агонисты тубулина (антимикротубулярные агенты)</i>			
Винбластин	Не известны	Острый инфаркт миокарда, одышка, тахипноэ, отек легкого, ЭКГ-изменения, инверсия T-зубца, изменения ST-сегмента, предсердные фибрилляции, феномен Рейно	
Винкристин	Облучение средостения, ишемическая болезнь сердца	Острый инфаркт миокарда, одышка, тахипноэ, отек легкого, ЭКГ-изменения, инверсия T-зубца, изменения ST-сегмента, предсердные фибрилляции, застойная сердечная недостаточность, гипотензия, кардиоваскулярная нейропатия	
<i>Другие препараты</i>			
Амасахрин	Гипокалиемия, первичное лечение антрациклинами	Предсердные и желудочковые тахикардии, застойная сердечная недостаточность, гипотензия	Кардиомиопатия
Кладрибин	Не известны	Застойная сердечная недостаточность	
Аспарагиназа	Не известны		
Третиноин	Не известны		
Пентостатин	Не известны, возможно, кардиоваскулярные нарушения в анамнезе	Острый инфаркт миокарда, ЭКГ-изменения	Застойная сердечная недостаточность
Трастузумаб	Первичное или сочетанное применение с антрациклинами	Ретиноидный синдром (лихорадка, респираторный дистресс, увеличение массы тела, периферические отеки, плеврально-перикардиальный выпот, инфаркт миокарда)	Кардиомиопатия
Триоксид арсеника	Не известны	Боли в сердце и инфаркт миокарда, аритмии	Кардиомиопатия
Интерферон-α-2А	Не известны	Дисфункции левого желудочка, застойная сердечная недостаточность	Дилатационная кардиомиопатия
Интерлейкин-2	Не известны	Аритмии, перикардиальный выпот Обострение сердечных заболеваний, гипотензия, аритмии Миоперикардит, желудочковые аритмии, гипотензия, внезапная смерть	

ные последствия со стороны сердечно-сосудистой системы [18].

К серьезным кардиологическим проблемам, которые к 10 годам наблюдения регистрируются у 5 % пациентов, кроме цитостатиков приводит облучение медиастинальных и шейных лимфатических узлов. Частота кардиотоксичности нараста-

ет с увеличением общей и разовой доз облучения, а также связана с особенностями применяющейся техники и методики проведения облучения и сроков наблюдения. Это заметно у больных с кардиологическими факторами риска, хотя инфаркты чаще возникают у облученных в детском возрасте. Частота недостаточности клапанов сердца зависит от сроков

наблюдения [19]. У 20–40 % пациентов, получивших облучение в больших дозах, развиваются перикардиты (30 Гр в комбинации с антрациклинами, 40 Гр без антрациклинов).

Примерно у 5 % больных через 10 лет после облучения средостения появляются симптомы заболевания сердца. Использование «мантильных» полей обычно сопровождается облучением коронарных артерий, клапанов, значительного объема миокарда, проводящей системы и перикарда. Констриктивный перикардит, кардиомиопатии, болезнь клапанов, «страдание» коронарных артерий и нарушения проводимости, наблюдающиеся после облучения средостения и шеи, изучены хорошо. Характерно, что изменения в коронарных артериях подобны наблюдаемым при спонтанном атеросклерозе. Хотя облучение может инициировать развитие радиоассоциированного атеросклероза, это редко происходит в отсутствие других прогностически неблагоприятных факторов, таких как дислипидемия, гипертензия, курение и ожирение.

У облученных в детстве существует высокий риск фатальных инфарктов миокарда. Известно, что к 9-летнему сроку после облучения у 10 % пациентов имеются симптомы коронарной болезни, а у 7,4 % больных к 17 годам наблюдения выявляются признаки стеноза сонных и подключичных артерий. Следует отметить, что с оптимизацией лечебных протоколов (снижение доз, улучшение техники облучения) появились надежды на уменьшение числа этих осложнений. К 15 годам наблюдения более чем у 29 % облученных отмечаются симптомы субклинического заболевания клапанов и эндокардита. Пациенты, получившие облучение более 20 лет назад, имеют выраженные признаки аортальной регургитации, недостаточности трикуспидального клапана, а в течение 10 лет после облучения может появиться клиника аортального стеноза. Факторы риска для развития дисфункции клапанов неясны, хотя длительные сроки наблюдения и высокие дозы облучения представляются повышающими этот риск. Дисфункция миокарда, возникающая после облучения, ведет к рестриктивной кардиомиопатии. Диастолическая дисфункция — преобладающее нарушение у больных, леченных только облучением. В противоположность этому систолическая дисфункция более характерна для пациентов, леченных антрациклинами. Хотя клинически проявляющееся «страдание» сердца встречается достаточно редко, субклинические изменения очень характерны и могут прогрессировать [1]. По данным этих же авторов, в среднем через 14 лет после облучения в дозе 40 Гр у 37,2 % пациентов имели место увеличенные размеры массы левого желудочка и/или повышенная

конечная диастолическая величина, наводящая на мысль о рестриктивной кардиомиопатии.

Перикард — наиболее поражаемая структура сердца вследствие лучевой терапии. При использовании старой техники облучения у 20–40 % пациентов, получивших большие дозы ЛТ, развивался перикардит. Поражение перикарда может быть представлено как скоплением жидкости в перикарде, острым фибринозным перикардитом, так и хроническим констриктивным перикардитом. Изредка констриктивный перикардит требует перикардэктомии. Снижение тотальной дозы облучения, защитные блоки, равномерное облучение с заднего и переднего полей, уменьшение ежедневной фракционной дозы привели к значительному снижению частоты перикардитов.

Мониторинг кардиоваскулярной болезни по завершении терапии. Ключевыми элементами, которые должны быть предусмотрены при наблюдении за сердечно-сосудистой системой пациентов, излеченных в детстве от рака, являются следующие:

- 1) оценка индивидуального риска сердечно-сосудистого заболевания с детальным учетом дозы и типа антрациклинов, лучевых полей и суммарных доз, а также возраста во время терапии;
- 2) оценка дополнительного кардиоваскулярного риска с учетом таких факторов, как дислипидемия, гипертензия, ожирение, курение и отягощенный семейный кардиологический анамнез;
- 3) учет симптомов, связанных с сердечно-сосудистой болезнью, таких как непереносимость физической нагрузки, боли за грудиной, одышка;
- 4) мониторинг функций сердца в начале наблюдения и далее периодически. Хотя ЭКГ не может регистрировать ранние изменения в сердечной мышце, она включена в обязательный перечень для последующей оценки в динамике. Предпочтение отдается эхокардиографии, которая повторяется с учетом факторов лечения, перечисленных в пункте 1;
- 5) рекомендации относительно массы тела, регулярной физической активности, отказа от курения и соблюдения диеты;
- 6) оценка функции сердца в период беременности и общей анестезии.

На схеме (рис. 1) даны рекомендации по скринингу и лечению этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams MJ, Hardenbergh PH, Coustine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45:55-75. doi: 10.1016/S1040-8428(01)00227-X.

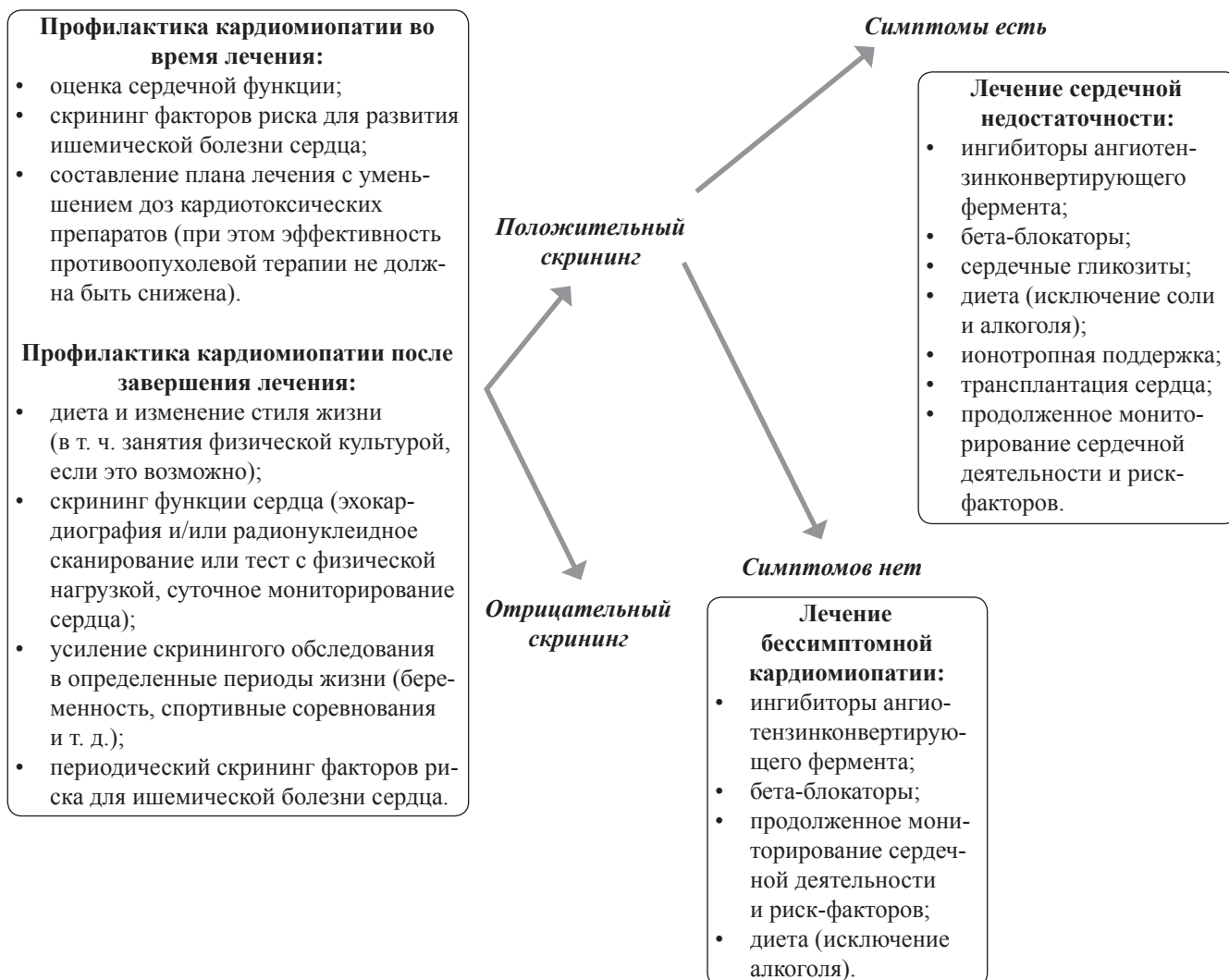


Рис. 1. Рекомендации по скринингу, мониторингованию и лечению кардиомиопатий, возникших после использования кардиотоксической противоопухолевой терапии

2. Goorin AM, Borow KM, Goldman A, et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: its natural history in children. *Cancer*. 1981;47:2810-6. doi: 10.1002/1097-0142(19810615)47:12<2810::AID-CNCR2820471210>3.0.CO;2-4.
3. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:1296-34. doi: 10.1200/jco.2001.19.7.1926.
4. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT, et al. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:25-31. doi: 10.1093/jnci/85.1.25.
5. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics 2002. *CA*. 2002;52:23-47. doi: 10.3322/canjclin.52.1.23.
6. Kremer LC, Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 2001;19:191-6. doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.191.
7. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systemic review. *Ann Oncol*. 2002;13:819-29. doi: 10.1093/annonc/mdf167.
8. Krischer JP, Cuthbertson DD, Epstein S, et al. Risk factors for early anthracycline clinical cardiotoxicity in children: the Pediatric Oncology Group Experience. *Prog Pediatr Cardiol*. 1998;8:83-90. doi: 10.1016/S1058-9813(98)00005-8.
9. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32:302-14. doi: 10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::AID-CNCR2820320205>3.0.CO;2-2.
10. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research infants, children, and adolescents. *Prog Pe-*

- diatr Cardiol.* 2000;12:1-28. doi: 10.1016/S1058-9813(00)00076-X.
11. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children, and adolescents. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000;12:1-28. doi: 10.1016/S1058-9813(00)00076-X.
 12. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effects of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351:145-53. doi: 10.1056/NEJMoa035153.
 13. Meadows AT. Risk factors for second malignant neoplasms: report from the Late Effects Study Group. *Bull Cancer.* 1988;75(1):125-30.
 14. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001;19:3163-72. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3163.
 15. Moller TR, Garwitz S, Barlow L, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol.* 2001;19:3173-81. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3173.
 16. Oberlin O. When quality of life is the major challenge. *J Clin Oncol.* 2002;20:3051-3. doi: 10.1200/JCO.2002.20.14.3051.
 17. Pragma C, Berett G, Vigo PL, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep.* 1979;63:827-34.
 18. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3502-8. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3502.
 19. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:1145-52. doi: 10.1002/pbc.22664.
 20. Sorensen K, Levitt G, Bull C, et al. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 1997;15:61-8. doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.61.
 21. Sorensen K, Levitt G, Bull C, et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer.* 2003;97:1991-8. doi: 10.1002/cncr.11274.
 22. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan Ch, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266:1672-7. doi: 10.1001/jama.1991.03470120074036.
 23. Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:493-500. doi: 10.1200/JCO.2005.02.3879.
 24. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;97:710-7. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
 25. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol.* 1996;14:362-72. doi: 10.1200/JCO.1996.14.2.362.

◆ Информация об авторах

Светлана Александровна Кулева — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Татьяна Юрьевна Семиглазова — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Дарья Андреевна Звягинцева — аспирант, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Svetlana A. Kulyova — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Tatiana Yu. Semiglazova — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Scientific Department of Innovative Methods of Therapy and Rehabilitation. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Daria A. Zvyagintseva — Postgraduate Student, Scientific Department of Innovative Methods of Therapy and Rehabilitation. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Маргарита Борисовна Белогурова — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Светлана Вячеславовна Иванова — отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Ирина Владимировна Окишева — ординатор, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Margarita B. Belogurova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Oncology with Radiology and Radiotherapy Course. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Svetlana V. Ivanova — Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Irina V. Okisheva — Resident doctor, Scientific Department of Innovative Methods of Therapy and Rehabilitation. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

ФАКТОРЫ РИСКА, ПРЕДИКТОРЫ И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ

© Д.В. Прометной¹, Ю.С. Александрович¹, И.И. Вороненко²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 142–150. doi: 10.17816/PED83142-150

Поступила в редакцию: 20.03.2017

Принята к печати: 27.04.2017

Совершенствование реанимационной помощи недоношенным позволило повысить их выживаемость. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является значимым осложнением маловесных новорожденных. Выявление ранних предикторов заболевания позволит оптимизировать лечебную тактику и уменьшить частоту возникновения и тяжесть БЛД. Частота БЛД варьирует от 5 до 97 %. Наиболее значимыми факторами риска и предикторами заболевания среди генетических и наследственных факторов являются: семейная бронхолегочная патология, соединительнотканная дисплазия, полиморфизм генов *VEGF*, *EPNX-113 Hiss*, *Nos3-786C*, *GCLC*, *58 T/C sod2*, наличие минорной аллели 460 гена *T (VEGF)*; клиническими и иммунологическими — незрелость легких, инфекция, нарушения альвеоляризации и васкуляризации легких, наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока; биохимическими — гипероксия, перекисное окисление липидов и снижение антиоксидантной защиты, нарушение соотношения ангиотензина-1/эндостатина; терапевтическими — перерастяжение легких в процессе вентиляции, отсутствие антиоксидантной протекции, недостаточная нутритивная поддержка. Современными методами диагностики БЛД являются клинические данные (наличие кислородозависимости на 28-е сутки жизни), рентгенологические признаки, выявленные при помощи рентгенологического исследования, рентгенкомпьютерной томографии и бронхофонографии. Несмотря на выявленные факторы риска и предикторы БЛД, большинство являются трудноопределимыми, не обеспечивают стопроцентный результат или обладают низкой предсказательной способностью, что требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия; недоношенные дети; факторы риска; предикторы.

RISK FACTORS, PREDICTORS AND CONTEMPORARY DIAGNOSTICS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

© D.V. Prometnoy¹, Yu.S. Aleksandrovich¹, I.I. Voronenko²

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(3):142-150

Received: 20.03.2017

Accepted: 27.04.2017

Improving of resuscitation and intensive care of premature babies allowed their survival. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the significant complication of low-birth newborns. Identification of early predictors of disease can optimize of treatment and decrease of quantity of appearance and severity of BPD. Quantity of BPD is 5-97%. The significant predictors from hereditary and genetic factors are family bronchopulmonary pathology, dysplasia of connective tissue, gene polymorphism of *VEGF*, *EPNX-113 Hiss*, *Nos3-786C*, *GCLC*, *58 T/C sod2*, minore allele – 460 of *T*-gene (*VEGF*); from clinical and immunological factors – lung immaturity, alveolarization and vascularization disorders, hemodynamically significant ductus arteriosus; from biochemical factors – hyperoxy, lipid peroxidation and decreasing of antiperoxidation, disorder of angiotensin-1/endostatin; from therapeutic factors – overexertion of lungs during ventilation, avoiding of antiperoxid protection, insufficiency of nutrition. Contemporary methods of BPD diagnostic are clinical data (oxygen dependence at 28 days after birth), X-ray sings, identified by X-ray examination and tomography and bronchophonography. More of identified factors and predictors of BPD are difficult for examinations, haven't 100% result or low predictive power, that is why further study is needed.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; premature infants; risk factors; predictors.

Совершенствование неонатальной интенсивной терапии позволило повысить выживаемость глубоко-недоношенных новорожденных, одним из значимых осложнений у которых является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Раннее прогнозирование развития БЛД позволит своевременно оптимизировать лечебную тактику и улучшить результаты лечения, в связи с чем выделение и изучение ранних прогностических факторов является актуальным [15].

Частота бронхолегочной дисплазии (БЛД) варьирует от 5 до 97 % у детей весом менее 1500 г при рождении, по данным зарубежных авторов [28, 30, 35], и от 11,4 до 21,1 % — отечественных [2, 22].

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ

Факторы риска и предикторы БЛД можно разделить на наследственные и генетические, клиничко-морфологические и иммунологические, биохимические, а также факторы риска, обусловленные побочными эффектами терапевтического воздействия.

Наследственные и генетические факторы. Установлено, что развитие БЛД у одного из детей является предиктором развития заболевания у второго [41].

У больных с БЛД чаще встречаются дисплазии соединительной ткани [8]. Признаки соединительнотканного дисэмбриогенеза отмечались у 70 % родителей детей с БЛД [40]. При развитии фиброзных изменений в легких новорожденных выявлено преобладание синтеза коллагена I типа [43]. Увеличивают риск БЛД также бронхиальная астма в семье [14], принадлежность к белой расе и мужской пол [2, 11].

Внедрение генетических исследований в клиническую практику позволило выявить отдельные генетические маркеры БЛД. Риск развития заболевания на 9 % увеличивает носительство аллели *T* гена-460 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), участвующего в процессах роста и ремоделирования эндотелиальных клеток и васкуляризации легких [36]. Снижение экспрессии VEGF, рецепторов Flt-1, Tie-2, ангиопоэтина-1 и молекул межклеточной адгезии PECAM-1 приводит к нарушению альвеоляризации и ангиогенеза, формированию патологоанатомической картины, аналогичной БЛД [29]. Снижение уровня VEGF в бронхоальвеолярном лаваже может быть использовано для раннего (в первые 24 часа жизни) прогнозирования развития БЛД [27].

Установлена тесная связь между полиморфизмом генов *EPNХ-113 Hiss*, *Nos3-786C* и развитием БЛД [20].

Увеличение содержания активных форм кислорода активирует перекисное окисление липидов на фоне сниженной антиоксидантной защиты недоношенных новорожденных, приводит к разрушению липидного биослоя мембран клеток легких и является фактором риска БЛД. У недоношенных с высоким риском БЛД чаще регистрировались минорные аллели — 129T *GCLCn-60T sod2* и полиморфные варианты генов *GCLC*, 58 T/C *sod2*, которые способствовали снижению антиоксидантной защиты. Новорожденные с полиморфными вариантами генов *MnSOD* и *GCL* характеризовались высокой активностью перекисного окисления липидов, так как имели повышенный уровень супероксиддисмутазы и глутатиона в сыворотке крови, что способствовало повышению синтеза активных форм кислорода, активности матриксных металлопротеиназ и формированию фиброза. Определение однонуклеотидных замен в генах супероксиддисмутазы и глутаматцистеин-лигазы может быть использовано для прогнозирования риска БЛД. [17].

К клиничко-морфологическим и иммунологическим факторам риска относят незрелость легких у детей с гестационным возрастом менее 30 недель [34]. Значимым предиктором является инфекционный процесс в пренатальном периоде. Имеется связь между хориоамнионитом и БЛД недоношенных [44], у матерей таких детей отмечалась высокая частота эрозий шейки матки — 50 %, аднексита — 15,6 %, кольпита — 12,5 % [9]. Некоторые возбудители — *Chl. trachomatis*, *U. urealiticum*, *M. homini* и цитомегаловирус — имеют структурное сходство собственных мембран с мембранами клеток хозяина, что обуславливает их слабую иммуногенность, длительную персистенцию и развитие аутоиммунных процессов [9, 13, 32, 39]. В результате иммунного ответа продуцируются интерлейкины (IL)-1, 6, 8, 11, 16, фактор TNF-α, гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий факторы, активируются факторы пульмонального роста и дифференцировки. IL-1β стимулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты у новорожденных с инфекционной патологией, увеличивая уровень продукции фагоцитами активных форм кислорода и эффективность фагоцитоза. В результате воздействия указанных факторов нарушаются альвеоляризация и васкуляризация, а сами эти факторы могут считаться предикторами БЛД [31, 38]. Повышение уровня TGF (tumor growth factor) также ассоциируется с указанными процессами [32].

Доказана решающая роль нейтрофилов в воспалительной реакции, а у недоношенных с БЛД количество нейтрофилов и макрофагов в жидкости

бронхоальвеолярного лаважа было существенно выше, чем у детей без БЛД. Данный феномен наблюдался сразу же после начала искусственной вентиляции легких и был связан с уменьшением количества циркулирующих нейтрофилов [44].

У детей с БЛД отмечалось снижение уровня противовоспалительного IL-10, который регулирует синтез провоспалительных цитокинов [44]. В то же время увеличение IL-10 > 50 пг/мл на первой неделе жизни является маркером тяжелой БЛД у маловесных новорожденных [12].

Активация провоспалительных маркеров — IL-1 β , IL-6, IL-8 и Toll-подобных рецепторов TLR-2 и TLR-4 у новорожденных ягнят происходила в ответ на механическую вентиляцию легких с высокими дыхательными объемами [33].

Высокий риск возникновения и/или летальности при БЛД обусловлен не только повышенной концентрацией IL-1 β , но и сниженной IL-4, 17. Повышение IL-1 β и снижение IL-4 в пуповинной крови может быть маркером развития заболевания [19]. В аспирате больных с БЛД также увеличивается концентрация липоксигеназы, лейкотриена B₄, эластина, металлопротеиназ, фибронектина [14].

Инфекционный процесс в легких способствует инактивации сурфактанта, его вторичному дефициту и увеличению риска БЛД. БЛД, в свою очередь, ассоциируется с высоким риском бактериальных и микотических пневмоний с летальностью от 14 до 37,5 % [14].

Фактором риска развития БЛД является увеличение количества воспалительных клеток-продукторов липидных медиаторов — PAF (фактора активации тромбоцитов), LT B₄ (лейкотриенов B₄), C5a-компонента комплемента. Уровень LT C₄, D₄ и E₄ в 10–20 раз выше у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, который трансформировался в БЛД, по сравнению с детьми, у которых такой трансформации не произошло. Данные медиаторы привлекают и активируют полиморфноядерные лейкоциты, которые повреждают легочный сосудистый эндотелий, приводят к последующей утечке белков в мелкие дыхательные пути. Уровень PAF коррелирует с тяжестью БЛД и является одним из самых мощных липидных медиаторов, способных в малых концентрациях вызывать бронхokonстрикцию и сокращение гладких мышц сосудов [14]. Значительная продолжительность воспалительного процесса способствует неадекватному противовоспалительному ответу у недоношенных [46].

Вследствие легочного воспалительного процесса активируется TGF- β 1, который является маркером инициации пролиферации фибробластов, активности макрофагов, увеличивает транскрипцию фибро-

нектина и проколлагена, одновременно ингибируя синтез протеаз и повышая синтез антипротеаз. Имеется связь между повышением TGF- β 1 в мокроте и развитием БЛД [48].

Снижение уровня катехоламинов и функциональная недостаточность надпочечников, имеющиеся у недоношенных новорожденных, являются маркерами более тяжелого течения воспалительного процесса в легких и ухудшают прогноз БЛД [32].

В развитии БЛД значимое место отводится «вазкулярной» гипотезе, согласно которой данное заболевание отражает нарушение эволюции легочного ангиогенеза с последующим нарушением развития альвеол [46]. Маркерами нарушения ангиогенеза могут быть ангиопозтин-1 и эндостатин. Ангиогенез тесно связан с воспалением, поскольку продукция проангиогенного фактора — ангиопозтина-1 регулируется не только VEGF, но и IL-1 β , TGF- β , TNF- α . Уровень последнего повышается при хроническом воспалении [5]. Ангиопозтин-1 является основным агонистом рецептора тирозинкиназы, ингибирует апоптоз и оказывает митогенное действие на эндотелиальные клетки, стабилизирует лизинг кровеносных сосудов. В то же время, несмотря на повышение уровня провоспалительного TNF- α , имеются данные о снижении уровня ангиопозтина-1 в трахеобронхиальном содержимом у детей с БЛД [45]. Эндостатин способствует активации антиангиогенных генов, подавляет пролиферацию эндотелия и обладает как анти-, так и проангиогенным эффектом. Соотношение эндостатина/ангиопозтина-1 может являться ранним маркером БЛД, что подтверждено снижением указанного соотношения на 1, 3 и 15-й дни жизни у детей с БЛД [47].

Маркером БЛД является повышение уровня матриксных металлопротеиназ (ММР): ММР-2 и ММР-9 связаны с воспалительным поражением в легких. Они разрушают белки внеклеточного матрикса, вызывают образование сосудов, участвуют в активации и инактивации провоспалительных цитокинов, увеличивают миграцию воспалительных клеток, включая эндотелиальные клетки и макрофаги. Воспалительные цитокины, такие как IL-1 β , индуцируют синтез ММР-9, с увеличением которой повышается риск БЛД. В то же время у новорожденных мышей выявлено снижение активности ММР-9 в ответ на IL-1 β -индуцированное повреждение легких. Таким образом, ММР-9 может играть и защитную роль при воспалительном повреждении легких у новорожденных [37].

Предиктором развития классической формы БЛД и БЛД доношенных является микроаспирация желудочного содержимого. Показано, что протео-

литические ферменты и желудочный сок вызывают воспаление в дыхательных путях, повышение уровня IL-8, полиморфноядерных лейкоцитов, дегрануляцию нейтрофилов. Происходит повреждение слизистой дыхательных путей и развитие некардиогенного отека легких [3].

Фактором риска БЛД является открытый артериальный проток (ОАП), который отмечается у 55–66 % новорожденных с массой тела менее 1500 г. Лево-правый сброс при ОАП является причиной избыточного кровенаполнения легких и увеличения давления в легочной артерии. Повышенная проницаемость легочных капилляров недоношенных новорожденных и низкое онкотическое давление плазмы приводят к пропотеванию жидкости в просвет альвеол и инактивации сурфактанта [1, 10, 42].

Повторное позднее открытие ОАП ассоциировано с инфекционным процессом и повышением уровня провоспалительных цитокинов, особенно TNF- α [10]. Именно с поздним (>7 суток жизни) повторным открытием протока связывают развитие БЛД. При этом применение нестероидных противовоспалительных препаратов для закрытия ОАП не снижает частоту БЛД [4, 26]. Учитывая это, возможно, фактором риска развития БЛД является не само наличие ОАП, а длительность его персистирования. Не исключено, что наличие ОАП может быть исключительно маркером незрелости, в том числе и легочной ткани.

Биохимические факторы. Как было отмечено выше, значимым для развития БЛД является активация процесса перекисного окисления липидов на фоне сниженной антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [31]. С данным процессом связано повреждающее действие высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси [25]. Увеличивается проницаемость липидного биослоя мембран, происходит разобщение окисления и фосфорилирования, наступает энергетическое голодание клеток и их гибель. Ингаляция 90 % кислорода достоверно увеличивает частоту БЛД по сравнению с 30 % кислородом [49]. Токсическое действие кислорода приводит к гибели альвеолярного эпителия, эндотелия капилляров, возникновению капиллярной дисплазии, подавлению альвеоляризации, развитию фиброза и легочной гипертензии [40]. Следует отметить, что развитие антиоксидантной системы происходит параллельно с сурфактантной в течение третьего триместра беременности, в связи с чем клеточные структуры легких недоношенных детей плохо защищены от внешних воздействий перекисных агентов [31].

Факторы риска, обусловленные побочными эффектами терапевтического воздействия. Выявлено негативное воздействие на легкие избыточного давления и дыхательного объема при проведении искусственной вентиляции легких [25]. В то же время снижение растяжимости альвеол, возникающее при дефиците сурфактанта, и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений обуславливают необходимость более агрессивных параметров вентиляции. Развитие интерстициальной эмфиземы при разрыве стенок терминальных отделов бронхиального дерева существенно повышает вероятность развития БЛД [15].

Предиктором развития БЛД является дефицит антиоксидантов — витамина А и Е. Повторные введения высоких доз витамина А в первые 4 недели жизни значительно снижают частоту БЛД, смерти и нейтрализуют токсическое действие кислорода у новорожденных крысят, а также восстанавливают альвеоляризацию, снижают патологический рост соединительной ткани у недоношенных ягнят с хроническим повреждением легких [32]. Несмотря на то что витамин Е является мембраностабилизатором, стимулирует продукцию антител за счет подавления функции Т-супрессоров, нормализует состояние клеточного и гуморального иммунитета и повышает фагоцитарную активность нейтрофилов [7], его назначение недоношенным детям не выявило значимого положительного влияния на развитие БЛД [50].

Значимым фактором развития БЛД является неадекватное питание. Снижение потребления энергетических субстратов в первые 21 день жизни приводило к уменьшению числа альвеол и снижению синтеза сурфактанта. Имеются данные о повышенных энергетических затратах на окисление глюкозы у детей с БЛД, получавших исключительно «обезжиренное» внутривенное питание [50]. Фактором риска является и введение больших объемов жидкости, которое ассоциируется с персистирующим ОАП и отеком легких [14].

Необходимо отметить, что наличие факторов риска развития БЛД не всегда коррелирует с высокой вероятностью ее возникновения и не позволяет точно прогнозировать возможный исход у конкретного ребенка, что свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения данной проблемы [18, 42].

ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Современная диагностика БЛД осуществляется на основании критериев Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD,

Таблица 1

Диагностические критерии бронхолегочной дисплазии

Гестационный возраст	Менее 32 недель	32 недели и более
Время и условия оценки	36 недель постконцептуального возраста или при выписке домой	От 28-го до 56-го дня после рождения или при выписке домой
Терапия кислородом более 21 % в течение 28 дней и более		
Легкая бронхолегочная дисплазия	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая бронхолегочная дисплазия	Потребность в кислороде менее 30 % в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде менее 30 % на 56-й день или при выписке
<i>Примечание:</i> NCPAP (nasal controled positive airways pressure) — методика дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые канюли или назальную маску. Критерием кислородозависимости является потребность в респираторной терапии для поддержания уровня насыщения крови кислородом $SpO_2 \geq 90\%$		

США) 2001 г. (табл. 1) и Новой рабочей классификации бронхолегочных заболеваний у детей 2008 г. [23, 24].

Клиническими критериями диагностики БЛД являются: необходимость респираторной поддержки на первой неделе жизни; кислородотерапия с концентрацией кислорода воздушной смеси более 21 % в возрасте 28 дней и старше; клиническая картина дыхательной недостаточности, симптомы обструкции в возрасте 28 дней и старше [24].

Рентгенологические критерии включают в себя повышение прозрачности (буллы) легочных полей, фиброз или интерстициальный отек легочной ткани [6]. В последнее время все более широко используется компьютерная томография органов грудной клетки с количественной оценкой тяжести заболевания по рентгенологическим признакам: степень пневматизации легочной ткани, распространенность пневмофиброза, сердечно-сосудистые изменения. Легкое течение заболевания соответствовало оценке 1–5 баллов, среднетяжелое — 6–10 баллов, тяжелое — 11–15 баллов [21].

Несмотря на большую диагностическую ценность компьютерной томографии по сравнению с традиционной рентгенографией органов грудной клетки, у метода существуют серьезные ограничения, обусловленные необходимостью перемещения ребенка во время исследования в неоптимальные для него условия — нарушение тепловой защиты недоношенного, притом что в настоящее время постоянству температуры и влажности в выхаживании недоношенных детей придается существенное значение.

Перспективным методом прогнозирования БЛД у новорожденных повышенного риска является бронхофонографическое исследование, основанное на регистрации шумов респираторного цикла, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей с последующим анализом и математической

обработкой частотных и временных характеристик спектра этих шумов, что позволяет оценить процессы нарушения бронхиальной проходимости. Установлено, что раннее выявление признаков бронхообструкции у детей 27–35 недель с респираторным дистресс-синдромом в виде увеличения показателей акустической работы дыхания говорит о высоком риске развития БЛД [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время установлено достаточное количество факторов риска и предикторов развития БЛД, однако большинство из них являются трудноопределимыми в клинической рутинной практике, не обеспечивают стопроцентный результат или обладают низкой предсказательной способностью, в связи с чем проблема выявления относительно доступных для выявления и высокоэффективных маркеров ранней диагностики заболевания требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Хубулава Г.Г., Чупаева О.Ю., и др. Применение ацетаминофена для облитерации гемодинамически значимого открытого артериального протока у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61. – № 6. – С. 438–442. [Aleksandrovich JuS, Hubulava GG, Chupaeva OJu, et al. Acetaminophen administering in order to obliterate hemodynamically significant patent ductus arteriosus in neonates with extremely low birth weight. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2016;61(6):438-442. (In Russ.)]
2. Бронхолегочная дисплазия у детей: научно-практическая программа. – М., 2012. – 76 с. [Bronholegochnaja displazija u detej: nauchno-prakticheskaja programma. Moscow; 2012. 76 p. (In Russ.)]

3. Брыксина Е.Ю. Частота развития и особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого. Актуальные вопросы медицины XXI века. Сборник статей Международной научно-практической конференции. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2014. – С. 6–8. [Bryskina EYu. Chastota razvitiya i osobennosti techeniya bronkhologochnoy displazii u detey s mikroaspiratsiei zheludochnogo soderzhimogo. Aktual'nye voprosy meditsiny XXI veka. (Conference proceedings) Ufa: RITs BashGU; 2014. P. 6-8. (In Russ.)]
4. Виноградова И.В. Нарушения адаптации кардиальной и респираторной систем у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Подходы к диагностике, лечению, профилактике: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2015. [Vinogradova IV. Narusheniya adaptatsii kardial'noy i respiratornoy sistem u detey s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. Podkhody k diagnostike, lecheniyu, profilaktike [dissertation]. Nizhniy Novogorod; 2015. (In Russ.)]
5. Волосовец А.П., Абатуров Е.А., Арафонова Е.А. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей // Теоретична медицина. – 2010. – № 4. – С. 149–153. [Volosovets AP, Abaturov EA, Agafonova EA. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya i sovremennyye metody lecheniya legochnoy arterial'noy gipertenzii u detey. *Teoretichna meditsina*. 2010;(4):149-153. (In Russ.)]
6. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7. – № 1. – С. 35–39. [Geppe NA, Rozinova NN, Volkov IK. Rabochaya klassifikatsiya osnovnykh klinicheskikh form bronkhologochnykh zabolevaniy u detey. *Trudnyy patsient*. 2009;7(1):35-39. (In Russ.)]
7. Захарова И.Н., Свиницкая В.И. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 45–47. [Zakharova IN, Svintsitskaya VI. Primenenie vitaminov-antioksidantov v pediatricheskoy praktike. *Lechashchiy vrach*. 2010;(8):45-47. (In Russ.)]
8. Клименко Т.М., Агашков В.С. Новое в дефиниции патогенеза бронхолегочной дисплазии у новорожденных // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1. – С. 115–120. [Klimenko TM, Agashkov VS. New in Definition of Bronchopulmonary Dysplasia Pathogenesis in Newborns. *Child's health*. 2011;(1):115-120. (In Russ.)]
9. Кривцова Л.А., Оксеньчук Т.В., Павлинова Е.Б. Значение атипичных патогенов в исходе респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – № 3. – С. 37–40. [Krivtsova LA, Oksen'chuk TV, Pavlinova EB. Znachenie atipichnykh patogenov v iskhode respiratornogo distress-sindroma u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2011;(3):37-40. (In Russ.)]
10. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудак А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. – № 2. – С. 57–65. [Kryuchko DS, Baybarina EN, Antonov AG, Rudakova AA. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2010;5(2):57-65. (In Russ.)]
11. Лебедева О.В. Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11. – № 3. – С. 37–41. [Lebedeva OV. Risk factors of bronchopulmonary dysplasia development in neonates with very low and extremely low birth weight. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):37-41. (In Russ.)]
12. Лебедева О.В., Черкасов Н.С. Клинико-иммунологические маркеры тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 127–133. [Lebedeva OV, Cherkasov NS. Kliniko-immunologicheskie markery tyazheloy bronkhologochnoy displazii u nedonoshennykh detey s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;9(3):127-133. (In Russ.)]
13. Меньшикова О.В. Анализ заболеваемости населения микоплазменной и уреоплазменной инфекцией. Сборник трудов 73-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск, 2008. – Т. 1. – С. 279–281. [Men'shikova OV. Analiz zabolevaemosti naseleniya mikoplazmennoy i ureaplazmennoy infektsiei. Sbornik trudov 73-y nauchnoy konferentsii KGMU i sessii Tsentral'no-Chernozemnogo nauchnogo tsentra RAMN. (Conference proceedings) Kursk; 2008;1:279-281. (In Russ.)]
14. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: учебно-методическое пособие к изучению курса «Детские болезни». – М.: РУДН, 2009. [Ovsyannikov DYU. Bronkhologochnaya displaziya: uchebno-metodicheskoe posobie k izucheniyu kursa "Detskie bolezni". Moscow: RUDN; 2009. (In Russ.)]
15. Павлинова Е.Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы // Омский научный вестник. – 2011. – № 1. – С. 37–40. [Pavlinova EB. Bronchopulmonary dysplasia: a problem current state. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2011;(1):37-40. (In Russ.)]

16. Павлинова Е.Б., Оксеньчук Т.В., Кривцова Л.А. Бронхография как метод для прогнозирования исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 4. – С. 123–129. [Pavlinova EB, Oksen'chuk TV, Krivtsova LA. Bronchography as a method for predicting outcomes of respiratory distress syndrome in premature newborns. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(4):123-129. (In Russ.)]
17. Павлинова Е.Б., Геппе Н.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов и формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // Доктор. Ру. – 2012. – № 9. – С. 14–20. [Pavlinova EB, Geppe NA. Polymorphism of antioxidant enzyme genes and formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Doktor. Ru*. 2012;(9):14-20. (In Russ.)]
18. Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А., Синевич О.Ю. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 23–29. [Pavlinova EB, Krivtsova LA, Sinevich OYu. Prognozirovanie riska razvitiya bronkhologochnoy displazii u nedono-shennykh novorozhdennykh. *Pediatrics*. 2012;91(2): 23-29. (In Russ.)]
19. Павлюченко В.В. Изучение иммунологического статуса у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2. – № 4. – С. 64–68. [Pavlyuchenko VV. The study of the immunological status in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatalogiya, khirurgiya ta perinatal'na meditsina*. 2012;2(4):64-68. (In Russ.)]
20. Панченко А.С. Роль полиморфизма генов в формировании бронхолегочной дисплазии у новорожденных детей // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 128. – № 5. – С. 93–95. [Panchenko AS. The role of gene polymorphism in the formation of bronchopulmonary dysplasia in newborns. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;128(5):93-95. (In Russ.)]
21. Пат. № 2401066 Российская Федерация, МПК А61В006/03. Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии / Г.В. Яцык, И.В. Давыдова, О.В. Кустова, О.И. Симонова, Е.Н. Цыгина, И.Е. Смирнов; заявитель и патентообладатель Научный центр здоровья детей РАМН. № 2008152138/14. [Pat. No 2401066 Rossijskaja Federacija, MPK A61V006/03. Sposob ocenki stepeni tjazhesti bronholegochnoj displazii [Method of estimation of severity of bronchopulmonary dysplasia]. G.V. Jacyk, I.V. Davydova, O.V. Kustova, O.I. Simonova, E.N. Cygina, I.E. Smirnov; zajavitel' i patentoobladatel' Nauchnyj centr zdorov'ja detej RAMN. No 2008152138/14. (In Russ.)]
22. Саева О.В., Павлинова Е.Б. Динамика эпидемиологических показателей бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в крупном промышленном центре // Педиатрия. – 2015. – Т. 94. – № 4. – С. 184–188. [Saeva OV, Pavlinova EB. Epidemiological indicators dynamics of bronchopulmonary dysplasia in premature infants in a large industrial center in Russia. *Pediatrics*. 2015;94(4):184-188. (In Russ.)]
23. Сенаторова А.С., Логвинова О.Л., Муратов Г.Р., и др. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения // Современная педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 105–112. [Senatorova AS, Logvinova OL, Muratov GR, et al. Bronchopulmonary dysplasia in children. Modern view on the problem of diagnosis and treatment]. *Sovremennaya pediatriya*. 2010;(1):105-112. (In Russ.)]
24. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией / Союз педиатров России. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. – 2014. – С. 31. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju detej s bronholegochnoj displazii. [Federal Clinical Recommendation on treatment of children with bronchopulmonary dysplasia. Sojuz pediatrov Rossii. Rossijskaja asociacija specialistov perinatal'noj mediciny. 2014. P. 31. (In Russ.)]
25. Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Chijenas V. Modern concepts of noninvasive respiratory support in neonatology. Baden-Baden Deutscher Wissenschafts-Verlag (DWV). 2015. 67 p.
26. Aranda JV, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *American Journal of Perinatology*. 2009;26(3):235-45. doi: 10.1055/s-0028-1103515.
27. Been JV, et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 2010;67(1):83-89. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c13276.
28. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2009;123(6):1562-1573. doi: 10.1542/peds.2008-1962.
29. Bhatt AJ, et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and Tie-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1971-1980. doi: 10.1164/ajrcm.164.10.2101140.
30. Eriksson L, Haglund B, Odland V, et al. Prenatal inflammatory risk factors for development of bronchopulmo-

- nary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49:665-672. doi: 10.1002/ppul.22881.
31. Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clinic in Perinatal*. 1992;9(3):541-561.
 32. Hayes DD, et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration*. 2010;79(5):425-436. doi: 10.1159/000242497.
 33. Hillman NH, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):575-581. doi: 10.1164/rccm.200701-0510C.
 34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-1729.
 35. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan. center variation. *Pediatrics*. 2006;118:1131-9. doi: 10.1542/peds.2005-2724.
 36. Kwint P, et al. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 2008;64(6):682-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e318184edeb.
 37. Lukkarinen H, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency worsens lung injury in a model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(1):59-68. doi: 10.1165/rcmb.2008-0179OC.
 38. Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol*. 2000;278(5):955-60.
 39. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014 Oct 1;106(4):337-347.
 40. Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later. *Pediatrics*. 1992;89:969-973.
 41. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 1996 Jun;20(3):206-9.
 42. Rivera L, Siddaiah R, Oji-Mmuo Ch, et al. Biomarkers for Bronchopulmonary Dysplasia in the Preterm Infant. *Frontiers in Pediatrics*. 2016;4:33. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/299554677> (published online 31.03.2016).
 43. Shoemaker CT, et al. Elevate ratio of 1, 3-collagen in the lung of chronically ventilate neonates with respiratory distress. *Pediatric Research*. 1984;18(11):1176-8. doi: 10.1203/00006450-198411000-00025.
 44. Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2009;95(4):353-361. doi: 10.1159/000209301.
 45. Thebaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology*. 2007;91(4):291-297. doi: 10.1159/000101344.
 46. Thomas W, Speer CP. Современный взгляд на профилактику и лечение бронхолегочной дисплазии // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 50–60. [Thomas W, Speer CP. Preventive and therapeutic approaches for bronchopulmonary dysplasia – an update. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012;3(2):50-60. (In Russ.)]
 47. Thomas W, et al. Airway concentrations of angiotensin-1 and endostatin in ventilated extremely premature infants are decreased after funisitis and unbalanced with bronchopulmonary dysplasia/death. *Pediatric Research*. 2009;65(4):468-73. doi: 10.1203/PDR.0b013e318181991f35.
 48. Thompson A, Bhandari V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia. *Biomarker Insights*. 2008;3:361-373.
 49. Vento M, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes les, oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):439-49. doi: 10.1542/peds.2009-0434.
 50. Young TE. Nutritional support and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*. 2007;27:75-78. doi: 10.1038/sj.jp.7211725.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Владимирович Прометной — доцент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

◆ Information about the authors

Dmitry V. Prometnoy — Associate Professor. Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Юрий Станиславович Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Ирина Ивановна Вороненко — канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии, курс неонатологии. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

◆ Information about the authors

Yuri S. Alexandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Irina I. Voronenko — MD, PhD, Assistant of Professor. Department of Pediatrics with the Course of Neonatology of the Faculty of Postgraduate Education. The Course of Neonatology. Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

ОПЕРАЦИЯ ПО БИЛЬРОТ-I В ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

© Т.Ш. Моргошия

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

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 151–157. doi: 10.17816/PED83151-157

Поступила в редакцию: 21.02.2017

Принята к печати: 24.03.2017

В последние годы практически во всем мире отмечается снижение уровня заболеваемости раком желудка. Несмотря на это, карцинома желудка ежегодно поражает на нашей планете около 1 миллиона человек. Распространенность дистального рака желудка имеет тенденцию к снижению, в то время как частота проксимального рака несколько увеличивается. Ранний рак желудка составляет лишь 10 % всех новых случаев а у 64,2 % больных диагностируется III–IV стадии болезни. За последние 35 лет произошел существенный прогресс, как в диагностике, так и в лечении рака желудка. Хирургическое вмешательство, подразумевающее полное удаление опухоли, остается единственным методом, дающим надежду на излечение пациента, несмотря на значительное количество комбинированных и комплексных методик лечения данного заболевания. Однако многие положения данной концепции претерпели кардинальные изменения. После операции по Бильрот-I значительно реже и с меньшей степенью выраженности (чем после резекции по Бильрот-II) развивается дуоденогастральный рефлюкс при отсутствии дуоденостаза и адекватной проходимости пищеварительного тракта. Именно забросу желчи и панкреатического сока отводится важная роль в возникновении рака культи желудка. Основной причиной возникновения карциномы в этом случае считается развитие атрофического гастрита вследствие денервации органа и заброса желчи в резецированный желудок. Выбор способа восстановления целостности пищеварительного тракта после дистальной резекции желудка является проблемой актуальной, учитывая непрерывный рост числа пациентов, перенесших эту операцию. В обзоре литературы показано, что вмешательство в модификации Бильрот-I не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений, нет различий и в отдаленных результатах хирургического лечения рака желудка для двух способов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта после дистальной резекции.

Ключевые слова: рак желудка; хирургическое лечение; методика по Бильрот-I; функциональные результаты; качество жизни; отдаленные результаты; рак культи желудка.

OPERATION ON BILLROTH-I IN GASTRIC CANCER SURGERY: THE EVOLUTION OF VIEWS

© T.Sh. Morgoshiia

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

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):151-157

Received: 21.02.2017

Accepted: 24.03.2017

In recent years almost all over the world, there is a decrease in the incidence of gastric cancer. Despite that carcinoma of the stomach annually affects on our planet about 1 million people. The prevalence of distal gastric cancer has a tendency to decrease, while the frequency of proximal cancer increases slightly. Early gastric cancer is only 10% of all new cases, and in 64,2% of patients are diagnosed at stages III-IV disease. Over the last 35 years, there has been substantial progress in the diagnosis and treatment of gastric cancer. Surgery that involves complete removal of the tumor remains the only method which gives hope for cure of the patient, despite the significant number of combined and complex treatment methods of this disease. However, many provisions of this concept have changed drastically. After surgery Billroth-I much less frequently and with less severity (than after resection Billroth-II) develops duodenogastric reflux in the absence of duodenostasis and adequate patency of the digestive tract. It is the reflux of bile and pancreatic juice plays an important role in the occurrence of cancer of the stomach stump. The basic cause of cancer is the development of atrophic gastritis as a consequence of denervation of the authority and the reflux of bile into the resected stomach. The choice of the method of restoring the integrity of digestive tract after distal gastrectomy is a topical problem, given the continuous increase in the number of patients undergoing this operation. In the review of literature shows that intervention in the

modification of the Billroth-I does not increase the number of postoperative complications, no differences in long-term results of surgical treatment of gastric cancer for two methods of restoring the continuity of the digestive tract after distal resection.

Keywords: stomach cancer; surgical treatment; technique Billroth-I; functional outcomes; quality of life; long-term results; cancer of the stomach stump.

В настоящее время во многих индустриально развитых странах карцинома желудка является одной из самых актуальных проблем клинической онкологии. В последние годы практически во всем мире отмечается снижение уровня заболеваемости раком желудка [12, 39, 46]. Несмотря на это, карцинома желудка ежегодно поражает на нашей планете около 1 миллиона человек [12]. Распространенность дистального рака желудка имеет тенденцию к снижению, в то время как частота проксимального рака несколько увеличивается [7, 41, 43, 47]. Ранний рак желудка составляет лишь 10 % всех новых случаев, а у 64,2 % больных диагностируется III–IV стадии болезни [1, 30].

За последние 35 лет произошел существенный прогресс как в диагностике, так и в лечении рака желудка. Хирургическое вмешательство, подразумевающее полное удаление опухоли, остается единственным методом, дающим надежду на излечение пациента, несмотря на значительное количество комбинированных и комплексных методик лечения данного заболевания [2, 3, 14, 17, 32, 36]. Однако многие положения данной концепции претерпели кардинальные изменения.

Тщательное дооперационное исследование направлено на установку или морфологическое подтверждение диагноза и выработку плана лечения. Ключевой позицией в понимании тактики при операции является знание лимфатического аппарата желудка и путей метастазирования рака [13, 15, 31, 38].

Первую успешную резекцию желудка по поводу рака произвел профессор венского университета Т. Billroth в 1881 году. В России подобную операцию с благоприятным исходом впервые выполнил Н.В. Экк в 1882 году. С тех пор вопрос о способе реконструкции пищеварительного тракта после дистальной резекции желудка при раке обсуждается на протяжении более 135 лет. Большинство авторов на сегодняшний день рекомендуют после резекции желудка восстанавливать по возможности естественные анатомические взаимоотношения, что обеспечивает лучшие функциональные результаты [18, 21, 24, 42]. В то же время многие исследователи отдают предпочтение второму способу Бильрота, при этом часть из них являются убежденными противниками резекции желудка по методике Бильрот-I при раке [27]. Это мнение основано на предполо-

жении, что резекция желудка по второму варианту Бильрота в большей мере обеспечивает радикализм при лечении злокачественных новообразований данной локализации. Основным фактором, сдерживающим применение этой наиболее физиологичной операции, является устоявшееся мнение о якобы ее онкологической нерадикальности. А.А. Русанов [27] считал, что хирург, планируя реконструкцию по Бильрот-I, с целью формирования гастродуоденального анастомоза без натяжения невольно ограничивает объем резекции. Однако существуют технические приемы, которые позволяют практически всегда закончить операцию по первому способу Бильрота: 1) мобилизация 12-перстной кишки по Кохеру–Клермону в сочетании с лимфодиссекцией в зоне гепатодуоденальной связки; 2) выполнение трубчатой резекции, которая способствует удлинению стенок культи желудка; 3) перевязка коротких сосудов на протяжении дистальных $\frac{2}{3}$ желудочно-селезеночной связки, что придает будущей культе желудка дополнительную подвижность [36]. Вышеупомянутое положение привело к тому, что операция по Бильрот-I применяется в основном при лечении доброкачественных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, реже при небольших карциномах выходного отдела желудка [35, 39]. В то же время установлено, что гастродуоденальный анастомоз сопровождается меньшим количеством постгастрорезекционных осложнений, чем резекция желудка по Бильрот-II [10, 20, 29, 33].

По данным, полученным А.Ф. Черноусова и др. [34], выполнение субтотальной дистальной резекции желудка по Бильрот-I по сравнению с традиционной реконструкцией по Бильрот-II не сопровождалось увеличением частоты послеоперационных осложнений и летальности, а послеоперационный период протекал легче — с менее выраженным болевым синдромом и более быстрым восстановлением моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти данные согласуются с результатами исследования других авторов [6, 11, 25]. И если по вопросу о физиологичности методов восстановления желудочно-кишечного тракта после резекции желудка большинство авторов единодушно высказалось в пользу прямого гастродуоденоанастомоза, то по поводу вероятности возникновения осложнений и рецидива заболевания в зависимости от спо-

соба реконструкции желудочно-кишечного тракта до настоящего времени существуют весьма разноречивые мнения [9, 16, 39].

Интересно отметить, что в 60–90-х годах прошлого столетия появилось множество работ отечественных авторов, свидетельствующих о том, что дистальная субтотальная резекция по способу Бильрот-I при раке желудка является наиболее целесообразной во всех случаях, где она технически может быть выполнена [10, 11, 19, 28, 29, 34, 40].

Современная концепция терапии злокачественных новообразований предъявляет серьезные требования не только к онкологической эффективности проводимого лечения, но и к улучшению функциональных результатов, обуславливающих качество жизни пациентов. Следуя этим положениям, в хирургии рака желудка постоянно разрабатываются новые методики, ориентированные на улучшение онкологических показателей, а также на снижение частоты симптомов болезни оперированного желудка [4, 8, 15, 37, 41].

Ряд авторов указывают на лучшие функциональные результаты у больных, которым сохранен трансдуоденальный путь пищи [21, 22, 24, 29]. Хорошо известно, что выключение двенадцатиперстной кишки из непосредственного контакта с пищей грубо нарушает сложную систему рефлексов и отрицательно влияет на секреторную деятельность поджелудочной железы и желчеотделение.

Для предупреждения тяжелых форм демпинг-синдрома и других осложнений, развивающихся после гастрэктомии или субтотальных резекций по способу Бильрот-II, ряд авторов предложили замещать резецированную часть желудка трансплантатом из тощей кишки [39, 45]. В настоящее время это вмешательство является безосновательно забытым и применяется редко, чаще в виде реконструктивной операции. Справедливости ради следует добавить, что некоторые авторы [45, 48] отдают предпочтение модификации Ру и рекомендуют ее в качестве операции выбора в хирургическом лечении рака дистального отдела желудка.

В наши дни многие авторы сообщают об удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатах после гастродуоденального анастомоза и указывают на оправданность дистальных субтотальных резекций по первому способу Бильрота при раке антрального отдела желудка, если соблюдены онкологические принципы операции [20, 21, 25, 33, 36]. При сравнении результатов хирургических вмешательств в модификациях Бильрот-I и Бильрот-II по поводу рака не отмечено значительных различий как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения [6, 10, 11, 33, 44].

При дистальной субтотальной резекции желудка наиболее ответственным этапом остается выбор метода восстановления непрерывности пищеварительного тракта и методики формирования желудочно-кишечного анастомоза. Именно надежностью последнего во многом определяются непосредственные результаты операций, так как в структуре причин неблагоприятных послеоперационных исходов недостаточность швов желудочно-кишечного соустья занимает ведущее место [36, 39].

В настоящее время наряду с совершенствованием техники выполнения операции, внедрением расширенной лимфаденэктомии происходит поиск более совершенных методик желудочно-кишечного анастомоза, наиболее полно удовлетворяющего следующим требованиям: высокая надежность, простота техники исполнения, легкая воспроизводимость и функциональная состоятельность [7, 31].

Основным критерием оценки целесообразности использования той или иной методики является частота недостаточности швов. Анализ литературного материала показал, что возраст оперируемых больных, наличие сопутствующей патологии, степень метаболических нарушений, стадия опухолевого процесса не являются ведущими в генезе данного осложнения [36, 38, 39]. Принципиальную значимость имеет способ формирования соустья после дистальной резекции желудка.

Однако известно, что по методике Бильрот-I успешно выполняются как субтотальные дистальные резекции желудка [6, 10, 26, 29], так и гастрэктомии с необходимой шириной удаления всего лимфатического аппарата и соблюдением принципа онкологического радикализма [22, 28]. Установлено, что правильно произведенная по онкологическим соображениям мобилизация желудка способствует большей подвижности его культи [19].

Исследуя показания к дистальной субтотальной резекции желудка по методике Бильрот-I прежде всего следует отметить тот факт, что большинство авторов считают целесообразным данный способ восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта только при раннем раке, экзофитных формах (I–II стадия), расположенных в области угла желудка или нижней трети его тела, и отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы [35, 39, 42].

Общеизвестно, что радикальность вмешательства и, следовательно, отдаленные результаты в онкологическом смысле в значительной степени зависят от морфологического типа и анатомической формы роста опухоли, определяющей особенности ее внутристеночного распространения [23, 39]. Мнение о недостаточной радикальности резекции

желудка по первому способу Бильрота на сегодняшний день устарело, и вопрос о применении операции по данной методике при раке сводится к определению показаний и противопоказаний к ней [28, 29, 36].

Следует отметить, что наиболее достоверным критерием целесообразности того или иного оперативного вмешательства является выживаемость больных в отдаленные сроки наблюдения. В первую очередь 5-летнюю выживаемость определяет степень распространения опухолевого процесса, а также гистологическая структура образования. Безусловно, на неудовлетворительных отдаленных результатах лечения сказывается то обстоятельство, что большинство больных подвергаются оперативному вмешательству в запущенных стадиях заболевания [4, 30, 41].

По данным сборной статистики отечественных и зарубежных авторов, 5-летняя выживаемость при хирургическом лечении рака желудка колеблется от 23 до 42 % [39] и только у некоторых авторов достигает более 50 % [25, 29, 35].

Известно, что у части пациентов после дистальной резекции желудка в отдаленном периоде развиваются нарушения процесса пищеварения в различных формах и проявлениях [18, 24].

Принято считать, что причиной возникновения демпинг-синдрома и рефлюкс-гастрита является выпадение регулирующей функции пилорического жома. При лечении демпинг-синдрома, развившегося после дистальной резекции желудка по Бильрот-II, применяют реконструктивные операции включения двенадцатиперстной кишки по одному из вариантов первого способа Бильрота. В связи с этим ряд авторов считают резекцию желудка по методике Бильрот-I, когда она выполнима без технических трудностей, операцией выбора в онкологической практике [6, 11, 19, 26, 33, 40].

Следует признать, что большинство органических и часть функциональных синдромов являются следствием технических ошибок во время операции. По мнению А.А. Русанова [27], правильно выполненная резекция желудка осложнений не дает. Поэтому считаем, что на современном этапе развития хирургии улучшение функциональных результатов резекции при раке желудка во многом зависит от совершенствования техники и методики операции.

С тех пор как D. Balfour впервые описал случай возникновения рака желудка после резекции, этот вопрос привлекает к себе внимание некоторых исследователей [9, 16, 39].

По данным И.Б. Щепотина и С.Р.Т. Эванса [39], рак культи желудка составляет около 5 % всех карцином этой локализации. К сожалению, диагности-

руется он, как правило, в запущенной стадии, когда хирургическое лечение сопряжено с низкой резектабельностью и высокой послеоперационной летальностью. Карцинома в оставшейся части желудка после резекции по поводу неопухолевых заболеваний встречается в среднем через 9–46 лет, причем частота его возрастает с каждым последующим десятилетием.

После операции по Бильрот-I значительно реже и с меньшей степенью выраженности (чем после резекции по Бильрот-II) развивается дуоденогастральный рефлюкс при отсутствии дуоденостаза и адекватной проходимости пищеварительного тракта. Именно забросу желчи и панкреатического сока отводится важная роль в возникновении рака культи желудка. Основной причиной возникновения карциномы в этом случае считается развитие атрофического гастрита вследствие денервации органа и заброса желчи в резецированный желудок [5, 9, 39].

Изучение причин, повлиявших на резектабельность при повторных вмешательствах, показало, что она существенно зависит от типа первичной реконструкции пищеварительного тракта. По данным А.А. Клименкова и др. [16], наиболее редко экстирпация оставшейся части желудка удавалась при рецидиве рака после операции по Бильрот-I (25,0 %), а наиболее высокий показатель резектабельности отмечен после резекции желудка по Бильрот-II с переднеободочным анастомозом на длинной петле (76,0 %). Поэтому некоторые авторы отдают предпочтение второму способу Бильрота в модификации Бальфура [7, 8, 38]. Это объясняется тем, что при формировании гастроеюнального анастомоза впереди ободочной кишки снижается риск прорастания опухоли в неудалимые анатомические структуры при рецидиве рака и уменьшаются технические трудности в процессе оперативного вмешательства.

Таким образом, можно констатировать, что выбор способа восстановления целостности пищеварительного тракта после дистальной резекции желудка является проблемой актуальной, учитывая непрерывный рост числа пациентов, перенесших эту операцию. В обзоре литературы показано, что вмешательство в модификации Бильрот-I не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений, нет различий и в отдаленных результатах хирургического лечения рака желудка для двух способов восстановления непрерывности ЖКТ после дистальной резекции. В то же время функциональные результаты вмешательств и качество жизни пациентов лучше после реконструкции пищеварительного тракта с помощью гастродуоденального анастомоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Горбачева И.А. Злокачественные новообразования в Москве и Санкт-Петербурге // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19. – № 2. – С. 120–134. [Aksel EM, Gorbachova IA. Malignant neoplasms in Moscow and St Petersburg. *Vestnik RNC im. N.N. Blohina RAMN*. 2008;19(2):120-34. (In Russ.)]
2. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А., Давыдов И.М. Комбинированное лечение рака желудка // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №2 (приложение). – С. 10–12. [Afanasev SG, Tuzikov SA, Davidov IM. Combined treatment of gastric cancer. *Sibirskii onkologicheskii jurnal*. 2015;2(Appl.):10-12. (In Russ.)]
3. Ахметзянов Ф.Ш., Ахметзянова Ф.Ф. Принципы хирургического лечения местнораспространенного рака желудка // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – № 2. – С. 26–41. [Ahmetzyanov FSh, Ahmetzyanova FF. Principles of surgical treatment of locally advanced gastric cancer. *Povoljskii onkologicheskii vestnik*. 2015;(2):26-41. (In Russ.)]
4. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. Сравнительный анализ непосредственных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка // Вопросы онкологии. – 2007. – № 4. – С. 419–426. [Berdov BA, Skoropad VYu, Mardinskii YuS, Titova LN. Comparative analysis of immediate results of combined and surgical treatment of gastric cancer. *Voprosi onkologii*. 2007;(4):419-26. (In Russ.)]
5. Вютрих Е.В., Антипова М.В., Бодарева Н.В., Гергель А.О. Особенности гастродуоденальной патологии у лиц призывного возраста с недостаточностью питания // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 4. – С. 50–56. [Vyutrih EV, Antipova MV, Bodareva NV, Gergel AO. Features gastroduodenal pathology in military age patients with malnutrition. *Pediatr*. 2016;7(4):50-56. (In Russ.)]
6. Гуляев А.В., Симонов Н.Н., Ананьев Н.В. Чарторижский В.Д. Эффективность субтотальной дистальной резекции желудка в модификации Бильрот-I при раке // Вестник хирургии. – 1995. – Т. 154. – № 1. – С. 18–19. [Gulyaev AV, Simonov NN, Anan'ev NV, Chartorijskii VD. The effectiveness of Subtotal distal gastrectomy in the modification of the Billroth-I in cancer. *Vestnik hirurgii*. 1995;154(1):18-19. (In Russ.)]
7. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. – М.: ЭКМО, 2011. – 536 с. [Davidov MI, Turkin IN, Davidov MM. Encyclopedia of surgery stomach cancer. Moscow: EKSMO; 2011. 536 p. (In Russ.)]
8. Давыдов М.И., Туркин И.Н. Мультицентричный ранний рак желудка. Современные подходы к хирургическому лечению // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 11–15. [Davidov MI, Turkin IN. Multicentricity early gastric cancer. Modern approaches to surgical treatment. *Sibirskii onkologicheskii jurnal*. 2013;(2):11-15. (In Russ.)]
9. Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В. Наш опыт диагностики и лечения рака культи желудка // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3(73). – С. 66–69. [Zhigaev GF, Krivigina EV. Our experience with the diagnosis and treatment of cancer of the stomach stump. *Byulleten VSNC SO RAMN*. 2010;3(73):66-69. (In Russ.)]
10. Змеул В.К., Айтаков З.Н. Сравнительные аспекты резекции желудка по Бильрот-I и Бильрот-II при раке // Хирургия. – 1982. – № 5. – С. 43–46. [Zmeul VK, Aitakov ZN. Comparative aspects of gastric resection by Billroth-I and Billroth-II in cancer. *Hirurgia*. 1982;(5):43-46. (In Russ.)]
11. Золин В.П. Сравнительная оценка операций по Бильрот-I и Бильрот-II при раке желудка // Хирургия. – 1975. – № 9. – С. 19–21. [Zolin VP. Comparative evaluation of operations by Billroth-I and Billroth-II gastric cancer. *Hirurgia*. 1975;(9):19-21. (In Russ.)]
12. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 1–7. [Imyanitov EN. Epidemiology and biology of gastric cancer. *Prakticheskaya onkologia*. 2009;10(1):1-7. (In Russ.)]
13. Карачун А.М., Беляев А.М., Пелипас Ю.В. Эволюция взглядов на классификацию рака желудка // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – № 1. – С. 7–17. [Karachun AM, Belyaev AM, Pelipas YuV. The evolution of views on the classification of gastric cancer. *Voprosi onkologii*. 2013;59(1):7-17. (In Russ.)]
14. Кашенко В.А., Орлова Р.В., Карачун А.М. Рак желудка: практические рекомендации. – СПб.: КБ № 122, 2013. – 36 с. [Kashenko VA, Orlova RV, Karachun AM. Stomach cancer: practical advice. Saint Petersburg: KB No 122; 2013. 36 p. (In Russ.)]
15. Кашенко В.А., Орлова Р.В., Карачун А.М. Рак желудка: практические рекомендации. 2-е изд. – СПб.: X-PRINT, 2014. – 54 с. [Kashenko VA, Orlova RV, Karachun AM. Stomach cancer: practical advice. Saint Petersburg: X-PRINT; 2014. 54 p. (In Russ.)]
16. Клименков А.А., Неред С.Н., Губина Г.И. Возможности хирургического лечения рецидива рака желудка в зависимости от типа предшествующей резекции // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44. – № 5. – С. 504–8. [Klimenkov AA, Nered SN, Gubina GI. Possibilities of surgical treatment of recurrence of gastric cancer depending on the type of prior resection. *Voprosi onkologii*. 1998;44(5):504-8. (In Russ.)]
17. Коханенко Н.Ю., Гуляев А.В., Моргошья Т.Ш. Опухоли желудка: Учебно-методическое пособие. – СПб., 2010. – 40 с. [Kohanenko NYu, Gulyaev AV,

- Morgoshiya TSh. Tumors of the stomach. Uchebno-metodicheskoe posobie. Saint Petersburg; 2010. 40 p. (In Russ.)]
18. Коханенко Н.Ю., Павелец К.В., Радионов Ю.В., и др. Исследование качества жизни пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции и панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника в разные сроки после операции // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 48–51. [Kohanenko NYu, Pavelec KV, Radionov YuV, et al. Study of the quality of life of patients after gastropancreatoduodenal resection and pancreatoduodenectomy with preservation of the pylorus in different terms after the operation. *Pediatr.* 2015;6(3):48-51. (In Russ.)]
 19. Кравец Б.Б. Радикализм резекции желудка с гастродуоденоанастомозом при раке // Клиническая хирургия. – 1977. – № 10. – С. 68–70. [Kravets BV. The radicalism of resection of the stomach for cancer gastroduodenoanastomosis. *Klinicheskaya hirurgia.* 1977;(10):68-70. (In Russ.)]
 20. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Веркин И.И. Рак желудка в Рязанской области / Мат. научной конференции университета, посвященной 60-летию со дня основания РязГМУ на рязанской земле. – Рязань, 2010. – С. 88–90. [Kulikov EP, Mercalov SA, Verkin II. Stomach cancer in Ryazan region. (Conference proceedings) Materiali nauchnoi konferencii universiteta, posvyashennaya 60-letiyu so dnya osnovaniya RyazGMU na ryazanskoj zemle. Ryazan; 2010. P. 88-90. (In Russ.)]
 21. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Каминский Ю.Д. Качество жизни после функционально-щадящего хирургического лечения больных раком желудка // Онкохирургия. – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 34–37. [Kulikov EP, Mercalov SA, Kaminskii YuD. Quality of life after functional-sparing surgical treatment of patients with gastric cancer. *Onkohirurgia.* 2013;5(1):34-37. (In Russ.)]
 22. Лау В.П. Способ формирования эзофагодуденоанастомоза // Хирургия. – 1990. – №2. – С. 136–138. [Lau VP. A method of forming esophagoduodenoscopy. *Hirurgia.* 1990;(2):136-138. (In Russ.)]
 23. Малихова О.А., Кувшинов Ю.П., Стилиди И.С., Будурова М.Д. Эндоскопическая резекция слизистой и подслизистой слоев желудка как диагностический и лечебный метод в онкологии // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 8–11. [Malihova OA, Kuvshinov YuP, Stilidi IS, Budurova MD. Endoscopic resection of mucosal and submucosal layers of the stomach as a diagnostic and therapeutic method in Oncology. *Prakticheskaya onkologia.* 2009;10(1):8-11. (In Russ.)]
 24. Мерцалов С.А. Показатели качества жизни больных раком желудка в отдаленном послеоперационном периоде / Мат. ежегодной научно-практической конференции молодых ученых «Аспирантские чтения 2012». – Рязань, 2012. – С. 58–59. [Mercalov SA. The quality of life of patients with gastric cancer in the late postoperative period. (Conference proceedings) Materiali ejegodnoi nauchno-prakticheskoi konferencii molodih uchenih "Aspirantskie chtenia 2012". Ryazan, 2012. P. 58-59. (In Russ.)]
 25. Моргошия Т.Ш., Гуляев А.В. Оценка эффективности гастродуоденального анастомоза в хирургии рака желудка // Вестник хирургии. – 2006. – Т. 165. – № 4. – С. 27–30. [Morgoshiya TSh, Gulyaev AV. Evaluation of the effectiveness of gastroduodenal anastomosis in surgery for gastric cancer. *Vestnik hirurgii.* 2006;165(4):27-30. (In Russ.)]
 26. Невожай В.И., Федоренко Т.А. Субтотальная дистальная резекция в хирургии рака желудка // Рос. онкологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 25–28. [Nevojai VI, Fedorenko TA. Subtotal distal resection in surgery of stomach cancer. *Rossiiskii onkologicheskii jurnal.* 2009;(3):25-28. (In Russ.)]
 27. Русанов А.А. Рак желудка. – Л., 1979. – 232 с. [Rusanov AA. Stomach cancer. Leningrad; 1979. 232 p. (In Russ.)]
 28. Саламатов И.Н., Шварц Ю.Э. Операция Бильрот-I при раке желудка // Хирургия. – 1962. – № 8. – С. 62–65. [Salamatov IN, Shvarc YuE. Operation Billroth-I gastric cancer. *Hirurgia.* 1962;(8):62-65. (In Russ.)]
 29. Слесаренко С.С., Гришко А.Б. Эффективность субтотальной дистальной резекции желудка в модификации Бильрот-I при раке. Акт. проблемы хирургии / Сборник научных трудов всероссийской научной конференции. – Ростов н/Д, 1998. – 227 с. [Slesarenko SS, Grishko AB. The effectiveness of Subtotal distal gastrectomy in the modification of the Billroth-I in cancer. Aktualnie problem hirurgii. (Conference proceedings) Sbornik nauchnix trudov vserossiiskoi nauchnoi konferencii. Rostov-on-Don; 1998. 227 p. (In Russ.)]
 30. Стилиди И.С., Неред С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местнораспространенного рака желудка // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 20–27. [Stilidi IS, Nered SN. Sovremennye predstavlenia ob osnovnih principah hirurgicheskogo lechenia mestno-rasprostranennogo raka jeludka. *Prakticheskaya onkologia.* 2009;10(1):20-27. (In Russ.)]
 31. Туркин И.Н., Давыдов М.И. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 6–10. [Turkin IN, Davidov MI. What determines the volume of lymph node dissection for early gastric cancer? *Sibirskii onkologicheskii jurnal.* 2013;(2):6-10. (In Russ.)]

32. Факультетская хирургия. В 2 ч. Часть 1: учебник для вузов / под ред. Н.Ю. Коханенко. – М.: Издательство Юрайт, 2016. – 293 с. [Faculty surgery. In 2 parts. Part 1: textbook for universities. Ed by N.Yu. Kohanenko. Moscow: Yurait; 2016. 293 p. (In Russ.)]
33. Федоренко Т.А. Резекции желудка по Бильрот-I в лечении рака. Акт. проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины / Тезисы докл. VIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Владивосток, 2007. – С. 207–208. [Fedorenko TA. Gastric resection by Billroth-I in the treatment of cancer. Aktualnie problem eksperimentalnoi, profilakticheskoi i klinicheskoi medicine. (Conference proceedings) Tezisi dokladov VIII Tihookeanskoi nauchno-prakticheskoi konferencii studentov i molodih uchenih s mejdunarodnim uchastiem. Vladivostok; 2007. P. 207-208. (In Russ.)]
34. Черноусов А.Ф., Андрианов В.А., Воронов М.Е. Субтотальная резекция желудка по Бильрот-I при раке. Техника и непосредственные результаты // Вестн. хирургии. – 1992. – Т. 149. – № 9–10. – С. 171–6. [Chernousov AF, Andrianov VA, Voronov ME. Subtotal resection of the stomach Billroth-I in cancer. Technique and immediate results. *Vestnik hirurgii*. 1992;149(9-10):171-176. (In Russ.)]
35. Черноусов А.Ф., Черноусов Ф.А., Селиванова И.М., Фишкова З.П. Ранний рак желудка // Хирургия. – 2006. – № 7. – С. 4–9. [Chernousov AF, Chernousov FA, Selivanova IM, Fishkova ZP. Early gastric cancer. *Hirurgia*. 2006;(7):4-9. (In Russ.)]
36. Чернявский А.А., Лавров Н.А. Хирургия рака желудка и пищеводно-желудочного перехода. – Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2008. – 360 с. [Chernyavskii AA, Lavrov NA. Surgery for cancer of the stomach and gastroesophageal junction. Nijni Novgorod: DEKOM; 2008. 360 p. (In Russ.)]
37. Чернявский А.А., Лавров Н.А., Стражнов А.В., Пеннин С.В. Резекция поджелудочной железы при операции по поводу рака желудка // Медицинский альманах. – 2013. – № 5(28). – С. 42–49. [Chernyavskii AA, Lavrov NA, Strajnov AV, Penin SV. Resection of pancreas in surgery for gastric cancer. *Medicinskii almanah*. 2013;5(28):42-49. (In Russ.)]
38. Шаназаров Н.А., Арыбжанов Д.Т., Сабуров А.Р. Хирургическое лечение рака желудка (обзор литературы) // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5. – № 3. – С. 123–128. [Shanazarov NA, Aribjanov DT, Saburov AR. Surgical treatment of gastric cancer (review of literature). *Medicinskii vestnik Bashkortostana*. 2010;5(3):123-128. (In Russ.)]
39. Щепотин И.Б., Эванс С.Р.Т. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. – Киев: Книга Плюс, 2000. – 227 с. [Shepotin IB, Evans CRT. Stomach cancer: a practical guide to the prevention, diagnosis and treatment. Kiev: Kniga Plyus; 2000. 227 p. (In Russ.)]
40. Юдаев Ю.И., Коган А.С., Такач Г.Л. Допустима ли резекция желудка по Бильрот-I при раке? (По поводу статьи проф. А.А. Русанова) // Вопр. онкологии. – 1966. – Т. 12. – № 10. – С. 20–24. [Yudaev Yul, Kogan AS, Takach GL. Is it permissible resection of stomach by Billroth-I in cancer? (Regarding the article of Professor A.A. Rusanov). *Voprosi onkologii*. 1966;12(10):20-24. (In Russ.)]
41. Янкин А.В. Современная хирургия рака желудка // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 12–19. [Yankin AV. Sovremennaya hirurgia raka jeludka. *Prakticheskaya onkologia*. 2009;10(1):12-19. (In Russ.)]
42. Adachi Y, Shiraishi N, Shiromizu A. Laparoscopy-assisted Billroth-I gastrectomy compared with conventional open gastrectomy. *Arch Surg*. 2010;135(7):806-10. doi: 10.1001/archsurg.135.7.806.
43. Brenner C, Rotherbach D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:467-477. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_23.
44. Chareton B, Landen S, Manganas D. Prospective randomized trial comparing Billroth-I and Billroth-II procedures for carcinoma of the gastric antrum. *J Am Coll Surg*. 1996;183(3):190-194.
45. D'Amato A, Montesani C, Cristaldi M. Restoration of digestive continuity after subtotal gastrectomy: comparison of the methods of Billroth-I, Billroth-II and roux en Y. Randomized prospective study. *Ann Ital Chir*. 1999;70(1):51-56.
46. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Brit Med Bull*. 2008;85:87-100. doi: 10.1093/bmb/ldn007.
47. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-444. doi: 10.1038/nature07205.
48. Morii Y, Arita T, Shimoda K. Jejunal interposition to prevent postgastrectomy syndromes. *Br J Surg*. 2010;87(11):1576-9. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01555.x.

◆ Информация об авторе

Темури Шакроевич Моргошия — канд. мед. наук, ассистент, кафедра факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: temom1972@mail.ru.

◆ Information about the author

Temuri Sh. Morgoshiia — MD, PhD, Assistant Professor. Professor AA Roussanov Department of Faculty Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: temom1972@mail.ru.



ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ С ГЕМОФИЛИЕЙ

© В.И. Гузева, И.В. Охрим, Н.Е. Максимова, О.В. Гузева, В.В. Гузева, Н.Н. Абрамова,
Ю.В. Родионов

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

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 158–163. doi: 10.17816/PED83158-163

Поступила в редакцию: 16.01.2017

Принята к печати: 21.02.2017

Клиническая картина черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у детей характеризуется выраженным полиморфизмом. Для уточнения степени тяжести ЧМТ и локализации патологического процесса используют компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. **Целью работы** явилось обоснование необходимости проведения нейровизуализации всем детям с гемофилией при ЧМТ и определение корреляции между степенью тяжести клинических проявлений и нейровизуализационными данными. В статье описан клинический случай благоприятного исхода ЧМТ у ребенка ясельного возраста с гемофилией А. Случай представляет интерес для врачей различных специальностей и демонстрирует особенности клинического течения острого периода ЧМТ на фоне гемофилии. Диагностический процесс при ЧМТ базировался на жалобах, клинических и нейровизуализационных данных. В связи с ранним возрастом ребенка и отсутствием сформированной речи жалобы и обстоятельства получения травмы известны со слов матери. **Методы исследования:** жалобы и анамнез заболевания, общесоматический и неврологический осмотры, лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные данные. Известно, что мальчик упал с дивана, ударился затылком, сознание не терял, рвоты не было. Через сутки после получения травмы наблюдалось нарастание общемозговой неврологической симптоматики. Клинически заподозрена гематома. На КТ головного мозга определялась эпидуральная гематома. Таким образом, представленный клинический случай иллюстрирует, что даже легкая травма головы у больных с гемофилией может привести к тяжелым последствиям. Нейровизуализация головного мозга при ЧМТ показана детям с гемофилией вне зависимости от степени выраженности клинических проявлений в остром периоде травмы.

Ключевые слова: нейротравма; черепно-мозговая травма; ушиб головного мозга; гемофилия; дети.

CHARACTERISTICS OF ACUTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA

© V.I. Guzeva, I.V. Ochrim, N.E. Maksimova, O.V. Guzeva, V.V. Guzeva, N.N. Abramova,
Yu.V. Rodionov

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

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2017;8(3):158-163

Received: 16.01.2017

Accepted: 21.02.2017

The clinical picture of traumatic brain injury (TBI) in children is characterized by pronounced polymorphism. To clarify the severity of TBI and the localization of the pathological process, use computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. **The aim** of the work was to justify the need for neuroimaging to all children with hemophilia with TBI and to determine the correlation between the severity of clinical manifestations and neuroimaging data. The article describes the clinical case of a favorable outcome of an TBI in a toddler child with hemophilia A. The case is of interest to physicians of various specialties and demonstrates the features of the clinical course of acute TBI with hemophilia. The diagnostic process for TBI was based on complaints, clinical and neuroimaging data. Complaints and the circumstances of the injury are

known from the mother's words in connection with the early age of the child and the absence of a formed speech. **Methods of investigation:** collection of complaints and anamnesis of the disease, neurological examinations, laboratory and instrumental data, including neuroimaging data. It is known that the boy fell off the couch, hit the back of the head, did not lose consciousness, there was no vomiting. A day after receiving the injury, there was an increase in cerebral neurological symptoms. Clinically, hematoma is suspected. On the CT of the brain, epidural hematoma was determined. Thus, the presented clinical case illustrates that even a minor head injury in patients with hemophilia can lead to severe consequences. Neuroimaging of the brain with TBI is indicated for all children with hemophilia, regardless of the severity of clinical manifestations.

Keywords: neurotrauma; craniocerebral trauma; brain injury; traumatic brain injury; hemophilia; children.

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к наиболее распространенным видам повреждений и составляет до 50 % всех видов травм. В структуре черепно-мозговой травмы значительное место занимает детский травматизм [1–4]. Клинические проявления черепно-мозговой травмы, ее осложнения и последствия имеют отличительные признаки у детей, обусловленные анатомо-физиологическими особенностями детского возраста [1, 5–9]. Такие травмы являются наиболее распространенной причиной смерти среди больных гемофилией [10].

Гемофилия — это сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свертываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В). Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 10–14 больных на 100 000 мужчин [10, 11]. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В, и составляет 80–85 % от общего числа случаев [10, 12]. Основное проявление гемофилии — кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. При тяжелой гемофилии после ничтожных травм или даже без видимых причин начинаются обильные и длительные кровотечения и кровоизлияния в ткани и мышцы с выраженным болевым синдромом, сдавлением нервных стволов и других жизненно важных органов. Довольно часто образуются псевдоопухоли, которые представляют собой проросшие соединительной тканью образования или наполненные кровью кисты. Даже такая процедура, как экстракция зуба, без соответствующих препаратов может привести к летальному исходу. Более опасны желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в брюшную полость и другие жизненно важные органы. Кровоизлияния в мозг — самая частая причина смерти при гемофилии [10, 11, 13, 14]. Кровоизлияния в мозг могут быть клинически бессимптомны в течение первых дней после черепно-мозговой травмы. Однако симптомы кровоизлияния могут нарастать постепенно и проявляться в виде раздражительности, сонливости, головной боли,

спутанности сознания, тошноты, рвоты. У маленьких детей может наблюдаться беспокойство или сонливость. Все травмы головы крайне серьезны для больных гемофилией, поэтому лечение необходимо начинать как можно раньше, чтобы избежать внутримозговых кровоизлияний и их последствий [6, 9, 11, 14].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 1 года 1 месяца жизни, переведен в отделение реанимации клиники СПбГПМУ из отделения реанимации больницы г. Череповца с диагнозом: «Закрытая черепно-мозговая травма». Перелом затылочной кости. Подострая эпидуральная гематома задней черепной ямки с компрессией и дислокацией стволовых структур.

Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности на сроке 5–6 недель. Роды вторые, срочные. Масса тела при рождении 3000 г, длина 50 см. Известно, что с семи месяцев мальчик наблюдается у гематолога в связи с образованием гематом на самых различных местах (под кожей, в суставах), возникающих спонтанно и вследствие легких травм. Установлен диагноз: «Гемофилия тип А, тяжелая форма». Ребенок постоянно находится на заместительной терапии рекомбинантным концентратом VIII фактора свертывания крови (октоког альфа-рекомбинантный, адвейт, когенейт) внутривенно по 250 Ед два раза в неделю.

Из анамнеза болезни известно, что мальчик упал с дивана, ударился затылком, сознание не терял, рвоты не было. За медицинской помощью не обращались. Через день после получения травмы мама отметила выраженное беспокойство ребенка и четырехкратную рвоту, госпитализирован в травматологическое отделение. При поступлении проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга, выявлен линейный перелом чешуи затылочной кости справа. В задней черепной ямке справа — гиперденсивное скопление 60–75 U линзовидной формы. Толщина до 19 мм, ширина — 56 мм, высота — 44 мм. Переходит через среднюю линию влево. IV желудочек сдавлен, боковые по 37 мм, III — 9 мм шириной. Осмотрен нейрохирургом, ре-

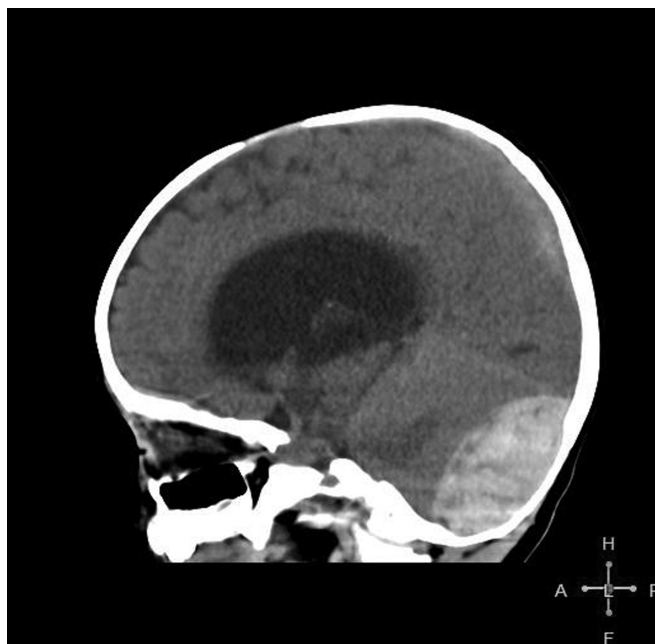


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга в сагиттальной плоскости



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга в горизонтальной плоскости

комендовано наблюдение. Ребенок переведен в отделение реанимации, где получал инфузионную, противоотечную, гемостатическую и заместительную (VIII фактор свертывания крови) терапию, на фоне проводимого лечения состояние прогрессивно ухудшалось (нарастала неврологическая симптоматика). Со слов матери, с момента госпитализации отсутствует контакт с ребенком. На 9-е сутки от получения травмы мальчик повторно осмотрен нейрохирургом, рекомендовано хирургическое лечение. Для оперативного нейрохирургического лечения ребенок переведен в клинику СПбГПМУ.

При поступлении (10-е сутки после ЧМТ) состояние ребенка тяжелое, сознание — сопор (9 баллов по шкале ком Глазго). Эмоционального ответа, речевой продукции на осмотр не получено. Вертикальный нистагм, реакция зрачков на свет сохранена. Взгляд не фиксирует, за предметом не следит. Мимика без грубой асимметрии. Язык в полости рта по средней линии. Глубокие сухожильные рефлексы симметричные, оживлены. Патологические стопные знаки не вызываются. Интенционного дрожания нет. Ригидность затылочных мышц. На самостоятельном дыхании, ЧДД (частота дыхательных движений) 30 в минуту. Гемодинамически стабилен, ЧСС (частота сердечных сокращений) 103 удара в минуту. АД (артериальное давление) — 120/60 мм рт. ст. Лабораторные данные: анемия легкой степени, нейтрофилез. В коагулограмме: небольшое повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (на фоне адвейта). Биохимиче-

ский анализ крови без отклонений от нормы. Ребенок осмотрен специалистами: окулистом (зрачки $d \sim 3,5$, фотореакция замедленная, диски зрительных нервов бледно-серые, сужены сосуды), неврологом и нейрохирургом. На мультиспиральной КТ (МСКТ) головного мозга (рис. 1, 2) визуализируется эпидуральная гематома задней черепной ямки (ЗЧЯ) большого объема, острая обструктивная тривентрикулярная гидроцефалия, выраженная компрессия и дислокация стволовых структур. После консультации специалистов проведена предоперационная подготовка (интубация трахеи через рот, поставлен желудочный зонд и мочевого катетер).

В первые сутки госпитализации в экстренном порядке проведена резекционная трепанация ЗЧЯ, удаление подострой эпидуральной гематомы. Гематома располагалась преимущественно над правым полушарием мозжечка, переходя за среднюю линию на 1,5–2 см и выше поперечных синусов на 1,5 см, максимальная толщина гематомы — 3 см. Объем гематомы составил 60 мл. Появилась отчетливая пульсация твердой мозговой оболочки (ТМО). Полушария мозжечка расправились, заполнив весь объем ЗЧЯ. Интраоперационно выполнена гемотрансфузия (150 мл). После операции мальчик переведен в реанимацию на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), медикаментозно седатирован. Учитывая общее тяжелое состояние ребенка — длительность компрессии и дислокации ствола головного мозга с развитием отека головного мозга (7 суток), высокий риск кровотечения в месте оперативного

вмешательства, решено было продлить медикаментозную кому, ИВЛ до 8 суток, заместительную, инфузионную, противоотечную и антибактериальную терапию, а также начать энтеральную нагрузку через желудочный зонд. Заместительная терапия продолжена под контролем коагулограммы в высоких дозировках — адвейт 500 МЕ 3 раза в сутки, переливание свежезамороженной плазмы. С первых суток после операции отмечались эпизоды артериальной гипертензии (170–150/110–100) с брадикардией (70–50 удара в минуту), купируемые внутривенным микроструйным введением клофелина, с третьих суток — инфузией магнезии, на этом фоне ЧСС 100–110 в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Консультация нефрологом: нарушения функции почек не выявлено. Консультирован кардиологом, выполнена эхокардиография (Эхо КГ) — без патологии, вероятнее всего, артериальная гипертензия центрального генеза. По рекомендации гематолога переведен на двукратное введение адвейта под контролем расширенной коагулограммы. Осмотрен окулистом в динамике — признаков застойных изменений на глазном дне не отмечалось. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (на фоне медикаментозной комы) доминирует медленноволновая активность дельта-диапазона, на фоне замедления основной активности регистрируются короткие участки в задних областях обоих полушарий в тета-диапазоне 6 Гц. При ритмической фотостимуляции двигательная активность и эпилептиформная активность не регистрируется.

На 9-е сутки после операции отключена седация и синхронизация с ИВЛ, переведен на вспомогательную вентиляцию. Сохраняется остаточная седация. В неврологическом статусе: в сознании. Глазные щели симметричны. Глаза открывает, взгляд фиксирует, зрачки симметричны, реакция зрачков на свет сохранена. Нистагма нет. Мимика симметричная. Диффузная мышечная гипотония. Постепенное расширение двигательного режима: ребенок совершает активные движения, пробует присаживаться. Глубокие сухожильные рефлексы симметричны. Патологические стопные знаки ($\pm$) с двух сторон. Интенционное дрожание нет. Менингеальные симптомы отрицательные. Отмечались подъемы температуры до фебрильных цифр, трехкратная рвота. Произведена коррекция терапии (изменен антибиотик, введен противогрибковый препарат).

На 10-е сутки после операции переведен на самостоятельное дыхание. Ребенок в сознании, на осмотр реагирует плачем, сонливый. Глаза открывает, за предметом прослеживает. Нистагма нет. Мимика симметричная. Пьет смесь из шприца, охотно, глотание не нарушено. Рвота не повторялась. Сохраня-

ется мышечная гипотония. Глубокие сухожильные рефлексы симметричны. Патологические стопные знаки ($\pm$) с двух сторон. Интенционное дрожание нет. Менингеальные симптомы отрицательные. На ЭЭГ регистрируются значительные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Возрастной ритм замедлен, деформирован. Эпилептиформных изменений нет. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и шеи с контрастированием сосудов под наркозом: состояние после закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ), резекционной трепанации ЗЧЯ. Гемостатическая губка в области затылочной кости справа. МР-картина тривентрикулярной гидроцефалии, расширение наружных субарахноидальных пространств, изменения в области заднего рога левого бокового желудочка. На МР-ангиографии сосудов мозга и шеи патологических изменений нет. В шейном отделе позвоночника патологических изменений нет. Мальчик повторно осмотрен кардиологом, нефрологом (в терапию добавлен капотен). Осмотр невролога в динамике — в сознании. На осмотр реагирует эмоциональным и двигательным возбуждением. Зрачки симметричны, реакция зрачков на свет сохранена. Взгляд фиксирует, прослеживает. Нистагма нет. Мимика симметричная. Язык в полости рта по средней линии. Глотание, фонация не нарушены. Диффузное снижение мышечного тонуса, глубокие сухожильные рефлексы симметричны. Патологические стопные знаки ($\pm$) с двух сторон. Интенционное дрожание не определяется. Ригидности затылочных мышц нет. Учитывая отчетливую положительную динамику в виде отсутствия гипертензионного и дислокационного синдромов, эффективного самостоятельного дыхания, расширения двигательного режима, результаты МРТ головного мозга, на 11-е сутки после нейрохирургического пособия выполнена экстубация, сняты швы с послеоперационных ран. Состояние ребенка стабильное, в течение суток сохранялся субфебрилитет.

С 15-х суток послеоперационного периода мальчик не лихорадил, питание самостоятельное из рожка. Аппетит хороший, срыгиваний, рвоты не было. Неврологически отмечалась положительная динамика: в сознании, на осмотр реагирует эмоциональным и двигательным возбуждением. Маму узнает, улыбается. Взгляд фиксирует, за предметом следит, зрачки симметричны, реакция зрачков на свет сохранена. Нистагма нет. Сохраняется снижение мышечного тонуса $S > D$. Парезов нет. Активные движения сохранены во всех конечностях, присаживается. Играет с игрушками. Патологические стопные знаки ($\pm$) с двух сторон. Захват

предметов без интенционного дрожания. Менингеальные знаки отрицательные. Кожа, слизистые чистые, нормальной окраски. Периферических отеков нет. Микроциркуляция удовлетворительная. Гемодинамика стабильная, ЧСС 90–110 в минуту, АД 100–110/60–70 мм рт. ст. В динамике консультирован гематологом: коррекции терапии не требуется, даны рекомендации по гемостатической терапии при оперативных вмешательствах. Дыхание самостоятельное, ЧДД до 25 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез без особенностей. Мочевой катетер удален. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов шеи — стенозов и тромботических изменений нет. На УЗИ брюшной полости в почках определяются микролиты в умеренном количестве. Ребенок консультирован гематологом, нефрологом, нейрохирургом, неврологом, окулистом — тактика ведения и план лечения согласованы (получает заместительную, инфузионную, противотечную, симптоматическую и антибактериальную терапию). Окончательный диагноз: «Состояние после закрытой черепно-мозговой травмы; перелома затылочной кости; резекционной трепанации ЗЧЯ. Удаление подострой эпидуральной гематомы ЗЧЯ. Гемофилия А, тяжелая форма. Посттравматический церебрастенический синдром. Ранний восстановительный период».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое течение черепно-мозговой травмы у детей, в отличие от взрослых, характеризуется рядом особенностей, которые находят свое выражение в специфических для растущего организма реакциях, отражающих, с одной стороны, повышенную чувствительность, ранимость мозга ребенка, с другой — широкие компенсаторные возможности даже в условиях тяжелой черепно-мозговой травмы. Любая черепно-мозговая травма у пациентов с гемофилией может вести к развитию внутричерепного кровоизлияния. У детей первых месяцев/лет жизни возможны кровоизлияния с минимальными симптомами или бессимптомные. Признаками внутричерепного кровоизлияния могут быть сохраняющаяся и нарастающая головная боль, сонливость, немотивированное беспокойство или заторможенность, повторные срыгивания или рвота, очаговая или общая неврологическая симптоматика. Даже минимальные кровоизлияния в головной мозг являются жизнеугрожающими, требуют экстренной госпитализации, интенсивной заместительной терапии и незамедлительного проведения компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Решение вопроса о хирургическом лечении пациентов с внутричерепными кровоизлияниями

принимается с учетом доступности препаратов для проведения заместительной терапии. При наличии достаточного количества препаратов показания к оперативному лечению детей с гемофилией и внутричерепным кровоизлиянием такие же, как у людей с нормальным гемостазом. Исходы лечения в значительной степени зависят от своевременности и качества оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева В.И. Детская неврология. Вып. 3: клинические рекомендации. – М.: ООО «МК», 2015. – 336 с. [Guzeva V.I. Detskaya nevrologiya. Vol. 3: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: MK; 2015. 336 p. (In Russ.)]
2. Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. Черепно-мозговая травма. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 271 с. [Kondakov E.N., Krivetskiy V.V. Cherepno-mozgovaya travma. Saint Petersburg: SpetsLit; 2002. 271 p. (In Russ.)]
3. Непомнящий В.П., Лихтерман Л.Б., Ярцев В.В. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и ее последствий // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. – М.: Антидор, 1998. – Т. 1. – С. 129–151. [Nepomnyashchiy V.P., Likhтерman L.B., Yartsev V.V. Epidemiologiya cherepno-mozgovoy travmy i ee posledstviy. In: Clinical Guide to Craniocerebral Trauma. Moscow: Antidor; 1998. Vol. 1. P. 129-151. (In Russ.)]
4. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л., и др. Доказательная нейротравматология. – М., 2003. – 517 с. [Potapov A.A., Likhтерman L.B., Zel'man V.L., et al. Dokazatel'naya neyrotравmatologiya. Moscow; 2003. 517 p. (In Russ.)]
5. Валиуллина С.А., Промыслова Е.А., Фуфаева Е.В., Кузьмина Т.А. Реабилитация детей с черепно-мозговой травмой: состояние, проблемы, перспективы // Детская и подростковая реабилитация. – 2011. – № 1. – С. 13–21. [Valiullina S.A., Promyslova E.A., Fufaeva E.V., Kuz'minova T.A. Reabilitatsiyadetei s cherepno-mozgovoytravмой: sostoyanie, problemy, perspektivy. Rehabilitation of children with traumatic brain injury: state-of-art, problems, perspectives. *Child and adolescent rehabilitation*. 2011;(1):13-21. (In Russ.)]
6. Гузева В.И., Максимова Н.Е., Касумов В.Р., Ляпин А.П. Черепно-мозговая травма у детей первого года жизни. Научно-практическая конференция. Современная фармакотерапия. Интеллектуальная игра для неврологов. Загадки мозга: сборник докладов. – СПб., 2017. – С. 27–28. [Guzeva V.I., Maksimova N.E., Kasumov V.R., Lyapin A.P. Cherepno-mozgovaya travma u detey pervogo goda zhizni. [conference proceedings]. Modern pharmacotherapy. Intellectual game for neurologists. Mysteries of the brain: a collection of reports. Saint Petersburg; 2017. P. 27-28. (In Russ.)]

7. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Нейротравматология: Справочник. – 2-е изд. – Ростов н/Д: Феникс, 1999. – 576 с. [Konovalov AN, Likhтерman LB, Potapov AA. Neyrotravmatologiya: Spravochnik. 2nd ed. Rostov n/D: Feniks; 1999. 576 p. (In Russ.)]
8. Королев А.Г. Черепно-мозговая травма у детей грудного и раннего возрастов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991. [Korolev AG. Cherepno-mozgovaya travma u detey grudnogo i rannego vozrastov [dissertation]. Moscow; 1991. (In Russ.)]
9. Форбе К., Лев М.Х., Шетти С., Хейзермани Дж. Нейровизуализация: иллюстр. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 224 с. [Forbe K, Lev MKh, Shetti S, Kheyzermani Dzh. Neyrovizualizatsiya: illyustr. posobie. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 224 p. (In Russ.)]
10. Зозуля Н.И., Свирин П.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. – М., 2014. – 41 с. [Zozulya NI, Svirin PV, Savchenko VG. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gemofilii. Moscow; 2014. 41 p. (In Russ.)]
11. Djulbegovic B, Goldsmith GH Jr. Guidelines for management of hemophilia A and B. *Blood*. 1995;85(2):597-9.
12. Russel Jesse, Cohn Ronald. Acquired brain injury. Bookvipublishing; 2012. 84 p.
13. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*. 1999;105: 1109-13. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01463.x.
14. Mahoney EJ, Biffl WL, Harrington DT, Cioffi WG. Isolated brain injury as a cause of hypotension in the blunt trauma patient. *J Trauma*. 2003;55(6):1065-9. doi: 10.1097/01.TA.0000100381.89107.93.

◆ Информация об авторах

Валентина Ивановна Гузева — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра нервных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Инна Владимировна Охрим — канд. мед. наук, ассистент, кафедра нервных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ochrim@yandex.ru.

Надежда Евгеньевна Максимова — ассистент, кафедра нервных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: maximov53@mail.ru.

Оксана Валентиновна Гузева — д-р мед. наук, профессор, кафедра нервных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Виктория Валентиновна Гузева — д-р мед. наук, профессор, кафедра нервных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Наталья Николаевна Абрамова — отделение анестезиологии и реанимации. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: abrnatalia@yandex.ru.

Юрий Викторович Родионов — отделение микрохирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: rodjv@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valentina I. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Inna V. Ochrim — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ochrim@yandex.ru.

Nadezhda E. Maksimova — Assistant Professor, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: maximov53@mail.ru.

Oksana V. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Victoria V. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Natalia N. Abramova — Department of Anesthesiology and Intensive Care. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: abrnatalia@yandex.ru.

Jurii V. Rodionov — Department of Microsurgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rodjv@mail.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой

работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com 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@eco-vector.com 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@eco-vector.com или через online-формы <http://gpm.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. **Структура рукописи** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- Название статьи.

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через

запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются

в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, 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 medisiner 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 стилистического оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

- Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

- Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201058491-103.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

- Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфе-

ра, 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 со-

ответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.

