

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (и. о. главного редактора) — д-р мед. наук, профессор, и. о. ректора. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Руслан Абдуллаевич Насыров (зам. гл. редактора) — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Юрий Станиславович Александрович (зам. гл. редактора) — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Андрей Глебович Васильев (ведущий редактор) — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Мария Александровна Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Владимир Гиреевич Баиров — д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

Александр Александрович Баранов — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Елена Марковна Булатова — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Александр Вадимович Губин — д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр „Восстановительная травматология и ортопедия“ им. академика Г.А. Илизарова» (Курган).

Людмила Александровна Желенина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Евгений Наумович Имянитов — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Игорь Алексеевич Комиссаров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Acting Head Editor) — Professor, MD, PhD, acting rector. Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Ruslan A. Nasyrov (Deputy Head Editor) — Professor, MD, PhD. Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Yuri S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) — Professor, MD, PhD. Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Andrey G. Vasiliev (Leading Editor) — Professor, MD, PhD. Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Maria A. Pakhomova (Technical Editor). Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Vladimir G. Bairov — Professor, MD, PhD, Professor of department of surgical diseases in children age in North-West Federal medical researching center name of V.A. Almazov (Saint Petersburg, Russia).

Alexander A. Baranov — Member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, Director of Federal State Budget Institution “Science center of children’s health” (Moscow).

Elena M. Bulatova — Professor, MD, PhD, Head of Department of propaedeutics of children’s diseases in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Alexandr V. Gubin — Professor, MD, PhD, Director of Federal state budget institution “Russian science center” Restorative traumatology and orthopedics” name of academic G.A. Ilizarov (Kurgan, Russia).

Lyudmila A. Zhelenina — Professor, MD, PhD, Head of Department of pediatrics, endocrinology and abilitology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Evgeny N. Imyanitov — Member by Correspondence of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, Head of Department of common and molecular medical genetics in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Igor A. Komissarov — Professor MD, PhD, Head of Department of surgical diseases in children age in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

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 ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 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 «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (генеральный директор)

Рельева Н. Н. (выпускающий редактор)

Дич Т. А. (корректор)

Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел: (812) 784-97-51; e-mail: nl@eco-vector.com

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. 16,5.

Тираж 400 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

Отпечатано ООО «Светлица», 199106,

Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.

Заказ 219. Подписано в печать 21.08.2017.

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.

Елена Александровна Корниенко — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Дмитрий Сергеевич Коростовцев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург).

Геннадий Айзикович Новик — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Василий Иванович Орел — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Игорь Борисович Осипов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Надежда Дмитриевна Савенкова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Наталья Викторовна Скрипченко — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Вячеслав Григорьевич Часнык — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Лев Владимирович Эрман — д-р мед. наук, профессор, член Исполнительного комитета Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России (Санкт-Петербург).

Д. Венто — доцент. Италия.

Редакционный совет

Неля Сулеймановна Абдукаева — канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской биологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Вячеслав Афанасьевич Аверин — д-р психол. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Франческо Бистони — профессор, кафедра экспериментальной медицины и биохимии, госпиталь Санта-Мария-Делла-Мисерикордия, Университет Перуджи, Италия.

Владимир Всеволодович Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Эрнест Иванович Валькович — д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Сергей Николаевич Гайдуков — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Владимир Ильич Гордеев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Игорь Александрович Горланов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Северин Вячеславович Гречаный — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Elena A. Kornienko — Professor, MD, PhD, Head of Department of gastroenterology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Dmitriy S. Korostovtsev — Professor, MD, PhD, Head of Department of allergology and clinical pharmacology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Leila S. Namazova-Baranova — Member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, Head of the Department of faculty pediatrics No 1 of Pirogov Russian National Research Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Gennadiy A. Novik — Professor, MD, PhD, Head of Department of pediatrics name of prof. Vorontsov in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Vasily I. Oryol — Professor, MD, PhD, Head of Department of social pediatrics and organization of healthcare in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Igor Borisovich Osipov — Professor, MD, PhD, Head of Department of urology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Nadejda D. Savenkova — Professor, MD, PhD, Head of Department of faculty pediatrics in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Natalia V. Skripchenko — Professor, MD, PhD, Head of Department of infectious diseases in children in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Vladimir N. Timchenko — Professor, MD, PhD, Head of Department of infectious diseases in children name of prof. M.G. Danilevich in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Vyacheslav G. Chasnyk — Professor, MD, PhD, Head of the Department of hospital pediatrics in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Lev V. Erman — Professor, MD, PhD, The member of Executive Committee of Saint Petersburg department of Russian Pediatrics Union (Saint Petersburg, Russia).

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

Editorial Council

Nelya S. Abdukaeva — Assoc. professor, PhD, Head of Department of medical biology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Vyacheslav A. Awerin — Professor, PhD, Head of Department of common and practical psychology with medicine-biological disciplines in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Francesco Bistoni — Professor, MD, PhD, Department of Experimental Medicine and Biochemical Sciences, Santa Maria della Misericordia, Hospital, University of Perugia (Perugia, Italy).

Vladimir V. Brzhesky — Professor, MD, PhD, Head of Department of ophthalmology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Ernest I. Val'kovich — Professor, MD, PhD, professor of Department of histology and embryology name of A.G. Knorre in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Sergej N. Gajdukov — Professor, MD, PhD, Head of Department of obstetrics and gynecology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Vladimir I. Gordeev — Professor, MD, PhD, head of department of anesthesiology, reanimatology and emergency pediatrics in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Igor A. Gorlanov — Professor, MD, PhD, head of department of dermatovenereology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Severin V. Grechany — Assoc. professor, MD, PhD, head of department of psychiatry and narcology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Алексей Гром — профессор, США.

Валентина Ивановна Гузева — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Юрий Александрович Гуркин — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Любовь Андреевна Данилова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Питер Дж. Дж. Зауер — профессор. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы, Нидерланды.

Наталья Рафаиловна Карелина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Андрей Геннадиевич Климов — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Александр Михайлович Корольюк — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Юрий Владимирович Лобзин — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России (Санкт-Петербург).

Марина Эдуардовна Лозовская — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Сергей Александрович Лытаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Виктор Григорьевич Мазур — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой современных методов диагностики и радиолучевой терапии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Галина Львовна Микиртичан — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гуманитарных дисциплин и биоэтики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Игорь Борисович Михайлов — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Юрий Викторович Наточин — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

Сергей Нехай — профессор, медицинский факультет, Университет Говарда, США

Александр Бейнусович Пальчик — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психоневрологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Елена Владимировна Синельникова — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Галина Анатольевна Суслова — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Людмила Викторовна Тыртова — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Эдуард Анатольевич Цветков — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Вадим Кузьмич Юрьев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Нина Татевиан — профессор, Центр медицинских наук Техасского университета, Хьюстон, США.

Alex Grom — Professor, MD, PhD (USA).

Valentina I. Guzeva — Professor, MD, PhD, head of department of a neurology, neurosurgery and medical genetics in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Yuriy A. Gurkin — Professor, MD, PhD, State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Lyubov Andreevna Danilova — Professor, MD, PhD, head of department of biological chemistry in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Piter J. J. Sauer — Professor MD, PhD, Emetitus Professor of Pediatrics, Division of Neonatology at the Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

Natalia R. Karelina — Professor, MD, PhD, head of department of human anatomy in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Andrey G. Klimov — Assoc. professor, MD, PhD, head of department of stomatology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Alexander M. Korolyuk — Professor, MD, PhD, head of department of microbiology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Yuriy V. Lobzin — Member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, director of Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Marina E. Lozovskaya — Professor, MD, PhD, head of department of phthiisology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Sergey A. Lytaev — Professor, MD, PhD, head of department of normal physiology in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Victor G. Mazur — Professor, MD, PhD, head of department of modern methods of diagnostics and radiotherapy in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Galina L. Mikirtichan — Professor, MD, PhD, head of department of the Humanities and bioethics in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Igor B. Mihailov — Professor, MD, PhD, State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Yuri V. Natochin — Member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, chief scientist of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia).

Sergei Nekhai — Professor, MD, PhD, Department of Medicine, Howard University (USA).

Alexander B. Pal'chik — Professor, MD, PhD, head of department of psychoneurology of FP and DPO in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Elena V. Sinelnikova — Professor, MD, PhD, head of department of radiodiagnosis and biomedical visualization of FP and DPO in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Galina A. Suslova — Professor, MD, PhD, head of department of rehabilitation of FP and DPO in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Ludmila V. Tyrtova — Professor, MD, PhD, State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Eduard A. Tsvetkov — Professor MD, PhD, State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Vadim K. Yuryev — Professor, MD, PhD, head of department of public health and health care in State Pediatric Medical University of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia).

Nina Tatevian — Professor, MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Э.В. Земцовский, Е.В. Тимофеев, Э.Г. Малев
Наследственные нарушения (дисплазии)
соединительной ткани. Какая из двух действующих
национальных рекомендаций предпочтительна? 6

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.Б. Васильева, М.Э. Лозовская, Л.В. Клочкова,
Ю.А. Яровая, О.М. Носкова
Выявление, диагностика и клиническое течение
туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией 19

- И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко
Заболеваемость детей младшего школьного возраста
с посттравматическим стрессовым расстройством 26

- В.А. Липатова, В.М. Ботчей, Л.А. Князева
Качественный анализ нефротоксичности наночастиц
золота при их энтеральном введении 32

- Ю.И. Строев, П.А. Соболевская, Л.П. Чурилов,
В.И. Утехин
Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе
фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите
Хасимото 39

- С.В. Хрыпов, Д.А. Красавина, А.Г. Веселов,
И.А. Комолкин, А.П. Афанасьев
Особенности тотального эндопротезирования
при лечении вторичного коксартроза различного
генеза у детей старшего возраста 43

- А.А. Чухловин, М.В. Александров, С.А. Лытаев,
В.Р. Касумов, М.Е. Павловская, Н.Б. Архипова
Условно-патологический альфа-паттерн как
вариант ЭЭГ бодрствования при фармакорезистентной
эпилепсии 48

- Л.А. Иванова, Е.В. Титкова
Особенности родоразрешения у пациенток
с перинатальной гибелью плода 57

- А.В. Козий, А.И. Олесин, В.А. Литвиненко,
И.В. Константинова
Клиническая оценка выявления желудочковой
экстрасистолии у пациентов без структурных изменений
сердца: проспективное исследование 64

- А.В. Ким, А.Л. Рубежов, Т.М. Колоскова, С.И. Беженар
Современные формы стоматологической
профилактической помощи детям 73

◆ EDITORIAL

- E.V. Zemtsovsky, E.V. Timofeev, E.G. Malev
Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue.
Which of the two existing national recommendations
is preferable? 6

◆ ORIGINAL PAPERS

- E.B. Vasilieva, M. E. Lozovskaya, L.V. Klochkova,
Y.A. Yarovaya, O.M. Noskova
Detection, diagnosis and clinical tuberculosis in children
with HIV infection 19

- I.B. Ershova, Yu.V. Glushko
Incidence of primary school age children with post-trumatic
stress disorder 26

- V.A. Lipatova, V.M. Botchey, L.A. Knyazeva
Qualitative analysis of the nephrotoxicity of gold
nanoparticles in case of enteral administration 32

- Yu.I. Stroeov, P.A. Sobolevskaya, L.P. Churilov,
V.J. Utekhin
The role of hypocalcemia and vitamin D₃
in pathogenesis of phobias in chronic autoimmune
Hashimoto's thyroiditis 39

- S.V. Khrypov, D.A. Krasavina, A.G. Veselov,
I.A. Komolkin, A.P. Aphanasiev
Features of total hip arthroplasty in the treatment
of secondary coxarthrosis of different genesis in older
children 43

- A.A. Chukhlovin, M.V. Aleksandrov, S.A. Lytaev,
V.R. Kasumov, M.E. Pavlovskaya, N.B. Arkhipova
Potentially pathological alpha-pattern as a variant of
vigilance EEG in drug-resistant epilepsy 48

- L.A. Ivanova, E.V. Titkova
Features of delivery in patients
with perinatal fetal 57

- A.V. Koziy, A.I. Olesin, V.A. Litvinenko,
I.V. Konstantinova
Clinical assessment of detection of ventricular
extrasystoly in patients without structural changes of heart:
a prospective study 64

- A.V. Kim, A.L. Rubezhov, T.M. Koloskova, S.I. Begenar
Modern forms of dental preventive care
for children 73

<i>А.П. Трашков, Брус Т.В., Васильев А.Г., М.Р. Артеменко, В.А. Печатникова, М.А. Гуменная</i>	
Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол	78

<i>A.P. Trashkov, T.V. Brus, A.G. Vasiliev, M.R. Artyomenko, V.A. Pechatnikova, M.A. Gumennaya</i>	
Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol	78

◆ ОБЗОРЫ

<i>И.И. Евсюкова</i>	
Церебральная оксиметрия в неонатологии.....	86

◆ REVIEWS

<i>I.I. Evsyukova</i>	
Cerebral oxymetry in neonatology.....	86

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>Е.В. Косовцова, А.В. Поздняков, Н.Г. Пилюгов, А.Б. Наумов, С.П. Марченко</i>	
Лучевая диагностика врожденных пороков сердца у детей при экстрастеральной эктопии сердца (пентада Кантрелла).....	92

◆ CLINICAL CASE

<i>E.V. Kosovtsova, A.V. Pozdnyakov, N.G. Pilyugov, A.B. Naumov, S.P. Marchenko</i>	
The modern methods of X-Ray based diagnostic in cases of ectopia cordis associated with pentalogy of Cantrell	92

◆ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>В.И. Орел, Н.А. Гурьева, И.В. Меньшакова, Л.Л. Шарафутдинова</i>	
Опыт преподавания на цикле «Экспертиза временной нетрудоспособности» в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете.....	99

◆ ORGANIZATION OF HEALTH CARE

<i>V.I. Orel, N.A. Gureva, I.V. Menshakova, L.L. Sharafutdinova</i>	
Experience teaching cycle "Examination of temporary disability" in Saint Petersburg State Pediatric Medical University.....	99

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

<i>Т.И. Никольская, Е.Ю. Галицына</i>	
Дифференцированные направления психологической коррекции в семьях детей, страдающих бронхиальной астмой	105

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

<i>T.I. Nikolskaya, E.Y. Galitsyna</i>	
The differentiated directions of psychological correction in families with children with asthma	105

◆ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

<i>А.М. Ивахнова-Гордеева, О.Ю. Бахвалова</i>	
85 лет преподавания латинского языка в СПбГПМУ (история кафедры за первые 50 лет ее существования)	111

◆ HISTORY OF MEDICINE

<i>A.M. Ivakhnova-Gordeeva, O.Yu. Bakhvalova</i>	
85 years of teaching Latin in St Petersburg State Pediatric Medical University (the first 50 years in the history of the department of Latin).....	111

<i>Д.О. Иванов</i>	
История изучения геморрагической болезни новорожденных	118

<i>D.O. Ivanov</i>	
History of the study of hemorrhagic disease of newborns	118

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов	126
---------------------------	-----

◆ INFORMATION

Rules for authors	126
-------------------------	-----



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ (ДИСПЛАЗИИ) СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. КАКАЯ ИЗ ДВУХ ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНА?

© Э.В. Земцовский¹, Е.В. Тимофеев¹, Э.Г. Малев²

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

²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 6–18. doi: 10.17816/PED846-18

Поступила в редакцию: 07.06.2017

Принята к печати: 01.08.2017

В статье описаны современные алгоритмы диагностики наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани (ДСТ), действующие в настоящее время на территории Российской Федерации, проведено их сравнение с точки зрения выявления морфо-функциональных особенностей сердца. Описаны недостатки этих алгоритмов, не учитывающих гендерные особенности распространенности признаков дизэмбриогенеза. Согласно алгоритму, разработанному экспертами Российского кардиологического общества (РКО), следует выделять диспластические фенотипы, наиболее изученным из которых в настоящее время является марфаноидная внешность (МВ). Проведена ревизия алгоритма диагностики МВ, учитывающая специфичность отдельных костных признаков и их гендерные особенности. Доказано, что для лиц молодого возраста с МВ характерна большая частота малых аномалий сердца (аневризма межпредсердной перегородки, пролапсы клапанов, асимметрия аортальных полулуний), выявлены структурные особенности сердца – относительная гипертрофия миокарда левого желудочка, увеличение диаметра восходящей аорты. Определены особенности сердечного ритма у лиц с МВ – относительная тахикардия в дневные часы, уменьшение выраженности синусовой аритмии, снижение спектральной мощности ритма сердца. Показано, что для юношей с МВ характерно удлинение электрической систолы (интервал QT), в 21,4 % случаев превышающее 480 мс. В то же время алгоритм диагностики ДСТ, описанный в рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), приводит к гипердиагностике этого состояния у лиц молодого возраста, не позволяет выявить структурные и функциональные особенности сердца и не может быть рекомендован для практического использования.

Ключевые слова: марфаноидная внешность; дисплазия соединительной ткани; малые аномалии сердца; электрическая нестабильность миокарда; лица молодого возраста.

INHERITED DISORDERS (DYSPLASIA) OF THE CONNECTIVE TISSUE. WHICH OF THE TWO EXISTING NATIONAL RECOMMENDATIONS IS PREFERABLE?

© E.V. Zemtsovsky¹, E.V. Timofeev¹, E.G. Malev²

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

²Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Malev EG. Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable? *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):6-18. doi: 10.17816/PED846-18

Received: 07.06.2017

Accepted: 01.08.2017

The article describes the current algorithms of diagnostics of inherited (dysplasia) of connective tissue (DCD) that are currently in force in the territory of the Russian Federation, compared in terms of identification of morpho-functional characteristics of heart. Describes the shortcomings of these algorithms do not take into account the gender features of the

prevalence of signs. According to the algorithm, developed by experts of Russian Society of Cardiology (RSC), highlight dysplastic phenotypes, most of which is now a marfanoid habitus (MH). Revision of the diagnostic algorithm, which takes into account the specificity of individual MH bone signs and their gender dimensions. It is proved that for young people with MH is characterized by increased frequency of cardiac anomalies (atrial Septal aneurysm, the functional asymmetry of the aortic valve), identified structural features heart-relative myocardial hypertrophy of the left ventricle, increasing the diameter of the aorta. The features of heart rate in patients with MH – relative tachycardia during daylight hours, reducing the symptoms of sinus arrhythmia, decreased heart rate variability power spectral. It is shown that for boys with MH is characterized by lengthening the electrical systole (QT interval), 21.4% of cases greater than 480 Ms. At the same time, the DCD diagnostic algorithm that is described in the recommendations of the Russian Scientific Society of therapists (RSSIM leads to over-diagnosis this condition in young age does not allow to identify the structural and functional features of the heart and could not be recommended for practical use.

Keywords: marfanoid habitus; dysplasia of connective tissue; cardiac anomalies; electrical instability of the myocardium; young people.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. До сих пор существует терминологическая путаница и несогласованность критериев диагностики таких нарушений. Российским кардиологическим обществом были приняты рекомендации, согласно которым все ННСТ были разделены на классифицируемые и неклассифицируемые [4], а сама классификация была приведена в соответствие с используемыми за рубежом. Как синоним неклассифицируемых ННСТ воспринималась и дисплазия соединительной ткани (ДСТ).

Термин «дисплазия соединительной ткани» был предложен в 80-х годах В.М. Яковлевым. Для распознавания ДСТ довольно долго использовался количественный подход, основанный на выявлении условно избранного числа внешних и/или висцеральных признаков дизэмбриогенеза. При этом разные исследователи произвольно выбирали как перечни оцениваемых признаков, так и диагностические пороги числа признаков дизэмбриогенеза, необходимых для оценки дисплазии, — от 3 до 6–8 признаков. Это привело к тому, что результаты, получаемые разными авторами, оказывались несопоставимыми друг с другом. Несмотря на это, Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) приняло в 2016 году рекомендации, согласно которым все ННСТ называются ДСТ, а диагностика ДСТ сводится к выявлению 30 синдромов, охватывающих практически все разделы медицины, от косметического синдрома до синдрома внезапной смерти [5].

Необходимо отметить, что вопрос о классификации ННСТ возникал и перед нашими западными коллегами. В 1986 году были разработаны первые рекомендации по диагностике ННСТ (Берлинская нозология). По мере накопления клинического материала и развития молекулярной генетики были сформулированы и пересмотрены критерии диагностики синдрома Марфана (СМ) [13, 15], согласованы критерии диагностики синдрома Элерса–Дан-

ло [12], синдрома гипермобильности суставов с последующей их ревизией Грехемом (2000) [14]. Основной задачей этих рекомендаций было уменьшение гипердиагностики ННСТ и создание предпосылок для дальнейших лабораторных и генетических исследований этой патологии. В то же время экспертами, работающими в области изучения ННСТ, подчеркивалось, что на современном этапе развития науки для анализа ДСТ должен использоваться прежде всего клинический подход, а не молекулярный анализ.

Учитывая недостатки вышеназванных подходов к диагностике ДСТ, использующихся в нашей стране, и опираясь на международные согласованные подходы диагностики некоторых ННСТ, комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО) в 2009 году создан, а в 2012-м пересмотрен принципиально новый подход к классификации и диагностике ННСТ [4]. Авторы рекомендаций предлагают использовать принятый международным сообществом термин «наследственные нарушения соединительной ткани» и отказаться от термина «дисплазия соединительной ткани». Согласно РКО, следует выделять группу ННСТ, имеющих согласованные рекомендации по диагностике (синдромы Марфана, Элерса–Данло, Луиса–Дитца и др.) а также ряд наследственных синдромов (первичный пролапс митрального клапана) и диспластических фенотипов, в первую очередь марфаноидную внешность (МВ), а также элерсоподобный фенотип и доброкачественную гипермобильность суставов. Более подробно обоснование выделения марфаноидной внешности как фибриллинотии представлено в нашей работе [2].

Наиболее распространенным и относительно хорошо изученным диспластическим фенотипом в настоящее время является МВ — выявляемая по наличию по крайней мере четырех костных стигм дизэмбриогенеза без признаков поражения сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также зрительного аппарата. К таким признакам относят:

долихостеномелию (ДСМ), арахнодактилию, килевидную и воронкообразную деформации грудной клетки, сколиотическую деформацию позвоночника, плоскостопие, вальгусную деформацию стопы, арковидное небо, лицевые дизморфии (нарушение прикуса и нарушения роста зубов и другие).

Критерии диагностики МВ были разработаны с учетом Гентской нозологии, предложенной для выявления СМ (1996) [13]. При этом авторы рекомендаций РКО допускают использование более мягких пороговых значений для долихостеномелии. ДСМ называют изменение длинниковых размеров скелета. Согласно Гентской нозологии [15], для выявления СМ необходимо выполнение одновременно обоих коэффициентов долихостеномелии (КД) — отношение размаха рук к росту ($PP : P > 1,05$) и соотношение верхнего сегмента тела к нижнему ($B : H < 0,86$). Для диагностики МВ согласно рекомендациям РКО достаточно хотя бы одного коэффициента, а диагностический порог для каждого из них снижен до $> 1,03$ для $PP : P$, а для $B : H$ до $< 0,89$. Само собой разумеется, что снижение пороговых значений КД существенно увеличивает частоту выявления такого коэффициента. Более подробный анализ долихостеномелии как признака марфаноидной внешности представлен в нашей работе [9]. Ранее взаимосвязь между величинами КД и распространенностью различных диспластических фенотипов не изучалась.

Следует отметить также, что существующий алгоритм диагностики МВ не учитывает различной чувствительности и специфичности отдельных КП, нет также указаний на возможные гендерные особенности в распространенности этого диспластического фенотипа. Между тем даже при использовании такого формального количественного подхода к распознаванию МВ была показана прогностическая значимость МВ у лиц старших возрастных групп в развитии склеро-дегенеративных поражений аортального клапана [11] и фибрилляции предсердий у лиц с ИБС [1]. Было показано также, что лицам молодого возраста с четырьмя и более КП свойственно более частое выявление наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии в патологическом количестве [10], есть данные о снижении у таких обследованных толерантности к физическим нагрузкам [7]. При оценке вегетативного статуса у лиц с четырьмя костными признаками довольно часто отмечается патологическая реакция на ортопробу [6]. Есть также основания полагать, что у лиц с МВ, также как и у пациентов с синдромом Марфана, развивается кардиомиопатия, проявляющаяся снижением циркуферентной деформации миокарда передней и боковой стенок левого желудочка [3].

Вместе с тем группой экспертов, сторонников учения В.М. Яковлева о ДСТ, в рамках Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) в 2016 году были выпущены рекомендации, содержащие другие подходы к диагностике ННСТ, которые авторы называют дисплазиями. Согласно рекомендациям РНМОТ следует выделять генетически обусловленные синдромные формы ДСТ (синдром Марфана, Элерса–Данло, несовершенный остеогенез, синдром Билса, синдром Стиклера и др.) и мультифакторные — неклассифицируемые (ДСТ), которые имеют генетическую основу, но проявляются под воздействием многих факторов. В рекомендациях РНМОТ предлагается выделять три группы ДСТ, из которых только I группа относится к лицам моложе 35 лет. Поскольку наибольшее число работ, посвященных проблеме ДСТ, относится к этой возрастной группе, именно лица этого возраста представляли для нас наибольший интерес.

Анализируя таблицу, на которой Г.И. Нечаевой и др. (2016) представлен алгоритм диагностики ДСТ, можно прийти к выводу, что, наравне с синдромными формами, к первой группе авторы относят и лиц, имеющих лишь астенический тип конституции и деформацию грудной клетки и/или сколиотическую деформацию позвоночника.

Таким образом, в настоящее время на территории России сложилась ситуация, при которой существуют два варианта действующих клинических рекомендаций — РКО (2012) и РНМОТ (2016), прямо противоречащих друг другу.

Целью настоящей работы явилось сравнение двух действующих рекомендаций по диагностике ННСТ.

ЗАДАЧИ

1. Определить распространенность отдельных костных признаков дизэмбриогенеза среди практически здоровых лиц молодого возраста.
2. Установить распространенность марфаноидной внешности как диспластического фенотипа.
3. Оценить встречаемость малых аномалий сердца у лиц с марфаноидной внешностью и дисплазией соединительной ткани.
4. Изучить морфофункциональные и гемодинамические характеристики сердца у лиц с МВ и ДСТ.
5. Выявить критерии электрической нестабильности миокарда у лиц с марфаноидной внешностью и дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения распространенности костных признаков (КП) дизэмбриогенеза обследовано 967 практически здоровых лиц молодого воз-

раста из числа студентов СПбГПМУ в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $20,1 \pm 2,1$ года), из них — 330 юношей и 637 девушек. Всем обследованным выполнено фенотипическое обследование. Выявление КП производили согласно общепринятой методике (рекомендации РКО). Оценивались следующие КП: деформации грудной клетки (ДГК) — килевидную (КДГК) и воронкообразную (ВДГК), сколиотическая деформация позвоночника (СДП), лицевые дисморфии (нарушения прикуса, неправильный рост зубов), плоскостопие, арахнодактилия (АРД), включающая два симптома — запястья и большого пальца. Оценивали также распространенность астенического типа конституции (АТК), который не относится к КП согласно рекомендациям РКО, но необходим для диагностики ДСТ по рекомендациям РНМОТ. Части обследованных (562 человека) выполнена антропометрия с определением коэффициентов долихостеномелии (КД) — отношение размаха рук к росту ($PP : P$) и соотношение верхнего и нижнего сегментов тела ($B : H$).

Для оценки распространенности малых аномалий сердца (МАС) и морфометрических характеристик сердца 611 обследованным было выполнено ЭхоКГ-исследование на аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, матричный фазированный датчик 3,5 МГц), в 2D, доплеровском и цветном М-режиме по общепринятой методике. К МАС относили: анев-

ризму межпредсердной перегородки (АМПП), пролапс трикуспидального клапана (ПТК), асимметрию трехстворчатого аортального клапана (АТАК), повышенную трабекулярность левого желудочка (ПТЛЖ), добавочные папиллярные мышцы (ДПМ), ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ).

С целью выявления параметров электрической нестабильности миокарда 140 обследованных мужского пола подверглись холтеровскому мониторингу (ХМ) ЭКГ. Регистрация ХМ ЭКГ осуществлялась на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника 04» и «Кардиотехника 07» — 12 общепринятых отведений, с последующей обработкой записей программой Result 3 (ЗАО «ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Время мониторингирования составляло 22–25 часов. Мониторирование начинали в утренние часы и проводили в амбулаторных условиях. Электрическая нестабильность оценивалась весьма условно по снижению показателей variability сердечного ритма (ВСР) и склонности к его стабилизации на фоне относительной тахикардии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как оказалось, распространенность костных признаков среди практически здоровых лиц молодого возраста довольно высока (табл. 1). Более чем у половины обследованных обнаружили сколиотическую деформацию позвоночника (СДП), несколько реже

Таблица 1

Распространенность астенического типа конституции и костных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого возраста

Признак	Всего обследовано 967 — 100 %	
	абс. число	%
АТК	449	46,4
ДГК (КДГК + ВДГК)	137	14,2
КДГК	19	1,9
ВДГК	118	12,2
СДП	608	62,9
Арковидное небо	309	32,0
Лицевые дисморфии:	368	38,1
• нарушения прикуса	237	24,5
• неправильный рост зубов	279	28,9
Арахнодактилия (один из симптомов)	426	44,1
Арахнодактилия (оба симптома)	198	20,5
Симптом запястья	362	37,4
Симптом большого пальца	259	26,8
Плоскостопие	300	31,0
Вальгусная деформация стопы	60	6,2

встречались лицевые дисморфии, арахнодактилия (АРД), оцененная по наличию хотя бы одного из симптомов (РР : Р и В : Н) и плоскостопие. Астенический тип конституции (АТК), который согласно рекомендациям РНМОТ обязателен для выявления ДСТ, выявлен почти у половины обследованных (см. табл. 1).

При этом большинство костных признаков достоверно чаще выявляются у лиц мужского пола — в первую очередь деформации грудной клетки, арковидное небо, а также лицевые дисморфии (неправильный рост зубов). Астенический тип конституции, который согласно рекомендациям РНМОТ необходим для диагностики ДСТ, также значимо чаще выявлялся у юношей (табл. 2). Отдельно следует рассмотреть АРД. Распространенность симптома большого пальца не зависит от гендерной принадлежности. В то же время симптом запястья значимо чаще выявлялся у юношей, чем у девушек (41,2 и 35,5 % соответственно, $p = 0,08$). АРД при использовании рекомендаций РКО выявляется с равной частотой у лиц женского и мужского пола. В то же время использование более жестких критериев диагностики, изложенных в Гентских критериях (обязательное наличие обоих симптомов), делает АРД более свойственной лицам мужского пола.

Одним из признаков, характеризующих вовлечение костной системы, является долихостеномелия. Напомним, что согласно Гентским критериям для распознавания синдрома Марфана устанавливаются более жесткие пороговые значения — РР : Р > 1,05 и В : Н < 0,86 с обязательным одновременным их

выполнением. Авторы рекомендаций РКО для диагностики МВ допускают использование более мягких пороговых значений коэффициентов долихостеномелии (КД) — РР : Р > 1,03 и В : Н < 0,89, а о долихостеномелии (ДСМ) можно говорить при выполнении хотя бы одного из КД.

Мы оценили распространенность пороговых значений КД у практически здоровых лиц молодого возраста. Данные о распространенности пороговых значений КД согласно ГК (2010) и РКО (2012) представлены в таблице 3.

Как видно из представленной таблицы, долихостеномелию по наличию одного мягкого КД удается выявить у 41,3 % обследованных, что свидетельствует о низкой специфичности такого подхода. У трети обследованных выполнялось превышение порога отношения верхнего сегмента тела к нижнему, в два раза реже встречалось превышение отношения размаха рук к росту. Использование более жестких пороговых значений для КД, согласно Гентским рекомендациям (2010), позволяет выявить долихостеномелию только у 3 % обследованных, при этом опять же значительно чаще выполняется превышение порогового соотношения верхнего сегмента тела к нижнему.

Гендерный анализ распространенности отдельных КД и их сочетания в зависимости от избранного порога диагностики представлен в таблице 4.

Как видно из таблицы, все КД значимо чаще превышают пороговые значения у лиц мужского пола.

Таблица 2

Гендерные особенности распространенности астенического типа конституции и костных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого возраста

Признак	Юноши 330 — 100 %		Девушки 637 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
АТК	184	55,8	265	41,6	0,00001
ДГК (КДГК + ВДГК)	75	22,7	62	9,7	0,00001
КДГК	12	3,6	7	1,1	0,007
ВДГК	62	18,8	56	8,8	0,00001
СДП	214	64,8	394	61,9	0,37
Арковидное небо	129	39,1	180	28,3	0,0001
Лицевые дисморфии:	141	42,7	227	35,6	0,0007
• нарушения прикуса	78	23,6	159	25,0	0,63
• неправильный рост зубов	118	35,8	119	18,7	0,00001
Арахнодактилия (один из симптомов)	156	47,3	270	42,4	0,14
Арахнодактилия (оба симптома)	78	23,6	120	18,8	0,07
Симптом запястья	136	41,2	226	35,5	0,08
Симптом большого пальца	95	28,8	164	25,7	0,30
Плоскостопие	108	32,7	192	30,1	0,40
Вальгусная деформация стопы	23	7,0	37	5,8	0,46

Таблица 3

Встречаемость диагностически значимых коэффициентов долихостеномелии среди практически здоровых лиц молодого возраста

Коэффициенты долихостеномелии	Всего обследовано 562 — 100 %	
	абс. число	%
Рекомендации РКО (2012)		
PP : P > 1,03	83	14,8
B : H < 0,89	196	34,9
Один из двух КД	232	41,3
Гентские критерии (2010)		
PP : P > 1,05	26	4,6
B : H < 0,86	120	21,4
Один из двух КД	129	23,0
Оба КД	17	3,0

Таблица 4

Гендерные различия распространенности коэффициентов долихостеномелии среди практически здоровых лиц молодого возраста

Признак	Юноши 142 — 100 %		Девушки 420 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
Рекомендации РКО (2012)					
PP : P > 1,03	36	25,4	47	11,2	0,00001
B : H < 0,89	71	50,0	125	29,8	0,00001
Один из КД	83	58,5	149	35,5	0,00001
Гентские критерии (2010)					
PP : P > 1,05	14	9,9	12	2,9	0,0007
B : H < 0,86	48	34,3	72	17,1	0,00001
Один из КД	53	37,6	76	18,1	0,00001
Оба КД	9	6,4	7	1,7	0,004

Использование алгоритма РКО позволяет выявить ДСМ более чем у половины юношей и у трети девушек. Согласно Гентской нозологии, оба КД одновременно выявляли лишь в единичных случаях, при этом опять же значительно чаще превышал пороговые значения признак — соотношение верхнего сегмента тела к нижнему. Крайне низкая чувствительность ДСМ, оцененной согласно Гентским критериям, не позволяет использовать эти пороговые значения при обследовании практически здоровых лиц молодого возраста в таком виде. Однако можно ожидать, что использование более жестких пороговых значений для отдельных коэффициентов без обязательного указания об их одновременном выполнении будет более тесно коррелировать с костными стигмами дизэмбриогенеза.

Полученные нами существенные различия в распространенности большинства костных признаков наводят на мысль о необходимости уточнения подходов к диагностике МВ и разработке алгоритма,

учитывающего не только число, но и специфичность признаков.

Далее нами была определена распространенность МВ среди практически здоровых лиц молодого возраста. Оказалось, что порог в четыре любых КП преодолевает почти половина юношей и четверть девушек. Таким образом, использование формального подхода, изложенного в рекомендациях РКО, с одной стороны, не учитывает специфичности и гендерных особенностей отдельных признаков, а с другой — приводит к существенной гипердиагностике этого диспластического фенотипа у лиц молодого возраста. Учитывая указанные недостатки, мы предложили иной алгоритм диагностики МВ. К группе МВ мы предлагаем относить лиц, имеющих не менее четырех костных признаков, среди которых обязательно сочетание АРД и ДСМ, оцененных согласно рекомендациям РКО (хотя бы один из коэффициентов долихостеномелии и по крайней мере один симптом арахнодактилии),

и не менее двух признаков для юношей и не менее одного признака для девушек из следующего перечня: деформации грудной клетки (килевидная и воронкообразная), арковидное небо, долихостеномелия, оцененная согласно Гентским критериям. При использовании такого алгоритма МВ выявляется у 16 % юношей и 9 % девушек, различия достоверны (табл. 5).

Далее мы оценили распространенность кожных и суставных признаков дизэмбриогенеза у лиц с МВ, диагностированной согласно предложенному нами алгоритму (табл. 6). Оказалось, что для лиц с МВ характерно более частое выявление кожных признаков дизэмбриогенеза: повышенной растяжимости кожи (ПРК) (безболезненное оттягивание кожи над латеральным краем ключицы на 2 см и более), кожных атрофических стрий, атрофических рубцов, варикозного расширения вен нижних конечностей и прямой кишки (геморрой). Значимо выше у лиц с МВ среднее количество кожных признаков и признаков вовлечения кожной системы (3 и более кожных признака). Гипермобильность суставов, оцененная по шкале Beington (4 и более баллов), более чем в два раза чаще определяется у лиц с МВ.

Далее была оценена распространенность ДСТ, диагностированной согласно рекомендациям РНМОТ. Напомним, что диагностика ДСТ согласно этому

алгоритму требует выявления деформации грудной клетки и/или сколиотической деформации позвоночника у лица с астеническим типом конституции. Распространенность ДСТ у практически здоровых лиц молодого возраста составила 34 %. Очевидно, что большая часть обследованных, оказавшихся в группе лиц с ДСТ, имела сочетание АТК со сколиотической деформацией позвоночника. При проведении гендерного анализа было показано, что у лиц мужского пола распространенность ДСТ оказалась достоверно более высокой. ДСТ у юношей выявлялась в 41 %, а у девушек в 32 % случаев ($p < 0,05$).

Анализ встречаемости кожных признаков и гипермобильности суставов у лиц с ДСТ (РНМОТ, 2016) показал, что для лиц с ДСТ характерна большая распространенность некоторых кожных признаков (повышенная растяжимость кожи и тонкая кожа). В два раза чаще у девушек с ДСТ определено вовлечение кожной системы (3 и более кожных признака). Однако кожные атрофические стрии — один из наиболее важных признаков, входящих в шкалу оценки системного вовлечения соединительной ткани, выявлялись с одинаковой частотой у лиц с ДСТ и контрольной группой (табл. 7).

Далее нами была оценена распространенность МАС у юношей с МВ, оцененной согласно нашему алгоритму. Группу контроля составили юно-

Таблица 5

Распространенность марфаноидной внешности среди практически здоровых лиц молодого возраста в зависимости от избранного диагностического порога

Критерии диагностики	Юноши 142 — 100 %		Девушки 420 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
4 и более любых КП (МВ согласно рекомендациям РКО)	66	46,5	97	23,0	0,00001
МВ (уточненные критерии)	23	16,2	38	9,0	0,01

Таблица 6

Распространенность кожных признаков и гипермобильности суставов у юношей с марфаноидной внешностью

Признак	МВ 25 — 100 %		Контроль (0–2 КП) 42 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
Повышенная растяжимость кожи	15	60,0	8	19,5	0,001
Атрофические стрии	8	32,0	1	2,4	0,001
Атрофические рубцы	8	32,0	1	2,4	0,001
Варикозное расширение вен	5	20,0	3	7,1	0,12
Среднее кол-во кожных признаков	1,7 ± 1,1		0,4 ± 0,8		0,00001
Вовлеченность кожной системы	6	24,0	1	2,4	0,007
Среднее кол-во баллов по Beington	2,7 ± 1,8		1,7 ± 1,7		0,02
Гипермобильность суставов (≥ 4 баллов по Beington'у)	8	32,0	6	14,3	0,09

Таблица 7

Распространенность кожно-мышечных признаков и гипермобильности суставов у девушек с долихостеномелией (рекомендации РНМОТ, 2016)

Признак	ДСТ 134 — 100 %		Без ДСТ 286 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
Повышенная растяжимость кожи	20	14,9	17	5,9	0,009
Тонкая кожа	13	9,7	12	4,2	0,05
Бархатистая кожа	3	2,2	2	0,7	0,26
Атрофические стрии	41	30,6	85	29,7	0,86
Атрофические рубцы	11	8,2	12	4,2	0,13
Варикозное расширение вен	12	9,0	38	13,3	0,17
Среднее кол-во кожных признаков	0,88 ± 1,0		0,4 ± 0,8		0,01
Вовлеченность кожной системы	9	6,7	8	2,8	0,05
Среднее кол-во баллов по Beighton	3,84 ± 2,5		3,42 ± 2,4		0,12
Гипермобильность суставов (≥ 4 баллов по Beighton)	77	57,5	133	46,5	0,03

Таблица 8

Распространенность малых аномалий сердца у юношей с марфаноидной внешностью

МАС	МВ 20 — 100 %		Контроль (0–2 КП) 27 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
АМПП	3	15,0	1	3,7	0,17
ПТК	8	40,0	2	7,4	0,009
АТАК	6	30,0	2	7,4	0,04
ПТЛЖ	9	45,0	3	11,1	0,01
ЛХЛЖ	18	90	21	77,8	0,27
ЛХЛЖ знач.	14	77,8	13	48,1	0,04
Среднее кол-во МАС	2,1 ± 1,4		0,9 ± 0,7		0,0004

Таблица 9

Распространенность малых аномалий сердца у юношей с долихостеномелией (согласно алгоритму РНМОТ)

МАС	ДСТ 29 — 100 %		Контроль 34 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
АМПП	5	17,2	2	5,9	0,17
ПТК	6	20,1	5	15,2	0,58
АТАК	5	17,2	4	12,1	0,58
ПТЛЖ	6	20,7	6	17,6	0,77
ЛХЛЖ	23	82,1	28	82,4	0,98
Среднее кол-во МАС	1,2 ± 0,8		1,1 ± 0,7		0,6

ши с единичными костными признаками (не более двух). Для лиц с МВ характерно более частое выявление таких МАС, как пролапс трикуспидального клапана (ПТК), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), повышенная трабекулярность левого желудочка (ПТЛЖ), значимые ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ), к которым мы отнесли хорды срединной, срединно-базальной ло-

кализации, а также множественные ложные хорды. Значимо выше у лиц с МВ оказалось и среднее количество МАС (табл. 8).

Аналогичный анализ был проведен в группе лиц мужского пола с ДСТ, диагностированной по рекомендациям РНМОТ (табл. 9).

Как видно из представленной таблицы, при использовании алгоритма диагностики ДСТ, согласно

рекомендациям РНМОТ, существенных различий в распространенности МАС в сформированных группах выявлено не было. Такие МАС, как пролапс трикуспидального клапана (ПТК), асимметрия трехстворчатого аортального клапана, повышенная трабекулярность (ПТЛЖ) и ложные хорды (ЛХЛЖ) левого желудочка, добавочные папиллярные мышцы (ДПМ), встречались с одинаковой частотой у лиц с ДСТ и в группе контроля. Среднее количество МАС также оказалось практически одинаковым.

Далее были оценены морфометрические характеристики сердца у лиц с МВ, диагностированной согласно описанным выше критериям (табл. 10).

На первый взгляд полученные нами данные о равном диаметре восходящей аорты у лиц с МВ и группы контроля могут вступать в противоречие с литературными данными о сравнительно большем диаметре восходящей аорты у лиц с синдромом Марфана и родственным ему ННСТ. Однако нам представляется, что для выявления тенденций к расширению аорты у практически здоровых лиц молодого возраста важнее использовать не абсолютные значения диаметра аорты, а коэффициент — соотношение диаметра восходящей аорты (вАо) к диаметру аорты (Ао) на уровне синусов Вальсальвы. Как видно из таблицы, это соотношение достоверно выше у девушек с МВ. Также лицам с МВ свойственны большие значения толщины межжелудоч-

ковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) левого желудочка и связанные с этим большая масса миокарда (ММ) и индекс массы миокарда (ИММ). Это может быть объяснено склонностью пациентов с МВ к гиперсимпатикотонии и развитием так называемого диспластического ремоделирования сердца (см. табл. 10). Следует отметить, что аналогичные особенности сердца были выявлены и в группе лиц мужского пола.

Подобный анализ был проведен у лиц с ДСТ, диагностированной согласно рекомендациям РНМОТ (2016). Выявить особенности морфометрических показателей сердца у лиц, сгруппированных таким образом, нам не удалось (табл. 11).

Таким образом, получены данные, которые можно трактовать как свидетельство преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции сердечной деятельности. Обычно гиперсимпатикотонию оценивают по снижению показателей variability сердечного ритма (ВСР) и склонности его к стабилизации на фоне относительной тахикардии. Для выявления признаков гиперсимпатикотонии в группе лиц с МВ и ДСТ были оценены временные и спектральные характеристики сердечного ритма. Результаты представлены в таблице 12.

Как видно из таблицы, лицам с МВ свойственны более низкие значения показателя рNN50, харак-

Таблица 10

Эхокардиографические показатели у лиц женского пола с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n = 18)	Контроль (n = 61)	Достоверность различий
Ао	24,5 ± 3,7	27,0 ± 3,1	0,005
вАо	25,0 ± 3,3	24,0 ± 2,9	0,22
вАо/Ао	1,04 ± 0,16	0,91 ± 0,11	0,0002
МЖП	8,6 ± 1,2	8,2 ± 1,0	0,15
ЗС	8,2 ± 1,2	7,5 ± 1,1	0,02
ММ	140,8 ± 29,1	119,8 ± 28,9	0,008
ИММ	79,4 ± 12,7	70,9 ± 14,2	0,02

Таблица 11

Эхокардиографические показатели у лиц женского пола с долихостеномелией (РНМОТ, 2016)

Показатель	ДСТ (n = 72)	Без ДСТ (n = 93)	Достоверность различий
Аорта, син. Вальс., мм	26,5 ± 3,5	26,2 ± 3,2	н/д
Восходящая аорта, мм	24,3 ± 2,9	23,9 ± 2,7	н/д
МЖП, мм	8,4 ± 1,1	8,3 ± 1,1	н/д
ЗС, мм	7,8 ± 1,1	7,6 ± 1,2	н/д
ММ, г	131,5 ± 40,0	126,0 ± 35,7	н/д
ИММ, г/м ²	76,2 ± 17,8	73,0 ± 15,9	н/д

Таблица 12

Показатели вариабельности сердечного ритма и динамика ЧСС у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n = 28)		Контроль (n = 19)		Достоверность различий
SDNN общ.	201 ± 41		178 ± 31		0,05
SDNN дн.	134 ± 27		130 ± 26		н/д
SDNN ночн.	146 ± 41		124 ± 38		0,06
pNN50 общ.	18 ± 9		35 ± 29		0,005
pNN50 дн.	11 ± 7		30 ± 31		0,003
pNN50 ночн.	39 ± 17		52 ± 24		0,03
VLF общ.	3243 ± 1025		4106 ± 1331		0,01
VLF дн.	2365 ± 768		3319 ± 1387		0,001
VLF ночн.	5269 ± 2093		5913 ± 2007		н/д
LF общ.	1715 ± 678		2666 ± 1196		0,001
LF дн.	1382 ± 583		2390 ± 1181		0,0003
LF ночн.	2460 ± 1207		3153 ± 1515		0,08
HF общ.	743 ± 408		1019 ± 544		0,05
HF дн.	429 ± 275		642 ± 389		0,03
HF ночн.	1509 ± 1056		1598 ± 742		н/д
ЧСС дн. ср., мин-1	88,8 ± 7,5		81,5 ± 5,9		0,0009
ЧСС ночн. ср., мин-1	59,1 ± 5,4		60,3 ± 3,8		н/д
ЦИ, %	150,3 ± 14,2		141,2 ± 10,3		0,02
ЦИ > 145 %	18	67,8	7	41,2	0,07

Таблица 13

Показатели вариабельности сердечного ритма и динамика ЧСС у юношей с доlighостеномелией (РНМОТ, 2016)

Показатель	ДСТ (n = 85)		Без ДСТ (n = 45)		Достоверность различий
SDNN ср.	193 ± 41		184 ± 41		н/д
pNN50 ср.	27 ± 24		22 ± 23		н/д
VLF ср.	4001 ± 2099		4319 ± 2879		н/д
LF ср.	2219 ± 1279		2262 ± 1260		н/д
HF ср.	950 ± 691		898 ± 713		н/д
ЧСС дн. ср., мин-1	84,9 ± 8,5		87,1 ± 9,5		н/д
ЧСС ночн. ср., мин-1	58,8 ± 9,3		60,7 ± 8,3		н/д
ЦИ, %	143,6 ± 14,5		144,3 ± 14,1		н/д
ЦИ > 145 %	38	44,7	18	40,0	н/д

теризующего выраженность синусовой аритмии, а также снижение мощности всех спектральных показателей сердечного ритма (VLF, LF, HF). Таким образом, речь идет о существенной стабилизации сердечного ритма у лиц основной группы. Эти изменения ВСР сопровождаются повышением уровня SDNN в ночное время, что говорит о большем разбросе значений ЧСС у юношей с МВ.

Описанные выше особенности сердечного ритма сопровождаются повышением средней дневной ЧСС у лиц с МВ. Также для юношей основной группы ха-

рактерно повышение циркадного индекса (ЦИ) — отношение средней дневной ЧСС к средней ночной. Превышение ЦИ более 145 % выявлено у $\frac{2}{3}$ лиц с МВ и менее чем у половины лиц контрольной группы.

При проведении аналогичного анализа в группе юношей с ДСТ, диагностированной по алгоритму РНМОТ, выявить достоверных изменений показателей ВСР не удалось (табл. 13).

Снижение ВСР наравне с удлинением интервала QT принято рассматривать в качестве признаков электрической нестабильности миокарда (ЭНМ).

ЭНМ расценивается как предиктор развития жизнеугрожающих аритмий и аритмической смерти. Абсолютное большинство работ по этой тематике рассматривают параметры ЭНМ у лиц старших возрастных групп с органическими заболеваниями сердца, в первую очередь — ишемической болезнью сердца. Между тем в последнее время стали появляться работы, показывающие актуальность оценки ЭНМ у лиц с ННСТ, в частности пролапсом митрального клапана [8]. Мы определили продолжительность интервала QT в течение суток у юношей с МВ. Для нивелирования влияния значений ЧСС мы оценивали только скорректированные значения этого показателя. Оказалось, что средние значения QTс достоверно выше у лиц с МВ, а у пятой части юношей основной группы в отдельные периоды времени наблюдалось превышение значения QTс > 480 мс, чего не было среди лиц контрольной группы (табл. 14).

Аналогичный анализ был проведен нами в группе лиц мужского пола с ДСТ, диагностированной по РНМОТ. Следует отметить, что для лиц с ДСТ характерны относительно большие значения максимального QTс, однако порог в 480 мс преодолевает одинаковая доля юношей как основной, так и условно контрольной группы (табл. 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ алгоритма диагностики ННСТ согласно рекомендациям РНМОТ, предлагающим относить лиц молодого возраста к группе ДСТ, диагностированной на основании выявления деформаций грудной клетки или сколиоза позвоночника у пациента с астеническим типом конституции, показал, что такой алгоритм не может рекомендоваться для

практического применения. Уязвимость его связана с тем, что не учитываются наиболее специфические костные признаки, такие как арахнодактилия, долихостеномелия, арковидное небо, не оцениваются вовсе другие внешние признаки дизэмбриогенеза — кожные, суставные. Кроме того, рекомендации РНМОТ не учитывают гендерные особенности распространенности признаков, участвующих в алгоритме диагностики ДСТ.

При попытке оценки структурных особенностей сердца у лиц с ДСТ выявить достоверного преобладания у таких обследованных малых аномалий сердца нам не удалось. Не выявлено также морфометрических особенностей сердца у таких пациентов. Показатели вариабельности сердечного ритма не различаются у юношей с ДСТ и лиц без признаков ДСТ.

Таким образом, при всей внешней привлекательности и простоте диагностики ДСТ согласно рекомендациям РНМОТ мы считаем предложение о выделении ДСТ на основании такого алгоритма малопродуктивным. Кроме того, сам термин «дисплазия соединительной ткани», на котором настаивают авторы рекомендаций РНМОТ, по нашему мнению, не может быть рекомендован для использования на практике, поскольку не отражает сути патологических изменений соединительной ткани.

Иной подход был предложен комитетом экспертов РКО (2013). Согласно ему предложено выделять диспластические фенотипы, одним из которых является марфаноидная внешность. Однако существующий протокол выявления МВ не учитывает специфики и гендерных особенностей распространенности отдельных костных признаков. Нами предложены

Таблица 14

Значения скорректированного интервала QT у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n = 28)		Контроль (n = 19)		Достоверность различий
QTс все	402,7 ± 14,1		390,5 ± 11,2		0,01
QTс минимальный	349,9 ± 16,6		340,3 ± 18,2		0,06
QTс максимальный	459,8 ± 21,0		447,5 ± 10,5		0,02
QTс > 480 мс	6	21,4	0	0	0,03

Таблица 15

Значения скорректированного интервала QT у юношей с долихостеномелией (РНМОТ, 2016)

Показатель	ДСТ (n = 85)		Без ДСТ (n = 45)		Достоверность различий
QTс все	398,6 ± 14,6		397,9 ± 16,4		0,80
QTс мин.	345,5 ± 21,7		345,1 ± 22,6		0,92
QTс макс.	456,8 ± 16,8		449,6 ± 18,4		0,02
QTс > 480 мс	6	7,1	3	6,7	0,93

уточненные критерии диагностики МВ, учитывающие эти недостатки. При использовании такого уточненного подхода удается выявить морфоструктурные особенности сердца — преобладание у лиц с МВ малых аномалий сердца, ассоциированных с ННСТ (клинически значимые ложные хорды левого желудочка, аневризма межпредсердной перегородки, пролабирование створок трикуспидального клапана, асимметрия аортальных полулуний).

Лицам с МВ свойственно повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это подтверждается склонностью таких пациентов к тахикардии в дневные часы, повышением циркадного индекса, повышением величины разброса продолжительности интервалов RR в течение суток (показатель SDNN). В то же время выявлено существенное снижение волновой структуры сердечного ритма, что свидетельствует об ослаблении вегетативных влияний на сердечный ритм, развитие его относительной денервации. Гиперсимпатикотония в виде увеличения ЧСС приводит к большей гемодинамической нагрузке на миокард, и, как следствие, к утолщению стенок левого желудочка и увеличению массы миокарда. Развитием относительной гипертрофии миокарда можно объяснить удлинение интервала QT (электрической систолы).

Снижение спектральных параметров ВСР и уменьшение выраженности синусовой аритмии наравне с удлинением интервала QT может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак электрической нестабильности миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Сравнение классификаций ННСТ указывает на несомненные преимущества рекомендаций Российского кардиологического общества, позволяющих выделять основные наследственные синдромы и диспластические фенотипы.
2. Костные признаки дизэмбриогенеза весьма распространены среди практически здоровых лиц молодого возраста и преимущественно выявляются у лиц мужского пола.
3. Для диагностики марфаноидной внешности следует использовать предложенный нами алгоритм, позволяющий выявить этот фенотип у 16 % юношей и 9 % девушек.
4. Для лиц с марфаноидной внешностью характерно более частое выявление значимых малых аномалий сердца (пролапсы клапанов, асимметрия аортальных полулуний, аневризма межпредсердной перегородки).
5. В группе лиц с марфаноидной внешностью отмечается относительное расширение восходящей аорты и увеличение толщины миокарда левого желудочка.
6. Для юношей с марфаноидной внешностью характерно значительное снижение вариабельности сердечного ритма, а также существенное удлинение электрической систолы, что может расцениваться как проявление электрической нестабильности миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2009. — 19 с. [Davtjan KU. Dysplastic syndromes and phenotypes as a possible predictor of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. 19 p. (In Russ.)]
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В., и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 102. — С. 38–44. [Zemcovskij YeV, Malev YeG, Reeva SV, et al. Diagnosis of hereditary disorders of connective tissue. Results and prospects. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;(102):38-44. (In Russ.)]
3. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью // Педиатр. — 2016. — Т. 4. — № 7. — С. 96–101. [Luneva EB, Malev YeG, Korshunova AL, et al. Manifestations of a cardiomyopathy at patients with Marfan's syndrome and marfanoid habitus. *Pediatr*. 2016;4(7):96-101. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED7496-101.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр) // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 99. — Приложение 1. — С. 1–32. [Official Russian guidelines for inherited connective tissue diseases. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;99(Suppl.1):1-32. (In Russ.)]
5. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11. — № 1. — С. 2–76. [National recommendations of the russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;11(1):2-76. (In Russ.)]
6. Реева С.В., Малев Э.Г., Панкова И.А., и др. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 99. — С. 23–27. [Reeva SV,

- Malev YeG, Pankova IA, et al. Vegetative dysfunction and violations of repolarization on the ECG of rest and loading at persons of young age with marfanoid habitus and a prolapse of the mitral valve. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;(99):23-27. (In Russ.)
7. Реева С.В., Малев Э.Г., Тимофеев Е.В., и др. Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 123. – С. 84–88. [Reeva SV, Malev YeG, Timofeev EV, et al. Vegetative dysfunction and violations of repolarization on the ECG of rest and loading at persons of young age with marfanoid habitus and a prolapse of the mitral valve. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015;(123):84-88. (In Russ.)]
 8. Сметанин М.Ю., Чернышова Т.Е., Пименов Л.Т., Кононова Н.Ю. Диспластическое сердце: возможно ли прогнозировать электрическую нестабильность миокарда? // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 2–2. – № 11. – С. 353–355. [Smetanin MYu, Chernyshova TE, Pimenov LT, Kononova NYu. Dysplastic heart: Is it possible to predict electrical instability of the myocardium? *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;2-2(11):353-5. (In Russ.)]
 9. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 22 с. [Timofeev EV. Prevalence of the displastic syndromes and phenotypes and their interrelation with features of a warm rhythm at persons of young age. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. 22 p. (In Russ.)]
 10. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю., и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности // Трансляционная медицина. – 2013. – № 21. – С. 62–69. [Timofeev EV, Zaripov BI, Lobanov MYu, et al. Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus. *Transljacionnaja medicina*. 2013;(21):62-69. (In Russ.)]
 11. Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана сердца: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 21 с. [Hasanova SI. Role of connective tissue dysplasia in the formation Sclerotiniose degenerative lesions of the aortic heart valve. [dissertation] Saint Petersburg; 2010. 21 p. (In Russ.)]
 12. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology. Villefranche. 1997. *J Med Genet*. 1998;77(1):31-7.
 13. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1996;62:417-26. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R.
 14. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology*. 2000;27(7):1777-9
 15. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.

◆ Информация об авторах

Эдуард Вениаминович Земцовский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

Евгений Владимирович Тимофеев — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: darrieux@mail.ru.

Эдуард Геннадьевич Малев — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.

◆ Information about the authors

Eduard V. Zemtsovsky — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

Evgeniy V. Timofeev — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: darrieux@mail.ru.

Eduard G. Malev — MD, PhD, Leading Scientist, Department of Connective Tissue Disorders. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.



ВЫЯВЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

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

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

²ФБГУ СПб ГБУЗ «ДИБ № 3» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Васильева Е.Б., Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., и др. Выявление, диагностика и клиническое течение туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 19–25. doi: 10.17816/PED8419-25

Поступила в редакцию: 24.05.2017

Принята к печати: 27.07.2017

Проблема сочетания туберкулеза и ВИЧ остается актуальной. Большинство больных – лица молодого возраста, 90 % женщин с ВИЧ-инфекцией детородного возраста, что ведет к повышению числа детей с перинатальным контактом по ВИЧ. В Санкт-Петербурге на 2014 год рождено более 5000 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, более 300 детей имеют подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции. Проведен сравнительный анализ историй болезни 20 детей с сочетанием ТБ-ВИЧ и 30 детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Анализ результатов исследования показал, что появляются случаи поздней диагностики. Так, более чем в половине случаев диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден после 1 года. У четырех детей ВИЧ-инфекция диагностирована в школьном возрасте при обследовании в связи с подозрением на туберкулез. Выявление туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией чаще, чем у детей без ВИЧ-инфекции, происходит клиническим методом (в 25 и 5 % соответственно). В структуре клинических форм туберкулеза в обеих группах преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, но в группе детей с КО-инфекцией чаще регистрируются генерализованные формы (25 % случаев). В клинической картине у пациентов с ТБ-ВИЧ чаще регистрируется снижение массы тела, субфебрилитет, полиаденопатия, анемия; гепатоспленомегалия выявлялась в обеих группах с одинаковой частотой. Более чем у трети (35 %) пациентов с КО-инфекцией определялась отрицательная чувствительность к туберкулину, по диаскин-тесту в 50 % случаев. Распространенность и тяжесть течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией коррелирует со степенью иммуносупрессии.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; перинатальный контакт; дети; диагностика.

DETECTION, DIAGNOSIS AND CLINICAL TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH HIV INFECTION

© E.B. Vasilieva¹, M.E. Lozovskaya¹, L.V. Klochkova¹, Yu.A. Yarovaya¹, O.M. Noskova²

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

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

For citation: Vasilieva EB, Lozovskaya ME, Klochkova LV, et al. Detection, diagnosis and clinical tuberculosis in children with HIV infection. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):19-25. doi: 10.17816/PED8419-25

Received: 24.05.2017

Accepted: 27.07.2017

The problem of combination of TB and HIV remains relevant. The majority of patients – young adults, 90% of women with HIV of childbearing age, increasing numbers of children with perinatal contact with HIV. In Saint Petersburg for 2014 born more than 5000 children with perinatal contact with HIV infection, more than 300 children have a confirmed diagnosis of HIV infection. A comparative analysis of case histories of 20 children with a combination of TB-HIV and 30 children with tuberculosis without HIV infection. Analysis of results showed that there are cases of late diagnosis. So, more than half of the cases, the diagnosis of HIV infection was confirmed after 1 year. 4 children with HIV infection diagnosed at school age when examined in connection with suspected tuberculosis. Detection of TB in children with HIV infection more frequently than

children without HIV infection, is clinical method (25% and 5%, respectively). In structure of clinical forms of tuberculosis in both groups was dominated by tuberculosis of intrathoracic lymph nodes, but in the group of children with CO-infection are often recorded generalized forms (25% of cases). The clinical picture in patients with HIV often registered a decrease of body weight, subfebrilitet, polilymphadenopathy, anemia; hepatosplenomegaly was detected in both groups with equal frequency. More than a third (35%) patients with CO-infection was determined by negative sensitivity to tuberculin, Diaskintest in 50% of cases. The prevalence and severity of TB in children with HIV infection correlates with the degree of immunosuppression.

Keywords: tuberculosis; HIV infection; perinatal contact; children; diagnostics.

Туберкулез является одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Проблема сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции остается актуальной и для Российской Федерации. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией составляет 43,9 на 100 тыс. населения [1]. Большинство больных с сочетанием ТВ-ВИЧ — лица молодого возраста, 90 % женщин с ВИЧ-инфекцией детородного возраста, что повышает риск рождения детей с перинатальным контактом с ВИЧ-инфекцией [10]. Санкт-Петербург является одной из территорий, наиболее пораженных ВИЧ. Так, в 2012 г. пораженность ВИЧ в СПб (число живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения) составила 988,5 [1].

Актуальность проблемы сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей возрастает в связи с изменением репродуктивного поведения женщин. В Санкт-Петербурге за последние 10 лет в 15 раз увеличилось число женщин с ВИЧ-инфекцией, у которых беременность закончилась родами. При этом каждая седьмая женщина с ВИЧ-инфекцией (14,6 %) из числа родивших не наблюдалась в женской консультации, не получала антиретровирусную терапию [10]. По данным отделения материнства и детства Центра СПИД СПб, на 2014 г. рождено более 5 тысяч детей с перинатальным контактом с ВИЧ, более 300 детей имеют подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции [2]. Вторичная патология у детей с ВИЧ по данным зарубежных авторов представлена преимущественно поражением нервной системы, туберкулезом (до 65 %), герпетической инфекцией, в меньшей степени онкологическими заболеваниями [3]. Сходство отдельных звеньев патогенеза туберкулеза и ВИЧ-инфекции, вовлечение в процесс одних и тех же групп населения, высокий показатель инфицированности МБТ — все эти факторы определяют неблагоприятное развитие эпидемии сочетанной инфекции, трудности постановки диагноза [9]. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией регистрируется в возрасте от 0 до 7 лет в 10 раз чаще, чем в более старшем возрасте. Нередко ВИЧ-инфекция выявляется при обследовании детей с туберкулезом [4].

Цель исследования: анализ социально-эпидемических факторов риска, методов выявления, диагностики, клинического течения туберкулеза у детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй болезни 50 детей, больных туберкулезом и находившихся на туберкулезном отделении ДИБ № 3 г. Санкт-Петербурга с 2010 по 2014 г. Возраст детей — от 1 года до 14 лет. Больные разделены на 2 группы: 1-я — 30 детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (ТВ)-группа сравнения, 2-я — 20 детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТВ-ВИЧ) — основная группа.

Всем детям в стационаре был выполнен комплекс клинического, лабораторного обследования с применением углубленной туберкулинодиагностики, иммунобиологических проб, выполнением рентгеномографического обследования и МСКТ.

Анализ полученных данных проводился с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2007 в соответствии с правилами вариационной статистики и метода альтернативного варьирования — непараметрического критерия соответствия χ^2 (хи-квадрат). Значение $p < 0,05$ свидетельствовало о статистической значимости различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Туберкулез в группе пациентов без ВИЧ-инфекции был выявлен методом туберкулинодиагностики в 52 % случаев (у 16 детей), в группе детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией локальные формы туберкулеза выявлены при изменении чувствительности к туберкулину в 45 % случаев (у 9 пациентов) ($p = 0,1$). Туберкулез выявлен при обследовании в связи с контактом у детей без ВИЧ в 43 % случаев (13 детей), тогда как в группе детей с сочетанием ТВ-ВИЧ — в 35 % (7 детей) ($p = 0,1$). В то же время у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще, чем у детей без ВИЧ, туберкулез выявлен при обращении с клиническими жалобами. Так, во 2-й группе туберкулез выявлен клиническим методом в 25 % случаев (5 детей), тогда как в 1-й группе в 5 % (1 ребенок) ($p = 0,04$).



Рис. 1. Социально-эпидемиологическая характеристика групп пациентов. $n_1 = 30, n_2 = 20$

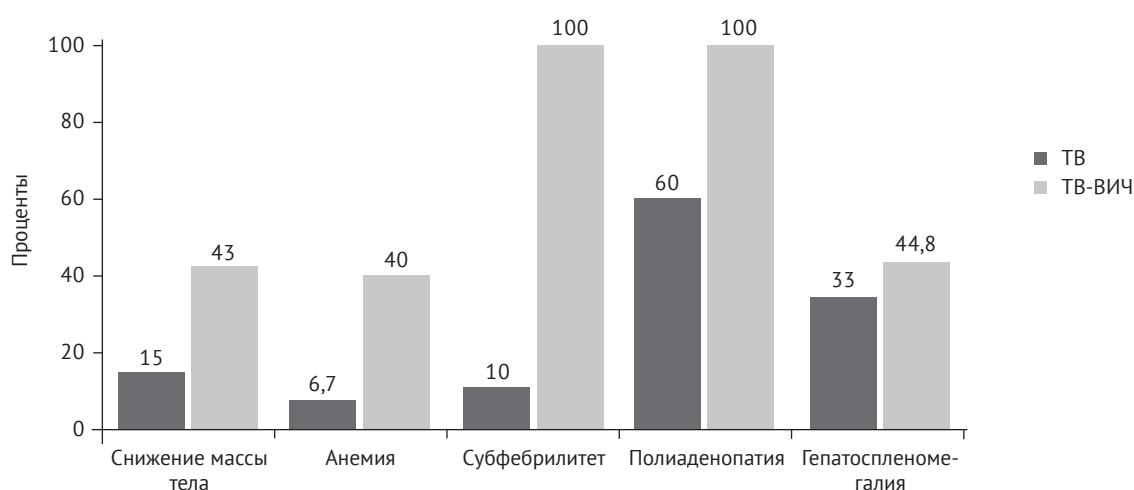


Рис. 2. Результаты клинико-лабораторного обследования. $n_1 = 30, n_2 = 20$

Анализ социально-эпидемических факторов продемонстрировал (рис. 1), что у 60 % детей 1-й группы асоциальные условия жизни, тогда как у 100 % пациентов 2-й группы неблагоприятный социальный фон. Контакт с больными туберкулезом несколько чаще регистрировался у детей без ВИЧ-инфекции — в 71 % случаев, тогда как в группе детей с ТВ-ВИЧ контакт установлен у 50 % пациентов. ВИЧ-инфекция установлена у матерей детей 1-й группы в 18 % случаев, у пациентов 2-й группы в 93 % случаев ($p = 0,01$), т. е. на момент рождения у двух детей ВИЧ-инфекция у матери не была установлена. Наркозависимость и алкоголизм родителей регистрировались в подавляющем большинстве в группе детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (85 %), в то время как в группе детей без ВИЧ-инфекции в 22 % случаев ($p = 0,02$) (рис. 2).

В ходе исследования нами были проанализированы пути выявления ВИЧ-инфекции у пациентов. Так, из 20 детей с ТВ-ВИЧ у 18 установлен перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, у двух на момент рождения о ВИЧ-инфекции у матери сведений не было. ВИЧ-инфекция 8 детям подтверждена в первые месяцы жизни, после первого года жизни — 12 детям. Из них в 1,5 года — у четырех детей, в 2 года — у двух детей, в 3 года — у двух пациентов, в 7, 8, 9 и 13 лет — по одному ребенку. Следует отметить, что у четырех детей (7, 8, 9 и 13 лет) ВИЧ-инфекция была выявлена в процессе диагностического обследования по поводу туберкулеза. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей в поздние сроки может быть связана с недостаточным контролем обследования беременных, с их асоциальным образом жизни.

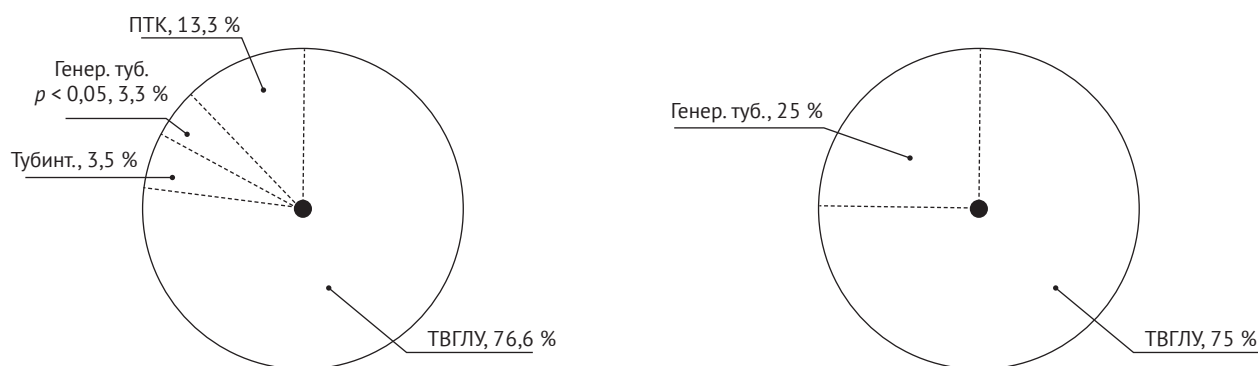


Рис. 3. Структура клинических форм туберкулеза. $n_1 = 30, n_2 = 20$

В структуре клинических форм (рис. 3) как в группе детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, так и в группе детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — в 76,6 и 75 % случаев соответственно ($p = 1$) (рис. 3). В то же время в группе детей с сочетанием ТВ-ВИЧ с большей частотой выявлен генерализованный туберкулез — в 25 % случаев (у 5 детей), тогда как в группе детей без ВИЧ генерализованные формы выявлены в 3,5 % случаев (один ребенок) ($p = 0,05$).

Для более полной характеристики пациентов нами было изучено проведение вакцинации детям с сочетанием ТВ-ВИЧ. Принципы вакцинации детей, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, отражены в Приложении № 1 к Приказу МЗ России от 31.01.2011 г. № 5 [6, 7]. Вакцинация БЦЖ в роддоме может быть проведена детям с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции при отсутствии лабораторных и клинических показателей иммунодефицита, а также при получении ребенком трехэтапной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. В остальных случаях вакцинация БЦЖ должна быть отложена до подтверждения отсутствия ВИЧ у ребенка [8]. До 2010 г. ВИЧ-инфекция у матери являлась противопоказанием для проведения вакцинации БЦЖ до разрешения инфекциониста Центра СПИД. Нами установлено, что из 20 детей с сочетанием ТВ-ВИЧ вакцинировано БЦЖ при рождении 11 детей, 9 пациентов без вакцинации. Следует отметить, что у всех детей, вакцинированных в роддоме, был перинатальный контакт по ВИЧ, причем все они были рождены до 2011 г. Дальнейший анализ показал, что все дети с ВИЧ и генерализованными формами туберкулеза были привиты БЦЖ в роддоме, один ребенок был ревакцинирован БЦЖ в возрасте 7 лет.

При изучении клинических симптомов и лабораторных показателей (см. рис. 2) мы установили, что снижение массы тела в группе детей с тубер-

кулезом без ВИЧ отмечалось в 15 % — у 5 детей, тогда как в группе детей с сочетанием ТВ-ВИЧ у 8 детей (43 %) ($p = 0,04$). Субфебрилитет выявлялся в 1-й группе у трех детей (10 %), во 2-й группе — у всех пациентов (100 %) ($p = 0,007$). Полиаденопатия диагностирована у 18 детей с туберкулезом без ВИЧ (60 %), в группе детей с сочетанием ТВ-ВИЧ во всех случаях (100 %) ($p = 0,02$), причем у этих пациентов пальпировались множественные лимфатические узлы в 6–9 группах. Гепатоспленомегалия выявлялась при проведении пальпаторного обследования и ультразвукового исследования органов брюшной полости и определения увеличения печени и селезенки на 1 см и более нормальных возрастных показателей. Так, увеличение печени и селезенки выявлялось в обеих группах с одинаковой частотой: в 1-й группе у 10 детей (33 %), во 2-й группе у 9 пациентов (44 %) ($p = 0,8$). Анемия регистрировалась у двух детей (6,7 %) без ВИЧ-инфекции, у 7 (40 %) детей с туберкулезом и ВИЧ ($p = 0,03$). Следует отметить, что у детей 2-й группы отмечались более выраженные внешние признаки интоксикации, медленная прибавка массы тела, более длительный субфебрилитет, сохранение всех симптомов на фоне комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической терапии) более 6–9 месяцев.

Мы проанализировали частоту и характер сопутствующей патологии в группах пациентов. Так, хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция выявлена у 10 пациентов (50 %) и у трех (10 %) детей без ВИЧ-инфекции ($p = 0,03$). Проявления алергодерматита регистрировались у 8 (40 %) детей с КО-инфекцией и у трех детей (10 %) детей с монотуберкулезом ($p = 0,04$). Кандидоз выявлен у 5 пациентов 2-й группы (25 %), в то время как в 1-й группе эта патология не регистрировалась. В группе детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ выявлен один случай тромбоцитопенической пурпуры (5 %), в то вре-

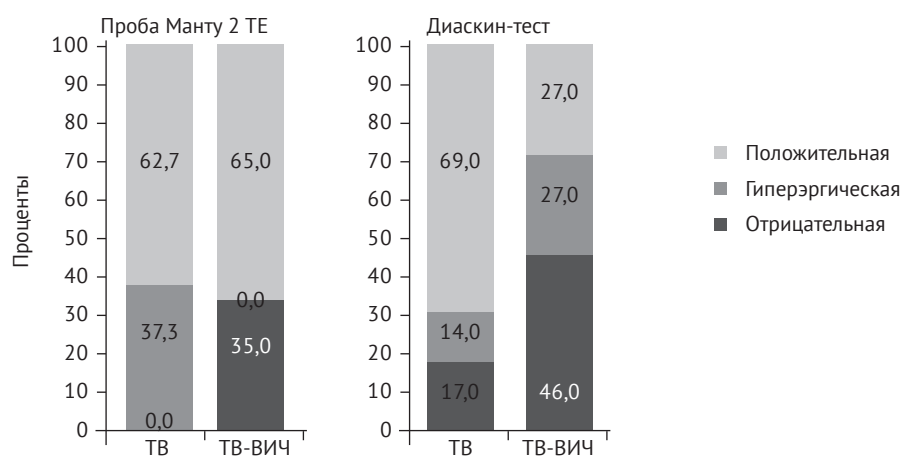


Рис. 4. Результаты постановки кожных тестов (пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскин-теста). $n_1 = 30, n_2 = 20$

мя как в группе с монотуберкулезом таких пациентов не было. Вирусный гепатит В регистрировался у двух детей с КО-инфекцией (10 %) и 1 ребенка с монотуберкулезом (3 %) ($p = 0,01$), вирусный гепатит С — у двух пациентов 2-й группы (10 %) и 1 пациента 1-й группы (3 %) ($p = 0,01$).

Анализ результатов постановки туберкулиновой пробы и Диаскин-теста продемонстрировал следующие результаты (рис. 4). По пробе Манту 2ТЕ положительные результаты выявляются с сопоставимой частотой в обеих группах. Так, в 1-й группе у 19 детей (62,7 %), во 2-й группе — у 13 пациентов (65 %) ($p = 0,05$). Гиперэргические реакции отмечались только у детей без ВИЧ-инфекции в 37 % (11 случаев), тогда как отрицательная чувствительность регистрировалась только у трети (7 детей) пациентов 2-й группы — 35 % ($p = 0,03$). По результатам постановки Диаскин-теста положительные результаты чаще выявлялись у детей без ВИЧ-инфекции — у 21 ребенка (69 %), у детей с ТВ-ВИЧ положительная чувствительность отмечалась у 5 детей (25 %) ($p = 0,04$). Гиперэргические реакции регистрировались у 4 детей 1-й группы (14 %), у 5 детей 2-й группы (25 %) ($p = 0,09$), в то время как отрицательные результаты выявлялись с большей частотой в группе детей с ТВ-ВИЧ — у 10 детей (50 %), чем в группе детей без ВИЧ-инфекции — у 5 детей (17 %) ($p = 0,04$).

Нами проведен анализ соотношения иммунного статуса и вирусной нагрузки с формами туберкулеза у пациентов 2-й группы. Так, тяжелые генерализованные формы туберкулеза диагностированы у детей с выраженным иммунодефицитом — СД4 от 2 до 9 % и высокой вирусной нагрузкой — от 675 тыс. до 1 млн коп/мл. При низкой вирусной нагрузке — от 65 тыс. до 480 тыс. коп/мл и умеренной иммуносупрессии — от 15 до 34 % у детей регистрировался туберкулез внутригрудных лимфати-

ческих узлов в фазе инфильтрации, уплотнения или кальцинации.

Всем пациентам с сочетанием ТВ-ВИЧ диагноз ВИЧ подтвержден в Центре инфекционных заболеваний. Стадии ВИЧ — IVA у 1 пациента, у остальных — IVB. ВААРТ назначалась врачом ЦИЗ, противотуберкулезная терапия корректировалась с учетом приема ВААРТ [11]. На фоне терапии у детей отмечалась положительная динамика в виде снижения вирусной нагрузки и повышения СД4 в различные сроки от начала терапии. У детей с генерализованными формами туберкулеза отмечалось более медленное улучшение показателей по сравнению с пациентами, у которых были ограниченные формы туберкулеза. Так, у этих детей даже к окончанию основного курса противотуберкулезной терапии на фоне постоянного приема антиретровирусных препаратов (12 месяцев) СД4 клетки не достигали нормальных показателей.

ВЫВОДЫ

1. Число детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ не снижается, обращает на себя внимание появление случаев поздней диагностики ВИЧ-инфекции у детей, несмотря на наличие перинатального контакта.
2. Выявление туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией чаще происходит клиническим методом. В структуре клинических форм в группе детей с КО-инфекцией по сравнению со сравнимой группой чаще регистрируется генерализованный туберкулез. Распространенность и тяжесть течения туберкулеза находится в прямой зависимости от уровня иммуносупрессии.
3. Результаты туберкулинодиагностики и Диаскин-теста у детей с ВИЧ-инфекцией демонстрируют отрицательные результаты более чем у трети пациентов. Для подтверждения туберкулеза у де-

тей с ВИЧ необходима оценка комплекса всех диагностических исследований.

4. Тяжелые и распространенные формы туберкулеза регистрировались у детей с ВИЧ при выраженной иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузке.
5. Для раннего выявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией требуется совместная работа как учреждений общей лечебной сети, так и противотуберкулезных учреждений по привлечению к профилактическому обследованию детей из перинатальных контактов по ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 368 с. [Belozеров ES, Zmushko EI. VICH-infekciya. Saint Petersburg: Piter; 2003. 368 p. (In Russ.)]
2. Леванович В.В., Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., и др. ВИЧ-инфекция на рубеже веков: Руководство для врачей всех специальностей. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 496 с. [Levanovich VV, Timchenko VN, Arhipova YuA. VICH-infekciya na rubezhe vekov: Rukovodstvo dlya vrachej vsekh special'nostej. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2012. 496 p. (In Russ.)]
3. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 528 с. [VICH-infekciya i SPID. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / Ed by VV. Pokrovskiy. Moscow: GEHOTAR-Media; 2014. 528 p. (In Russ.)]
4. Васильева Е.Б., Лозовская М.Э., Король О.И., и др. Случай генерализованного туберкулеза у ребенка школьного возраста с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 56–60. [Vasil'eva EB, Lozovskaya ME, Korol' OI, et al. Sluchaj generalizovannogo tuberkuleza u rebenka shkol'nogo vozrasta s pozdno vyavlennoj VICH-infekciej. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015;(1):56-60. (In Russ.)]
5. Васильева Е.Б., Ключкова Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. 17. [Vasileva EB, Klochkova LV. Kliniko-ehpidemiologicheskaya harakteristika tuberkuleza u detej rannego vozrasta. *Pediatr*. 2010;1(1):17. (In Russ.)]
6. Клевно Н.И., Аксенова В.А., Леви Д.Т. Проблемы противотуберкулезной вакцинации ВИЧ-позитивных детей // Туберкулез сегодня: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 276–277. [Klevno NI, Aksenova VA, Levi DT. Problemy protivotuberkuleznoj vakcinacii VICH-pozitivnyh detej. (Conference proceedings) *Tuberkulez segodnya: Materialy VIII Rossijskogo s'ezda ftiziatrov*. Moscow; 2007. P. 276-277. (In Russ.)]
7. Клевно Н.И. Профилактика туберкулеза у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами / Н.И. Клевно, О.П. Фролова, Л.В. Шахмуратова, и др. // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Метод. рекомендации. – 2010. – № 10. – С. 8. [Klevno NI, Frolova OP, Shahmuratova LV, et al. Profilaktika tuberkuleza u detej, rozhdennyh bol'nymi VICH-infekciej zhenshchinami. *Problemy tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej*. 2010;(10):8. (In Russ.)]
8. Клевно Н.И., Аксенова В.А. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение) // Пробл. туб. и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 30–34. [Klevno NI, Aksenova VA. Problemy sochetaniya VICH i tuberkuleznoj infekcii u detej (ehpidemiologiya, vakcinoprofilaktika, diagnostika i preventivnoe lechenie). *Probl. tub. i boleznej legkih*. 2008;(11):30-34. (In Russ.)]
9. Лозовская М.Э., Белушков В.Б., Гурина О.П., и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 46–50. [Lozovskaya ME, Belushkov VB, Gurina OP, et al. Sravnitel'naya ocenka innovacionnyh testov v diagnostike latentnoj i aktivnoj tuberkuleznoj infekcii u detej. *Pediatr*. 2014;5(3):46-50. (In Russ.)]
10. Садовникова В.Н. Особенности заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – С. 14–20. [Sadovnikova VN. Osobennosti zabolevaemosti VICH-infekciej u detej i mery po profilaktike perinatal'noj transmisii VICH-infekcii. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2010;14-20. (In Russ.)]
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М.; Тверь: Триада, 2014. – 56 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej. Moscow; Tver': Triada; 2014. 56 p. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

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.

◆ Information about the authors

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.

◆ Информация об авторах

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.

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.

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.

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

◆ Information about the authors

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.

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.

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.

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.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СТРЕССОВЫМ РАССТРОЙСТВОМ

© И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

Для цитирования: Ершова И.Б., Глушко Ю.В. Заболеваемость детей младшего школьного возраста с посттравматическим стрессовым расстройством // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 26–31. doi: 10.17816/PED8426-31

Поступила в редакцию: 01.06.2017

Принята к печати: 27.07.2017

Представлены результаты оценки показателей заболеваемости 123 детей младшего школьного возраста, страдающих посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), вызванным военными действиями в регионе Донбасса. Нами был проведен анализ данных амбулаторных карт (ф. 112/у) и медицинских выписок (ф. 027/у) детей исследуемых групп по периоду обращаемости в течение года. Выявлено увеличение частоты развития соматической патологии у детей, переживших военные события, которые регистрировались в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения (дети, не переживавшие боевых действий). Первое место в структуре встречаемой патологии занимали соматоформные дисфункции вегетативной нервной системы, регистрируемые у 100 % детей, испытавших стресс боевых действий. Второе место среди детей 7–9 лет с ПТСР занимали острые респираторные заболевания с преобладанием развития осложнений после них в 2,1 раза чаще, что было расценено как снижение инфекционной резистентности организма под воздействием сильнее стрессового фактора. По кратности обращения детей к врачу нами выделена группа часто болеющих детей. Отмечено, что количество младших школьников, длительно и часто болеющих (в основной группе), преобладало в 2,3 раза. Среди детей 7–9 лет с ПТСР не было ни одного ребенка, который в течение учебного года ни разу бы не болел. Дополнительная психоэмоциональная нагрузка на организм, вызванная адаптацией к школьным нагрузкам, может еще больше усугубить состояние здоровья детей с ПТСР и увеличить показатели заболеваемости младших школьников.

Ключевые слова: заболеваемость; дети; младший школьный возраст; посттравматическое стрессовое расстройство.

INCIDENCE OF PRIMARY SCHOOL AGE CHILDREN WITH POST-TRUMATIC STRESS DISORDER

© I.B. Ershova, Yu.V. Glushko

Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

For citation: Ershova IB, Glushko YuV. Incidence of primary school age children with post-trumatic stress disorder. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):26-31. doi: 10.17816/PED8426-31

Received: 01.06.2017

Accepted: 27.07.2017

Presents the results of evaluations of morbidity 123 primary school children suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD), caused by the military actions in the Donbass region. By us the data analysis was conducted patient cards (f. 112/u) and medical statements (f. 027/u) children study groups, over the period of appealability throughout the year. Revealed an increase the incidence of somatic pathologies in children survived the military events that were recorded in 2.5 times more likely than in the comparison group (children who have not experienced combat operations). The first place in the structure meets pathology occupied somatoform dysfunction of the autonomic nervous system, recorded in 100% of children, who experience the stress of combat operations. Second place among children 7-9 years with PTSD, occupied acute respiratory diseases, with a prevalence frequencies of of developing complications after them 2.1 times, which was interpreted as lowering infectious resistance of the organism under the influence of strong stress factor. By the multiplicity of handling of children to the doctor by us highlighted a group of frequently ill children. Is noted that the the number of younger schoolboys for a long time and frequently ill in the main group predominated by 2.3 times. Among children 7-9 years with PTSD was not a single child who during the school year never would not been sick. Additional psychoemotional load on the body caused by adaptation to school loadings can exacerbate the health conditions and increase the incidence rates of primary school children.

Keywords: morbidity; children; primary school age; post-traumatic stress disorder.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из характеристик XXI в. явилось большое количество военных конфликтов, природных катастроф и других массовых бедствий, происходивших во всем мире. Это обусловило актуальность и необходимость изучения влияния такого рода стрессовых ситуаций на состояние здоровья детского населения [1, 2]. Обобщение данных о последствиях кризисной ситуации позволило внести в МКБ-10 пункт — посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР, англ. PTSD — post-traumatic stress disorder).

Военный конфликт на Донбассе явился тяжелейшим психоэмоциональным испытанием для всех жителей этого региона, поставившим под угрозу жизни десятков тысяч людей, которые не скоро смогут забыть те ужасы, которые им пришлось почувствовать, живя в подвалах, слыша звуки выстрелов и видя смерти своих близких [3].

Наиболее значимо на сверхсильный эмоциональный стресс реагирует детский организм, особенно в период интенсивной гистоморфологической и функциональной перестройки организма в переходные возрастные периоды. Одним из этих периодов является возраст от 7 до 9 лет. [4]. Период, когда помимо перестройки всех органов и систем на организм ребенка накладывается дополнительная нагрузка, связанная со сменой образа жизни, а именно поступление в первый класс [5]. Заболевания, возникающие в этом возрасте, часто развиваются на фоне отягощающей фоновой патологии и определяют здоровье ребенка в дальнейшей жизни, оказывая влияние на его физическое развитие [6].

Следует подчеркнуть, что публикации, посвященные проблеме влияния стресса на детский организм, немногочисленны и большая часть из них рассматривает психоэмоциональную сферу воздействия. Тогда как соматическая сфера, в частности показатели заболеваемости детей, испытывавших сильнейший стресс, достаточно не изучены. Кроме того, если этой проблеме и уделялось внимание, то эти исследования касались в основном взрослого населения. В то время как состояние здоровья детей, перенесших военный стресс, оставалось в тени [2].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение заболеваемости детей младшего школьного возраста с ПТСР, вызванным боевыми действиями в регионе Донбасса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 123 ребенка 7–9 лет с ПТСР, вызванным боевыми действиями в регионе Донбасса. Контрольную группу состави-

ли 111 младших школьников, выезжавших за пределы региона во время активных боевых действий, не испытывавших стресс войны и не имеющих признаков ПТСР.

Методиками выявления ПТСР служили: родительская анкета для оценки травматических переживаний у детей, полуструктурированное интервью для оценки травматических переживаний детей, адаптированные к младшему школьному возрасту. Изучение заболеваемости проводилось путем анализа данных амбулаторных карт (ф. 112/у) и медицинских выписок (ф. 027/у) детей исследуемых групп по периоду обращаемости в течение года.

Индивидуальная характеристика заболеваемости оценивалась по кратности обращения детей к врачу. В зависимости от частоты перенесенных заболеваний в течение года все дети были распределены на группы: «мало болеющие» дети (МБД) — те, кто перенес не более 1 заболевания в год; «эпизодически болеющие» дети (ЭБД) — от 1 до 3 заболеваний в год; «часто болеющие» дети (ЧБД) — 4 и более заболеваний в год, «индекс здоровья» рассчитывался путем деления абсолютного количества детей, в течение учебного года не болевших ни разу, на общее число детей исследуемой группы, и полученный результат умножали на 100.

Цифровой материал обработан стандартным пакетом программ STATISTICA, ver. 6.0. Качественные признаки оценивались по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, для малых выборок — двусторонний точный критерий Фишера. Результаты исследования качественных признаков в группах сравнения представлены в виде абсолютных (в %) частот. Количественные признаки оценивались с помощью t -критерия Стьюдента. Изменения статистически значимые при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке основных показателей заболеваемости мы выявили, что у детей основной группы все исследуемые показатели оказались выше в сравнении с группой контроля (табл. 1).

Так, число дней, пропущенных по болезни у детей, испытывавших кризис экстремальной ситуации, связанной с военными действиями, оказалось в 3,5 раза больше, чем у детей контрольной группы и составило 5366 дней, тогда как в группе контроля — 1562 дня.

При расчете количества случаев заболеваний на 1 ребенка нами определено, что у детей основной группы этот показатель достоверно превышал в 1,5 раза и составил $4,69 \pm 0,10$.

Таблица 1

Анализ показателей заболеваемости детей младшего школьного возраста исследуемых групп в течение учебного года ($M \pm m$)

Показатель	Группы		<i>p</i>
	основная (<i>n</i> = 123)	контрольная (<i>n</i> = 111)	
Количество случаев заболеваний на 1 ребенка	4,69 ± 0,10	3,12 ± 0,11	< 0,05
Продолжительность одного случая заболевания (в днях)	9,3 ± 0,05	4,5 ± 0,05	< 0,05
Пропущено дней по болезни 1 ребенком	43,6 ± 0,27	14,1 ± 0,18	< 0,05
Примечание: <i>p</i> — уровень достоверности			

Таблица 2

Структура заболеваемости детей младшего школьного возраста

	Количество детей			
	основная группа (<i>n</i> = 123)		контрольная группа (<i>n</i> = 111)	
	Абс.	%	Абс.	%
Частые ОРЗ (более 4 в год)	88	71,5**	46	41,4
Болезни органов дыхания	48	39,02**	23	20,7
Отиты, гаймориты	18	14,6*	6	5,4
Инфекционные экзантемы	14	11,4	4	3,6
Острые кишечные инфекции	21	17,1*	8	7,2
Инфекционно-бактериальные поражения кожи	18	14,6*	6	5,4
Заболевания органов пищеварения	57	46,3**	24	21,6
Заболевания сердечно-сосудистой системы	35	28,5*	14	12,6
Соматоформные дисфункции вегетативной нервной системы	123	100**	43	38,7
Эндокринные заболевания	5	3,9	4	3,6
Заболевания глаз и придаточного аппарата	24	19,5*	11	9,9
Заболевания мочевыделительной системы	9	7,1	6	5,4
Заболевания крови и кроветворящих органов	34	26,8*	16	14,3
Хронические заболевания лор-органов	48	39,0*	17	15,3
Заболевания опорно-двигательного аппарата	34	27,6	27	24,3
Примечание: * <i>p</i> < 0,05; ** <i>p</i> < 0,01 (достоверность различий рассчитана по отношению к показателям контрольной группы)				

У детей, испытавших стресс войны, в 2,1 раза больше продолжительность одного случая заболевания в днях, которая составила $9,3 \pm 0,05$.

Количество дней, пропущенных по болезни, в перерасчете на одного ребенка в основной группе превышало в 3,1 раза и составило $43,6 \pm 0,27$.

Анализ структуры заболеваемости детей младшего школьного возраста, переживших стресс боевых действий, приведен в таблице 2.

Данные таблицы 2 показывают, что в структуре заболеваемости детей 7–9 лет первое место занимали соматоформные дисфункции вегетативной нервной системы, при этом у детей основной группы частота нарушений регистрировалась у всех детей (100 %), что в 2,6 раза превышает показатель в группе контроля — (43 ребенка (38,7 %)).

Второе место в структуре заболеваемости у детей, испытавших стресс боевых действий, занимали

острые респираторные заболевания (ОРЗ). Так, частота ОРЗ более чем 4 раза в год в основной группе составила 88 человек (71,5 %), тогда как у детей в группе контроля этот показатель составил 46 человек (41,4 %), что в 2,5 раза меньше. Важно сказать, что течение ОРЗ у детей, переживших стресс войны, было более продолжительным, с большим развитием осложнений на лор-органы и органы дыхательной системы. Так, частота острых отитов и гайморитов как осложнений ОРЗ в 2,7 раза превышала этот показатель у детей основной группы.

Нами отмечено, что заболевания органов дыхания в 1,9 раза преобладали у детей основной группы — 48 человек (39,02 %), тогда как в группе контроля этот показатель составил 23 человека (20,7 %). Большинство случаев заболеваний органов дыхания приходится на долю острых бронхитов как в основной, так и в контрольной группе. Однако у детей ос-

новной группы частота развития бронхитов в 1,7 раза превышала аналогичный показатель в группе контроля — 27,6 и 16,2 % соответственно.

Заболевания системы кровообращения у детей основной группы составили 34 человека (36,8 %), из них львиная доля приходится на дефицитные анемии, частота встречаемости которых отмечалась у 32 (25,2 %) младших школьников, переживших боевые действия, тогда как дети из контрольной группы имели данную патологию в 1,9 раза меньше — 15 человек (13,4 %).

Среди детей основной группы достоверно чаще отмечались заболевания пищеварительного тракта — 57 человек (46,3 %), тогда как в группе контроля у 24 детей (21,6 %), что в 2,1 раза меньше. Наиболее распространенной патологией являлись функциональные расстройства билиарного тракта, частота которых в основной группе достоверно превышала (в 2,1 раза) аналогичный показатель в группе контроля и составляла 45 человек (36,6 %). Функциональные расстройства кишечника регистрировалась у 22 (17,9 %) младших школьников основной группы, что в 2,8 раза больше в сравнении с группой контроля — 7 человек (6,3 %).

Частота регистрации заболеваний сердечно-сосудистой системы у младших школьников также преобладала в основной группе детей и отмечалась у 28 человек (22,8 %), тогда как в контрольной группе в 1,8 раза меньше — 14 человек (12,6 %).

Следует отметить достаточно высокую частоту встречаемости заболеваний глаз и придаточного аппарата у младших школьников основной группы — 24 ребенка (19,5 %), что превышает аналогичный показатель в контрольной группе детей в 2 раза. Львиная доля среди данной группы заболеваний у детей, испытывавших стресс боевых действий, пришлось на конъюнктивиты — 17 человек (13,8 %), что составило 70,8 % от общей патологии глаз и придаточного аппарата.

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) среди детей основной группы отмечалось

у 21 ребенка (17,1 %), что в 2,4 раза больше, чем среди детей из группы контроля — 8 человек (7,2 %).

Инфекционно-бактериальные поражения кожи в 2,7 раза преобладали у детей, находившихся в зоне военных действий, и регистрировались у 18 человек (14,6 %), тогда как в контрольной группе у 6 человек (5,4 %). Среди данной патологии у детей основной группы в 44,4 % случаев встречались стафилодермии, в 27,8 % — стрептодермии, в 22,2 % — педикулез, а также у 1 человека (5,6 %) отмечался фурункулез.

Частота возникновения хронических заболеваний лор-органов у детей, переживших стресс боевых действий, превышала в 2,5 раза (48 человек (39,0 %)) аналогичный показатель в контрольной группе детей младшего школьного возраста — 17 человек (15,3 %). Наиболее часто среди хронической лор-патологии у младших школьников обеих групп регистрировали хронические тонзиллиты, однако их доля в основной группе составляла 11 человек (8,9 %), тогда как в группе контроля — 5 человек (4,5 %), что составило разницу в 2 раза. Это позволяет допустить, что во время определенных социально-стрессовых, психоэмоциональных и физических перегрузок происходит увеличение частоты и тяжести течения лор-патологии.

При анализе заболеваемости эндокринной патологией, ортопедической патологией, инфекционными экзантемами, а также заболеваниями мочевыделительной системы достоверной разницы среди исследуемых групп нами не выявлено.

Проведя анализ индивидуальной характеристики заболеваемости полученных данных отметим, что большая часть детей с ПТСР относится к группе «часто болеющие» дети (ЧБД), и их количество составило 88 человек (71,5 %), тогда как число детей, не имеющих признаков ПТСР, в группе ЧБД было в 2,3 раза меньше (43 человек (38,7 %)). Разница являлась достоверной при $p < 0,01$ (табл. 3).

Следует отметить, что ни одного ребенка из основной группы мы не могли отнести к «мало боле-

Таблица 3

Частотная характеристика заболеваемости детей младшего школьного возраста

Частотная характеристика заболеваемости	Группы				<i>p</i>
	Основная (<i>n</i> = 123)		Контрольная (<i>n</i> = 111)		
	Абс.	%	Абс.	%	
«Мало болеющие» дети	0	0	11	9,9	–
«Эпизодически болеющие» дети	35	28,5	45	40,5	> 0,05
«Часто болеющие» дети	88	71,5	43	38,7	< 0,01
«Индекс здоровья»	0	0	12	10,8	–
Примечание: <i>p</i> — уровень достоверности					

Таблица 4

Респираторная заболеваемость детей 7–9 лет исследуемых групп ($M \pm m$)

Инфекционный индекс	Группы		<i>p</i>
	основная (<i>n</i> = 123)	контрольная (<i>n</i> = 111)	
Среднее количество ОРЗ (случаев/год)	4,01 ± 0,10	2,75 ± 0,10	< 0,05
Длительность ОРЗ (дни)	9,66 ± 0,18	6,64 ± 0,19	< 0,05
Частота осложнений (%)	77,5 ± 1,96	36,7 ± 2,76	< 0,05
Примечание: <i>p</i> — уровень достоверности			

ющим» детям (МБД), тогда как количество детей, перенесших не более одного заболевания в год, среди младших школьников контрольной группы составило 11 человек (9,9 %).

Выявлено, что количество детей, которые перенесли от одного до трех заболеваний в год, в основной группе составило 35 человек (28,5 %), что в 1,5 раза меньше в сравнении с детьми без ПТСР — 45 детей (40,5 %). Этих детей мы объединили в группу заболеваемости — «эпизодически болеющие» дети.

Обращает на себя внимание то, что в основной группе не было ни одного ребенка, который в течение учебного года ни разу бы не болел. Тогда как у детей из группы контроля «индекс здоровья» составил 10,8 %.

Показатели респираторной заболеваемости достоверно преобладали у детей, испытывавших стресс боевых действий (табл. 4).

Данные таблицы 4 показывают, что средняя частота ОРЗ у детей основной группы была равна $4,01 \pm 0,10$, тогда как в группе контроля $2,75 \pm 0,10$, что составило разницу в 1,26 случая/год.

Средняя длительность одного случая ОРЗ у детей основной группы $9,66 \pm 0,18$ дня, что достоверно превышает аналогичный показатель в контрольной группе ($6,64 \pm 0,19$ дня). Разница средней длительности течения ОРВИ в обеих группах составила 3,02 дня.

При выяснении частоты осложнений выявлено, что у детей, испытывавших стресс войны, отмечался больший процент осложнений ($77,5 \pm 1,96$), чем у сверстников из группы контроля ($36,7 \pm 2,76$), что в 2,1 раза больше. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Полученные данные позволили сделать следующие выводы.

1. У всех детей с посттравматическим стрессовым синдромом показатели заболеваемости выявляют достоверное преобладание длительности, частоты и тяжести развития соматической патологии (с преобладанием доли часто болеющих детей среди них в 2,3 раза).

2. В структуре соматической патологии у детей, испытывавших стресс боевых действий, первое место занимали соматоформные дисфункции вегетативной нервной системы, регистрируемые у 100 % детей.

3. Среди инфекционной заболеваемости лидировала респираторная патология, частота регистрации которой была в 1,5 раза чаще. Развитие осложнений после нее зарегистрировано в 2,1 раза больше, что является отражением снижения инфекционной резистентности организма.

4. Изложенное является основанием для обязательного проведения комплексных медико-психологических реабилитационных мероприятий у детей, испытывавших стресс военных действий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Ильин А.Г., Кучма В.Р. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 29–30. [Baranov AA, Scheplyagina LA, Ilin AG, Kuchma VR. The health of children as a national security factor. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2005;(2):29-30. (In Russ.)]
2. Брызгунов И.П. Посттравматическое стрессовое расстройство // Психосоматика у детей. – М.: Психотерапия, 2009. – С. 278–308. [Bryazgunov IP. Post-traumatic stress disorder. Moscow: Psihoterapiya; 2009. P. 278-308. (In Russ.)]
3. Ершова И.Б., Глушко Ю.В. Психовегетативный статус у детей младшего школьного возраста с посттравматическим стрессовым расстройством // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 95–100. [Ershova IB, Glushko YuV. Psychovegetative status in primary school children with post-traumatic stress disorder. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2016;8(2):95-100. (In Russ.)]
4. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Приоритетные критерии оценки состояния здоровья и профилактики заболе-

- ваний детей и подростков // Гигиена и санитария. – 2005. – № 6. – С. 42–44. [Kuchma VR, Suhareva LM. Priority criteria for assessing the state of health and prevention of diseases of children and adolescents. *Gigiena i sanitariya*. 2005;(6):42-44. (In Russ.)]
5. Ливщиц С.А., Нагорная О.В. Анализ состояния здоровья длительно и часто болеющих детей школьного возраста на современном этапе // Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал). – 2013. – № 2. Доступен по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8807> (дата обращения: 06.06.2016). [Livschits SA, Nagornaya OV. Analysis of the long-term health and sickly children under school age at the present stage. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(2). Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8807> (accessed: 06.06.2016). (In Russ.)]
6. Никонова Л.С., Гончарова О.В. Состояние здоровья школьников и совершенствование организации профилактической работы в образовательных учреждениях // Вестник последипломного медицинского образования. – 2012. – № 2. – С. 5–8. [Nikonova LS, Goncharova OV. The health status of schoolchildren and improving the organization of preventive work in educational institutions. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2012;(2):5-8. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Ирина Борисовна Ершова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой, кафедра педиатрии с детскими инфекциями. ГУ «Луганский государственный медицинский университет». E-mail: irina-ershova@mail.ru.

Юлия Витальевна Глушко — аспирант, кафедра педиатрии с детскими инфекциями. ГУ «Луганский государственный медицинский университет». E-mail: 10kopee4ka01@mail.ru.

◆ Information about the authors

Irina B. Ershova — MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics with the Children's Infections. Lugansk State Medical University. E-mail: irina-ershova@mail.ru.

Yuliya V. Glushko — Postgraduate Student, Department of Pediatrics with the Children's Infections. Lugansk State Medical University. E-mail: 10kopee4ka01@mail.ru.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА ПРИ ИХ ЭНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

© В.А. Липатова¹, В.М. Ботчей², Л.А. Князева¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Для цитирования: Липатова В.А., Ботчей В.М., Князева Л.А. Качественный анализ нефротоксичности наночастиц золота при их энтеральном введении // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 32–38. doi: 10.17816/PED8432-38

Поступила в редакцию: 30.05.2017

Принята к печати: 02.08.2017

В эксперименте на животных показаны различные эффекты наночастиц золота. Частицы разного размера способны оказывать различные токсические воздействия на ткани, причем большее повреждение часто оказывают наночастицы малых размеров. В данной работе были изучены гистологические и ультраструктурные изменения паренхимы почек, вызванные энтеральным введением наночастиц золота малых размеров (2 нм). В работе использовались различные концентрации коллоидных растворов наночастиц золота размером 2 нм: 10 мкг/мл; 50 мкг/мл; 100 мкг/мл при введении с питьевой водой в течение 7, 14 и 28 суток. Всего в исследовании было 9 групп животных (годовалые нелинейные мыши с массой тела 20–25 г) на разных сроках эксперимента, а также 3 контрольные группы мышей соответственно каждому сроку эксперимента. Гистологические и ультраструктурные изменения были обнаружены в материале всех групп экспериментальных животных по сравнению с контрольными. В целом все альтерации мелкоочаговые, касаются небольшого количества сосудов, отдельных профилей канальцев и единичных клеток. Светооптический анализ общей картины сохранности паренхимы почек показал, что наиболее выраженные изменения отмечаются в корковом веществе органа. Мозговое вещество менее затронуто. В нем выявляются прежде всего дисциркуляторные расстройства, затем изменения эпителия почечных канальцев и, наконец, незначительное вовлечение интерстициальных элементов в ответную реакцию. Канальцы нефронов по сравнению с почечными тельцами претерпевают большие изменения при всех дозах воздействия и во все изучаемые сроки. Признаки дистрофии и некролиза чаще касаются цитоплазмы клеток и реже их ядер. Свидетельства дисциркуляции выявляются в корковом веществе почки независимо от дозы вводимого препарата уже в ранние сроки эксперимента. Гистологические находки в целом подтверждаются наличием ультраструктурных альтераций, что говорит о первичности повреждения клетки.

Ключевые слова: наночастицы золота; нефротоксичность; гистологические и ультраструктурные повреждения.

QUALITATIVE ANALYSIS OF THE NEPHROTOXICITY OF GOLD NANOPARTICLES IN CASE OF ENTERAL ADMINISTRATION

© V.A. Lipatova¹, V.M. Botchey², L.A. Knyazeva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

For citation: Lipatova VA, Botchey VM, Knyazeva LA. Qualitative analysis of the nephrotoxicity of gold nanoparticles in case of enteral administration. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):32-38. doi: 10.17816/PED8432-38

Received: 30.05.2017

Accepted: 02.08.2017

The experiments on animals show the different effects of gold nanoparticles. Gold particles of various sizes may have a variety of toxic effects on the tissues, and more damage is often produced by small nanoparticles. In this work histological and ultrastructural changes of renal parenchyma caused by enteric administration of gold nanoparticles of small sizes (2 nm) were studied using different concentrations of colloidal solutions of gold nanoparticles: 10 µg/ml; 50 µg/ml; 100 µg/ml in drinking water within 7, 14 and 28 days. There were 9 groups of animals (non-linear mice weighing 20-25 g) on different dates of the experiment, as well as 3 control groups of mice, respectively, each term of experiment. Histological and ultrastructural changes were detected in the material of all groups of experimental animals compared with control. In general all small focal alterations relate to a small number of vessels, individual profiles of tubules and single cells. Light microscopy

analysis of the overall picture of integrity of renal parenchyma showed that the most pronounced changes are observed in the cortex of the organ. Medulla is less affected. It identifies, first of all, microvascular disorders, then the renal tubular epithelium changes and finally, a minor involvement of interstitial elements in the response. Tubules of nephrons compared with the renal corpuscles undergo more changes at all dose levels of exposure and in all periods under study. Signs of dystrophy and necrobiosis often relate to the cell cytoplasm and less of their nuclei. Evidence of microvessel disorders detected in the renal cortex is not dependent on the dose of administered nanoparticles already in the early stages of the experiment. Histological findings as a whole are confirmed by the presence of ultrastructure alterations, that points to the primacy of cell damage.

Keywords: gold nanoparticles; nephrotoxicity; histological and ultrastructural damage.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В связи с тем что наночастицы золота все больше и больше находят свое применение в практической медицине, встает вопрос о собственно безопасности последних для живого организма [2, 3]. Поэтому в последние годы появилось значительное количество работ, посвященных изучению токсичности наночастиц золота как *in vitro*, так и *in vivo*, преимущественно в эксперименте. Такие работы выполняются на разных уровнях: цитологический и электронно-микроскопический, гистологический и макроскопический, иммунно-гистохимический, масс-спектрометрический.

Цель таких исследований заключается в том, чтобы выяснить:

- 1) какой размер наночастиц наиболее безопасен для введения в живой организм (или частицы какого размера оказывают наименьшее токсическое воздействие);
- 2) концентрации наночастиц золота, пограничные с токсичными;
- 3) оптимальное время экспозиции — т. е. в течение какого времени допустимо применение наночастиц определенного размера, так, чтобы это не привело к токсическим повреждениям;
- 4) какой способ введения наночастиц в организм сопряжен с наименьшими токсическими последствиями;
- 5) какие органы подвержены наибольшему токсическому повреждению и многое др.

Зачастую в таких работах определение условий эксперимента носит эмпирический характер.

Анализ ряда работ по данной тематике показал, что наиболее хорошо изучены наночастицы золота, размер которых больше 10 нм. И совершенно не изучено внутриорганное поведение наночастиц золота размером менее 2 нм, которые стали объектом нашего внимания [4, 7]. Тем более что, по данным ряда работ, при равных условиях (способ введения и время экспозиции) на одни и те же органы наночастицы малых размеров оказывают больший токсический эффект, чем крупные частицы [5, 6].

Цель: на морфологическом уровне с помощью ультраструктурного анализа изучить качественные

изменения тканевых компонентов паренхимы почек, вызванные энтеральным введением наночастиц золота малых размеров (2 нм). Установить наличие корреляции между концентрацией наночастиц золота, временем экспозиции, степенью выраженности поражений в органе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основные методы — световая и электронная микроскопия, качественный морфологический анализ биологического материала.

Биологический материал одновременно готовили для световой и электронной микроскопии, как в предыдущем нашем исследовании [1]. Для этого кусочки органов размером не более 1 мм³ фиксировали в 2,5 % забуференном растворе глутаральдегида и дофиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия. Далее по алгоритму проводилась стандартная электронно-микроскопическая проводка материала, и кусочки тканей заливали в эпоксидную смолу аралдит. После прицельной заточки блоков на ультрамикротоме Reichert-Jungultracut (Германия) получали ультратонкие срезы, монтировали их на медные сеточки и контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца. Изучение ультраструктуры органов, а также фотофиксацию производили на просвечивающем электронном микроскопе HU-12A Hitachi (Япония). Для световой микроскопии на микротоме LKB (Швеция) получали полутонкие срезы, монтировали их на предметные стекла и окрашивали толуидиновым синим. Изучение гистологической картины органов, а также фотофиксацию производили на световом микроскопе Olympus (Япония).

В эксперименте использовали различные концентрации коллоидных растворов наночастиц золота размером 2 нм. Матричный раствор содержал поверхностно-активное вещество сульфосукцинат натрия в концентрации 24 ммоль (НПК «Наномет»). Всего в исследование включили 9 групп животных (годовалые нелинейные мыши с массой тела 20–25 г) на разных сроках эксперимента, а также 3 контрольные группы мышей соответствен-

Таблица 1

Распределение лабораторных животных по группам исследования

Срок эксперимента в днях	Концентрация коллоидного нанозолота (мкг/мл) для перорального введения			Питьевая вода
	10 мкг/мл	50 мкг/мл	100 мкг/мл	контроль
	Порядковый номер группы			
7 суток	1	2	3	4
14 суток	5	6	7	8
28 суток	9	10	11	12

но каждому сроку эксперимента (табл. 1). Мышам ежедневно вместо питьевой воды вводили перорально водный раствор, содержащий разные концентрации наночастиц золота: 10 мкг/мл; 50 мкг/мл; 100 мкг/мл, средний объем 2,4 мл жидкости в день, что является физиологической нормой. Контроль за общим состоянием животных проводили регулярно (оценивали внешний вид, аппетит, вес, активность, поведенческие реакции). Результат оценивали на 7-е, 14-е и 28-е сутки введения препарата. После декапитации для гистологического и ультрамикроскопического исследования извлекали почки. Материал от контрольных и экспериментальных животных обрабатывался одновременно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологические и ультраструктурные изменения были обнаружены в материале всех групп экспериментальных животных по сравнению с контрольными. В целом все альтерации мелкоочаговые, касаются небольшого количества сосудов, отдельных профилей канальцев и единичных клеток.

Изменения, выявленные на светооптическом уровне

Светооптический анализ общей картины сохранности паренхимы почек показал, что более выра-

женные изменения отмечаются в корковом веществе органа. Мозговое вещество менее затронут. В нем выявляются прежде всего дисциркуляторные расстройства, затем изменения эпителия почечных канальцев и, наконец, незначительное вовлечение интерстициальных элементов в ответную реакцию.

Признаки, характерные для дисциркуляции, такие как расширение капилляров перитубулярной сети, застой крови в них, многочисленные мелкие кровоизлияния, выявляются в корковом веществе почки независимо от дозы вводимого препарата уже в ранние сроки эксперимента — при длительности экспозиции 7 и 14 дней (рис. 1). Вместе с тем на этих сроках крупные очаги геморрагий и тромбоз сосудов встречаются редко.

Капилляры клубочка почечного тельца выглядят одинаково в материале всех экспериментальных групп в любые сроки введения коллоидного золота. Они полнокровны. При высшей дозе воздействия эритроциты в них теряют свои четкие границы и сливаются в одну массу.

Канальцевая система нефронов в разной степени вовлекается в патологический процесс. Так, эпителий наружного листка капсулы Боумена выглядит сохранным при всех воздействиях. Но в ряде случаев наблюдается значительное расширение мочевого пространства капсулы почечного тельца (рис. 2).



Рис. 1. Почка мыши. Корковое вещество на 7-е сутки эксперимента: после перорального введения наночастиц золота в концентрации 10 мкг/мл. Окраска: толуидиновый синий (ув. ок. $\times 10$, об. $\times 40$)

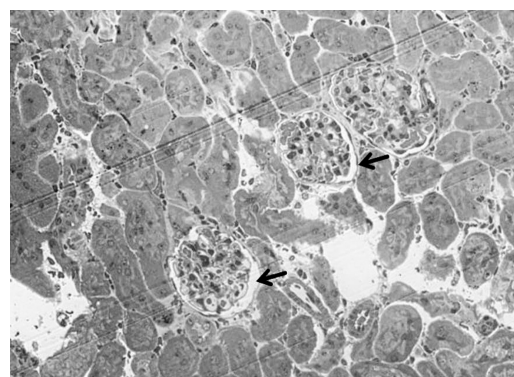


Рис. 2. Почка мыши. Корковое вещество на 7-е сутки эксперимента: после перорального введения наночастиц золота в концентрации 50 мкг/мл. Окраска: толуидиновый синий (ув. ок. $\times 10$, об. $\times 20$)

При 7-дневном введении прослеживается определенная динамика альтераций в зависимости от концентрации вводимого препарата. В почечных тельцах можно отметить увеличение пространства капсулы — отек (7 дн. 10 мкг/мл), некоторое разрыхление внутренней структуры, то есть появление жидкости в мезангиальном пространстве (7 дн. 100 мкг/мл).

Канальцы нефронов по сравнению с почечными тельцами претерпевают большие изменения при всех дозах воздействия и во все изучаемые сроки. Признаки дистрофии и некробиоза чаще касаются цитоплазмы клеток и реже их ядер. Как проксимальные, так и дистальные канальцы вовлекаются в патологический процесс при введении минимальных доз наночастиц золота на самых ранних сроках эксперимента. Клетки проксимальных канальцев накапливают очень мелкие прозрачные вакуоли, их апикальная поверхность теряет микроворсинки (рис. 3). Между клетками и вокруг канальцев появляются светлые нитевидные пространства, заполненные, вероятно, водой. Зернистая дистрофия и вакуолизация части клеток приводит к их гибели (7 дн. 10 мкг/мл).

Увеличение дозы при том же времени воздействия (7 дн. 50 мкг/мл) усугубляет отек межклеточных пространств до явления клеточной диссоциации, увеличивает количество клеток с признаками дистрофии. Дальнейшее возрастание дозы (7 дн. 100 мкг/мл) не приводит к каким-либо значимым нарушениям. Здесь также можно отметить разрушение микроворсинок, уплощение клеток и эпизоды некроза.

Удлинение времени воздействия (28 дн. 50 мкг/мл) не изменило характер патологической реакции, но сделало ее более грубой. Так, в отек вовлекаются интерстициальные пространства, площади клеточной вакуолизации и некроза возрастают.

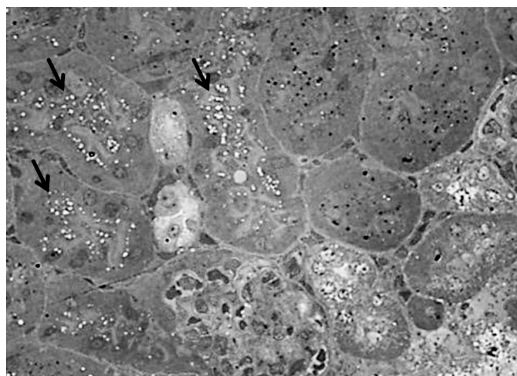


Рис. 3. Почка мыши. Кортикальное вещество на 28-е сутки эксперимента: после перорального введения наночастиц золота в концентрации 50 мкг/мл. Окраска: толуидиновый синий (ув. ок. $\times 10$, об. $\times 40$)

Структурные нарушения эпителия дистальных канальцев не проявляют никакой динамики, не зависят от дозы и времени воздействия. Они сводятся к диссоциации клеток, уменьшению их высоты, некротической гибели с разрушением стенки канальца. Параллельно с процессом уплощения клеток наблюдаются кариопикноз и появление детрита в просвете канальцев. В целом клетки мезангиума и интерстиция мало вовлечены в патологический ответ.

Изменения, выявленные на электронно-микроскопическом уровне

Для выявления стойких повреждений клеток при воздействии наночастиц золота был проанализирован материал, полученный после длительного, 28-дневного введения коллоидного золота в различных дозах.

Альтерации артериол состоят в глубокой изрезанности люминальной поверхности эндотелия, расширении канальцево-вакуолярной системы, повреждении внутренней мембраны митохондрий. Эластическая мембрана формирует нерегулярные складки, вероятно, как следствие сильного сокращения ГМК среднего слоя (рис. 4). Канальцево-вакуолярная система и митохондрии ГМК также страдают. Зона межклеточных взаимодействий как эндотелия, так и ГМК содержит совсем небольшое число контактов. Конгломераты электронно-плотных частиц в цитоплазме ГМК напоминают иммунные комплексы.

По мере увеличения сроков эксперимента (до 28 дней) и концентрации вводимых наночастиц золота (до 100 мкг/мл) в органе отмечено сужение просвета артериол и появление в них фрагментов клеток. Цитоплазма эндотелиальных клеток истончается, люминальные поверхности образуют глубокие складки и выросты. Базальные пластинки

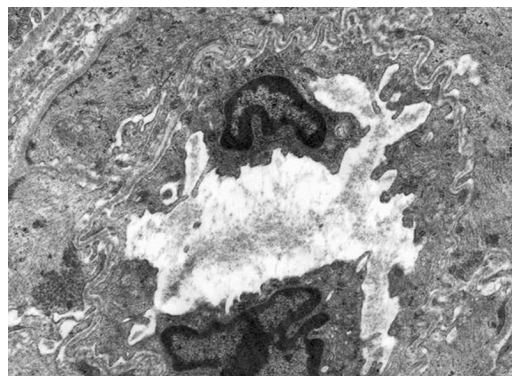


Рис. 4. Почка мыши. Просвет кровеносного сосуда. 28-е сутки эксперимента: после перорального введения наночастиц золота в концентрации 10 мкг/мл (ув. $\times 2000$)

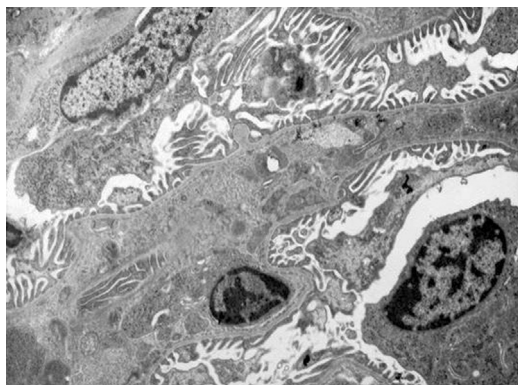


Рис. 5. Почка мыши. Структуры фильтрационного барьера. 28-е сутки эксперимента: после перорального введения наночастиц золота в концентрации 100 мкг/мл (ув. $\times 2000$)

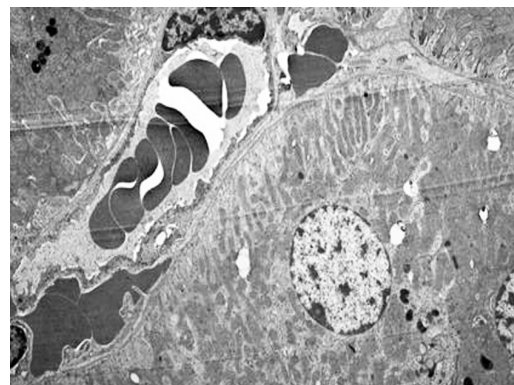


Рис. 6. Почка мыши. Перитубулярная капиллярная сеть. 28-е сутки эксперимента: после перорального введения наночастиц золота в концентрации 50 мкг/мл (ув. $\times 3000$)

эндотелия и ГМК часто объединяются электронно-плотными мостиками. ГМК содержат грубые пучки миофиламентов, цитоплазма их светлая, выглядит отечной, канальцево-вакуолярная система расширена, часть митохондрий содержит мелкие вакуоли в матриксе, у других происходит разрушение внутренней мембраны.

Капилляры клубочка выглядят сохранными в материале всех экспериментальных групп животных. Нарушения структурности фильтрационного барьера не выявлено (рис. 5).

Однако подоциты проявляют признаки набухания при условии введения в течение 7 дней 50 мкг/мл и выглядят высокоактивными, с большим количеством отростков в высшей дозе (7 дн. 100 мкг/мл).

В ходе эксперимента наблюдался адаптационный эффект: увеличение времени воздействия до 14 суток при постоянной одинаковой дозе 50 мкг/мл приводило к относительной нормализации структуры.

Альтеративная картина капилляров перитубулярной сети сводится к выявлению измененного эндотелия с поврежденными митохондриями. Сладж эритроцитов, выход форменных элементов в интерстициальное пространство встречаются при воздействии различных доз (рис. 6). Массивное разрушение эндотелия капилляров перитубулярной сети происходит в ответ на воздействие коллоидного золота в высоких дозах (28 дн. 100 мкг/мл).

Эндотелий стенки венул страдает в меньшей степени и выглядит вполне сохранным. Никакой реакции со стороны митохондрий или других органелл отмечено не было.

В клетках внутреннего листка капсулы выявляются незначительные, но зависящие от дозы изменения. Расширение цистерн комплекса Голь-

джи и канальцев ЭПС — постоянные находки. Повреждение внутренней мембраны митохондрий вплоть до вакуолизации органеллы возрастает в зависимости от дозы. В материале животных, получавших 100 мкг/мл, встречаются подоциты со сморщенными ядрами, хроматин которых плотно конденсирован.

Эпителий проксимальных канальцев демонстрирует комплекс ультраструктурных изменений, мало зависящих от дозы: мозаичная деформация микроворсинок, их полное исчезновение; множественные микровизукулы, образующие цепочки вокруг митохондрий и других органелл; большие везикулы, иногда с мембранными фрагментами внутри; расширенные пространства ПКГ и ЭПС. Большинство митохондрий в клетках проксимальных канальцев выглядят сохранными.

Некробиотические изменения ядер эпителиальных клеток дистальных канальцев обнаруживаются при воздействии в дозе 50 мкг/мл. Ядерный хроматин уплотняется, оболочка ядра формирует глубокие складки, а размеры значительно уменьшаются. К патологическим альтерациям следует отнести прежде всего деструкцию митохондрий. Митохондрии выглядят так, как будто испытали разрушительный удар или каким-то образом у них вырван кусок. Таких поврежденных митохондрий в клетке разное количество наряду с совершенно сохранными. Встречаются картины аутофагии. Апикальные части клеток заполнены мелкими везикулами, расширенными цистернами ЭПС, много гипертрофированных ПКГ. Верхушки клеток разрушаются довольно часто. Хотя свидетельства массивной клеточной деструкции встречаются в материале всех экспериментальных групп, доза 100 мкг/мл приводит к повреждениям в ранние сроки эксперимента.

Таблица 2

Сравнительная характеристика выраженности внутриклеточных повреждений

Степень выраженности альтеративных изменений клеточных органелл (в убывающем порядке)	Клеточный элемент паренхимы почки		
	Подоцит	Эпителий проксимальных канальцев	Эпителий дистальных канальцев
Высокая	Митохондрии	Везикулярный компартмент	Митохондрии
Средняя	ЭПС	ЭПС	Везикулярный компартмент
	Комплекс Гольджи	Комплекс Гольджи	ЭПС
Низкая	Ядро	Митохондрии	Комплекс Гольджи
		Лизосомы	Ядро

Анализируя вовлеченность органелл в патологический ответ, можно составить ряд по мере убывания частоты обнаружения альтераций (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Оказанное воздействие вызывает патологические изменения на тканевом и субклеточном уровне, т. е. является цитотоксичным.
2. Гистологические находки в целом подтверждают наличием ультраструктурных альтераций, что говорит о первичности повреждения клетки.
3. В патологический ответ вовлекаются ткани с высокой функциональной нагрузкой, занимающие пограничное положение (эндотелий, эпителий).
4. Набор органелл, вовлеченных в патологический ответ, одинаков для всех измененных клеток.
5. В большей степени процессы деструкции затрагивают митохондрии и везикулярный компартмент.
6. Степень альтеративных изменений носит дозозависимый характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Липатова В.А., Ботчей В.М., Писцова Т.В., и др. Ультраструктурные признаки кардиотоксичности наночастиц золота в эксперименте *in vivo* // Вестник РГМУ. – 2013. – № 3. – С. 59–63. [Lipatova VA, Botchey VM, Pistsova TV, et al. Ultrastructural evidence

of gold nanoparticles cardiotoxicity in experiments *in vivo*. *Vestnik RGMU*. 2013;(3):59-63. (In Russ.)]

2. Asharani PV, Lianwu Y, Gong Z, Valiyaveetil S. Comparison of the toxicity of silver, gold and platinum nanoparticles in developing zebrafish embryos. *Nanotoxicology*. 2011;(5):43-54. doi: 10.3109/17435390.2010.489207.
3. Alkilany AM, Murphy CJ. Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far? *J Nanopart Res*. 2010;12(7):2313-2333. doi: 10.1007/s11051-010-9911-8.
4. Helfrich A, Briichert W, Bettmer J. Size characterisation of Au nanoparticles by ICP-MS coupling techniques. *J Anal Atom Spectrom*. 2006;21:431-4. doi: 10.1039/b511705d.
5. Lasagna-Reeves C, Gonzalez-Romero D, Barria MA, et al. Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;19(393):649-655. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.046.
6. Mohamed Anvar K Abdel Halim. The influence of size and exposure duration of gold nanoparticles levels in several rat organs *in vivo*. *Journal of Cell Science and Therapy*. 2012;3.
7. Pan Y, Neuss S, Leifert A, et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small*. 2007;3(11):1941-9. doi: 10.1002/sml.200700378.

◆ Информация об авторах

Вероника Анатольевна Липатова — канд. мед. наук, кафедра морфологии. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва. E-mail: veronika-lipatova@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Veronika A. Lipatova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Morphology. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: veronika-lipatova@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Вероника Микаэловна Ботчей — канд. мед. наук, доцент, старший преподаватель, кафедра гистологии, цитологии, эмбриологии медицинского факультета. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва. E-mail: bonik-do@yandex.ru.

Людмила Алексеевна Князева — канд. мед. наук, доцент, кафедра гистологии, цитологии, эмбриологии. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва. E-mail: lu-kn@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Veronika M. Botchey — MD, PhD, Senior teacher, Department of Histology, Cytology, Embryology, Medical Faculty. Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. E-mail: bonik-do@yandex.ru.

Lyudmila A. Knyazeva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: lu-kn@yandex.ru.

РОЛЬ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ И ВИТАМИНА D₃ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФОБИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АУТОИММУННОМ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО

© Ю.И. Строев¹, П.А. Соболевская¹, Л.П. Чурилов¹, В.И. Утехин²

¹ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39–42. doi: 10.17816/PED8439-42

Поступила в редакцию: 26.05.2017

Принята к печати: 25.07.2017

На сегодняшний день аутоиммунный тиреоидит Хасимото является самой частой причиной гипотироза. Так как тиреоидные гормоны участвуют практически во всех обменных процессах, их дефицит приводит к нарушению процессов метаболизма во всех органах и системах, чем и обусловлена богатая клиническая картина и разнообразие симптомов гипотироза. Дефицит тиреоидных гормонов также оказывает значительное негативное влияние на психическое здоровье человека, определяя разнообразную клиническую картину — от легких нарушений до серьезных психических расстройств. Для гипотироза также характерны такие психоневрологические изменения, как сонливость, слабость, потеря интереса к окружающему, снижение памяти и интеллекта. Описаны делириозные и делириозно-галлюцинаторные состояния, а также характерны тревожные и депрессивные состояния. Гипотиреоидные психоневрологические расстройства в последнее время встречаются все чаще, в связи с чем их диагностика и коррекция становятся все более актуальными. Лица с гипотирозом часто ошибочно попадают не к эндокринологу, а к психиатру и получают терапию, но психотропные средства и антидепрессанты при гипотирозе не дают должного эффекта и даже противопоказаны. При АИТ весьма часто наблюдается гипокальциемия, что можно объяснить сопутствующим АИТ аутоиммунным паратиреоидитом с клиникой гипопаратироза, то есть при аутоиммунном тиреоидите Хасимото может нарушаться функция и паращитовидных желез. В статье представлены результаты собственных исследований. Была обследована группа пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и гипотирозом. Изучены жалобы, анамнез и клиника заболевания, исследованы уровни ТТГ, тиреоидных гормонов, общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, витамина D₃ (холекальциферола).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; гипотироз; витамин D₃; кальций; фобии; гипокальциемия; тиреоидные гормоны.

THE ROLE OF HYPOCALCEMIA AND VITAMIN D₃ IN PATHOGENESIS OF PHOBIAS IN CHRONIC AUTOIMMUNE HASHIMOTO'S THYROIDITIS

© Yu.I. Stroeve¹, P.A. Sobolevskaya¹, L.P. Churilov¹, V.I. Utekhin²

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Stroeve YI, Sobolevskaya PA, Churilov LP, Utekhin VI. The role of hypocalcemia and vitamin D₃ in pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):39-42. doi: 10.17816/PED8439-42

Received: 26.05.2017

Accepted: 25.07.2017

Today, autoimmune Hashimoto's thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism. Thyroid hormones are involved in almost all metabolic processes, their deficiency leads to disruption of metabolic processes in all organs and systems, which is the reason for the rich clinical picture and variety of symptoms of hypothyroidism. The deficiency of thyroid hormones also has a significant negative impact on a person's mental health, identifying a diverse clinical picture — from mild disorders to serious mental disorders. For hypothyroidism, such psycho-neurological changes as drowsiness, weakness, loss of interest in the surroundings, loss of memory and intelligence are also characteristic. Delirious and delirious-hallucinatory conditions are described, as well as anxious and depressive conditions. Hypothyroid psychoneurological disorders have recently become more common, and therefore their diagnosis and correction are becoming more urgent. Persons with hypothyroidism often mistakenly go not to the endocrinologist, but to a psychiatrist and receive therapy, but psychotropic drugs and antidepressants in hypothyroidism don't give the proper effect and even are contraindicated. Hypocalcemia is very often observed with Hashimoto's thyroiditis, it can be explained by autoimmune parathyroiditis with a hypoparathyroid clinic, that

is, with autoimmune thyroiditis, the function of parathyroid glands may be disrupted. The article presents the results of our own research. A group of patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism was examined. Complaints, anamnesis and clinic of the disease, levels of TSH, thyroid hormones, total and ionized calcium, inorganic phosphorus, vitamin D₃ were studied.

Keywords: autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; vitamin D₃; calcium; phobias; hypocalcemia; thyroid hormones.

ВВЕДЕНИЕ

В мире стремительно нарастает частота аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото, который стал, по сути, социальной болезнью. АИТ опосредован клеточными аутоаллергическими реакциями с изменением уровней FT₃, FT₄ и с нарушением обмена витамина-гормона D₃, что свойственно многим аутоиммунным болезням. АИТ в наше время является основной причиной гипотироза.

При АИТ происходят дегенеративные изменения в щитовидной железе и, как следствие, снижение ее функциональной активности. И. Шенфельд выдвинул теорию об иммуносупрессорной и иммуномодулирующей роли витамина D, который ограничивает развитие иммунного ответа по путям Т-хелперов 1-го и 17-го подтипов и стимулирует дифференцировку и активность Т-хелперов 2-го типа, а также обуславливает усиление противоинфекционного и антипаразитарного иммунитета и ослабление аутоиммунитета [8, 9]. АИТ-заболевание, опосредованное клеточными аутоаллергическими реакциями, зависящими от Т-хелперов 1-го типа, при котором нарушается обмен витамина D₃ и, соответственно, возникает тенденция к гипокальциемии [3].

Так как тиреоидные гормоны участвуют практически во всех обменных процессах, их дефицит приводит к нарушению процессов метаболизма во всех органах и системах, формируя многообразие клинических симптомов и затрудняя диагностику данного конкретного заболевания. Трудность также представляет и ранняя диагностика заболевания. Дело в том, что гипотироз прогрессирует довольно медленно, пациенты долго не обращаются к врачам, так как симптомы и клиника стерты, а к моменту обращения к врачу пациент приходит с достаточно серьезной симптоматикой, выраженными нарушениями процессов метаболизма, а порой даже с необратимыми изменениями в органах и тканях. Таким образом, от момента дебюта заболевания до момента постановки диагноза проходит достаточно большой промежуток времени [1, 5, 7].

Гормоны щитовидной железы располагают рецепторами и в центральной нервной системе, поэтому дефицит тиреоидных гормонов оказывает значительное негативное влияние на психическое здоровье человека, обуславливая разнообразную клиническую картину — от легких нарушений (фо-

бий) вплоть до серьезных психических расстройств («гипотироидное безумие»). Для гипотироза также характерны такие психоневрологические изменения, как сонливость, слабость, потеря интереса к окружающему, снижение памяти, причем на первый план выходят именно расстройства памяти и интеллекта. Описаны делириозные и делириозно-галлюцинаторные состояния, а также характерны тревожные и депрессивные состояния (например, у пациентов, страдающих депрессией и субклиническим гипотирозом, течение болезни характеризуется паническими атаками). Таким образом, гипотироз может проявляться в основном расстройством некоторых когнитивных функций, связанных с памятью, а также поведенческими нарушениями [2, 5, 6, 10]. При этом в коре головного мозга доминируют тормозные процессы, что ускоряет развитие нейродегенеративных заболеваний (особенно при сочетании АИТ с болезнью Дауна и болезнью Альцхаймера). Наши совместные исследования с Университетом Кюсю (Япония) выявили важную роль тиреоидных гормонов в фагоцитарном поведении микроглии, что играет при этой патологии, по видимому, ключевую роль [5].

Гипотироидные психоневрологические расстройства в последнее время встречаются все чаще, в связи с чем их диагностика и коррекция становятся все более актуальными. Лица с гипотирозом нередко ошибочно попадают не к эндокринологу, а к психиатру, но психотропные средства и антидепрессанты при гипотирозе не дают должного эффекта и даже противопоказаны. Любопытно, что нераспознанный гипотироз, по данным литературы, может выявляться в 0,3–3 % случаев среди всех психических больных.

При АИТ весьма часто наблюдается гипокальциемия, что можно объяснить сопутствующим АИТ аутоиммунным паратиреоидитом с клиникой гипопаратироза (спазмофилии, тетании), следовательно, при аутоиммунном тиреоидите Хасимото может нарушаться функция не только щитовидной железы, но и околощитовидных желез. На это первым обратил внимание П. Буркхардт, который одной из важнейших причин приобретенного гипопаратироза считал аутоиммунный паратиреоидит. Этот процесс, по его мнению, происходит на фоне параллельного вовлечения в аутоаллергические реакции других

органов, что выражается в сопутствующем аутоиммунном тиреоидите, аденоидите, инсулите (иногда с исходом в СД I типа) с недостаточностью функций соответствующих эндокринных желез [4].

Гипокальциемии имеют клинику явной или скрытой тетании (гипопаратироза) с гипервозбудимостью нервной системы, мышц и с подчеркнутой сезонностью обострений (весной и осенью), что связано, по-видимому, с уровнем витамина D_3 , необходимого для регуляции кальциево-фосфорного обмена. Именно для хронической гипокальциемии типичны изменения психики, в частности неврозы, психастении и навязчивые состояния (фобии).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 1929 пациентов с АИТ и с гипотирозом различной степени тяжести в возрасте от 4 до 80 лет. У них изучены жалобы, анамнез и клиника заболевания, в плазме крови исследованы уровни ТТГ, тиреоидных гормонов, общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, а у 150 человек — содержание витамина-гормона D_3 (холекальциферола).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных 1929 лиц 493 человека (25,5 %) жаловались на панические атаки и на различные фобии, что явно выше частоты этой патологии в популяции Санкт-Петербурга (5,6–8,0 %). Фобии ярче проявлялись весной и осенью. Чаше наблюдались фобии высоты, темноты и клаустрофобия (боязнь метро, маршрутных такси, лифтов, узкие переулков, подземных переходов, МРТ-исследований). Реже встречались фобии водной глубины, толпы, широких пространств, эскалаторов, самолетов, мостов без перил, насекомых, червей, кошек или собак, коров, болезней, врачей, измерений АД, зеркал, экзаменов, публичных выступлений, терактов, велосипедов, высоких скоростей и др. Чем ярче были фобии, тем ниже был уровень ионизированного кальция. При этом демонстративным было снижение в крови не общего, а ионизированного кальция ($1,0 \pm 0,025$ мМ/л) и повышение неорганического фосфора ($1,24 \pm 0,038$ мМ/л).

В общей группе обследованных содержание витамина D_3 было пониженным, при этом изменения его уровня соответствовали известным сезонным колебаниям в популяции. Так, содержание витамина D_3 оказалось ниже значений нормативного диапазона — 35–50 нг/мл. Отмечен его слабый рост в весенне-летнем периоде. Так, уровень D_3 в осенне-зимнем периоде составил $27,2 \pm 0,3$ нг/мл, в весенне-летнем — $28,4 \pm 0,5$ нг/мл ($p < 0,001$). Уровни FT_3 , FT_4 , ТТГ говорили о наличии гипотироза. FT_3

в осенне-зимнем периоде составил $2,9 \pm 0,1$, в весенне-летнем — $3,21 \pm 0,1$ Пг/мл ($p < 0,01$), хотя в обеих группах был сниженным ($3,8 \pm 0,22$ Пг/мл). FT_4 составил в осенне-зимнем периоде $1,06 \pm 0,02$, в весенне-летнем — $1,36 \pm 0,05$ нг/дл ($p < 0,001$) и тоже был явно ниже нормы ($1,5 \pm 0,1$ нг/дл). ТТГ в осенне-зимнем периоде равнялся $2,1 \pm 0,2$, а в весенне-летнем — $1,7 \pm 0,1$ мкМЕ/мл (при норме — $1,85 \pm 0,2714$ мкМЕ/мл).

Между D_3 и ТТГ была выявлена слабая обратная связь (коэффициент корреляции $rxu = -0,00232$). Между D_3 и FT_3 связь была слабая и прямая ($rxu = 0,0456$). Между D_3 и FT_4 связь также была слабая и прямая ($rxu = 0,0151$).

Нарастание продукции FT_3 , FT_4 с реципрокным падением ТТГ было выявлено в весенне-летнем периоде, однако в осенне-зимнем периоде у не леченных пациентов с гипотирозом наблюдался более выраженный дефицит FT_3 и FT_4 .

У подавляющего большинства обследованных пациентов с АИТ и фобиями систематическое лечение гипотироза адекватными дозами тиреоидных гормонов (левотироксином, эутироксом) и препаратами кальция в сочетании с витамином D_3 обычно приводило к исчезновению симптомов гипотироза, панических атак и фобий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в клинике гипотироза в исходе АИТ Хасимото наблюдается ряд признаков, которые укладываются в симптоматику нарушения фосфорно-кальциевого обмена в результате дефицита витамина D_3 . При АИТ с гипотирозом целый ряд симптомов практически не отличается от таковых при гипопаратирозе.

Симптомы АИТ и гипотироза со стороны производных эктодермы (кожа, волосы, ногти, зубы), а также со стороны нервной системы (фобии, панические атаки, судороги и др.) в высокой степени обусловлены гипокальциемией. Определение уровня ионизированного кальция в диагностике нарушений кальций-фосфорного обмена более информативно, чем определение общего кальция.

В связи с высокой частотой АИТ все лица с фобиями и паническими атаками нуждаются в исследовании уровней гормонов щитовидной железы и ТТГ, ионизированного кальция и витамина D_3 . Лица с АИТ в целях коррекции тиреоидного статуса не менее двух раз в год нуждаются в контроле уровней FT_3 , FT_4 и ТТГ, ионизированного кальция и витамина D_3 , а также в терапии не только тиреоидными гормонами, но и препаратами кальция в сочетании с витамином D_3 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. – М.: МИА, 2009. – С. 255–310. [Ametov AS. Selected lectures on endocrinology. Moscow: MIA; 2009. P. 255–310. (In Russ.)]
2. Антонова К.В. Психические расстройства в клинике эндокринных заболеваний // Рус. мед. журн. – 2006 – Т. 14. – № 26. – С. 1889. [Antonova KV. Mental disorders in the clinic of endocrine diseases. *Rus med zhurn.* 2006;14(26):1889. (In Russ.)]
3. Соболевская П.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Синдром гипокальциемии во врачебной практике // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – № 2. – С. 624–632. [Sobolevskaya PA, Stroev Yul, Churilov LP. Syndrome of hypocalcemia in medical practice. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya.* 2015;(2):624–632. (In Russ.)]
4. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков / Ред А.Ш. Зайчик. – СПб.: ЭЛБИ, 2004. – С. 200–250. [Stroev Yul, Churilov LP. Endocrinology of adolescents. Ed by A.Sh. Zaychik. Saint Petersburg: ELBI; 2004. P. 200–250. (In Russ.)]
5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Гипокальциемия и фобии в клинической картине аутоиммунного тиреоидита // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – Приложение 1. – С. 239–240. [Stroev Yul, Churilov LP. Hypocalcemia and phobias in the clinical picture of autoimmune thyroiditis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011;26(Suppl.1):239–240. (In Russ.)]
6. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Калашникова А.В. Психиатрические маски гипотироза // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – Приложение 1. – С. 240. [Stroev Yul, Churilov LP, Kalashnikova AV. Psychiatric masks of hypothyrosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011;26(Suppl.1):240. (In Russ.)]
7. Трошина Е.А., и др. Синдром гипотиреоза в практике интерниста / Методическое пособие / под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: Медицина, 2003. [Troshina EA, et al. Syndrome of hypothyroidism in internist practice. Ed by G.A. Melnichenko. Moscow: Meditsina; 2003. (In Russ.)]
8. Schoenfeld Y. Autoantibodies – antigen driven or idiotypically induced? / Immunophysiology: Natural Autoimmunity in Physiology and Pathology (eds: Poletaev AB, Danilov AN). Moscow: MRC Immunculus Publ.; 2008. 137–143 p.
9. Schoenfeld Y. To smell autoimmunity: Anti-P-ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system. *J Autoimmunity.* 2007;28:165–169. doi: 10.1016/j.jaut.2007.02.012.
10. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2009;16(3):503–7. doi: 10.3233/JAD-2009-0991.

◆ Информация об авторах

Юрий Иванович Строев — канд. мед. наук, профессор, кафедра патологии. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

Полина Анатольевна Соболевская — аспирант, кафедра патологии. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: 89213117947@mail.ru.

Леонид Павлович Чурилов — канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра патологии. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: elpach@mail.ru.

Владимир Иосифович Утехин — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: utekhin44@mail.ru.

◆ Information about the authors

Yuri I. Stroev — MD, PhD Professor, Department of Pathology. Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

Polina A. Sobolevskaya — Postgraduate Student, Department of Pathology. Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia. E-mail: 89213117947@mail.ru.

Leonid P. Churilov — MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pathology. Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia. E-mail: elpach@mail.ru.

Vladimir J. Utehin — MD, PhD, Associate Professor, 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: utekhin44@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО КОКСАРТРОЗА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

© С.В. Хрыпов, Д.А. Красавина, А.Г. Веселов, И.А. Комолкин, А.П. Афанасьев

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

Для цитирования: Хрыпов С.В., Красавина Д.А., Веселов А.Г., и др. Особенности тотального эндопротезирования при лечении вторичного коксартроза различного генеза у детей старшего возраста // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 43–47. doi: 10.17816/PED8443-47

Поступила в редакцию: 23.05.2017

Принята к печати: 30.06.2017

Эндопротезирования детей старшего возраста с вторичным коксартрозом наименее изученная часть ортопедии и травматологии. Необходимость проведения эндопротезирования в детской практике возникает значительно реже, чем у взрослых, но является актуальной проблемой. Показанием к эндопротезированию суставов служит наличие вторичного остеоартроза тазобедренного сустава различной этиологии – диспластический (врожденный и паралитический), посттравматический, инфекционно-аллергический (ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева), постинфекционный (остеомиелит и туберкулез костей, формирующих тазобедренный сустав), сопровождающийся выраженным болевым синдромом, наличием контрактур, уменьшением двигательной активности, в возрасте 12–17 лет. Цель исследования – оценить эффективность метода эндопротезирования у больных подросткового возраста с коксартрозом 3-й стадии. Предложен двухэтапный метод хирургического лечения в случаях наличия укорочения конечности более 4 см. Авторы приводят результаты лечения 45 пациентов. Предложенная тактика позволила получить хорошие результаты в 68 %. Метод позволил восстановить функцию тазобедренного сустава, длину конечностей у всех пациентов. Достиженные результаты позволяют рекомендовать применение данного метода в комплексе восстановительного лечения при тяжелых формах вторичного коксартроза в результате диспластических, паралитических, постинфекционных, системных аутоиммунных и посттравматических процессов.

Ключевые слова: дети; вывих бедра; ДЦП; коксартроз; укорочение конечности; аппарат Илизарова; эндопротез.

FEATURES OF TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN THE TREATMENT OF SECONDARY COXARTHROSIS OF DIFFERENT GENESIS IN OLDER CHILDREN

© S.V. Khrypov, D.A. Krasavina, A.G. Veselov, I.A. Komolkin, A.P. Afanasiev

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

For citation: Khrypov SV, Krasavina DA, Veselov AG, et al. Features of total hip arthroplasty in the treatment of secondary coxarthrosis of different genesis in older children. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):43–47. doi: 10.17816/PED8443-47

Received: 23.05.2017

Accepted: 30.06.2017

Endoprosthesis of older children with secondary coxarthrosis are the least studied part of orthopedics and traumatology. The need for endoprosthesis in children's practice arises much less often than in adults, but is an actual problem. Indications for joint replacement are the presence of secondary osteoarthritis of the hip joint of various etiology – dysplastic (congenital and paralytic), posttraumatic, infectious-allergic (juvenile rheumatoid arthritis, Bechterew's disease), postinfection (osteomyelitis and tuberculosis of the joints hip joint), accompanied by severe pain syndrome. The presence of contractures, a decrease in motor activity, at the age of 12–17 years. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the endoprosthesis method in patients with adolescents with coxarthrosis of stage 3. A two-stage method of surgical treatment in cases of limb shortening more than 4 cm is proposed. The authors cite results of treatment of 45 patients. The proposed tactics allowed to get good results in 68%. The method allowed to restore the function of the hip joint, the length of the limbs in all patients. The achieved results make it possible to recommend the use of this method in a complex of restorative treatment in severe forms of secondary coxarthrosis as a result of dysplastic, paralytic, postinfection, systemic autoimmune and post-traumatic processes.

Keywords: children; hip dislocation; cerebral palsy; coxarthrosis; limb shortening; Ilizarov apparatus; endoprosthesis.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы эндопротезирования детей старшего возраста с вторичным коксартрозом являются наименее изученной частью ортопедии и травматологии [2, 6, 9, 13]. Необходимость в проведении эндопротезирования в детской практике возникает значительно реже, чем у взрослых, но не уменьшает актуальность проблемы [4, 7, 9].

Принятие решения о проведении радикальной операции в этом возрасте всегда затруднительно [1, 3, 12]. С одной стороны, имеет место выраженность рентгенологических и клинических изменений в суставе, сопровождающихся ограничением движений, вплоть до тугоподвижности и анкилоза в порочном положении, с другой — этическая сторона проблемы. Особое место занимают коксартрозы, развившиеся в результате диспластических, паралитических, постинфекционных, системных аутоиммунных и посттравматических процессов.

Естественным становится желание сохранить собственные ткани и отложить операцию тотального эндопротезирования на более позднее время. Тем не менее в ряде случаев изменения в суставе, укорочение конечности, приводящие к нарушению биомеханики опорно-двигательного аппарата, настолько велики, что пластических возможностей детского организма недостаточно для восстановления и компенсации имеющихся нарушений анатомии и функции [2, 8, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность метода тотального эндопротезирования у больных подросткового возраста с вторичным коксартрозом при дисплазии, ДЦП, последствиях травматического, системного, аутоиммунного и инфекционного поражения тазобедренного сустава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2009 по 2016 г. под нашим наблюдением находились 45 пациентов в возрасте от 13,5 до 18 лет с вторичным коксартрозом 3-й стадии, которым была выполнена 51 операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Во всех случаях коксартроз сопровождался комбинированной контрактурой в тазобедренном суставе от тугоподвижности до фиброзного анкилоза. Все пациенты были разделены на группы по этиологическому признаку. В первую группу вошли 12 пациентов с врожденным вывихом бедра 3–4-й степени, имеющих укорочение конечности от 2,5 до 10,5 см. Из них в 2 случаях оперативное лечение не проводилось, у остальных больных эндопротезированию предшествовало до 9 оператив-

ных вмешательств. В эту же группу были включены 8 больных с ДЦП, имеющих паралитический вывих бедра. Во вторую вошли 3 больных, перенесших тяжелый инфекционный воспалительный процесс (острый гематогенный остеомиелит бедра и костей таза, и туберкулез бедра и костей таза). Третью группу составили 2 больных, перенесшие травматический вывих бедра, не диагностированный своевременно в процессе лечения по месту жительства. В четвертую группу вошли 20 больных, страдающих системными аутоиммунными поражениями (ЮРА, болезнь Бехтерева).

Для детального изучения деформации таза и проксимального отдела бедра, определения размеров, проведения предоперационного планирования и выбора модели эндопротеза всем больным помимо обычной рентгенографии таза и позвоночника проводилась компьютерная томография с 3D-реконструкцией. Кроме стандартного клинико-лабораторного обследования проводилась оценка иммунологического статуса и выявление наличия хронической инфекции. По результатам иммунологического исследования выполнялась коррекция иммунологического состояния, дооперационное лечение сопутствующей инфекции. У всех больных в связи с выраженной контрактурой тазобедренного сустава и прекосом таза диагностировано компенсаторное искривление в грудопоясничном отделе позвоночника II степени.

Учитывая выраженность контрактуры и деформации сустава, всем больным был применен метод эндопротезирования. Во всех случаях во время хирургического вмешательства была выявлена рубцовая трансформация капсулы и мышц, обеспечивающих движения в тазобедренном суставе. У больных, страдающих вывихом бедра, выявлялось недоразвитие элементов вертлужной впадины (недоразвитие краев, уплощение, уменьшение размеров до критической величины) и проксимального отдела бедра (гипоплазия, некроз полюса головки, увеличение шеечно-диафизарного угла до 150° и угла антеверзии шейки бедра от 40 до 80°).

При наличии укорочения конечности свыше 4 см применялась двухэтапная методика проведения операции, включающая на первом этапе низведение бедра с помощью аппарата Илизарова и выполнение эндопротезирования сустава на втором этапе.

В качестве имплантата применялись 2 модели бедренных компонентов эндопротезов, наиболее удобных для установки при наличии выраженных диспластических деформаций бедра (безцементной фиксации коническая ножка Wagner-Zimmer и диспластическая CDH-Biomet). У 8 больных с вывихом бедра в связи с критически малыми размерами верт-

лужной впадины тазовый компонент безцементного крепления применен тазовый компонент минимально возможного размера 40–42 мм, с дополнительной фиксацией винтами. В этом случае вынужденно использовалась пара трения «металл–полиэтилен cross link». В остальных 43 случаях, при величине впадины 44 мм и больше, использовалась пара трения «керамика–керамика». В 3 случаях для восстановления объема тела подвздошной кости и возмещения крыши вертлужной впадины использовался аугмент из пористого металла. В 5 случаях с этой же целью применялся массивный структурный ауто-трансплантат из удаленной головки бедра.

Особенностью проведения оперативного вмешательства у больных раннего подросткового возраста, особенно при ДЦП и системном аутоиммунном процессе, было наличие выраженного остеопороза костей таза и проксимального отдела бедра, потребовавшее не только осторожного и бережного отношения к тканям в области оперативного вмешательства, но и коррекции послеоперационного ведения больных. Больным с ДЦП в обязательном порядке выполнялась открытая миотомия приводящих мышц и иммобилизация конечностей гипсовой повязкой в положении разведения нижних конечностей [11].

Послеоперационный период проводился в зависимости от особенностей хирургического вмешательства. В случае применения массивного структурного трансплантата, а также наличия выраженного остеопороза, для адаптации компонентов эндопротеза больные находились на постельном режиме 4 недели. Больным с ДЦП выполнялась иммобилизация конечностей на отводящих шинах в течение 3 недель. Все пациенты получали антибактериальную терапию, ЛФК, массаж. В продолжение 3–4 месяцев после вмешательства при ходьбе нагрузка на оперированную конечность была дозированной. Рентгенологический контроль проводился в обычные сроки — на операционном столе, через 3 месяца, 12 месяцев после операции. Все больные с системными аутоиммунными процессами находились под наблюдением ревматолога до и после выполнения операции и получали базисную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оперативного лечения оценивались по данным рентгенологического, антропометрического и клинического обследования у 32 больных в сроки от 9 месяцев до 6,5 лет. Рентгенологически и клинически компоненты всех эндопротезов стабильны. Болевой синдром отсутствовал. Дополнительными средствами опоры пользовались пациенты с ДЦП, входящие в 3-ю и 4-ю квалификационные

категории по GMFCS. Признаки воспаления в области проведенной операции отсутствовали у всех больных.

У 8 пациентов, имеющих исходное укорочение в пределах 6,5–8 см, относительная длина нижних конечностей полностью восстановлена. У одного больного с врожденным вывихом бедра, перенесшего до эндопротезирования 9 операций, и исходным укорочением 10,5 см окончательная разница в длине после этапного хирургического лечения составляла 1 см. Таким образом, удлинение конечности составило 9,5 см.

У пациента, перенесшего острый гематогенный остеомиелит, при наличии исходного укорочения 12,5 см достигнутое удлинение составило 8 см. Остаточная разница составила 4,5 см за счет сформировавшегося в процессе течения заболевания укорочения голени. Пациенту в дальнейшем планируется удлинение голени для выравнивания длины ног по окончании роста.

Амплитуда движений приблизилась к физиологической норме у 32 больных. У остальных отмечено ограничение движений в оперированном суставе, обусловленное выраженностью исходного рубцового процесса, наличием спаечности, связанной с основным заболеванием — ДЦП. Отсутствие хромоты выявлено у 27 больных. У остальных хромота сохранялась в большей или меньшей степени и была обусловлена рубцовой трансформацией мышц. У больных с множественным поражением суставов верхних и нижних конечностей при системном аутоиммунном процессе в связи с его тяжестью и распространенностью послеоперационный период реабилитации протекал тяжело, восстановление движений происходило медленно, сохранялись остаточные контрактуры в оперированных суставах. Особую сложность представляет процесс восстановления двигательной функции у больных, страдающих ДЦП. В процессе лечения удалось добиться перевода пациента в менее тяжелую функциональную категорию (из 2-й в 1-ю, из 3-й во 2-ю, из 4-й и 5-й в 3-ю).

Нами были получены следующие осложнения: при выполнении двухэтапной методики эндопротезирования в период низведения: у 4 больных отмечалось развитие тракционных невритов бедренного и седалищного нервов. При развитии осложнений distraction приостанавливали и возобновляли только после проведения соответствующей терапии и исчезновении симптомов. Все неврологические расстройства были обратимы. В периоде освоения двухэтапной методики эндопротезирования в 1 случае отмечена миграция спиц, проведенных в крыле подвздошной кости в стадии завершения низве-

дения бедра, потребовавшая демонтажа аппарата и выполнения второго этапа в срочно-плановом порядке.

В одном случае у больной с подвздошным вывихом бедра, перенесшей до эндопротезирования 5 хирургических вмешательств, через 2 месяца после операции в результате падения с лестницы произошел вывих головки эндопротеза. За помощью пациентка обратилась через 4,5 месяца, в связи с чем для вправления вывиха потребовались повторное низведение в аппарате Илизарова, ревизия и замена компонентов эндопротеза. В дальнейшем рецидивов вывиха не было. Для достижения успеха и предотвращения осложнений необходимо соблюдать принципы наложения аппарата Илизарова, уточнения и коррекции иммунологических расстройств у больных, входящих в группу риска (перенесшие инфекционные поражения суставов, перенесшие многократные оперативные вмешательства).

Неврологических и сосудистых нарушений в отдаленном послеоперационном периоде не было ни в одном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метода тотального эндопротезирования и предложенная нами двухэтапная методика его выполнения позволили восстановить функцию тазобедренного сустава, устранить болевой синдром, укорочение конечности и хромоту у детей подросткового возраста с вторичным коксартрозом 3-й стадии.

Применение метода эндопротезирования у детей с ДЦП при паралитическом вывихе бедра позволило добиться значительного прогресса в процессе реабилитации.

Достигнутые результаты позволяют рекомендовать применение данных методик при тяжелых формах вторичного коксартроза в результате диспластических, паралитических, постинфекционных, системных аутоиммунных и посттравматических процессов в комплексе восстановительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережной А.П., Нуждин В.И. Эндопротезирование суставов у подростков. Мат. VI съезда ортопедов-травматологов СНГ. – Ярославль, 1993. – С. 166–167. [Berezhenoy AP, Nuzhdin VI. Arthroplasty in adolescents. (Conference proceedings) Mat. VI s'ezda ortopedov-travmatologov SNG. Yaroslavl; 1993. P. 166-167. Berezhenoy AP, Nuzhdin VI. (In Russ.)]
2. Кожевников О.В., Кралина С.Э., Горохов В.Ю., и др. Коксартроз у детей и подростков: профилактика развития при лечении врожденной и приобретенной патологии тазобедренного сустава и особенности эндопротезирования // Вестник травматологии и ортопедии. – 2007. – № 1. – С. 48. [Kozhevnikov OV, Kralina SE, Gorokhov VYu, et al. Coxarthrosis in children and adolescents: prevention of development at treatment of congenital and acquired hip pathology and peculiarities of arthroplasty. *Vestnik travmatologii i ortopedii*. 2007(1):48. (In Russ.)]
3. Крысюк А.П., Рыбачук О.И., Поп В.Ю. Первый опыт эндопротезирования тазобедренного сустава у детей и подростков // Ортопед., травматол. и протезир. – 1998. – № 3. – С. 115–116. [Krysyuk AP, Rybachuk OI, Pop VYu. First experience hip joint in children and adolescents. *Ortoped., travmatol. i protezir.* 1998;(3):115-116. (In Russ.)]
4. Лоскутов А.Е., Головаха М.Л. Тотальное эндопротезирование при диспластическом коксартрозе // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1998. – № 3. – С. 122–123. [Loskutov AE, Golovakha ML. Total hip replacement in dysplastic coxarthrosis. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 1998;(3):122-123. (In Russ.)]
5. Малахов О.А., Шарпарь В.Д., Стойко Ю.М., и др. Оптимальная хирургическая техника тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у подростков. Мат. XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2008. – С. 247–248. [Malakhov OA, Sharpar' VD, Stoyko YuM, et al. Optimal surgical technique of total hip arthroplasty in adolescents. (Conference proceedings) Mat. XII Kongressa pediatrov Rossii "Aktual'nye problemy pediatrii". Moscow; 2008. P. 247-248. (In Russ.)]
6. Николенько В.К., Буряченко Б.П., Давыдов Д.В., и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава. – М.: Медицина, 2009. [Nikolenko VK, Buryachenko BP, Davydov DV, et al. Hip replacement. Moscow: Meditsina; 2009. (In Russ.)]
7. Рыбачук О.И., Кукуруза Л.А., Торчинский В.П. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при его дисплазии // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1999. – № 1. – С. 29–33. [Rybachuk OI, Kukuruza LA, Torchinskiy VP. Total hip arthroplasty when dysplasia. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 1999;(1):29-33. (In Russ.)]
8. Слободский А.Б., Лежнев А.Г., Бадак И.С., и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава у молодых пациентов // Вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. – 2012. – № 3. – С. 66–71. [Slobodskiy AB, Lezhnev AG, Badak IS, et al. Total hip replacement in young patients. *Voprosy rekonstruktivnoy i vosstanovitel'noy khirurgii*. 2012;(3):66-71. (In Russ.)]

9. Снетков А.И., Котляров Р.С., Франтов А.Р. и др. К вопросу об эндопротезировании тазобедренного сустава у подростков в детской костной патологии // Медицинский альманах. – 2012. – № 2. – С. 256–261. [Snetkov AI, Kotlyarov RS, Frantov AR, et al. The issue of hip arthroplasty in adolescents in pediatric bone pathology. *Meditsinskiy al'manakh*. 2012;(2): 256-61. (In Russ.)]
10. Хрыпов С.В., Комолкин И.А., Афанасьев А.П. Лечение детей старшего возраста с вторичным коксартрозом 3-й стадии, сочетающимся с укорочением нижней конечности свыше 6 см, методом тотального эндопротезирования // Гений ортопедии. – 2013. – № 1. – С. 44. [Khrypov SV, Komolkin IA, Afanas'ev AP. The Treatment of older children with secondary coxarthrosis stage 3, combined with shortening of the lower limb more than 6 cm, the method of total hip arthroplasty. *Geniy ortopedii*. 2013;(1):44-47. (In Russ.)]
11. Транковский С.Е., Малахов О.А., Малахов О.О. и др. Хирургическая коррекция патологии тазобедренного сустава у детей с ДЦП // Детская хирургия. – 2013. – № 5. – С. 4–7. [Trankovskiy SE, Malakhov OA, Malakhov OO, et al. Surgical correction of hip pathology in children with infantile cerebral palsy. *Detskaya khirurgiya*. 2013;(5):4-7. (In Russ.)]
12. Callaghan JJ. Results of primary total hip arthroplasty in young patients. *J Bone Jt Surg*. 1993;75-A:1728-34. doi: 10.2106/00004623-199311000-00019.
13. Wedge JH, Cummiskey DJ. Primary Arthroplasty of the Hip in Patients Who Are Less Than Twenty One Years Old. *J Bone Jt Surg*. 1994;76-A:1732-41. doi: 10.2106/00004623-199411000-00019.

◆ Информация об авторах

Сергей Валерьевич Хрыпов — канд. мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: khrypov-s@yandex.ru.

Диана Александровна Красавина — д-р мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: krasa-diana@yandex.ru.

Александр Григорьевич Веселов — канд. мед. наук, ассистент, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: drveselov@bk.ru.

Игорь Александрович Комолкин — канд. мед. наук, ассистент, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: igor_komolkin@mail.ru.

Ардан Петрович Афанасьев — канд. мед. наук, ассистент, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ardan_afanasiev@mail.ru.

◆ Information about the authors

Sergey V. Khrypov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: khrypov-s@yandex.ru.

Diana A. Krasavina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: krasa-diana@yandex.ru.

Alexander G. Veselov — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: drveselov@bk.ru.

Igor A. Komolkin — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: igor_komolkin@mail.ru.

Ardan P. Afanasiev — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ardan_afanasiev@mail.ru.

УСЛОВНО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АЛЬФА-ПАТТЕРН КАК ВАРИАНТ ЭЭГ БОДРСТВОВАНИЯ ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

© А.А. Чухловин¹, М.В. Александров¹, С.А. Лытаев², В.Р. Касумов¹, М.Е. Павловская¹, Н.Б. Архипова¹

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Чухловин А.А., Александров М.В., Лытаев С.А., и др. Условно-патологический альфа-паттерн как вариант ЭЭГ бодрствования при фармакорезистентной эпилепсии // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 48–56. doi: 10.17816/PED8448-56

Поступила в редакцию: 23.05.2017

Принята к печати: 11.07.2017

В результате патоморфоза механизмов генерации биоэлектрической активности при развернутой клинической картине эпилепсии на интериктальной ЭЭГ возможна редукция эпилептиформных изменений. В таких случаях может регистрироваться паттерн с доминирующей альфа-активностью. Целью исследования являлась систематизация вариантов альфа-активности у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Обследована группа из 50 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в возрасте от 20 до 55 лет, находившихся на лечении в клинике Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова в 2014–2017 гг. В 12 случаях были зафиксированы паттерны условно-патологической альфа-активности. Были выделены три основных варианта альфа-паттернов: 1) альфа-ритм со снижением зональных различий и выраженной синхронизацией в височных отделах; 2) альфа-ритм с включением в структуру «веретен» редуцированных эпилептиформных комплексов; 3) замедленная неритмизированная альфа-активность, искаженная высокочастотной составляющей. Выделенные варианты условно-патологической альфа-активности в представленной очередности отражают поэтапное нарастание дисфункции таламо-кортикальных взаимоотношений. Учитывая имеющуюся у пациентов фармакорезистентную эпилепсию с частыми приступами, зафиксированные варианты альфа-активности не могут рассматриваться как проявления синдрома насильственной нормализации (синдрома Ландольта). Инвазивный мониторинг биоэлектрической активности коры показал, что вспышки заостренных полифазных волн в структуре альфа-ритма на скальповой ЭЭГ совпадают с эпилептическими разрядами на коре, что позволяет считать такие элементы коррелятами эпилептической разрядной активности на коре. Таким образом, в ряде случаев у больных с эпилепсией может наблюдаться «диссоциация» клинических проявлений и электроэнцефалографической картины в состоянии пассивного бодрствования, когда эпилептиформные элементы могут полностью отсутствовать или редуцироваться до неспецифических комплексов.

Ключевые слова: эпилепсия; электроэнцефалография (ЭЭГ); альфа-ритм; видео-ЭЭГ-мониторинг; электрокортикография.

POTENTIALLY PATHOLOGICAL ALPHA-PATTERN AS A VARIANT OF VIGILANCE EEG IN DRUG-RESISTANT EPILEPSY

© A.A. Chukhlovina¹, M.V. Aleksandrov¹, S.A. Lytaev², V.R. Kasumov¹, M.E. Pavlovskaya¹, N.B. Arkhipova¹

¹Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Chukhlovina AA, Aleksandrov MV, Lytaev SA, et al. Potentially pathological alpha-pattern as a variant of vigilance EEG in drug-resistant epilepsy. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):48-56. doi: 10.17816/PED8448-56

Received: 23.05.2017

Accepted: 11.07.2017

As a result of pathomorphosis affecting the mechanisms of electrical activity generation interictal EEG may show reduced epileptiform changes whereas clinically apparent epileptic seizures may be present. In these cases patterns of dominant alpha activity are sometimes recorded on the scalp. In this study variations of alpha activity in patients with refractory

epilepsy are classified. A group of 50 refractory epilepsy patients aged between 20 and 55 years who were submitted to Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery in 2014–2017 was included in this study. They underwent scalp EEG as a part of their presurgical assessment. In 12 cases patterns of potentially pathological alpha activity were observed. Three variations of alpha-patterns were described: 1) alpha-rhythm with decreased regional diversity and a marked synchronization in temporal areas; 2) alpha-rhythm with reduced epileptiform complexes integrated into the spindles, 3) decelerated non-rhythmic alpha activity distorted by the higher frequency components. Distinguished varieties of potentially pathological alpha-activity according to their order here represent gradual functional decline of normal thalamo-cortical interaction. Considering clinical manifestation of drug-resistant epilepsy with frequent seizures in these patients, reported varieties of alpha activity can not be interpreted as Landolt's syndrome (forced normalization of EEG). Invasive electrocorticographic monitoring demonstrated that bursts of sharpened polyphasic waves coinciding with alpha-rhythm on scalp EEG are consistent with epileptic discharges on the brain cortex surface. This allows to think of these components as correlates of epileptic activity. Therefore, on a number of occasions in patients with epilepsy a dissonance between clinical signs and electroencephalographic patterns recorded during restful wakefulness may be observed, when epileptiform components are absent or reduced to nonspecific complexes.

Keywords: epilepsy; electroencephalography (EEG); alpha-rhythm; video-EEG monitoring; electrocorticography.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии остается изучение патогенеза, совершенствование диагностики и лечения эпилепсии [7]. Это связано с двумя аспектами. Эпидемиология эпилепсии характеризуется широкой распространенностью заболевания в популяции: заболеваемость эпилепсией в мире составляет 5–10 случаев на 1000 населения. В РФ уровень заболеваемости составляет 1,2–7,2 на 1000 [1]. При этом нередко заболевание поздно диагностируется. Одним из негативных результатов такой ситуации является формирование фармакорезистентных форм эпилепсии, уровень которых достигает 20–30 %.

Основным исследованием в эпилептологии на протяжении многих лет остаются электроэнцефалография (ЭЭГ) и методические пробы, связанные с ней [3, 6, 7]. В большинстве случаев у пациентов, страдающих эпилепсией с регулярными эпилептическими приступами, при выполнении ЭЭГ выявляется эпилептиформная активность. Однако нередко у пациентов, страдающих от эпилептических приступов, на ЭЭГ пассивного бодрствования может регистрироваться альфа-активность без типичных эпилептиформных стигматов [6]. Количество таких пациентов среди больных, получающих противосудорожную терапию, может составлять до 30 %. Такая картина может частично объясняться патоморфозом биоэлектрической активности с вовлечением ключевых таламических механизмов генерации альфа-ритма [2, 12], деформацией и редукцией эпилептиформных изменений, обусловленных в основном антиэпилептической терапией. Если наличие хорошо выраженных альфа-веретен на ЭЭГ свидетельствует об отлаженности адаптивных механизмов восходящего и нисходящего контроля, то их исчезновение сигнализирует о на-

рушениях механизмов контроля сенсомоторной интеграции [4]. Однако биоэлектрическая активность альфа-диапазона не всегда свидетельствует о благополучии, примером этого может служить ЭЭГ при коме [16, 17]. Регистрация ЭЭГ с доминирующей альфа-активностью без выявления эпилептиформных стигматов существенно снижает вероятность диагностики эпилепсии, правильной оценки динамики заболевания и корректного подбора терапии. Проведенные на настоящий момент исследования особенностей альфа-активности у пациентов с эпилепсией выявили только снижение вариабельности частоты основного ритма в этой группе пациентов [15]. Однако, несмотря на очевидную роль таламо-кортикального взаимодействия в распространении разрядной активности при эпилепсии в экспериментальных и математических моделях [2, 9, 20], патофизиологические аспекты его исследованы недостаточно для выявления однозначных взаимосвязей [21]. Особенности и эволюция альфа-ритма в норме и при неэпилептической патологии постоянно и активно изучаются, в том числе с применением все более новых и сложных методов математической обработки [10, 19, 22]. Более подробное изучение особенностей альфа-активности у пациентов с эпилепсией на фоне приема противоэпилептической терапии, вероятно, позволит увеличить прогностическую ценность ЭЭГ у этой группы пациентов [11].

В связи с этим целью работы явилась систематизация ЭЭГ-паттернов с доминированием альфа-активности у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу работы составили результаты комплексного клинического, нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования в группе

из 50 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в возрасте от 20 до 55 лет. Пациенты находились на обследовании и лечении в клинике Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова в 2014–2017 гг. Критериями включения в исследования служили: 1) наличие фокальной формы фармакорезистентной эпилепсии по критериям ILAE (терапия из двух или более современных противоэпилептических препаратов более 2 лет); 2) регистрация устойчивой ритмизированной альфа-активности на ЭЭГ пассивного бодрствования.

Нейрофизиологическое исследование включало стандартную регистрацию ЭЭГ с оценкой результатов выполнения функциональных проб, а также длительный видео-ЭЭГ-мониторинг с обязательной регистрацией фаз сна. Скальповую ЭЭГ регистрировали в стандартных отведениях по системе «10–20» биполярно и монополярно со средним взвешенным электродом (Av).

При недостатке информации для верификации эпилептического очага 12 пациентам выполнялся продолженный инвазивный нейрофизиологический мониторинг. Длительная регистрация электрокортикографии (ЭКоГ) выполнялась биполярно при помощи субдуральных электродов, устанавливаемых через фрезевые отверстия. Одновременно для реконструкции распределения биоэлектрической активности на скальпе регистрировали традиционную ЭЭГ. Полоса пропускания частот усилителя в обоих вариантах составляла 0,5–70 Гц.

Нейрофизиологические исследования выполнялись на аппаратно-программных комплексах «Мицар-ЭЭГ-201» и «Мицар-ЭЭГ-202».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все обследованные 50 пациентов длительное время страдали от эпилептических приступов. Длительность заболевания составила от 3 до 29 лет. Дебют эпилепсии отмечен в возрасте от 1 до 51 года.

Противоэпилептическая терапия включала два или более современных препарата. Концентрация препаратов в крови соответствовала референтным терапевтическим значениям. Таким образом, клиническая картина эпилепсии в обследованной группе соответствовала критериям фармакорезистентности эпилепсии, принятым ILAE.

В 22 случаях из 50 обследованных больных наблюдалась конкордантность клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных. При этом в 10 случаях на ЭЭГ была зарегистрирована устойчивая региональная эпилептическая активность высокого индекса на фоне сохранной альфа-активности. В 12 случаях не только на стандартной ЭЭГ, но и при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии пассивного бодрствования регистрировалась устойчивая альфа-активность без явных инвариантных эпилептических стигматов. В 26 случаях на скальповой ЭЭГ регистрировалась билатеральная эпилептическая активность. В 14 случаях для более достоверной верификации эпилептогенной зоны потребовалось проведение 2–3 длительных видео-ЭЭГ-мониторинговых исследований средней продолжительностью $5,5 \pm 2,2$ ч. В 13 случаях разрешающая способность видео-ЭЭГ-мониторинга для локализации эпилептического очага оказалась недостаточной, что потребовало проведения длительного инвазивного мониторинга биоэлектрической активности головного мозга.

Таким образом, условно-патологические варианты альфа-активности на ЭЭГ были зарегистрированы у 12 пациентов из 50 обследованных больных с фармакорезистентной эпилепсией (табл. 1). У большинства из данной группы обследованных пациентов (8 человек) эпилептические приступы впервые развились в детском возрасте (от 3 до 16 лет).

Как следует из данных, представленных в табл. 1, проведенный анализ не позволил выявить значимых корреляций между клинической картиной, нейрови-

Таблица 1

Характеристика группы пациентов с доминирующей альфа-активностью на ЭЭГ бодрствования

№ наблюдения	Пол/возраст	Возраст дебюта заболевания	Стаж заболевания	Тип припадков	МРТ	АЭП
1	М/35	15	20	Парциальные сенсорные; комплексные: диалептические, аутомоторные	Умеренная энцефалопатия смешанного генеза	Карбамазепин, Вальпроат натрия, Фенитоин
2	М/40	25	15	Парциальные: сенсомоторные, вегетативные; аутомоторные	Асимметрия гиппокампов ($L > R$), ФКД	Перампанел, Карбамазепин
3	М/36	19	17	Парциальные: сенсорные, вегетативные; аутомоторные	Пилоцитарная астроцитоза прав. бокового желудочка	Вальпроат натрия, Левитирацетам

Окончание табл. 1

№ наблюдения	Пол/возраст	Возраст дебюта заболевания	Стаж заболевания	Тип припадков	MPT	АЭП
4	Ж/35	13	22	Парциальные: вегетативные сенсорные, моторные; комплексные: диалептические, аутомоторные; ВГСП	Склероз правого гиппокампа гетеротопия в проекции лев. бок. жел. кистозная атрофия правой лобной доли	Вальпроат натрия, Карбамазепин
5	Ж/31	16	15	Парциальные вегетовисцеральные комплексные: диалептические, аутомоторные; ВГСП	Киста правого гиппокампа, наружная заместительная гидроцефалия	Вальпроат натрия, Окскарбазепин
6	Ж/40	9	31	Парциальные психосенсорные; Комплексные аутомоторные; ВГСП	Склероз правого гиппокампа	Вальпроат натрия, Окскарбазепин, Лакосамид, Левитирацетам
7	Ж/27	24	3	Парциальные, психомоторные, ВГСП	Склероз правого гиппокампа, гетеротопия	Вальпроат натрия Левитирацетам
8	Ж/31	9	22	Парциальные: вегетативные, психомоторные; ГСП Комплексные аутомоторные	Умеренная смешанная гидроцефалия	Вальпроат натрия, Лакосамид, Левитирацетам
9	М/32	12	20	Парциальные, вегетовисцеральные; ГСП	Нет патологических изменений	Лакосамид, Левитирацетам
10	Ж/30	26	4	Сложные фокальные приступы с моторными и амбулаторными автоматизмами, редкие ГСП	Субэпиндимарная билатеральная гетеротопия серого вещества	Вальпроат натрия, Левитирацетам, Окскарбазепин
11	Ж/30	3	27	Фокальные моторные приступы с серийным течением, аура	Нет патологических изменений	Зонисамид, Лакосамид
12	М/31	11	20	Сложные фокальные судорожные приступы	Нет патологических изменений	Карбамазепин, Лакосамид, Левитирацетам

Примечание: АЭП — антиэпилептические препараты, ВГСП — вторично генерализованный судорожный припадок, ГСП — генерализованный судорожный припадок, MPT — магнитно-резонансная томография, ФКД — фокальная корковая дисплазия

зуализационными данными и характером изменений на ЭЭГ. В то же время в зарегистрированной альфа-активности наблюдались отклонения от нормальной альфа-активности пассивного бодрствования.

Зарегистрированная альфа-активность по своим параметрам обладала некоторыми особенностями, которые отличали ее от нормальной альфа-активности пассивного бодрствования. Были выделены три основных варианта условно-патологической альфа-активности:

- 1) Альфа-ритм со снижением зональных различий и выраженной синхронизацией в височных отделах;
- 2) Альфа-ритм с включением в структуру «веретен» редуцированных эпилептиформных комплексов;
- 3) Замедленная неритмизированная альфа-активность, искаженная высокочастотной составляющей («заостренная» форма волн).

На рис. 1–3 показаны типичные примеры выделенных вариантов.

На рис. 2 паттерн фоновой активности представлен устойчиво модулированным альфа-ритмом.

В структуру альфа-веретен включаются вспышки высокоамплитудных заостренных потенциалов регионального характера. Как правило, такие феномены относят к «неспецифической патологической активности». На рис. 3 представлен слабо модулированный «заостренный» альфа-ритм неустойчивой частоты (8–11 Гц) средней амплитуды (до 60–70 мкВ). Альфа-активность преобладает в центральных и височно-теменных отведениях. Эпизодически регистрируются асинхронные «заостренные» потенциалы, преимущественно в задневисочных отведениях.

Для завершения классификации закономерностей формирования ЭЭГ рассмотрим следующий клинический пример. Пациентка Г., 40 лет, диагноз: фармакорезистентная симптоматическая височная эпилепсия со сложными фокальными приступами. В 29 лет во время родов впервые развился эпилептический приступ: на фоне утраты сознания развились двигательные автоматизмы (царапающие движения рук, разгибания ног) с постприступной спутанно-

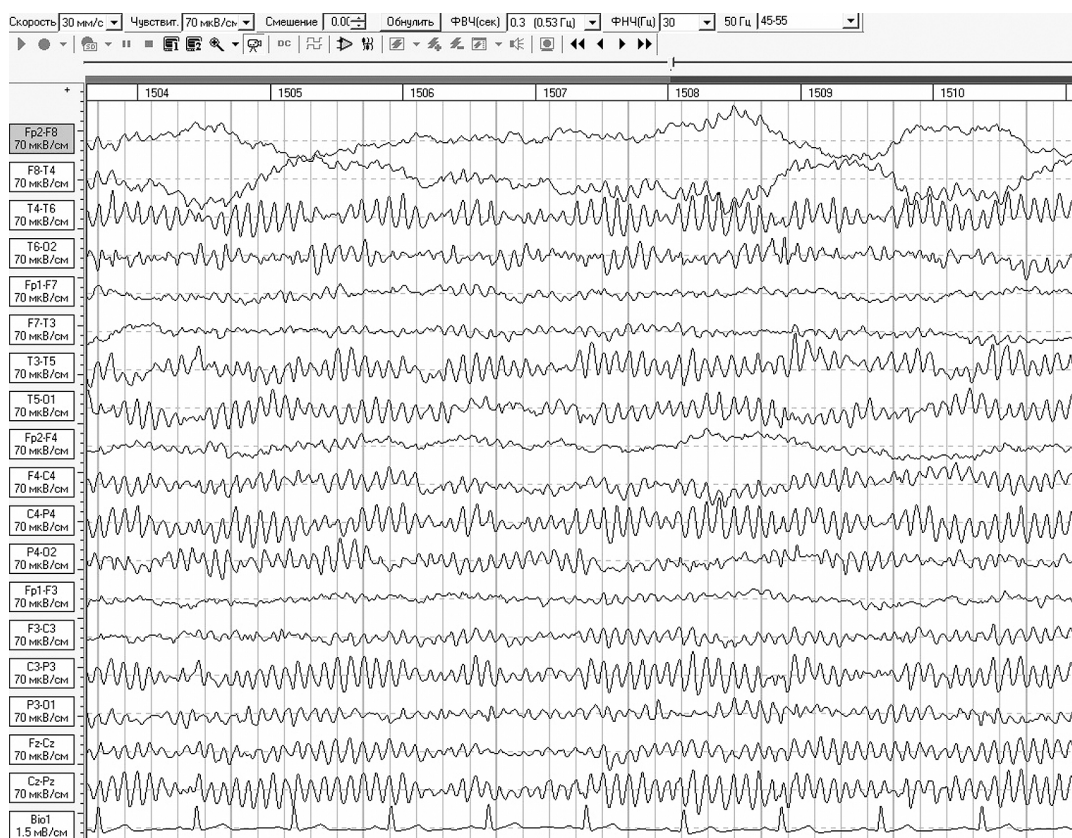


Рис. 1. Альфа-ритм со снижением зональных различий и выраженной синхронизацией в височных отделах. Больной К., 36 лет, фармакорезистентная эпилепсия



Рис. 2. Альфа-ритм с включением в структуру «веретен» редуцированных эпилептиформных комплексов. Больная О., 28 лет, фармакорезистентная эпилепсия



Рис. 3. Замедленная деформированная альфа-активность, искаженная высокочастотной составляющей, с редкими «заостренными» потенциалами. Больной С., 38 лет, фармакорезистентная эпилепсия

стью сознания. После родов приступы продолжались с частотой до 10–15 раз в мес. Антиэпилептическая терапия включала последовательную смену препаратов в связи с неуспешностью: вальпроаты, топирамат, трилептал, вимпат. На момент госпитализации эпилептические приступы происходили 1–2 раза в мес., сериями по 4–5 раз в день, продолжительностью около 2–3 мин. Терапия включала препараты леветирацетам и ламотриджин. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга было зафиксировано два очага патологической активности, представленной вспышками заостренных потенциалов в правой и левой височно-теменной области. По результатам МРТ головного мозга получены данные за очаговые изменения, вероятно, сосудистого генеза. Выявлена асимметрия гиппокампов $D < S$. По результатам ПЭТ/КТ зафиксированы признаки гипометаболизма глюкозы в коре правой височной доли, преимущественно в области полюса и в височно-теменной области левого полушария. В связи с неполной конкордантностью клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных для верификации фокуса эпилептической активности над височными долями с обеих сторон были установлены субдуральные стрип-электроды. В ходе выполнения инвазивного мониторинга был верифицирован доминирующий фокус эпилептической активности (индексом 50–60 %) в правой височной доле.

Таким образом, видео-ЭЭГ-мониторинг с депривацией сна не позволил достоверно верифицировать доминирующий эпилептогенный очаг. Паттерн фоновой активности был представлен альфа-ритмом с нарушением зонального распределения. Регистрировались редкие вспышки заостренных двух-трех фазных острых волн.

С целью верификации эпилептического очага был выполнен продолженный инвазивный мониторинг биоэлектрической активности коры. В условиях общей анестезии через трепанационные отверстия были установлены стрип-электроды на поверхность коры височных долей правого и левого полушария. Через 2 сут выполнена одновременная регистрация скальповой ЭЭГ и электрокортикограммы. Инвазивный мониторинг показал, что вспышки заостренных двух-, трехфазных волн в структуре альфа-ритма на скальповой ЭЭГ совпадают с эпилептическими разрядами на коре (рис. 4). Полученные результаты позволяют считать полифазные острые волны в структуре альфа-веретена коррелятом эпилептической разрядной активности на коре.

По результатам комплекса выполненных исследований у пациентки был диагностирован эпилептический очаг в правой височной области. Проведено хирургическое удаление $2/3$ височной доли, амигдалы и передних отделов гиппокампа под электрофизиологическим контролем. После удале-



Рис. 4. Редукция корковой эпилептической активности на скальповой ЭЭГ: результаты инвазивного мониторинга. Отведения Fr1, Fr2, T3, T4, O1, O2 скальповой ЭЭГ. Отведения D и S соответствуют кортикографическим стрип-электродам правого и левого полушария соответственно. Отведение Bio1 — ЭКГ

ния эпилептического очага пациентка обследована спустя один год. Эпилептических приступов не наблюдалось, несколько раз больной было отмечено развитие ауры. При выполнении видео-ЭЭГ-мониторинга регистрируется устойчивый альфа-ритм, признаки очаговой или диффузной эпилептиформной активности не регистрируются.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С нашей точки зрения, выделенные варианты условно-патологической альфа-активности в представленной очередности отражают поэтапное нарастание дисфункции таламо-кортикальных взаимоотношений [2, 16].

Выделенные изменения альфа-активности не позволяют говорить о наличии типичной эпилептиформной активности. Однако учитывая наличие эпилептических приступов, продолжающихся на фоне проводимой терапии, зафиксированные изменения на ЭЭГ в подобной ситуации можно трактовать как условно-патологические.

Возможным объяснением проявления всплеск заостренных потенциалов в структуре нормального или деформированного альфа-ритма может служить механизм редукции (неполного проведения) разрядной эпилептической активности с коры на скальп вследствие «рассеяния» в диэлектрических структурах черепа и покровных тканей [8]. Формирование

манифестной разрядной активности на скальпе становится возможным лишь при достижении корковым разрядом определенной амплитуды [3, 6, 7, 18].

В представленном описании вариантов альфа-активности обращает внимание относительно частая встречаемость альфа-паттернов у больных с диагностированной эпилепсией, причем в тяжелой фармакорезистентной форме с частыми припадками. Клиническая картина на этом фоне не позволяет трактовать альфа-паттерн как коррелят синдрома Ландольта — синдрома насильственной нормализации при эпилепсии.

Следует учитывать, что ранее был описан [5] гиперсинхронный заостренный вариант альфа-ритма в качестве эквивалента разрядной активности на коре. Сделано заключение, что такие колебания при отведении непосредственно от коры носят характер типичных судорожных разрядов типа острых волн. Некоторые авторы [14] выделяют заостренную активность тета-альфа-диапазона со средней частотой 9,5 Гц и нарастающей амплитудой как один из характерных паттернов начала приступа. К сожалению, в современной литературе подобные проявления на ЭЭГ стали описываться как неспецифические патологические проявления или же «сниженный порог судорожной готовности». Только в отдельных исследованиях подчеркивается особая значимость высокочастотных осцилляций в ритме

альфа-диапазона для выявления эпилептогенных участков коры [13].

Таким образом, нередко у больных с эпилепсией наблюдается «диссоциация» клинических проявлений и электроэнцефалографической картины в состоянии пассивного бодрствования. Эпилептиформные проявления на этом фоне могут полностью отсутствовать или редуцироваться до неспецифических комплексов в структуре основного ритма.

ВЫВОДЫ

1. В 12 случаях из 50 обследованных больных с фармакорезистентной эпилепсией были зарегистрированы условно-патологические варианты альфа-активности на ЭЭГ. Из данной группы обследованных пациентов (8 человек) эпилептические приступы впервые развились в детском возрасте от 3 до 16 лет.
2. Были выделены три основных варианта условно-патологической альфа-активности: альфа-ритм со снижением зональных различий и выраженной синхронизацией в височных отделах; альфа-ритм с включением в структуру «веретен» редуцированных эпилептиформных комплексов; замедленная неритмизированная альфа-активность, искаженная высокочастотной составляющей («заостренная» форма волн).
3. Описанные варианты условно-патологической альфа-активности отражают поэтапное нарастание дисфункции таламо-кортикальных взаимоотношений. Выделенные изменения альфа-активности не позволяют говорить о наличии типичной эпилептиформной активности. Учитывая наличие эпилептических приступов, продолжающихся на фоне проводимой терапии, зафиксированные изменения на ЭЭГ в подобной ситуации можно трактовать как условно-патологические.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – № 4. – С. 16–24. [Avakjan GN. Issues of modern epileptology. *Epilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2015;(4):16–21. (In Russ.)]
2. Александров М.В. Механизмы генерации биоэлектрической активности головного мозга: альфа-тета континуум // Вестник клинической нейрофизиологии. – 2016. – № 2. – С. 4–9. [Aleksandrov MV. The mechanisms of the brain bioelectric activity generation: alpha-theta continuum. *Vestnik klinicheskoy nefrofiziologii*. 2016;(2):4–9. (In Russ.)]
3. Александров М.В., Чухловин А.А., Павловская М.Е., и др. Электроэнцефалографические признаки детерминантного очага при многоочаговой эпилепсии // Материалы конференции «Эпилептология в системе нейронаук». – СПб., 2015. – С. 38–39. [Aleksandrov MV, Chuhlovina AA, Pavlovskaya ME, et al. Electroencephalographic attributes of dominant focus in multifocal epilepsy. In: “Epileptologija v sisteme nejronauk” (conference proceedings) Saint Petersburg; 2015. P. 38–9. (In Russ.)]
4. Базанова О.М. Современная интерпретация альфа-активности ЭЭГ // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 8. – С. 96–104. [Bazanova OM. Modern interpretation of alpha activity on EEG. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2011;(8):96–104. (In Russ.)]
5. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. – М.: Медицина, 1982. [Zenkov LR, Ronkin MA. Functional diagnostics in neuropathology. Moscow: Medicina; 1982. (In Russ.)]
6. Общая электроэнцефалография. – СПб.: Информационно-издательский учебно-научный центр «Стратегия будущего», 2017. [General electroencephalography. Saint Petersburg: Informacionno-izdatel'skij uchebno-nauchnyj centr “Strategija budushhego”, 2017. (In Russ.)]
7. Современная эпилептология: проблемы и решения. – М.: ООО «Буки-Веди», 2015. [Modern epileptology: challenges and solutions. Moscow: Buki-Vedi; 2015. (In Russ.)]
8. Amzica F, Lopes da Silva FH. Cellular substrates of brain rhythms. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 2011;6:33–63.
9. Da Silva FL, et al. Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*. 2003; 12:72–83. doi: 10.1111/j.0013-9580.2003.12005.x.
10. Eidelman-Rothman M, Levy J, Feldman R. Alpha oscillations and their impairment in affective and post-traumatic stress disorders. *Neuroscience & Biobehav. Reviews*. 2016;68:794–815. doi: 10.1016/j.neubio-rev.2016.07.005.
11. Grau-López L, et al. Importance of neuropsychological and clinical features to predict seizure control in medically treated patients with mesial temporal epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*. 2017;69:121–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.009.
12. Hughes SW, Crunelli V. Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their pathological implications. *The Neuroscientist*. 2005;4:357–72. doi: 10.1177/1073858405277450.
13. Ibrahim GM, et al. Dynamic modulation of epileptic high frequency oscillations by the phase of slower cortical rhythms. *Experimental Neurology*. 2014;251:30–8. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.10.019.

14. Lagarde S, et al. Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors: Relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes. *Epilepsia*. 2016;9:1426-35. doi: 10.1111/epi.13464.
15. Larsson PG, Kostov H. Lower frequency variability in the alpha activity in EEG among patients with epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2005;11:2701-6. doi: 10.1016/j.clinph.2005.07.019.
16. Lytaev S, Aleksandrov M, Vasilyev S, Arutunyan A. The Predictability of Pharm-EEG in Patients with Long Unconscious Status. Lecture Notes in Computer Science. Foundation of Augmented Cognition. V. 8534. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2014. P. 288-95. doi: 10.1007/978-3-319-07527-3_27.
17. Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol*. 1997;(1):31-49. doi: 10.1016/S0167-8760(97)00754-X.
18. Petroff OA, Spencer DD, Goncharova II, Zaveri HP. A comparison of the power spectral density of scalp EEG and subadjacent electrocorticograms. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1108-12. doi: 10.1016/j.clinph.2015.08.004.
19. Schwabedal JTC, et al. Alpha-wave frequency characteristics in health and insomnia during sleep. *J Sleep Res*. 2016;25:278-86. doi: 10.1111/jsr.12372.
20. Sherman D, et al. Detection of nonlinear interactions of EEG alpha waves in the brain by a new coherence measure and its application to epilepsy and anti-epileptic drug therapy. *Int J Neural Systems*. 2011;(2):115-26. doi: 10.1142/S0129065711002754.
21. Sitnikova E. Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wave discharges in rat model of absence epilepsy (a review). *Epilepsy Res*. 2010;(1):17-26. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.09.005.
22. Thorpe SG, Cannon EN, Fox NA. Spectral and source structural development of mu and alpha rhythms from infancy through adulthood. *Clin Neurophysiol*. 2016;(1):254-69. doi: 10.1016/j.clinph.2015.03.004.

◆ Информация об авторах

Александр Алексеевич Чухловин — канд. мед. наук, лаборатория нейрофизиологического мониторинга. ФГБУ «Российский нейрохирургический институт имени А. Л. Поленова» Минздрава России; ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Санкт-Петербург. E-mail: dr.chukhlovin@gmail.com.

Михаил Всеволодович Александров — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, научно-исследовательский отдел клинической нейрофизиологии и эпилептологии. ФГБУ «Российский нейрохирургический институт имени А.Л. Поленова» Минздрава России; ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Санкт-Петербург. E-mail: mdoktor@ya.ru.

Сергей Александрович Лытаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: iamps2008@mail.ru.

Вугар Рауфович Касумов — д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение реконструктивно-восстановительной и функциональной хирургии повреждений и заболеваний центральной и периферической нервной системы. ФГБУ «Российский нейрохирургический институт имени А.Л. Поленова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vugar24@mail.ru.

Марина Евгеньевна Павловская — врач функциональной диагностики, эпилептологический центр. ФГБУ «Российский нейрохирургический институт имени А.Л. Поленова» Минздрава России; ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Санкт-Петербург. E-mail: mep120372@gmail.com.

Настасья Борисовна Архипова — аспирант, кафедра нейрохирургии. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: exeast@gmail.com.

◆ Information about the authors

Aleksandr A. Chukhlovin — MD, PhD, Laboratory of Neurophysiological Monitoring. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute; Federal Almazov North-West Medical Research Center. Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.chukhlovin@gmail.com.

Mikhail V. Aleksandrov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Deputy Director, Scientific Research Department of Clinical Neurophysiology and Epileptology. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute; Federal Almazov North-West Medical Research Center. Saint Petersburg, Russia. E-mail: mdoktor@ya.ru.

Sergey A. Lytaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Human Physiology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: iamps2008@mail.ru.

Vugar R. Kasumov — MD, PhD, Dr Med Sci, Senior researcher, Department of reconstructive-regenerative and functional surgery of injuries and diseases of the central and peripheral nervous system. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vugar24@mail.ru.

Marina E. Pavlovskaya — Doctor of functional diagnostics, Epileptological center. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute; Federal Almazov North-West Medical Research Center. Saint Petersburg, Russia. E-mail: mep120372@gmail.com.

Nastasia B. Arkhipova — Postgraduate Student, Department of Neurosurgery. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: exeast@gmail.com.

ОСОБЕННОСТИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛЬЮ ПЛОДА

© Л.А. Иванова¹, Е.В. Титкова²

¹ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Иванова Л.А., Титкова Е.В. Особенности родоразрешения у пациенток с перинатальной гибелью плода // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 57–63. doi: 10.17816/PED8457-63

Поступила в редакцию: 24.05.2017

Принята к печати: 12.07.2017

В статье представлены особенности течения родового акта у пациенток с перинатальной гибелью плода в сравнении с контрольной группой женщин, родивших детей, переживших 7 суток жизни. Проведено сравнение антропометрических данных роженицы (веса на момент родоразрешения, результатов пельвиометрии), частоты встречаемости различных аномалий костного таза у женщин, пола новорожденных, сроков родоразрешения, особенностей предлежания плода, длительности безводного промежутка, первого, второго и третьего периодов родов, проведенных манипуляций (длительная перидуральная и эпидуральная анестезия, перинеотомия и эпизиотомия, наложение акушерских щипцов, наложение вакуум-экстрактора, предоставление медикаментозного сна-отдыха, родовозбуждение, родостимуляция, амниотомия, ручное обследование полости матки, гемотрансфузия) и оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения. Выявлены ряд достоверных различий в основной группе и группе сравнения, которые могут быть расценены как предикторы перинатальной гибели плода. Так, к группе риска по перинатальной гибели плода относятся женщины с различными аномалиями костного таза, в частности общеравномерносуженным и поперечносуженным тазом, дети, родившиеся от недоношенной беременности, в тазовом предлежании, при сокращении длительности первого периода родов, увеличении длительности второго и третьего периодов родов, выполнении амниотомии, ручного обследования полости матки, гемотрансфузии у родильницы. При этом частота выполнения большинства акушерских манипуляций в обеих группах достоверно не различается.

Ключевые слова: перинатальная гибель плода; роды; безводный промежуток; кесарево сечение; амниотомия; родовозбуждение.

FEATURES OF DELIVERY IN PATIENTS WITH PERINATAL FETAL DEATH

© L.A. Ivanova¹, E.V. Titkova²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Ivanova LA, Titkova EV. Features of delivery in patients with perinatal fetal death. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):57-63. doi: 10.17816/PED8457-63

Received: 24.05.2017

Accepted: 12.07.2017

The article presents the features of the course of the birth act in patients with perinatal fetal death, in comparison with the control group of women who gave birth to children who survived 7 days of life. The comparison of the anthropometric data on the parturient (weight at the time of delivery, the results of pelviometry), the incidence of various anomalies of the bone pelvis in women, the sex of the newborn, the timing of delivery, the presentation of the fetus, the duration of the anhydrous interval, the first, second and third periods of labor, Epidural anesthesia, perineotomy and episiotomy, the imposition of obstetric forceps, the imposition of a vacuum extractor, the provision of a medical sleep, labors induction, labors stimulation, amniotomy, manual examination of the uterus cavity, blood transfusion) and surgical delivery by cesarean section. A number of significant differences in the main group and the comparison group that can be regarded as predictors of perinatal fetal death are revealed. For example, women with various abnormalities of the pelvis, in particular the uniformly deformed and transversely pelvic pelvis, children born from premature pregnancy, in the pelvic presentation, with a reduction in the duration of the first period of labor, an increase in the duration of the second and third periods of labor, are at risk for perinatal fetal death, Performance of amniotomy, manual examination of the uterine cavity, blood transfusion at the puerpera. At the same time, the frequency of most obstetric manipulations in both groups does not differ significantly.

Keywords: perinatal fetal death; childbirth; anhydrous interval; caesarean section; amniotomy; induction of childbirth.

Охрана здоровья матери и ребенка является важнейшей задачей государства, так как определяет будущее нации, что было подтверждено в Концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 года, Национальном приоритетном проекте «Здоровье» [2, 3, 6, 8, 9]. Говоря о здоровье ребенка, необходимо помнить, что оно определяется течением перинатального периода, который и обуславливает потенциал здоровья на всю дальнейшую жизнь [11]. Именно перинатальная патология является причиной большинства детских заболеваний и практически всей детской инвалидности [1, 4, 7, 10]. Взаимосвязь между состоянием здоровья матери, состоянием плацентарного комплекса, состоянием плода и здоровьем рожденного ребенка делает совершенно необходимым тесное сотрудничество между врачами ультразвуковой диагностики, акушерами-гинекологами и неонатологами. Только такой интегральный подход даст возможность своевременной качественной оценки состояния плода и матери, выбора оптимального времени и способа родоразрешения, применения всех средств жизнеобеспечения и реанимации новорожденного [5]. Задачей современной медицины является своевременное выделение групп риска и прогнозирование перинатальной гибели плода.

Цель исследования: выявить факторы, влияющие на частоту интранатальной и ранней постнатальной гибели плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен комплексный анализ течения беременности и родов 663 беременных женщин, находившихся на учете в женских консультациях и родоразрешенных в родильных домах Санкт-Петербурга и Ленинградской области за 2009–2016 годы. Данные пациентки были разделе-

ны на основную группу (307 женщин с перинатальной гибелью плода, при этом 159 плодов погибли антенатально в сроке 22–40 недель беременности, что было зафиксировано до начала родовой деятельности или оперативного родоразрешения, 148 новорожденных погибли интра- и постнатально) и группу сравнения (357 женщин, родивших живых детей, переживших первые 7 суток). Ретроспективный анализ проводился на основании следующей медицинской документации: история родов (форма № 096/у), история развития новорожденного (форма № 097/у), протокол исследования последа, протокол вскрытия плода (новорожденного) в случае его перинатальной гибели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При поступлении для родоразрешения всем женщинам было проведено определение веса и пельвиометрия. Результаты антропометрических данных рожениц представлены в таблице 1.

Вес на момент родоразрешения у пациенток исследуемых групп значимо не различался. Аномалии костного таза в основной группе встречались в 1,5 раза чаще, чем в контрольной (различия значимы), при этом общеравномерносуженный таз отмечен почти в 1,5 раза чаще, а поперечносуженный таз более чем в 3 раза чаще, чем в группе сравнения.

Пол плода в основной и контрольной группах не различался, соотношение мальчики/девочки примерно составило 1 : 1 — в основной группе (%) 56 : 44, в контрольной (%) — 51 : 49 ($p > 0,05$). Данные результаты опровергают расхожее мнение о том, что чаще происходит перинатальная гибель плодов именно мужского пола.

После родоразрешения у всех пациенток была проведена оценка срока беременности, данные на момент родоразрешения представлены в таблице 2.

Таблица 1

Антропометрические данные у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа ($n = 283$)	Группа сравнения ($n = 357$)	Значимость различий
Вес	$75,02 \pm 2,057$	$74,09 \pm 1,23$	$p > 0,05$
Нормальные размеры таза	226 (73,6 %)	299 (83,7 %)	$p < 0,05$
Аномалии костного таза	81 (26,4 %)	58 (16,3 %)	$p < 0,05$
Общеравномерносуженный таз	45 (14,7 %)	36 (10,1 %)	$p < 0,05$
Поперечносуженный таз	32 (10,4 %)	11 (3,1 %)	$p < 0,05$
Плоский таз	4 (1,3 %)	11 (3,1 %)	$p < 0,05$

Таблица 2

Срок беременности на момент родоразрешения

Показатели	Основная группа ($n = 307$)	Группа сравнения ($n = 357$)	Значимость различий
Преждевременные роды	174 (56,7 %)	16 (4,5 %)	$p < 0,05$
Срок беременности в неделях	$33,4 \pm 0,69$	$38,9 \pm 0,13$	$p < 0,05$

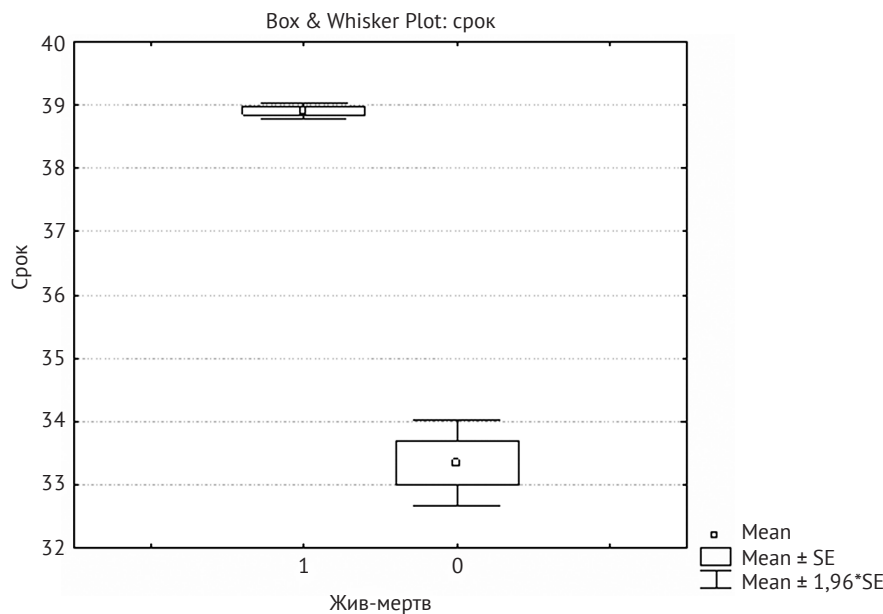


Рис. 1. Срок беременности на момент родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп

Таблица 3

Особенности течения родов у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n = 307)	Группа сравнения (n = 357)	Значимость различий
Тазовое предлежание	35 (11,4 %)	24 (6,7 %)	p < 0,05
Преждевременное излитие около- плодных вод	56 (18,2 %)	68 (19,1 %)	p > 0,05
Длительность безводного проме- жутка (часы)	18,3 ± 14	7,36 ± 1,15	p > 0,05
Длительность первого периода родов (часы)	6,5 ± 0,6	7,8 ± 0,41	p < 0,05
Длительность второго периода родов (минуты)	14,4 ± 1,7	11,2 ± 0,51	p < 0,05
Длительность третьего периода родов (минуты)	8,6 ± 0,86	6,6 ± 0,5	p < 0,05

У пациенток основной группы беременность более чем в 10 раз чаще заканчивалась преждевременными родами (различия значимы). Срок беременности на момент родоразрешения у них был ниже, чем в контрольной группе, и составлял в среднем 33/34 недели против 38/39 недель. Срок беременности на момент родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 1.

Особенности течения родов представлены в таблице 3.

Роды в тазовом предлежании в основной группе происходят в два раза чаще, чем в контрольной (различия достоверны). Данный факт можно объяснить большей частотой в ней преждевременных родов, которые являются фактором риска формирования

тазового предлежания плода в связи с незрелостью его вестибулярного аппарата и большей подвижностью. Преждевременное излитие околоплодных вод при беременности у пациенток основной и контрольной групп происходило с одинаковой частотой 18–19 %. Соответственно, длительность безводного промежутка у пациенток обеих групп достоверно не различалась. Отсутствие различий в длительности безводного промежутка объясняется тем, что у рожениц основной группы чаще отмечался длительный (несколько суток) безводный промежуток и короткий безводный промежуток при преждевременных родах. Средняя длительность безводного промежутка у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 2.

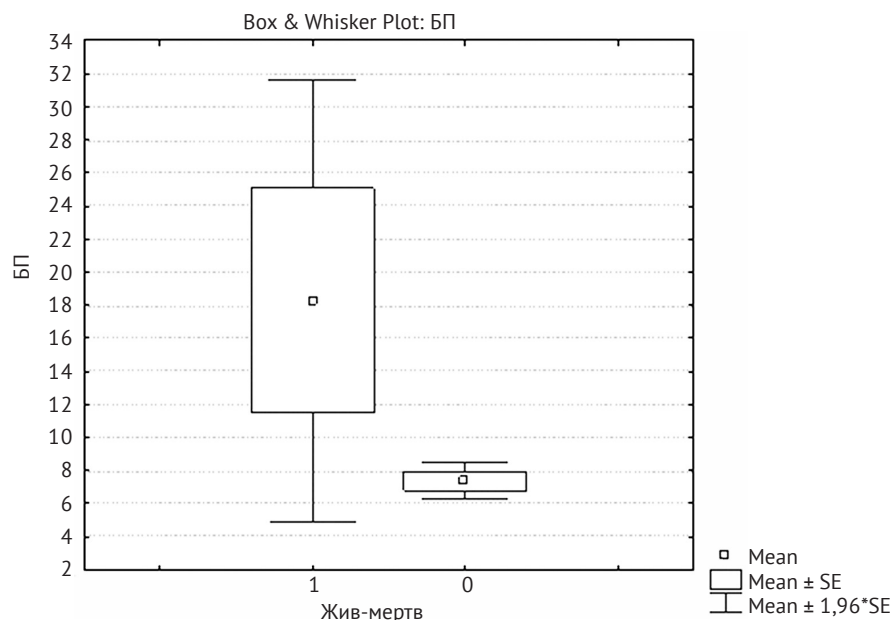


Рис. 2. Средняя длительность безводного промежутка у пациенток основной и контрольной групп

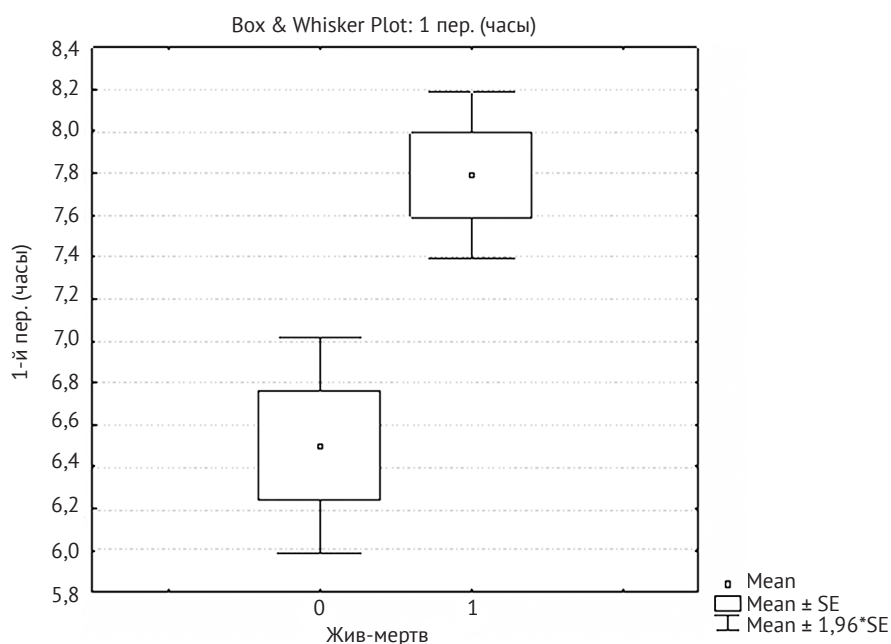


Рис. 3. Средняя длительность первого периода родов у пациенток основной и контрольной групп

Длительность первого периода родов у рожениц основной группы достоверно меньше, что можно объяснить большей частотой у них преждевременных родов, а также такой патологией родового акта, как быстрые и стремительные роды. Только в основной группе встречались домашние роды и роды в машине «скорой помощи», как крайнее проявление стремительных родов. Средняя длительность первого периода родов у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 3.

Длительность второго периода родов у рожениц основной группы достоверно больше, что связано с более частым формированием у них клинически узкого таза, травматичным течением второго периода родов, вплоть до проведения плодоразрушающих операций. Средняя длительность второго периода родов у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 4. Длительность третьего периода родов у пациенток основной группы также значимо больше. Данный факт объясняется более частым фор-

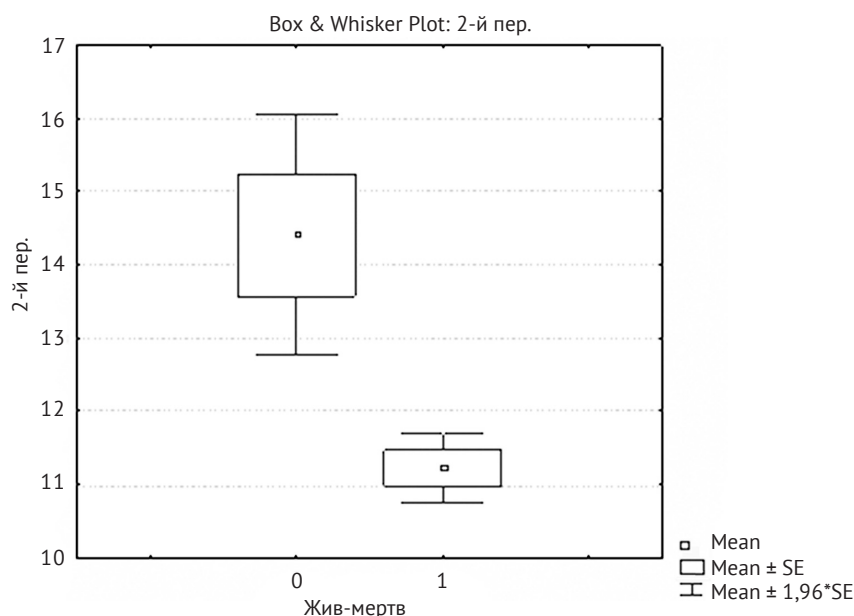


Рис. 4. Средняя длительность второго периода родов у пациенток основной и контрольной групп

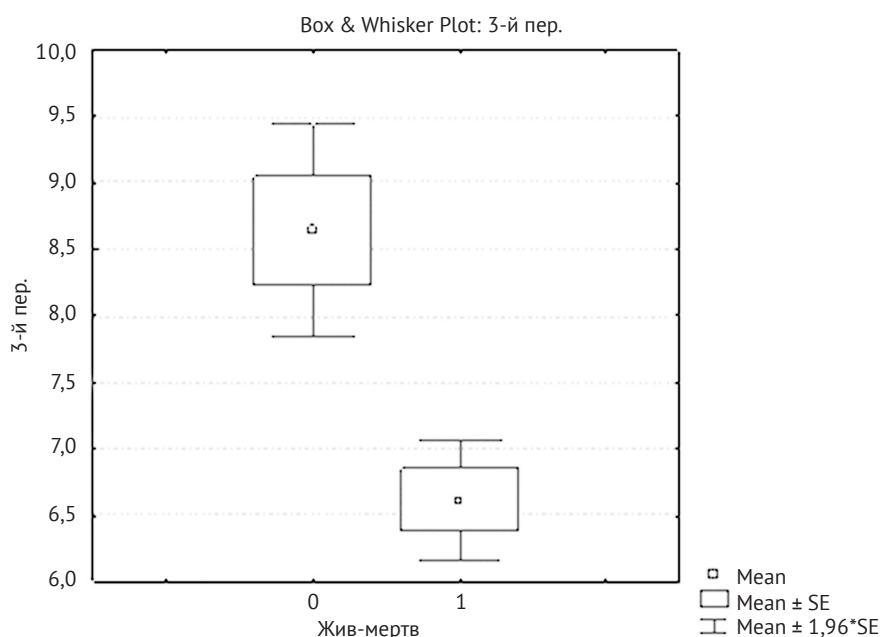


Рис. 5. Средняя длительность третьего периода родов у пациенток основной и контрольной групп

мированием у них патологии отделения плаценты и выделения последа, которое часто формируется на фоне воспалительного процесса. Средняя длительность третьего периода родов у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 5.

Оперативные пособия в родах у пациенток основной и контрольной групп представлены в таблице 4.

При сравнении частоты оперативных вмешательств в конце беременности и в родах у пациен-

ток основной и контрольной групп было выявлено, что большинство манипуляций (длительная перидуральная анестезия, перинеотомия, наложение акушерских щипцов, наложение вакуум-экстрактора, предоставление медикаментозного сна-отдыха) выполняются в обеих группах с одинаковой частотой, которая достоверно не различается.

В основной группе достоверно выше частота выполнения амниотомии в связи с необходимостью проводить родовозбуждение при наличии антенатальной гибели плода. Кесарево сечение достоверно

Таблица 4

Оперативные пособия в родах у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n = 283)	Группа сравнения (n = 357)	Значимость различия
Родовозбуждение и родостимуляция	16 (5,2 %)	38 (10,6 %)	$p < 0,05$
Кесарево сечение	87 (28,3 %)	152 (42,6 %)	$p < 0,05$
Ручное/инструментальное обследование полости матки	32 (10,4 %)	14 (3,9 %)	$p < 0,05$
Длительная перидуральная анестезия	1 (0,33 %)	2 (0,56 %)	$p > 0,05$
Медикаментозный сон-отдых	3 (1,0 %)	3 (0,84 %)	$p > 0,05$
Перинеотомия/эпизиотомия	26 (8,5 %)	25 (7 %)	$p > 0,05$
Амниотомия	72 (23,5 %)	44 (12,3 %)	$p < 0,05$
Наложение акушерских щипцов	2 (0,7 %)	–	$p > 0,05$
Наложение вакуум-экстрактора	3 (1,0 %)	6 (1,7 %)	$p > 0,05$
Гемотрансфузия	8 (2,6 %)	–	$p < 0,05$

чаще выполнялось в контрольной группе, что можно объяснить большим количеством хронической соматической и генитальной патологии, в том числе вторичного бесплодия и беременностей, наступивших в результате процедуры ЭКО в контрольной группе. Ручное и инструментальное обследование полости матки в 2,5 раза чаще проводилось роженицам основной группы, что можно объяснить более частым формированием нарушений прикрепления плаценты у данных пациенток вследствие воспалительного процесса. Вследствие исходной анемии, патологии третьего периода родов, более высокой частоты преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток основной группы достоверно чаще была проведена гемотрансфузия.

ВЫВОДЫ

1. Перинатальная гибель плода достоверно чаще происходит у женщин с различными аномалиями костного таза: общеравномерносуженный таз встречается у пациенток данной группы в 1,5 раза чаще, а поперечносуженный таз более чем в 3 раза чаще, чем в контрольной.
2. Соотношение плодов мужского и женского пола в обеих группах не различаются, таким образом, расхожее мнение о преимущественной перинатальной гибели мальчиков и «большой живучести» девочек в нашем исследовании подтверждения не получило.
3. Перинатальная гибель значимо чаще происходит при преждевременных родах. Срок беременности на момент родоразрешения в основной группе был достоверно ниже и составлял в среднем 33–34 недели против 38–39 недель в группе сравнения.
4. Роды в тазовом предлежании в основной группе происходят в 2 раза чаще, чем в группе сравнения.

5. Длительность первого периода родов у рожениц с перинатальными потерями достоверно меньше, что может быть связано как с наличием у них преждевременных родов, так и быстрых и стремительных (в том числе «дорожных») родов.
6. Длительность второго периода родов у рожениц основной группы достоверно больше, чем в контрольной группе, что приводит к более частому рождению у них детей с родовой травмой.
7. Длительность третьего периода родов у рожениц основной группы также достоверно больше, что связано с повышенной частотой перенесенных внутриматочных манипуляций, в частности осложненных, что ведет к нарушению отделения плаценты и выделения последа.
8. Большинство акушерских манипуляций (длительная перидуральная анестезия, перинеотомия, наложение акушерских щипцов, наложение вакуум-экстрактора, предоставление медикаментозного сна-отдыха) выполняются в обеих группах примерно с одинаковой частотой.
9. При наличии перинатальной гибели плода в родах чаще, чем в контрольной группе, были применены амниотомия, ручное обследование полости матки, гемотрансфузия у родильницы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. – М.: Литтерра, 2010. [Baranov AA, Al'bitskiy VYu. Mortality of the child population of Russia. Moscow: Litterra; 2010. (In Russ.)]
2. Володин Н.Н., Сухих Г.Т. Базовая помощь новорожденному – международный опыт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Volodin NN, Sukhikh GT. Basic help for a newborn is international experience. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]

3. Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А., Аушева А.А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. – № 1. – С. 91–94. [Dobrokhotova YuE, Chernyshenko TA, Ausheva AA. Rehabilitation of reproductive function in women with a history of undeveloped pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2006;55(1):91-94. (In Russ.)]
4. Лисицын Ю.П. Здоровоохранение и страхование здоровья в XX веке. – М.: Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, 2001. [Lisitsyn YuP. Health and health insurance in the XX century. Moscow: Federal'nyy fond obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya; 2001. (In Russ.)]
5. Наумчик Б.И. Дифференцированный подход к диагностике, лечению и акушерской тактике у беременных с СЗРП: ближайшие и отдаленные результаты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. [Naumchik BI. A differentiated approach to diagnosis, treatment and obstetric tactics in pregnant women with NWFP: immediate and long-term results. [dissertation] Moscow; 2001. (In Russ.)]
6. Стародубов В.И., Цыбульская И.С., Суханова Л.П. Охрана здоровья матери и ребенка как приоритетная проблема современной России // Современные медицинские технологии. – 2009. – № 2. – С. 11–16. [Starodubov VI, Tsybul'skaya IS, Sukhanova LP. Maternal and child health as a priority problem of modern Russia. *Sovremennyye meditsinskiye tekhnologii*. 2009;(2):11-16. (In Russ.)]
7. Суханова Л.П. Здоровье новорожденных детей России. – М.: Канон+РООИ, 2007. [Sukhanova LP. Health of newborn children in Russia. Moscow: Kanon+ROOI; 2007. (In Russ.)]
8. Суханова Л.П., Глушенкова В.А., Кузнецова Т.В. Эволюция акушерской патологии в России // Здравоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 4. – С. 27–32. [Sukhanova LP, Glushenkova VA, Kuznetsova TV. Evolution of obstetric pathology in Russia. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2010;(4):27-32. (In Russ.)]
9. Фролова О.Г., Гудимова В.В., Саламадина Г.Е. Региональные аспекты перинатальной смертности // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 84–88. [Frolova OG, Gudimova VV, Salamadina GE. Regional aspects of perinatal mortality. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;(5):84-88. (In Russ.)]
10. Фролова О.Г., Чумакова О.В., Байбарина Е.Н., и др. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – № 5. – С. 4–9. [Frolova OG, Chumakova OV, Baybarina EN, et al. Organizational aspects of nursing children with extremely low body weight. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2008;53(5):4-9. (In Russ.)]
11. Цыбульская И.С., Суханова Л.П., Глушенкова В.А. Проблемы перинатальной смертности в России // Мenedzher здравоохранения. – 2007. – № 9. – С. 49–54. [Tsybul'skaya IS, Sukhanova LP, Glushenkova VA. Problems of Perinatal Mortality in Russia. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2007;(9):49-54. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Лидия Алексеевна Иванова — канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: lida.ivanova@gmail.com.

Елена Владимировна Титкова — канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lida.ivanova@gmail.com.

◆ Information about the authors

Lidiya A. Ivanova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lida.ivanova@gmail.com.

Elena V. Titkova — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lida.ivanova@gmail.com.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЫЯВЛЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© А.В. Козий¹, А.И. Олесин², В.А. Литвиненко³, И.В. Константинова²

¹ФГКУ «442 окружной военный клинический госпиталь» МО РФ, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

³СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург

Для цитирования: Козий А.В., Олесин А.И., Литвиненко В.А., Константинова И.В. Клиническая оценка выявления желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца: проспективное исследование // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 64–72. doi: 10.17816/PED8464-72

Поступила в редакцию: 16.05.2017

Принята к печати: 04.07.2017

Цель исследования – клиническая оценка комплексного определения предикторов жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖЖА) у пациентов с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний сердечно-сосудистой системы при проспективном исследовании. **Материал и методы.** С 1997 по 2014 г. в 442-м окружном военном клиническом госпитале МО РФ, Городской больнице Святой преподобномученицы Елизаветы, г. Санкт-Петербург, наблюдалось 199 пациентов с нейроциркуляторной дистонией (НЦД), осложненной ЖЭ II–V классов по Лауну в возрасте от 18 до 35 лет (в среднем $27,3 \pm 2,6$ года). Всем больным, помимо общеклинического обследования, определялись поздние потенциалы желудочков (ППЖ), дисперсия интервала QT (QTd), турбулентность ритма сердца (ТРС) ЖЭ, а также показатели, отражающие возможный механизм развития ЖЭ. **Результаты.** Результаты исследования показали, что у пациентов с НЦД выявление ЖЭ, вызванной механизмами ранней постдеполяризации и повторного входа волны возбуждения, является предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). Положительная прогностическая значимость показателей, свидетельствующих о наличии ЖЭ с этими механизмами развития, для развития ИБС и ГБ составили в среднем 74 и 44 % соответственно, причем при назначении препаратов III класса для устранения ЖЭ и (или) развитии неустойчивой желудочковой тахикардии риск развития ИБС увеличивался в среднем до 93 %. Выявление у пациентов показателей НЦД, отражающих наличие ЖЭ, обусловленной задержанной постдеполяризацией, является предиктором развития заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с положительной прогностической значимостью, составившей в среднем 61 %. Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС, ГБ, заболеваний ЖКТ для выявленных ППЖ, QTd > 80 мс, патологических значений ТРС ЖЭ не превышала 30 %. Показатели и предикторы, характеризующие механизм развития ЖЭ и риск возникновения ЖЖА у пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, высоко коррелировали ($r > 0,50$) с факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия; предикторы жизнеугрожающих желудочковых аритмий; поздние потенциалы желудочков; дисперсия интервала QT; турбулентность ритма сердца; нейроциркуляторная дистония.

CLINICAL ASSESSMENT OF DETECTION OF VENTRICULAR EXTRASYSTOLY IN PATIENTS WITHOUT STRUCTURAL CHANGES OF HEART: A PROSPECTIVE STUDY

© A.V. Koziy¹, A.I. Olesin², V.A. Litvinenko³, I.V. Konstantinov²

¹442 District Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

²I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³City Hospital named after St Martyr Elizabeth, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Koziy AV, Olesin AI, Litvinenko VA, Konstantinova IV. Clinical assessment of detection of ventricular extrasystole in patients without structural changes of heart: a prospective study. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):64-72. doi: 10.17816/PED8464-72

Received: 16.05.2017

Accepted: 04.07.2017

Aim. The aim of the study was a clinical assessment of the integrated determination of predictors of life-threatening ventricular arrhythmias (LVA) in patients with ventricular extrasystole (VE) without structural changes in the heart to predict the development of cardiovascular disease in a prospective study. **Material and methods.** From 1997 to 2014 199 patients

with neurocirculatory dystonia (NCD), complicated with VE II-V class EE at the age of 18-35 years (mean 27.3-2.6 years) were observed in District Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. All patients, in addition to a general clinical examination, determined late potentials of the ventricles (LPV), QT interval variability (QTd), heart rate turbulence (HRT), and also indicators reflecting the possible mechanism of VE development. **Results.** The results of the study showed that in patients with NCD complicated by VE, the detection of indicators reflecting the presence of VE caused by the mechanisms of early post-depolarization and re-entry is a predictor of the development of coronary heart disease (CHD) and hypertension (HB). The positive prognostic significance of the indicators showing the presence of VE with these development mechanisms for the development of CHD and HB averaged 74% and 44% respectively, and with the appointment of class III drugs for elimination of VE and (or) development of unstable ventricular tachycardia, the risk of developing CHD increased to an average of 93%. Identification of NDC patients with indicators reflecting the presence of VE due to delayed post-depolarization is a predictor of the development of gastrointestinal tract (GT) diseases with positive prognostic significance, averaging 61%. Positive prognostic significance with respect to the development of CHD, HB, GT diseases for the detected LPV, QTd > 80 ms, pathological values of HRT VE did not exceed 30%. Indicators and predictors, which characterize the mechanism of development of VE and the risk of LVA occurrence in patients with NCD complicated by VE, were highly correlated ($r > 0.50$) with risk factors for cardiovascular and gastrointestinal system diseases.

Keywords: ventricular premature beats; predictors of threatening ventricular arrhythmias; late ventricular potentials; turbulence of heart rhythm; interval QT dispersion; neurocirculatory dystonia.

В настоящее время известно, что желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) выявляется у практически здоровых пациентов без структурных изменений сердца [1, 7]. В большинстве случаев она протекает благоприятно, однако ЖЭ может быть одним и единственным проявлением начала развития различных заболеваний, в частности кардиоваскулярной системы, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ) и т. д. [1, 7]. В последние годы известно, что наследуемость заболеваний кардиоваскулярной системы, в частности ИБС, ГБ, составляет около 40 % [1, 7]. Наличие различных факторов риска или их ассоциации в сочетании с наследственной предрасположенностью при выявлении ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца вначале расценивается как нейроциркуляторная дистония (НЦД) или соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, однако в последующем, как правило, наблюдается реализация формирования этих заболеваний [1, 7]. Для оценки риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖЖА) у пациентов с ЖЭ используются такие предикторы, как определение дисперсии интервала QT (QTd), поздних потенциалов желудочков (ППЖ), турбулентности ритма сердца (ТРС) и т. д. [1, 7]. В доступной нам литературе не было обнаружено сведений о возможности оценки ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы.

Цель исследования — клиническая оценка комплексного определения предикторов ЖЖА у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы при проспективном исследовании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 1997 по 2014 г. в 442-м окружном военном клиническом госпитале МО РФ, Городской больнице Святой преподобномученицы Елизаветы, г. Санкт-Петербург, было обследовано 199 пациентов без структурных изменений сердца, состояние которых было расценено как соматоформная дисфункция или НЦД, осложненная ЖЭ II–V классов по Лауну в возрасте от 18 до 35 лет (в среднем $27,3 \pm 2,6$ года). Контрольную группу составили 62 здоровых пациента без нарушений сердечного ритма (НСР) в возрасте от 18 до 33 лет (в среднем $25,3 \pm 1,8$ года). Диагноз НЦД устанавливался на основании исключения заболеваний кардиоваскулярной системы и наличия экстракардиальной патологии, использования препаратов или токсических продуктов, приводящих самостоятельно или опосредованно к развитию ЖЭ (ИБС, ГБ, гиперлипидемия, ревматизм, кардиомиопатии, пороки сердца, миокардит, постмиокардитический кардиосклероз, ожирение, метаболический синдром, желудочковые парасистолы, наличие синдрома удлинённого или укороченного QT, ранней реполяризации, тиреотоксикоз, анемии различного генеза, хронические заболевания легких, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как язвенная болезнь, эрозивный гастрит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дискинезии, аномалии развития желчного пузыря и желчевыводящих путей и т. д.). У всех пациентов учитывалось наличие факторов риска развития заболеваний кардиоваскулярной системы, таких как отягощенная наследственность, гиподинамия, избыточные психоэмоциональные нагрузки, злоупотребление кофе, вредные привычки (курение, употребление алкоголя (в пересчете на 96° спирт) и т. д.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее стресс-эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления с помощью системы «Кардиотехника» (АОЗТ «ИНКАРТ» НИИ кардиологии МЗ России, Санкт-Петербург), исследование центральной и внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографа SIM-7000 по общепринятой методике с определением сердечного индекса (СИ), фракции выброса левого желудочка (ФВлж), максимальных скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего (Е), позднего диастолического наполнения (А) с расчетом их соотношения, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММлж) [9]. Кроме того, всем больным проводилось определение ТРС по методике G. Schmidt et al. [11]. Для оценки ТРС определялись два показателя: начало турбулентности (turbulence onset) ТО — учащение синусового ритма вслед за экстрасистолией, наклон турбулентности (turbulence slope) (TS) — интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. Для расчета ТРС использовали записи ЭКГ, которые содержали 3–5 синусовых R-R интервалов, идущих подряд до экстрасистолы и 15–20 синусовых интервалов R-R, следующих подряд сразу за компенсаторной паузой, причем максимальный индекс преждевременности экстрасистолического комплекса и постэкстрасистолическая пауза должны составлять, как минимум, на 20 % больше синусового интервала R-R соответственно. Показатель ТО рассчитывался как отношение разницы между суммами значений первых двух синусовых R-R интервалов, следующих за экстрасистолой, и последних двух синусовых R-R интервалов перед ней к сумме двух синусовых R-R интервалов до экстрасистолы, выраженное в процентах. Для определения TS (единица измерения — в мс/RR) рассчитывался наклон изменений R-R интервалов с помощью прямых линий регрессии для каждых 5 R-R интервалов из 20 следующих за компенсаторной паузой (RR[1]~RR[5], RR[2]~RR[6] ... RR[16]~RR[20]). За значение TS принимали максимальный положительный регрессионный наклон. Данные одного больного усреднялись с использованием стандартных статистических методов. За наличие патологических значений ТРС принимались показатели $ТО > 0 \%$, $TS < 2,5 \text{ мс/RR}$ [11]. Всем пациентам определялись ППЖ по методике M.B. Simpson (1981) [3, 10, 11] и QTd (автоматическим методом) по методу C.P. Day et al. (1990) [1, 7] путем оценки разницы между максимальным и минимальным интервалом QT (в мс) при одновременной регистрации 12 стандартных отведений ЭКГ с помощью прибора

«Поли-спектр» (фирма «Нейрософт», г. Иваново). При QTd от 30 мс до 80 мс (норма $< 30 \text{ мс}$) рассcеивали как средний, от 80 мс до 100 мс — высокий и более 100 мс — очень высокий риск развития ЖЖА [1, 7]. Для выявления ППЖ проводилась запись сигнал-усредненной ЭКГ с использованием X-, Y-, Z-отведений. Усреднялось от 100 до 400 комплексов P-QRST с последующей фильтрацией в полосе частот 40–250 Гц. Критериями наличия ППЖ явилось: увеличение фильтрованного комплекса QRS более 114 мс, длительность низкоамплитудного комплекса в конце комплекса QRS (LAS-40) более 38 мс, среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного QRS-комплекса (RMS-40) менее 20 мкВ [8]. Наличие ППЖ определяли, если имелись, как минимум, два из перечисленных критериев [8]. Кроме того, рассчитывался индекс, отражающий риск развития ЖЖА (РРЖЖА) по формуле [5]: $РРЖЖА = A \div B$, где РРЖЖА — риск развития ЖЖА (в относительных единицах), А — линейное отклонение (ЛО) скорректированного предэктопического интервала (ПДИкор.) ЖЭ не менее чем в 20 экстрасистол (в мс), рассчитанное отдельно для левоЖЭ (ЛЖЭ) и правоЖЭ (ПЖЭ), В — количество ЖЭ, используемых для исследования (выраженное в количестве ЖЭ в час). Следует отметить, что значения этого индекса, составляющие $\leq 0,5$, отражают высокий риск развития ЖЖА [4–6].

Всем пациентам была рекомендована модификация образа жизни, включающая отказ от вредных привычек. Для устранения ЖЭ вначале проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, триметазидин (Предуктал-МВ, фирма Сервье), седативная терапия, полиненасыщенные жирные кислоты (ВИТРУМ кардио Омега 3, фирма Юнифарм и др.) и т. д., а при отсутствии эффекта — препараты II (IV) класса: анаприлин в дозе 60–120 мг в сутки, метопролол или атенолол в дозе 100–150 мг в сутки соответственно, дилтиазем в дозе 180–240 мг в сутки, верапамил в дозе 160–240 мг в сутки, а при их неэффективности — III класса: соталол в дозе 160–320 мг в сутки и в последнюю очередь — кордарон в дозе 600–800 мг в сутки. Длительность применения антиаритмических средств составила не менее 2–5 дней, а кордарона — 8–10 дней. Для исключения аритмогенного действия противоаритмической терапии всем пациентам при ее назначении до или вначале приема и при дальнейшем применении не реже 1 раза в 2–4 дня на протяжении 7–14 дней проводилось суточное мониторирование ЭКГ [1, 7]. Критерием положительного эффекта явилось уменьшение ЖЭ на 75 % и более в сравнении с их исходной частотой, а также устранение парной, групповой ЖЭ и пробе-

жек, при их наличии, ЖТ по данным суточного мониторингирования ЭКГ [1, 2, 7]. Противоаритмическая терапия проводилась на протяжении 3–6 месяцев. Затем через 7–10 дней после ее отмены, при применении кордарона — через 30–45 дней выполнялось суточное мониторирование ЭКГ, и при возобновлении ЖЭ продолжалась противоаритмическая терапия.

Контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ осуществляли 1 раз в месяц, суточное мониторирование ЭКГ — не реже 1 раза в 3 месяца. Регулярный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений пациенты выполняли самостоятельно. Длительность наблюдения обследованных пациентов составила от 1 года до 10 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ЭВМ с использованием критерия t -Стьюдента, χ^2 и стандартных пакетов программ Statistica, версия 5.773.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ЖЭ купировалась у 122 (61,31 %) пациентов после модификации образа жизни и при использовании кардиопротективной терапии, у 48 (24,12 %) пациентов — при применении препаратов II (IV) классов, а у остальных — с помощью препаратов III класса (соталол, кордарон).

При проспективном наблюдении все обследуемые пациенты были разделены на две группы. В основную группу было включено 116 (58,29 %) пациентов с развитием заболеваний кардиоваскулярной системы или желудочно-кишечного тракта при последующем наблюдении в течение 1–10 лет после первого обследования. Остальные пациенты составили группу сравнения, у которых, как и у пациентов контрольной группы, не наблюдалось структурных изменений сердца при первом и последующих обследованиях, а также отсутствовали признаки развития заболеваний кардиоваскулярной системы или желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 34 (29,31 %) пациентов основной группы была выявлена ИБС, в том числе 8 (33,33 %) из них перенесли инфаркт миокарда (ИМ), причем у 22 (64,71 %) из 34 больных диагноз был верифицирован с помощью коронарной ангиографии (у них был выявлен стеноз средних и мелких коронарных артерий), у 31 (26,72 %) — ГБ, у 51 (43,97 %) — заболевания ЖКТ: у 16 (31,37 %) из них — язвенная болезнь, у 18 (35,29 %) — эрозивный гастрит, а у остальных — недостаточность кардиального отдела или грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Характеристика больных, частота ЖЭ, эффективность противоаритмической терапии у пациентов без структурных заболеваний сердца представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, у боль-

Таблица 1

Характеристика больных, жалобы, частота и характер желудочковой экстрасистолии, эффективность противоаритмической терапии у пациентов без структурных изменений сердца

Показатели	Группы больных		
	контрольная (n = 62)	сравнения (n = 83)	основная (n = 116)
Мужчины	42 (67,74 %)	61 (73,49 %)	80 (68,97 %)
Женщины	20 (32,26 %)	22 (25,51 %)	36 (31,03 %)
Возраст: 18–22 лет	15 (24,19 %)	17 (20,48 %)	24 (20,69 %)
Возраст: 23–28 лет	19 (30,65 %)	23 (27,71 %)	25 (21,55 %)
Возраст: 29–35 лет	28 (45,16 %)	43 (51,81 %)	67 (57,76 %)
Индекс массы тела < 19,5 ед.	17 (27,42 %)	28 (33,73 %)	41 (35,34 %)
Отягощенная наследственность по ГБ, ИБС и т. д.	34 (54,84 %)	48 (57,83 %)	71 (61,21 %)
Употребление поваренной соли > 5 г/сут	18 (29,03 %)	29 (34,94 %)	44 (37,93 %)
Употребление алкоголя	46 (74,19 %)	64 (77,11 %)	92 (79,31 %)
Курение	33 (53,23 %)	46 (55,42 %)	73 (62,93 %)
Избыточные психоэмоциональные нагрузки	29 (46,77 %)	39 (46,99 %)	52 (44,83 %)
Гиподинамия	17 (27,42 %)	28 (33,73 %)	38 (32,76 %)
«Перебои» в работе сердца	—	45 (54,22 %)	61 (52,59 %)
«Колющие» боли в левой половине грудной клетки	—	66 (79,52 %)	86 (74,14 %)
Одышка при физической нагрузке	—	64 (77,11 %)	82 (70,69 %)
Головокружение	—	9 (10,84 %)	11 (9,48 %)
Повышенная утомляемость	—	37 (44,58 %)	54 (46,55 %)
Солдаты	8 (12,90 %)	11 (13,25 %)	18 (15,52 %)

Окончание табл. 1

Показатели	Группы больных		
	контрольная (n = 62)	сравнения (n = 83)	основная (n = 116)
Студенты, курсанты	15 (24,19 %)	14 (16,86 %)	14 (12,07 %)
Служащие, офицеры	24 (38,72 %)	31 (37,35 %)	41 (35,34 %)
Ответственные работники, бизнесмены	15 (24,19 %)	23 (32,53 %)	43 (37,07 %)
ЖЭ II класса	—	46 (55,42 %)	68 (58,62 %)
ЖЭ III–IV классов	—	37 (44,58 %)	48 (41,38 %)
ЛЖЭ	—	25 (30,12 %)	50 (43,10 %)
ПЖЭ	—	58 (69,88 %)	66 (57,75 %)
Кардиопротективная терапия	—	59 (71,08 %)	63 (54,31 %)
Препараты II (IV) классов	—	24 (28,92 %)	21 (18,10 %)
Препараты III класса	—	—	32 (27,59 %)*
Рецидивирование ЖЭ после отмены терапии	—	26 (31,33 %)	71 (61,21 %)*
Развитие неустойчивой ЖТ после отмены терапии	—	—	37 (31,90 %)*

Примечание: * достоверность различия показателей в сравнении с контрольной группой (при $p < 0,05$), прочерк — показатели не регистрировались

Таблица 2

Состояние гемодинамики, поздних потенциалов желудочков, дисперсии интервала QT, турбулентности ритма сердца желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца после первого обследования в зависимости от выявленных заболеваний при проспективном наблюдении

Показатели	Группы больных		ИБС (n = 34)	ГБ (n = 31)	Заболевания ЖКТ (n = 51)
	контрольная (n = 62)	сравнения (n = 83)			
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
СИ, л × мин/м ²	3,56 ± 0,12	3,45 ± 0,11	3,54 ± 0,09	3,49 ± 0,10	3,52 ± 0,12
ФВлж, %	68,78 ± 1,23	68,47 ± 1,21	67,28 ± 1,54	65,83 ± 2,33	69,35 ± 2,37
Е/А	1,22 ± 0,02	1,17 ± 0,02	1,28 ± 0,01	1,27 ± 0,02	1,28 ± 0,03
ИММлж, г/м ²	110,36 ± 0,27	109,23 ± 0,21	111,52 ± 0,32	108,76 ± 0,41	111,97 ± 0,36
Tot QRS, мс	123,27 ± 7,14	121,11 ± 6,21	131,15 ± 2,10*♦	122,34 ± 4,56	123,23 ± 3,54
LAS-40, мс	42,48 ± 7,23	41,34 ± 6,92	67,36 ± 4,28*♦	49,50 ± 5,89	42,75 ± 4,86
RMS-40, мкВ	33,86 ± 2,67	31,78 ± 2,41	21,12 ± 2,58*♦	25,74 ± 7,31	34,10 ± 7,83
QTd, мс	44,65 ± 12,57	48,76 ± 11,34	64,75 ± 7,81*♦	53,46 ± 12,47	45,23 ± 6,75
ТО, % (норма < 0 %)	—	0,11 ± 0,27	0,17 ± 0,55	0,14 ± 0,49	-0,27 ± 0,55
TS, мс/RR (норма > 2,5 мс/RR)	—	16,34 ± 2,78	11,60 ± 2,66	15,34 ± 2,85	15,78 ± 2,47
РРЖЖА, ед.	—	1,34 ± 0,12	0,56 ± 0,24*♦	0,69 ± 0,26	1,78 ± 0,47

Примечание: * достоверность различия показателей у больных в сравнении с контрольной группой, ♦ в сравнении с группой сравнения (при $p < 0,05$), прочерк — показатели не регистрировались

ных основной группы отмечалось достоверно чаще назначение препаратов III класса, рецидивирование ЖЭ и развитие неустойчивой ЖТ после отмены противоаритмической терапии в сравнении с группой сравнения, в то время как достоверного различия по полу, возрасту, социальному положению, отягощенной наследственности, наличию вредных привычек, жалобам, частоте ЖЭ в сравнении с остальными обследованными пациентами выявлено не было.

Состояние гемодинамики, ППЖ, QTd, ТРС ЖЭ у пациентов без структурных заболеваний сердца в зависимости от выявленных заболеваний при проспективном обследовании представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, у больных с развитием ИБС при проспективном обследовании после первого обследования были достоверно больше Tot QRS, LAS-40, QTd и достоверно меньше RMS-40, РРЖЖА в сравнении с остальными обследованными пациентами.

Развитие неустойчивой ЖТ коррелировало со значениями РРЖЖА $r = < r = 0,5$ ($r = 0,82$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс ($r = 0,78$), Tot QRS > 121 мс ($r = 0,58$), ТО > 0 % ($r = 0,42$), QTd > 80 мс ($r = 0,22$). Развитие ИБС коррелировало с назначением препаратов III класса ($r = 0,95$), развитием неустойчивой ЖТ ($r = 0,92$), со значениями РЖЖА $< 0,5$ ($r = 0,83$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс ($r = 0,69$), ТО > 0 % ($r = 0,39$), выявленными ППЖ ($r = 0,32$), в то время как с остальными изучаемыми показателями корреляция не превышала 0,30. Значения РРЖЖА $< 0,5$ у этих больных коррелировало с наличием избыточных психоэмоциональных нагрузок ($r = 0,75$), гиподинамией ($r = 0,68$), курением более 1 пачки в день ($r = 0,52$), употреблением поваренной соли > 5 г/сут и алкоголя > 550 мл/нед. ($r = 0,43$ и $r = 0,35$ соответственно), употреблением более 5 чашек кофе в день ($r = 0,32$), в то время как с остальными изучаемыми факторами риска корреляция не превышала 0,30. Развитие ГБ коррелировало со значениями РРЖЖА $< 0,5$ ($r = 0,77$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс ($r = 0,59$), ТО > 0 % ($r = 0,41$), в то время как с остальными изучаемыми показателями корреляция не превышала 0,30. Значения РРЖЖА $< 0,5$ и ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс у больных ГБ коррелировало с наличием избыточных психоэмоциональных нагрузок ($r = 0,82$), гиподинамией ($r = 0,69$), употреблением поваренной соли > 5 г/сут и алкоголя > 550 мл/неделю ($r = 0,68$ и $r = 0,55$ соответственно), курением более 1 пачки в день ($r = 0,49$), употреблением более 5 чашек кофе в день ($r = 0,35$), в то время как с остальными изучаемыми факторами риска корреляция не превышала 0,30.

Развитие заболеваний ЖКТ коррелировало с рецидивированием ЖЭ после отмены кардиопротективной терапии ($r = 0,96$), со значениями ЛО ПДИкор. мономорфной ПЖЭ < 10 мс ($r = 0,86$), наличием полиморфной ПЖЭ со значениями ЛО ПДИкор. > 10 мс ($r = 0,53$) с положительной прогностической значимостью, составившей в среднем 78,12, 69,34 и 47,56 % соответственно, а также индекса массы тела $< 19,5$ ед. ($r = 0,85$), избыточных психоэмоциональных нагрузок ($r = 0,76$), курением более 1 пачки в день ($r = 0,72$), употреблением более 5 чашек кофе в день ($r = 0,67$), в то время как с остальными изучаемыми показателями и факторами риска корреляция не превышала 0,40. Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС для использованной противоаритмической терапии препаратами III класса, развития неустойчивой ЖТ, значений РРЖЖА $< 0,5$, ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс составила 94,12, 91,89, 82,93, 65,31 % соответственно, в отношении развития ГБ для значений РРЖЖА $< 0,5$,

ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс составила 49,06, 39,29 % соответственно, в отношении развития заболеваний ЖКТ для значений ЛО ПДИкор. полиморфной ПЖЭ > 10 мс, ЛО ПДИкор. мономорфной ПЖЭ < 10 мс составила 90,91, 80,39 % соответственно. Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС, ГБ, заболеваний ЖКТ для остальных изучаемых показателей, таких как выявленных ППЖ, QTd > 80 мс, патологических значений ТРС ЖЭ, а также для факторов риска развития этих заболеваний не превышала 30 %.

В настоящее время классическая генетика продемонстрировала, что наследуемость заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, ГБ, составляет около 40 % [1, 7]. Наличие различных факторов риска или их ассоциации в сочетании с наследственной предрасположенностью вначале приводит к дисбалансу вегетативной нервной системы, причем чаще — при преимущественной активизации симпатического звена, в том числе с развитием, в ряде случаев, ЖЭ. В последующем отмечается реализация формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы с развитием соответствующей симптоматики [1, 7].

Результаты настоящего исследования показали, что у 61,31 % обследованных пациентов ЖЭ купировалась после модификации образа жизни и при использовании кардиопротективной терапии, у 24,12 % пациентов — при применении препаратов II (IV) классов, а у остальных — с помощью препаратов III класса (соталол, кордарон). После отмены терапии (через 3–6 месяцев от ее начала) ЖЭ рецидивировала у 48,74 % пациентов, причем у 38,14 % из них отмечалось развитие неустойчивой ЖТ, и для устранения этой аритмии были назначены препараты III класса. У 58,29 % наблюдавшихся пациентов при проспективном наблюдении отмечалось развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта в течение 1–10 лет после первого обследования. У 29,31 % из них была выявлена ИБС, причем 33,33 % из них перенесли ИМ, у 26,72 % — ГБ, у 43,97 % — заболевания ЖКТ, представленные в 31,37 % случаях язвенной болезнью, а у остальных — эрозивным гастритом и (или) недостаточностью кардиального отдела или грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. У остальных обследованных пациентов не было выявлено структурных изменений сердца при последующих обследованиях, как и заболеваний сердечно-сосудистой системы или ЖКТ.

В настоящее время известно, что развитие ЖЭ может быть вызвано различными механизмами, в частности механизмом ранней или задержанной постдеполяризации, повторного входа волны воз-

буждения. ЖЭ, обусловленная механизмом задержанной постдеполяризации, связана с меньшей гиперполяризацией клеточных мембран, в сравнении с аритмиями с механизмом *re-entry* и ранней постдеполяризации, что отражает обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов: в 90 % случаев она купируется с помощью кардиопротективной или антиангинальной терапии (у больных ИБС) в сочетании с препаратами II (IV) классов или со талолом [3, 4, 6], в то время как дальнейшее увеличение гиперполяризации мембран, вероятно, обусловлено более глубокими метаболическими нарушениями или в результате органического поражения миокардиоцитов, что характерно для ЖЭ, обусловленной механизмами ранней постдеполяризации и *re-entry* [10]. При развитии ЖЭ, обусловленной этими механизмами, как правило, наблюдается практически одинаковый ПДИ ЖЭ [4–6], она часто трансформируется в ЖЖА [5, 6], а для ее устранения наиболее эффективны препараты III класса или кардиохирургические вмешательства [3–6]. Следует отметить, что, согласно полученным нами ранее клинико-экспериментальным данным, наличие ЖЭ, связанной с механизмами ранней постдеполяризации и *re-entry*, косвенно подтверждается значениями ЛО ПДИкор. ЖЭ < 10 мс, рассчитанных отдельно для ЛЖЭ и ПЖЭ, индекса РРЖЖА < 0,5 и высоким риском развития ЖЖА, а ЖЭ, обусловленной механизмом задержанной постдеполяризации, — наличие мономорфной и полиморфной ПЖЭ со значениями ЛО ПДИкор. < 10 мс и > 10 мс соответственно.

Сходные данные, свидетельствующие о наличии ЖЭ с этими механизмами развития, были получены в настоящем исследовании.

Параметры, отражающие наличие ЖЭ, обусловленной механизмами ранней постдеполяризации и *re-entry*, у пациентов с НЦД высоко коррелировали при проспективном исследовании с развитием ИБС и ГБ. В частности, развитие ИБС коррелировало ($r = 0,95–0,69$) с назначением препаратов III класса, развитием неустойчивой ЖТ, со значениями РРЖЖА < 0,5, ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс с положительной прогностической значимостью этих показателей, составивших 94,12, 91,89, 82,93, 65,31 % соответственно, а развитие ГБ — коррелировало ($r = 0,77–0,59$) со значениями РРЖЖА < 0,5 ($r = 0,77$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс ($r = 0,59$) с положительной прогностической значимостью этих показателей, составивших 49,06, 39,29 % соответственно.

Наличие ЖЭ, связанных с механизмами ранней постдеполяризации и *re-entry*, у пациентов с НЦД, по-видимому, обусловлено изменениями на клеточном уровне, включающими развитие фиброза, изме-

нение ориентации кардиомиоцитов с последующей их гибелью в результате развития структурных изменений сердца, включая мелкие коронарные артерии, которые обычно не определяются при применении общеклинических, в том числе инструментальных, исследований [1, 7]. Результаты настоящего исследования косвенно подтверждают ранее полученные данные: ЖЭ, вызванная этими механизмами, высоко коррелировала ($r = 0,82–0,49$) с наличием избыточных психоэмоциональных нагрузок, гиподинамией, курением более 1 пачки в день, употреблением поваренной соли > 5 г/сутки и алкоголя > 550 мл/неделю.

Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС, ГБ, заболеваний ЖКТ для выявленных ППЖ, QTd > 80 мс, патологических значений ТРС ЖЭ не превышала 30 %.

ППЖ, QTd идентифицируют отсроченное, фрагментированное проведение возбуждения, которое предполагает наличие анатомического субстрата, предрасполагающего к формированию петли *re-entry* [1, 2, 7, 8]. ТРС ЖЭ отражает вегетативную реакцию (преимущественно барорецептивную) сердечно-сосудистой системы в ответ на развитие ЖЭ [10, 14]. Однако, несмотря на высокую специфичность (около 90 %) этих показателей у пациентов ЖЭ без структурных изменений сердца, их положительная прогностическая ценность в отношении развития внезапной смерти и фатальных ЖА достаточно низкая (< 30 %) и соответствует II б классу доказательств [2, 7]. Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

ЖЭ, как предиктор развития заболеваний ЖКТ, по-видимому, связана с обратимым характером нарушения функции кардиомиоцитов, что характерно для механизма задержанной постдеполяризации и обусловлено преимущественно дисбалансом вегетативной нервной системы и минимальными метаболическими изменениями кардиомиоцитов, что подтверждается результатами нашего исследования. Развитие заболеваний ЖКТ высоко коррелировало (при $r > 0,6$) с рецидивированием ЖЭ после отмены кардиопротективной терапии ($r = 0,96$), наличием мономорфной и полиморфной ПЖЭ со значениями ЛО ПДИкор. < 10 мс и > 10 мс соответственно ($r = 0,86$ и $0,53$ соответственно), индексом массы тела < 19,5 ед. ($r = 0,85$), избыточных психоэмоциональных нагрузок ($r = 0,76$), курением более 1 пачки в день ($r = 0,72$), употреблением более 5 чашек кофе в день ($r = 0,67$).

Таким образом, выявление ЖЭ у пациентов с НЦД, вызванной механизмами ранней постдеполяризации и *re-entry*, является предиктором развития ИБС и ГБ. Положительная прогностическая

значимость показателей, свидетельствующих о наличии ЖЭ с этими механизмами развития, для развития ИБС и ГБ составили в среднем 74 и 44 % соответственно, причем при назначении препаратов III класса для устранения ЖЭ и (или) развитии неустойчивой ЖТ риск развития ИБС увеличивался в среднем до 93 %. Выявление у пациентов с НЦД ЖЭ, обусловленной задержанной постдеполяризацией, является предиктором развития заболеваний ЖКТ с положительной прогностической значимостью, составившей в среднем 61 %.

ВЫВОДЫ

1. У 58,29 % пациентов без кардиальной и экстракардиальной патологии при выявлении у них ЖЭ при проспективном наблюдении отмечалось развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта в течение 1–10 лет после первого обследования. У 29,31 % из них была выявлена ИБС (причем 33,33 % из них перенесли ИМ), у 26,72 % — ГБ, у 43,97 % — заболевания ЖКТ, представленные язвенной болезнью, эрозивным гастритом, недостаточностью кардиального отдела или грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.
2. У пациентов с НЦД, осложненной ЖЭ, выявление показателей, отражающих наличие ЖЭ, вызванной механизмами ранней постдеполяризации и re-entry, является предиктором развития ИБС и ГБ. Положительная прогностическая значимость этой аритмии для развития ИБС и ГБ составила в среднем 74 и 44 % соответственно. Выявление у этой категории пациентов ЖЭ, обусловленной задержанной постдеполяризацией, является предиктором развития заболеваний ЖКТ с положительной прогностической значимостью, составившей в среднем 61 %.
3. У пациентов без кардиальной и экстракардиальной патологии развитие ИБС коррелировало ($r = 0,95–0,69$) с назначением препаратов III класса, развитием неустойчивой ЖТ, со значениями РРЖЖА $< 0,5$, ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс с положительной прогностической значимостью этих показателей, составивших 94,12, 91,89, 82,93, 65,31 % соответственно, а развитие ГБ — коррелировало ($r = 0,77–0,59$) со значениями РРЖЖА $< 0,5$ ($r = 0,77$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс ($r = 0,59$) с положительной прогностической значимостью этих показателей, составивших 49,06, 39,29 % соответственно. Развитие заболеваний ЖКТ у этих пациентов коррелировало с рецидивированием ЖЭ после отмены кардиопротективной терапии ($r = 0,96$), выявлением мономорфной и полиморфной ПЖЭ со значени-

ями ЛО ПДИкор. < 10 мс и > 10 мс соответственно ($r = 0,86$ и $0,53$ соответственно).

4. Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС, ГБ, заболеваний ЖКТ для выявленных ППЖ, QTd > 80 мс, патологических значений ТРС ЖЭ не превышала 30 %. Показатели и предикторы, характеризующие механизм развития ЖЭ и риск возникновения ЖЖА, высоко коррелировали ($r > 0,50$) с факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев А.В., ред. Клиническая аритмология. – М.: Медпрактика, 2009. [Ardashev AV, ed. Clinical arrhythmology. Moscow: Medpraktika; 2009. (In Russ.)]
2. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. – М.: ИД Медпрактика, 2005. [Mazur NA. Paroxysmal tachycardia. Moscow: ID Medpraktika, 2005. (In Russ.)]
3. Олесин А.И., Шабров А.В., Голуб Я.В., и др. Оценка эффективности лечения желудочковых нарушений сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от механизма их развития // Кардиология. – 2000. – Т. 1. – С. 64–68. [Olesin AI, Shabrov AV, Golub YaV, et al. Evaluation of the effectiveness of treatment of heart failure in heart rhythm patients with ischemic heart disease, depending on the mechanism of their development. *Kardiologiya*. 2000;1:64-8. (In Russ.)]
4. Олесин А.И., Шабров А.В., Синенко В.И., и др. Возможность дифференцированного лечения желудочковых нарушений сердечного ритма в зависимости от механизма их развития // Кардиология. – 2005. – № 5. – С. 75–76. [Olesin AI, Shabrov AV, Sinenko VI, et al. The possibility of differentiated treatment of ventricular cardiac arrhythmias, depending on the mechanism of their development. *Kardiologiya*. 2005;(5):75-76. (In Russ.)]
5. Олесин А.И., Шабров А.В., Козий А.В., Коновалова О.А. Способ прогнозирования внезапной смерти у больных с лево- и правожелудочковой экстрасистолью. Патент Российской Федерации № 2312591, опубликован 20.12.2007 г. // Бюллетень изобретений № 35. [Olesin AI, Shabrov AV, Koziy AV, Konovalova OA. Method for prognosis sudden death in patient with Left and Right premature ventricular beat. Patent Rossiyskoy Federatsii No 2312591, from 20.12.2007. *Byulleten' izobreteniy*. 35. (In Russ.)]
6. Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В., и др. Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование) // Российский кардиологический журнал. –

2009. – № 1. – С. 24–31. [Olesin AI, Konovalova OA, Koziy AV, et al. Ventricular extrasystolia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: assessing the risk of life-threatening ventricular arrhythmias (clinico-experimental study). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2009;(1):24-31. (In Russ.)]
7. Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine, 8 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2011. 2183 p.
 8. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Eur Heart J*. 1991;12(4):473-80. doi: 10.1093/oxford-journals.eurheartj.a059926.
 9. Galito L, Badano L, Fox K, et al. The European Association of Echocardiography (EAE). Textbook of Echocardiography. Oxford Academ; 2011.
 10. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin*. 2011;3(1):23-45. doi: 10.1016/j.ccep.2010.10.012.
 11. Schmidt G, Malik M, Berthel P, et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999;353(2):130-196. doi: 10.1016/s0140-6736(98)08428-1.

◆ Информация об авторах

Анастасия Викторовна Козий — канд. мед. наук, врач-кардиолог и терапевт. ФГКУ «442 окружной военный клинический госпиталь» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: anastasia.koziy@mail.ru.

Александр Иосифович Олесин — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: olesin58@mail.ru.

Вадим Адольфович Литвиненко — канд. мед. наук, администрация. СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург. E-mail: litvad63@mail.ru.

Ирина Викторовна Константинова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: anastasia.koziy@mail.ru.

◆ Information about the authors

Anastasia V. Koziy — MD, PhD, cardiologist and a therapist. 442 District Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anastasia.koziy@mail.ru.

Alexander I. Olesin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky. I.I.Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olesin58@mail.ru.

Vadim A. Litvinenko — MD, PhD, Administration. City Hospital named after St. Martyr Elizabeth, Saint Petersburg, Russia. E-mail: litvad63@mail.ru.

Irina V. Konstantinova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky. I.I.Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anastasia.koziy@mail.ru.

СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

© А.В. Ким¹, А.Л. Рубежов¹, Т.М. Колоскова², С.И. Беженар¹

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

²СПбГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 9», Санкт-Петербург

Для цитирования: Ким А.В., Рубежов А.Л., Колоскова Т.М., Беженар С.И. Современные формы стоматологической профилактической помощи детям // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 73–77. doi: 10.17816/PED8473-77

Поступила в редакцию: 22.05.2017

Принята к печати: 24.07.2017

Заболевания зубов и полости рта имеют широкую распространенность в детской популяции. При этом у подростков 15–17 лет частота кариеса постоянных зубов выше, чем у детей 0–14 лет. Эпидемиологические исследования состояния стоматологического здоровья детей в различных областях РФ в 2010–2015 годах не выявили тенденций к снижению уровня заболеваний полости рта и зубов. Распространенность и интенсивность заболеваний сохраняется на высоком уровне. Более 80 % обследованных детей нуждаются в комплексном стоматологическом лечении. Сложившаяся ситуация с заболеваемостью зубов и полости рта у детей обусловлена рядом причин, таких как низкий уровень гигиенической грамотности, ухудшение экологической ситуации, некачественное питание, наличие хронической патологии у ребенка, среди детей старшего возраста наличие вредных привычек, со стороны медицинских организаций недостаточно эффективная работа профилактической направленности. В свою очередь, не леченные воспалительные заболевания полости рта и зубов, являясь источником инфекции, могут приводить к соматической патологии различных органов и систем. Существующая организация стоматологической помощи детям направлена больше на лечение, чем на профилактику заболеваний зубов и полости рта. Как правило, родители с детьми обращаются в стоматологическую поликлинику за лечением уже развившегося заболевания. Случаи обращения к стоматологу за проведением профилактических мероприятий единичны. В связи с этим необходимо развивать новые организационные формы оказания стоматологической помощи, приближенные к детским образовательным организациям с точки зрения профилактической направленности.

Ключевые слова: заболевания зубов и полости рта; стоматологическая помощь; дети; мобильный стоматологический кабинет.

MODERN FORMS OF DENTAL PREVENTIVE CARE FOR CHILDREN

© A.V. Kim¹, A.L. Rubezhov¹, T.M. Koloskova², S.I. Bezhenar¹

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

²Childrens department "Dental polyclinic № 9", Saint Petersburg, Russia

For citation: Kim AV, Rubezhov AL, Koloskova TM, Bezhenar SI. Modern forms of dental preventive care for children. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):73-77. doi: 10.17816/PED8473-77

Received: 22.05.2017

Accepted: 24.07.2017

Diseases of teeth and oral cavity have a high prevalence in pediatric population. In adolescents of 15–17 years, the incidence of caries in permanent teeth is higher than in children of 0–14 years. Epidemiological studies of dental health of children in various regions of the Russian Federation in 2010–2015 years showed no tendency to decrease the level of diseases of mouth and teeth. Prevalence and intensity of diseases remains at a high level. More than 80% of the surveyed children are in need of complex dental treatment. The current situation of pathology of teeth and mouth in children is due to several reasons such as low level of hygiene education, environmental degradation, poor nutrition, presence of chronic diseases, among older children, the presence of harmful habits, health-care organizations lack of effective preventive work. In turn, untreated inflammatory diseases of the oral cavity and teeth, being the source of the infection, may lead to somatic pathology of different organs and systems. The existing organization of children dental care is focused more on treatment than on prevention of diseases of teeth and oral cavity. As a rule, parents bring children to dental clinic for treatment of already developed disease. Referrals to the dentist for preventive measures are rare. In this regard, it is necessary to develop new organizational forms of dental care, from the point of view of the preventive orientation, close to children's educational organization.

Keywords: diseases of the teeth and oral cavity; dental care; children's mobile dental office.

В ходе масштабных (более 50 тысяч человек различных возрастных групп) эпидемиологических стоматологических обследований населения РФ по унифицированным критериям ВОЗ в 1998 и в 2008 годах была выявлена высокая распространенность кариеса постоянных зубов, составляющая в группе 12-летних детей 73–78 %, 15-летних — 82–88 % [5, 7]. Интенсивность кариеса по индексу КПУ (кариозные, пломбированные и удаленные постоянные зубы) составляла в 12 лет — 2,91, в 15 лет приближалась к 5,0 [7]. Начальные стадии заболеваний пародонта, выявляемые у 4–5 % детей младшей возрастной группы, достигают уровня 20 % у учащихся начальной школы и 50 % у 15-летних подростков. Частота выявления патологии постоянного прикуса у детей старшего школьного возраста достигает 57–60 % [1, 8, 9]. Основными факторами риска развития заболеваний полости рта и зубов у детей являются: недостаточный уровень гигиенических навыков ухода за зубами; отсутствие проведения профилактических мероприятий, экологические стресс-факторы и несбалансированное питание, наличие хронических соматических заболеваний и вредных привычек. Большинство факторов являются управляемыми, и их влияние на возникновение и развитие стоматологической патологии у детей можно устранить или значительно уменьшить. Самым эффективным воздействием на негативные факторы является повышение уровня стоматологической грамотности и формирование у детей устойчивой мотивации к сохранению здоровья. Так, по данным ряда авторов, только налаживание хорошей гигиены полости рта и привитие ребенку правильного пищевого поведения дает снижение потребности в санации на 10 % [10]. Своевременно и регулярно проводимые врачом-стоматологом профилактические мероприятия — профессиональная чистка зубов, герметизация фиссур, обработка зубов фторсодержащими и реминерализующими препаратами — позволяют сохранить зубы и пародонт здоровыми. Действующая в современных условиях модель предоставления стоматологической помощи детям «по обращаемости» не может в полной мере удовлетворить потребность в профилактической помощи. Основная цель посещения детей стоматологической поликлиники: получение помощи в связи с развившимся заболеванием. Зачастую ни врач не имеет временной и ситуационной возможности проведения дополнительных к основному лечению профилактических мероприятий, ни родитель не имеет желания приводить ребенка в поликлинику для их проведения. Поэтому с медицинской и социальной позиции оптимальным является проведение профилактических мероприятий детям вне

стоматологической поликлиники, в местах, приближенных к пребыванию детей, и не требующих непосредственного участия родителя. В советское время этой цели соответствовала модель оказания профилактической помощи в школьных стоматологических кабинетах. Преимущества работы школьного кабинета определяются максимальным уровнем его доступности, возможностью длительного постоянного наблюдения за стоматологическим здоровьем детей, своевременностью проведения профилактических мероприятий, вовлечением в процесс гигиенического обучения учащихся, учителей и родителей, применением групповых методов профилактики и возможностью реализации индивидуальной схемы профилактики в соответствии с выявляемыми факторами риска и интенсивностью кариозного процесса и, что особенно значимо, личной заинтересованностью персонала школьного стоматологического кабинета в результатах своей деятельности [11].

Эффективность проведения первичной и вторичной профилактики школьными стоматологами была столь высока, что редукция кариеса в некоторых возрастных группах достигала 90–100 % [2–4].

Сложившиеся в 90-е годы прошлого столетия социально-экономические условия, способствовали закрытию школьных стоматологических кабинетов и преимущественному предоставлению профилактических стоматологических услуг на возмездной основе, что привело к ухудшению стоматологического здоровья детей. В настоящее время политика государства направлена на улучшение здоровья детей, развитие профилактической отрасли медицины, на формирование у населения здоровьесберегающего поведения. Как никогда актуальным сейчас является возрождение школьной стоматологии, как направления, наиболее отвечающего современной концепции развития здравоохранения. Приказ Министерства здравоохранения от 13 ноября 2012 года № 910н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям со стоматологическими заболеваниями» (Приказ МЗ РФ № 910н) регламентирует раннее выявление факторов риска возникновения стоматологических заболеваний, их профилактику и оказание медицинской помощи детям, имеющим кариес зубов, проводить в стоматологических кабинетах детских дошкольных и образовательных учреждений¹. ФЗ № 273 от 29.12.2012 «Об обра-

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 ноября 2012 г. № 910н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям со стоматологическими заболеваниями» (с изменениями и дополнениями от 17 июля 2013 г., 19 августа 2014 г., 3 августа 2015 г., 28 сентября 2016 г.).

зовании в Российской Федерации» предоставляет возможность активно внедрять в образовательный процесс уроки по формированию ЗОЖ, в частности — по стоматологическому здоровью².

В современных социально-экономических условиях альтернативой школьному стоматологическому кабинету может стать мобильный стоматологический кабинет. Мобильный стоматологический кабинет, являясь структурным подразделением государственной стоматологической поликлиники, может служить первым этапом оказания стоматологической помощи — выявление заболеваний зубов и патологии челюстно-лицевой области [6].

Цели функционирования мобильного кабинета:

- снижение распространенности и интенсивности заболеваний полости рта и зубов у детей;
- эффективное использование кадровых и материальных ресурсов здравоохранения;
- охват стоматологическими профилактическими осмотрами максимального числа детей;
- доступность профилактических видов помощи для всех социальных групп населения;
- обеспечение возможности реализации права гражданина на охрану здоровья.

Достижение заявленных целей осуществляется благодаря:

- ранней диагностике заболеваний полости рта и зубов у детей;
- выявлению факторов риска развития заболеваний зубов и формирования патологии прикуса;
- определению места дальнейшего получения стоматологической помощи;
- уведомлению родителей о состоянии стоматологического здоровья ребенка;
- составлению и проведению индивидуального плана первичной и вторичной профилактики стоматологических заболеваний.

Мобильный стоматологический кабинет оснащен в соответствии с Приказом МЗ РФ № 910н³. Штат мобильного стоматологического кабинета формируется с учетом потребности в диагностической и профилактической помощи. Мобильная стоматологическая бригада состоит из врача-стоматолога детского, гигиениста стоматологического, медицинской сестры и санитарки. Разграничение функций по выявлению заболеваний зубов, проведению первичной и вторичной профилактики и санитарно-гигиеническому обучению позволяют

оптимизировать работу мобильного кабинета и обеспечить:

- пропускную способность мобильного кабинета до 40 детей за смену;
- проведение профилактических мероприятий при первичном осмотре школьника;
- гигиеническое воспитание и санитарное просвещение учащихся по формированию ответственного отношения к своему здоровью.

Базирование мобильного кабинета непосредственно на пришкольной территории повышает доступность медицинской помощи школьникам, исключает временные и материальные затраты учащихся и сопровождающих лиц, необходимые в случае посещения стоматологической поликлиники.

График осмотра школьников в мобильном стоматологическом кабинете составляется с учетом сменности работы учебного заведения таким образом, чтобы оказывать минимальное негативное влияние на непрерывность учебного процесса.

Единый документооборот — ведение единой медицинской карты стоматологического больного форма № 043-у — в мобильном стоматологическом кабинете и стоматологической поликлинике обеспечивает преемственность, своевременность и последовательность в стоматологическом лечении и индивидуальной профилактике школьников.

Информирование родителей через выдаваемый каждому осмотренному ребенку «Стоматологический сертификат» о необходимом ему стоматологическом лечении позволяет родителям самостоятельно (с учетом своих возможностей) составлять график посещения специалистов стоматологического профиля в поликлинике.

Все профилактические мероприятия, проводимые учащимся школ, входят в Территориальную программу государственных гарантий предоставления гражданам бесплатной медицинской помощи. Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга в 2013 году был утвержден «Предварительный медико-экономический стандарт по профилю стоматология. МЭС 812010»⁴, представляющий собой комплексную профилактическую медицинскую услугу.

Использование мобильного стоматологического кабинета для осмотра организованных коллективов детского населения позволило существенно увеличить процент охвата профилактическими осмотрами. Согласно статистическим данным за 2011–2013 год, не более 30 % школьников проходили ежегодные плановые профилактические

² Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации».

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 ноября 2012 г. № 910н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям со стоматологическими заболеваниями» (с изменениями и дополнениями от 17 июля 2013 г., 19 августа 2014 г., 3 августа 2015 г., 28 сентября 2016 г.).

⁴ Правительство Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению. Распоряжение от 12 августа 2013 года № 329-р «Об утверждении предварительного медико-экономического стандарта по профилю стоматология».

осмотры. В 2014 году с использованием мобильного стоматологического кабинета было осмотрено 56 %, в 2015 году — 74 % от списочного состава учащихся школ.

Сравнительный анализ индексов КПУ первичного осмотра школьников в поликлинике и мобильном стоматологическом кабинете свидетельствует о том, что в поликлинику в основном приходят дети с заболеваниями полости рта (табл. 1).

По статистике доля случаев посещения поликлиники с профилактической целью не превышает 12 %.

За 2 года работы мобильного стоматологического кабинета существенно вырос процент детей, которым проводятся первичные профилактические мероприятия, с уровня 6 % в 2013 году до 24 % в 2015 году.

Благодаря раннему выявлению стоматологических заболеваний число случаев лечения осложненных форм кариеса снизилось на 12 %. Значительно уменьшилось количество направлений детей в стационар с острыми воспалительными заболеваниями челюстей вследствие своевременного оказания им хирургической помощи. Более ответственным становится отношение родителей к стоматологическому здоровью своих детей. На 55,4 % возросло количество зубов, вылеченных по поводу кариеса. Количество детей, завершающих санацию полости рта, возросло на 37 %.

Мировой опыт проведения профилактических программ среди детского населения выявляет изменения в структуре и распространении заболеваний зубов в отдаленном периоде от момента внедрения программы. Для формирования устойчивой мотивации к сохранению здоровья зубов, существенного изменения пищевого поведения и привития эффективных навыков ухода за зубами и полостью рта у детей необходим определенный срок. Однако уже сейчас при повторных осмотрах с подсчетом индекса КПУ нами не выявлена динамика роста показателя. В структуре индекса изменение происходит за счет уменьшения компонента «кариес» и увеличения компонента «пломбы». Улучшилось состояние гигиены полости рта и качество тканей пародонта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование мобильного стоматологического кабинета в системе профилактической помощи населению на данном этапе организации стоматологической помощи максимально эффективно и рационально использует ресурсы здравоохранения и позволяет охватить профилактическими мероприятиями значительно большее количество

Таблица 1
Данные индексов КПУ первичного осмотра школьников

	Поликлиника	Мобильный кабинет
Индекс КПУ 12-летних	2,8	1,5
Индекс КПУ 17-летних	5,8	4,0
Компонент «К»	Более 50 %	Менее 20 %

детей, по сравнению с посещениями поликлиники «по обращаемости». Своевременная диагностика и лечение стоматологических заболеваний снижает затраты на проведение лечения осложненных форм кариеса, потребности в хирургической помощи и восстановительном лечении в дальнейшем. Активное проведение первичной и вторичной профилактики позволит достигнуть снижения распространенности и интенсивности заболеваний зубов полости рта как в детском, так и более старшем возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесян Р.А., Исенов К.С. Стоматологическое здоровье школьников и социальные факторы его улучшения // Социология медицины. – 2015. – № 1. – С. 41–45. [Avanesjan RA, Isenov KS. Dental health of school children and social factor improvement. *Sociologija mediciny*. 2015;(1):41-45. (In Russ.)]
2. Аврамова О.Г. Фиссурный кариес: проблемы и пути их решения // Терапевтическая стоматология. – 2007. – № 3. – С. 32–36. Avraamova OG. Vistry caries: problems and ways of their solution. *Terapevticheskaja stomatologija*. 2007;(3):32-36. (In Russ.)]
3. Герметизация фиссур как метод профилактики кариеса зубов / Под ред. С.Л. Блашковой, Е.Ю. Старцевой, К.А. Березина. – Казань: КГМУ, 2012. [Sealing of fissures as a method of prevention of dental caries. Ed by S.L. Blashkova, E.Yu. Starceva, K.A. Berezina. Kazan: KGMU; 2012. (In Russ.)]
4. Живанкова У.Ф. Комплексная программа профилактики кариеса постоянных зубов у младших школьников: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. [Zhivankova UF. Comprehensive programme for the prevention of caries in permanent teeth in primary school children. [dissertation] Smolensk; 2004. (In Russ.)]
5. Кузьмина Э.В., Кузьмина Н.Н., Петрина Е.С. Стоматологическая заболеваемость населения России. – М., 2009. [Kuz'mina JeV, Kuz'mina NN, Petrina ES. Dental morbidity of the population of Russia. Moscow; 2009. (In Russ.)]
6. Колоскова Т. М., Рубежов А. Л., Ким А. В. Роль мобильного стоматологического кабинета в системе профилактики стоматологических заболеваний

- у детей. IX Научно-практическая конференция «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2016»; 3–5 марта, 2016; Санкт-Петербург. [Koloskova TM, Rubezhov AL, Kim AV. The role of mobile dental office in the system of prevention of dental diseases in children. (Conference proceedings) IX Nauchno-prakticheskaja konferencija "Voroncovskie chtenija. Sankt-Peterburg-2016". (In Russ.)]
7. Максимовская Л.Н., Кузьмина Э.М., Вагнер В.Д., Васина С.А. Основные направления развития школьной стоматологии в России // Российская стоматология. – 2009. – № 1. – С. 60–62. [Maksimovskaja LN, Kuz'mina JeM, Vagner VD, Vasina SA. The main directions of development of school of stomatology in Russia. *Rossijskaja stomatologija*. 2009;(1):60-62. (In Russ.)]
8. Маланьин И.В., Г.В. Емелина, Иванов П.В. Оценка заболеваемости воспаления тканей пародонта в Пензенском регионе // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 2. – С. 80–86. [Malan'in IV, Emelina GV, Ivanov PV. Assessment of the incidence of inflammation of periodontal tissues in the Penza region. *Fundamental'nye issledovanija*. 2010;(2):80-86. (In Russ.)]
9. Романчук Е.В. Стоматологическая заболеваемость учащихся школ г. Волгограда // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – С. 588. [Romanchuk EV. The incidence of dental schools in the city of Volgograd. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij*. 2013;(3):588. (In Russ.)]
10. Сабанов В.И., Романчук Е.В. Пути совершенствования организационной работы детского врача-стоматолога в условиях школьного стоматологического кабинета // Медицинский альманах. – 2014. – № 2(32). – С. 18–21. [Sabanov VI, Romanchuk EV. Ways of perfection of organizational work kids dentist in school dental office. *Medicinskij al'manah*. 2014;(2):18-21. (In Russ.)]
11. Середа В.М., Гурьева Н.А., Шарафутдинова Л.Л., и др. Опыт организации медико-социальной работы среди детского населения в Центральном районе Санкт-Петербурга / Под редакцией проф. В.И. Орла, проф. А.В. Кима. – СПб.: СПбГПМУ, 2016. [Sereda VM, Gur'eva NA, Sharafutdinova LL, et al. The experience of organization of medical-social work among children in the Central district of St Petersburg. Ed by prof. V.I. Orel, prof. A.V. Kim. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2016. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Андрей Вячеславович Ким — д-р мед. наук, профессор, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avkim69@mail.ru.

Александр Леонидович Рубежов — д-р мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Татьяна Михайловна Колоскова — детское отделение. СПбГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 9», Санкт-Петербург. E-mail: t.koloskova@stoma9.ru.

Сергей Иванович Беженар — ассистент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

◆ Information about the authors

Andrey V. Kim — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avkim69@mail.ru.

Alexander L. Rubezhov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Tatiana M. Koloskova — Childrens department. Dental polyclinic No 9, Saint Petersburg, Russia. E-mail: t.koloskova@stoma9.ru.

Sergey I. Bezhenar — Assistant Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ КРЫС С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ РЕМАКСОЛ

© А.П. Трашков^{2,3}, Т.В. Брус¹, А.Г. Васильев¹, М.Р. Артеменко², В.А. Печатникова², М.А. Гуменная³

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

²ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург;

³ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург

Для цитирования: Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 78–85. doi: 10.17816/PED8478-85

Поступила в редакцию: 23.05.2017

Принята к печати: 24.07.2017

Несмотря на длительный период изучения особенностей патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ее своевременная диагностика, профилактика и лечение остаются одними из наиболее актуальных проблем медицины. Одной из ключевых причин, вызывающих такую диспропорцию между затрачиваемыми усилиями и итоговым результатом, является отсутствие адекватных моделей этого заболевания. Цель исследования — анализ изменения биохимического профиля крови крыс на модели НАЖБП, наиболее часто встречающейся в научных и доклинических исследованиях, — фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени и изучение возможностей коррекции патологического процесса. Воспроизведены модели НАЖБП различной степени тяжести у крыс: условно — легкая степень тяжести (неалкогольный стеатоз печени) и средняя степень (неалкогольный стеатогепатит). Используемые модели характеризовались развитием билирубинемии, холестеринемии (преимущественно за счет триацилглицеридов), активацией перекисного окисления, цитолитическим и холестатическим синдромами. Степень выраженности нарушений метаболизма крыс зависела от степени тяжести моделируемого заболевания. Был установлен выраженный терапевтический эффект инфузионного препарата Ремаксол на модели стеатоза печени (легкая степень жировой дистрофии печени) и на модели средней степени тяжести (стеатогепатит), направленный на коррекцию наблюдаемых нарушений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; стеатоз печени; гепатиты; метаболизм; гомоцистеин; крысы; Ремаксол.

BIOCHEMICAL PROFILE OF RATS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE OF VARIOUS GRAVITY AND ITS CORRECTION WITH REMAXOL

© A.P. Trashkov^{2,3}, T.V. Brus¹, A.G. Vasiliev¹, M.R. Artyomenko², V.A. Pechatnikova², M.A. Gumennaya³

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

²Petersburg Nuclear Physics Institute (PNPI) of the National Research Center “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia;

³Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

For citation: Trashkov AP, Brus TV, Vasiliev AG, et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with remaxol. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):78-85. doi: 10.17816/PED8478-85

Received: 23.05.2017

Accepted: 24.07.2017

Despite the long period of studying non-alcoholic fatty liver disease, its timely diagnosis, prevention and treatment remains one of the most pressing problems of medicine. However, the arsenal of effective and safe medicines used for this task is limited. The goal of this study was to elaborate a model of non-alcoholic fatty liver disease of varying severity in laboratory rats, and to analyze the influence of hepatoprotector medicine Remaxol upon the dynamics of biochemical parameters in experimental groups. The model of non-alcoholic fatty liver disease in laboratory rats permits to reproduce disease of varying severity: semi-light severity of the disease (non-alcoholic hepatic steatosis) and average degree of severity (nonalcoholic steatohepatitis). The introduction of the test drug was carried out daily during 10 days of experiment starting from day 28th. Used model in experimental animals was characterized by the development of bilirubinemia, cholesterolemia (mainly due to

triacylglycerides), activation of peroxidation, cytolytic and cholestatic syndromes. The severity of metabolic disturbances in the rats depended on the severity of the simulated disease. The analysis of the functional activity of the liver changes on the background of the application of Remaxol was performed for 11 parameters, yielding a complete picture of their condition. Distinct therapeutic effect of infusion of Remaxol on the model of liver steatosis (mild fatty liver) and in models of moderate severity (steatohepatitis), aimed at correcting observed violations was demonstrated in the study.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; steatosis of the liver; hepatitis; biomodeling; metabolism; homocysteine; rats; Remaxol.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — широко распространенный в современной популяции клинико-лабораторный синдром, характеризующийся глубокими нарушениями метаболизма, и прежде всего липидного обмена, что морфологически проявляется накоплением липидов гепатоцитами (более 5 % от общего числа клеток печени), мезенхимально-воспалительным синдромом и циррозом [1].

В последние десятилетия наблюдается увеличение частоты регистрации НАЖБП при даже амбулаторном обследовании пациентов, что связано напрямую с ростом заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой и эндокринной систем [2, 5]. Эпидемиологические данные указывают на то, что число случаев выявления НАЖБП при первичном обращении в мире составляет около 20–30 % в структуре взрослого населения, из них 1–2 % подвержены риску развития и прогрессирования цирроза [3, 4]. Патогенез НАЖБП, ее роль в общей структуре гепатозов и вовлеченность в различные патологические процессы в печени, индуцированные различными факторами, позволяет предположить, что тяжелые и запущенные стадии заболевания уже в ближайшее время будут наиболее частым показанием для трансплантации печени [6, 7].

В настоящее время не существует общепринятой теории патогенеза НАЖБП, что существенно затрудняет разработку эффективных мер профилактики и лечения заболевания и алгоритмов его диагностики. Постановка диагноза НАЖБП базируется в основном на результатах анамнеза, клинического и биохимического анализов крови и их комплексной интерпретации и значительно реже на данных морфологических и молекулярно-генетических исследованиях. Это ставит задачу при разработке тест-систем для воспроизведения различных компонентов заболевания в модельных экспериментах *in vivo* обращать особое внимание на углубленное изучение особенностей динамики показателей системы крови.

Учитывая вышеизложенное, нам показалось интересным исследовать особенности биохимического профиля крови крыс на модели НАЖБП, наиболее часто встречающейся в научных и доклини-

ческих исследованиях, — фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени, и изучить возможности коррекции патологического процесса при применении инфузионного цитопротектора Ремаксол.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 228 самцах альбиносах серых крыс Wistar, массой тела на момент включения в исследование — 220–240 г. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Перед началом исследования план испытаний и стандартные операционные процедуры прошли этическую экспертизу и получили одобрение.

Было сформировано 5 экспериментальных групп.

1. «Контроль» ($n = 12$) — интактные крысы, у которых производили исследование параметров системы крови для расчета референсных значений («нормальные показатели»).

2. «Стеатогепатит» ($n = 48$) — крысы, которые на протяжении всего эксперимента в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 21 % белок, 5 % животный жир, 60 % фруктоза, 8 % целлюлоза, 5 % минеральные вещества, 1 % витамины.

3. «Стеатогепатит + Ремаксол» ($n = 60$) — крысы, у которых моделировали развитие стеатогепатита и с 28-х суток от начала эксперимента производили терапию препаратом Ремаксол.

4. «Стеатоз печени» ($n = 48$) — крысы, у которых в качестве питьевой воды на всем протяжении эксперимента использовали 10 % раствор фруктозы.

5. «Стеатоз печени + Ремаксол» ($n = 60$) — крысы, у которых моделировали развитие стеатоза печени и с 28-х суток от начала эксперимента производили терапию препаратом Ремаксол.

Введение Ремаксала производили внутривенно, в хвостовые вены крыс со скоростью 2 мл/мин, ежедневно, в течение 10 дней. Объем вводимого препарата составлял 14 мл/кг массы тела, что соответствует рекомендуемой терапевтической дозе с учетом экстраполяции на крыс.

Взятие крови для исследования системы крови производили в контрольных точках исследования путем транскутанной пункции сердца крысы в ваку-

умные пробы в объеме 6 мл. Взятие крови в дни введения исследуемого препарата осуществлялась через 3–4 часа после процедуры введения. После взятия крови животные подвергались эвтаназии.

В группе «Контроль» взятие крови у всех животных производили в день начала эксперимента. В группах «Стеатогепатит» и «Стеатоз печени» взятие крови производили на 21-е, 28-е и 37-е сутки от начала эксперимента. В группах «Стеатогепатит + Ремаксол» и «Стеатоз печени + Ремаксол» взятие крови производили 1-е, 3-е, 5-е и 10-е сутки после начала введения препарата (начиная с 28-х суток эксперимента включительно).

Общепринятыми методами *in vitro* определяли: содержание глюкозы (Glu), общее содержание белков в плазме крови (ОБелок), концентрацию общего билирубина (ОБ) и его прямой фракции (ПБ), активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень гомоцистеина, содержание общего холестерина (ОХ), триацилглицеридов (ТАГ).

Статистическая обработка производилась при помощи пакета программ SPSS for Windows 13.0. Данные приведены в виде $M \pm SE$ (средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней арифметической). Проверка характера распределения данных выполнялась путем расчета критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи *t*-критерия Стьюдента (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и *U*-критерия Манна–Уитни (при распределении вариант в выборочной совокупности, отличном от нормального). Сравнение средних данных зависимых выборок производили при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и χ^2 -критерия Фридмана (при распределении вариант в выборочной совокупности, отличном от нормального). Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обоснованность выбора модели фруктозоиндуцированной неалкогольной жировой болезни печени для изучения особенностей патогенеза этого заболевания и возможностей его фармакологической коррекции наиболее ярко подтверждается при анализе основных биохимических параметров крови подопытных животных, прежде всего характеризующих структурно-функциональное состояние

печени крыс. При этом наблюдались значительные различия в динамике изучаемых параметров в группах животных с различной степенью тяжести заболевания. Из представленных в таблице 1 данных следует, что функции печени у животных со стеатогепатитом нарушены в значительно большей степени, чем у животных со стеатозом печени, что проявляется более тяжелыми нарушениями пигментного и липидного обменов, цитолитическим и холестатическим синдромами и развитием гипергомоцистеинемии.

На всем протяжении эксперимента не наблюдали значительных колебаний общего содержания протеинов плазмы крови ни в группе «Стеатогепатит» ($\chi^2_{(3)} = 7,747$, $p = 0,052$), ни в группе «Стеатоз печени» ($\chi^2_{(3)} = 1,801$, $p = 0,744$). Это объясняется высокой пластичностью исследуемого показателя у лабораторных грызунов (Mark A., et al., 2006). Применение Ремаксолола не отразилось на уровне общего белка, содержание которого в крови крыс всех обследованных групп было сопоставимо с контрольными значениями (см. табл. 1).

Уже начиная с 21-х суток исследования у животных группы «Стеатогепатит» отмечалось увеличение концентрации общего билирубина в плазме крови, преимущественно за счет увеличения его непрямой фракции, которая продолжала нарастать в течение всего периода наблюдений ($\chi^2_{(3)} = 24,939$, $p < 0,001$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = -2,091$, $p = 0,037$). Такой рост, на наш взгляд, отражает прогрессирующую дисфункцию печени по мере развития стеатогепатита. Подтверждением этого тезиса является отсутствие параллельного увеличения концентрации прямого билирубина в крови подопытных крыс ($\chi^2_{(3)} = 3,194$, $p = 0,363$), что статистически значимо не отличается от показателей группы «Контроль» на всем протяжении эксперимента (см. табл. 1).

Введение подопытным животным со стеатогепатитом препарата Ремаксол приводило к значительному уменьшению концентрации общего билирубина по сравнению с показателями группы «Стеатогепатит» (см. табл. 1). К 37-м суткам (т. е., к окончанию 10-дневного курса терапии Ремаксолом) средний уровень общего билирубина в крови крыс группы «Стеатогепатит + Ремаксол» статистически значимо не отличался от показателя контрольной группы ($z = -0,591$, $p = 0,460$) и был достоверно в 2,5 раза ниже показателей группы «Стеатогепатит» ($p < 0,001$). Уменьшение концентрации билирубина у крыс со стеатогепатитом при применении Ремаксолола во многом достигалось за счет улучшения

Таблица 1

Влияние препарата Ремаксол на основные биохимические показатели печени различной степени тяжести (M ± SE)
у крыс с фруктозоиндуцированной жировой дистрофией печени

Группы	Период на- блюдений (сутки)	n	Исследуемые показатели										
			Обебок, г/л	Об, ммоль/л	ПБ, ммоль/л	АЛТ, ЕД/л	АСТ, ЕД/л	ЛДГ, ЕД/л	ЩФ, ЕД/л	Глу, ммоль/л	Неу, ммоль/мл	ОХ, ммоль/л	ТАГ, ммоль/л
Контроль	0	12	66,7 ± 1,02	11,8 ± 0,57	1,4 ± 0,10	71,4 ± 0,93	69,2 ± 0,96	165,4 ± 3,03	324,1 ± 4,67	6,7 ± 0,30	3,4 ± 0,16	2,1 ± 0,14	1,1 ± 0,11
	21	12	63,5 ± 0,81	15,8 ± 0,81 ¹	1,3 ± 0,13	78,7 ± 1,45 ¹	74,3 ± 1,33 ¹	166,9 ± 2,03	326,0 ± 9,03	6,6 ± 0,15	3,8 ± 0,16	3,4 ± 0,18 ¹	1,8 ± 0,19 ¹
	28	10	65,0 ± 0,96	21,4 ± 1,93 ¹	1,6 ± 0,17	87,7 ± 3,14 ¹	79,2 ± 1,81 ¹	183,3 ± 2,52 ¹	371,6 ± 8,06 ¹	7,0 ± 0,30	4,9 ± 0,18 ¹	4,2 ± 0,28 ¹	2,9 ± 0,22 ¹
	37	12	62,4 ± 1,21	31,1 ± 2,06 ¹	1,9 ± 0,36	95,9 ± 5,39 ¹	88,1 ± 2,05 ¹	188,7 ± 4,06 ¹	382,4 ± 9,79 ¹	8,3 ± 0,42 ¹	4,8 ± 0,27 ¹	5,6 ± 0,52 ¹	4,4 ± 0,16 ¹
Стеатогепатит + Ре- максол	1*	14	64,0 ± 0,92	22,4 ± 1,18 ¹	1,6 ± 0,19	85,2 ± 1,77 ¹	78,4 ± 0,85 ¹	180,3 ± 2,02 ¹	376,2 ± 4,42 ¹	6,9 ± 0,34	4,4 ± 0,25	4,0 ± 0,09 ¹	2,9 ± 0,15 ¹
	3*	13	66,1 ± 1,20	18,2 ± 0,90 ^{1,3}	1,6 ± 0,21	84,4 ± 1,52 ¹	73,2 ± 1,71	173,5 ± 1,17	360,0 ± 5,02 ¹	6,6 ± 0,40	4,4 ± 0,25	4,1 ± 0,05 ¹	3,3 ± 0,17 ¹
	5*	13	67,3 ± 0,75	18,0 ± 1,42 ¹	1,9 ± 0,15	80,6 ± 1,02 ¹	72,7 ± 0,93	172,4 ± 1,22	356,7 ± 3,36 ¹	7,2 ± 0,15	4,1 ± 0,07	4,0 ± 0,17 ¹	3,3 ± 0,18 ¹
	10*	14	67,1 ± 1,18	13,7 ± 1,02 ²	2,1 ± 0,06 ¹	79,1 ± 1,25 ^{1,2}	72,0 ± 0,99 ²	171,1 ± 1,08	338,2 ± 3,03 ²	7,5 ± 0,22	4,0 ± 0,11	4,3 ± 0,11 ^{1,2}	3,3 ± 0,07 ^{1,2}
Стеатоз печени	21	15	66,3 ± 0,70	14,2 ± 0,98	1,4 ± 0,21	74,9 ± 1,62	72,7 ± 1,08	168,2 ± 2,00	325,9 ± 5,61	6,5 ± 0,21	3,8 ± 0,03	2,8 ± 0,10	1,3 ± 0,07
	28	15	65,6 ± 0,65	15,6 ± 1,43	1,6 ± 0,05	75,0 ± 0,83	73,0 ± 1,40	173,4 ± 1,35	338,9 ± 3,77	6,9 ± 0,40	3,9 ± 0,10	3,5 ± 0,15 ¹	2,3 ± 0,11 ¹
	37	16	66,4 ± 1,41	18,1 ± 0,95 ¹	1,4 ± 0,14	82,5 ± 0,94 ^{1,2}	79,6 ± 0,82 ^{1,2}	174,8 ± 1,40 ²	366,6 ± 3,82 ¹	7,1 ± 0,26	4,1 ± 0,23	3,6 ± 0,08 ¹	2,4 ± 0,05 ¹
	1*	15	64,8 ± 1,22	12,9 ± 1,33	1,5 ± 0,16	72,0 ± 0,73	71,8 ± 0,57	171,7 ± 1,26	333,4 ± 3,16	6,4 ± 0,34	3,8 ± 0,15	3,2 ± 0,20 ¹	2,2 ± 0,11 ¹
Стеатоз пече- ни + Ремаксол	3*	15	66,2 ± 0,64	11,7 ± 0,87	1,5 ± 0,04	70,5 ± 0,48	70,3 ± 0,62	166,5 ± 1,70	326,0 ± 4,22	6,6 ± 0,31	3,4 ± 0,12	3,3 ± 0,15 ¹	1,9 ± 0,15 ¹
	5*	15	67,2 ± 1,10	11,6 ± 1,17	1,8 ± 0,10	71,0 ± 0,83	71,2 ± 1,12	166,0 ± 0,48	321,8 ± 4,65	6,4 ± 0,18	3,3 ± 0,07	3,3 ± 0,03 ¹	1,9 ± 0,06 ¹
	10*	15	66,5 ± 1,07	11,8 ± 0,67 ³	1,8 ± 0,07	71,2 ± 1,03 ³	70,3 ± 0,96 ³	166,2 ± 1,03	326,9 ± 5,06 ³	6,5 ± 0,26	3,5 ± 0,03	3,0 ± 0,21	1,7 ± 0,12
	* сутки от начала терапии (начиная с 28-го дня эксперимента); ¹ отличия от группы «Контроль» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$); ² отличия от группы «Стеатоз печени» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$); ³ отличия от группы «Стеатоз печени» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$)												

* сутки от начала терапии (начиная с 28-го дня эксперимента); ¹ отличия от группы «Контроль» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$); ² отличия от группы «Стеатоз печени» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$); ³ отличия от группы «Стеатоз печени» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$)

процесса его утилизации гепатоцитами, что подтверждается нарастанием концентрации прямого билирубина в крови животных группы «Стеатогепатит + Ремаксол» при терапии исследуемым препаратом (см. табл. 1). На 37-е сутки уровень прямого билирубина в этой группе составил $2,1 \pm 0,06$ мкмоль/л, что в среднем на 0,7 мкмоль/л выше по сравнению с контрольными значениями ($p = 0,008$).

В противоположность модели жировой дистрофии печени средней степени тяжести («Стеатогепатит»), на модели стеатоза печени нарушения пигментного обмена были умеренными. Отмечалось медленное достоверное увеличение концентрации общего билирубина в крови животных группы «Стеатоз печени» ($\chi^2_{(3)} = 8,037$, $p = 0,045$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 37-е сутки: $z = -2,004$, $p = 0,040$). При этом значительных колебаний содержания прямого билирубина не отмечалось (см. табл. 1), что свидетельствует о развитии умеренной дисфункции гепатоцитов.

Применение у животных со стеатозом печени Ремаксол полностью нивелировало указанные нарушения пигментного обмена. В группе «Стеатоз печени + Ремаксол» наблюдалось снижение уровня общего билирубина до контрольных значений (см. табл. 1), при этом на момент окончания наблюдений содержание общего билирубина в исследуемой группе было статистически значимо меньше, чем в группе «Стеатоз печени» (в среднем на 6,3 мкмоль/л, $p = 0,014$ (группа «Стеатоз печени + Ремаксол»)). Прослеживалась тенденция к увеличению продукции прямого билирубина на фоне терапии исследуемым препаратом, не достигающая, однако, статистически значимого уровня отличий как по сравнению с показателями группы «Стеатоз печени», так и с контрольными значениями (см. табл. 1).

Анализ активности в крови подопытных животных со стеатогепатитом внутриклеточных ферментов, характеризующих интенсивность цитолитического синдрома поражения печени (АЛТ и АСТ), выявил факт синхронного умеренного увеличения их активности (см. табл. 1), достигающей статистически значимого уровня отличий с контрольными показателями уже на начальных этапах эксперимента (АЛТ: $\chi^2_{(3)} = 24,031$, $p < 0,001$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = -2,805$, $p = 0,005$; АСТ: $\chi^2_{(3)} = 25,423$, $p < 0,001$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = -2,004$, $p = 0,005$) и медленно нарастающей в течение всего периода наблюдений.

В результате сравнительного анализа коррекции цитолитического синдрома в группе животных со стеатогепатитом, получавших Ремаксол, было установлено выраженное гепатопротективное действие Ремаксол на исследуемой модели поражения печени. Это проявлялось прежде всего быстрым (уже на 3-и сутки с момента начала введения препарата, 30-е сутки эксперимента) уменьшением активности АСТ до уровня, сопоставимого с контрольными значениями ($p = 0,059$). На 37-е сутки уровень АСТ находился в пределах нормы и был статистически значимо ниже, чем в группе «Стеатогепатит» в среднем на 16,1 ЕД/л ($p < 0,001$). Уменьшение активности АЛТ на фоне применения Ремаксол было менее выраженным. На протяжении исследования уровень АЛТ у животных группы «Стеатогепатит + Ремаксол» достоверно отличался от показателей группы «Контроль», при этом на момент окончания терапии (37-е сутки эксперимента) активность АЛТ в обследованной группе была достоверно в среднем на 16,8 ЕД/л меньше, чем у нелеченых животных со стеатогепатитом ($p = 0,001$) (см. табл. 1).

Показатели активности печеночных трансаминаз на модели жировой дистрофии печени легкой степени тяжести (группа «Стеатоз печени») увеличивались медленно, только на 37-е сутки эксперимента достигая статистически значимого уровня отличий с контрольными показателями (АЛТ: $z = -2,995$, $p = 0,001$; АСТ: $z = -2,203$, $p = 0,002$). При этом интенсивность цитолитического синдрома поражения печени у животных группы «Стеатоз печени» была в значительной степени меньшей, что подтверждается достоверным более низким уровнем активности АЛТ и АСТ в обследуемой группе по сравнению с показателями в группе «Стеатогепатит» (уровень АЛТ ниже в среднем на 13,4 ЕД/л ($p = 0,004$), уровень АСТ — на 8,5 ЕД/л ($p = 0,011$)) (см. табл. 1).

Коррекция цитолитического синдрома у животных со стеатозом печени препаратом Ремаксол приводила к полному разрешению этого состояния. На всем протяжении курса лечения исследуемым препаратом в группах подопытных крыс активность печеночных трансаминаз была сопоставимой с контрольными значениями у здоровых животных ($p > 0,05$). При этом к окончанию терапии (37-е сутки исследования) и в группе «Стеатоз печени + Ремаксол» показатели активности АЛТ и АСТ были статистически значимо ниже, чем у нелеченых крыс в группе «Стеатоз печени» (см. табл. 1).

Анализ содержания ЛДГ в крови животных со стеатогепатитом выявил достоверную умеренную тенденцию к увеличению ($\chi^2_{(3)} = 21,796$, $p < 0,001$; контрольная точка выявления статисти-

чески значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: $z = -2,499$, $p = 0,012$). Применение Ремаксол способствовало коррекции наблюдаемых нарушений: начиная с 3-х суток курса лечения в группе «Стеатогепатит + Ремаксол» содержание ЛДГ было сопоставимо с контрольными значениями ($p > 0,05$) и в дальнейшем не увеличивалось (см. табл. 1).

Уровень ЛДГ в группе «Стеатоз печени» на всем протяжении эксперимента статистически значимо не отличался от показателей здоровых животных ($\chi^2_{(3)} = 6,207$, $p = 0,110$). Сравнительный анализ содержания ЛДГ между группами «Стеатоз печени» и «Стеатогепатит» установил достоверно более низкое значение активности изучаемого фермента у животных с более легкой формой поражения печени (см. табл. 1): в среднем в группе «Стеатоз печени» уровень ЛДГ был ниже, чем в группе «Стеатогепатит» на 13,9 ЕД/л ($p = 0,026$), что является еще одним доказательством отличий между используемыми моделями по степени тяжести патологических изменений в печени.

Изучение содержания в крови больных животных ЩФ — основного биохимического маркера холестатического синдрома — выявило достоверное умеренное нарастание активности этого фермента в группе «Стеатогепатит» ($\chi^2_{(3)} = 20,939$, $p < 0,001$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: $z = -2,805$, $p = 0,005$).

10-дневный курс Ремаксол оказал более выраженный гепатопротективный эффект, и к моменту окончания лечения (37-е сутки эксперимента) наблюдалось разрешение холестатического синдрома. Уровень ЩФ в этот период в группе «Стеатогепатит + Ремаксол» достоверно не отличался от показателей группы «Контроль» и был в среднем на 44,2 ЕД/л ниже, чем уровень ЩФ в группе «Стеатогепатит» ($p = 0,002$).

Как следует из данных таблицы 1, уровень глюкозы в крови крыс группы «Стеатогепатит» медленно повышался ($\chi^2_{(3)} = 10,485$, $p = 0,015$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 37-е сутки: $z = -2,197$, $p = 0,028$). Применение препарата Ремаксол существенно замедляло темпы нарастания уровня глюкозы. В группе «Стеатогепатит + Ремаксол» статистически значимых отличий по содержанию глюкозы в крови подопытных животных по сравнению с контрольными значениями не установлено на всем протяжении периода наблюдений ($p > 0,05$). Достоверных отличий между группами нелеченых животных и животных, получавших лечение, не установлено (см. табл. 1).

Статистически значимого увеличения концентрации глюкозы в крови крыс со стеатозом печени выявить не удалось ($\chi^2_{(3)} = 7,168$, $p = 0,067$). Введение исследуемого препарата на фоне развивающегося стеатоза печени также не приводило к значительным колебаниям уровня глюкозы; достоверных отличий между группами «Стеатоз печени», «Стеатоз печени + Ремаксол» и «Контроль» по изучаемому показателю на всем протяжении исследования не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ результатов динамики гомоцистеина — важного маркера печеночной и эндотелиальной дисфункции — у крыс со стеатогепатитом выявил достоверное нарастание этого показателя в ходе проведения эксперимента ($\chi^2_{(3)} = 16,273$, $p = 0,001$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: $z = -2,803$, $p = 0,005$). На фоне применения Ремаксол в крови крыс со стеатогепатитом наблюдалось медленное снижение концентрации гомоцистеина, и на всем протяжении курса лечения его уровень достоверно не превышал нормальные значения ($p > 0,05$).

Нарастание уровня гомоцистеина показано и при биохимическом анализе крови животных группы «Стеатоз печени». Однако оно носило медленный умеренный и недостоверный характер ($\chi^2_{(3)} = 6,100$, $p = 0,109$). Применение Ремаксол на этой модели поражения печени полностью нивелировало наблюдаемую тенденцию к гипергомоцистеинемии (см. табл. 1). На всем протяжении эксперимента уровень гомоцистеина в крови животных группы «Стеатоз печени + Ремаксол» статистически значимо не отличался от контрольных значений и было ниже по сравнению с группой нелеченых крыс ($p > 0,05$).

Основу патогенеза жировой дистрофии печени в обеих используемых в исследовании моделях поражения печени составляет глубокое нарушение липидного обмена с развитием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии (см. табл. 1).

В группе «Стеатогепатит» наблюдалось выраженное достоверное увеличение концентрации общего холестерина в крови подопытных животных уже на ранних этапах эксперимента ($\chi^2_{(3)} = 21,337$, $p < 0,001$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = -2,497$, $p = 0,013$). Параллельно значительно более высокими темпами по сравнению с другими фракциями холестерина крови происходило нарастание концентрации триглицеридов ($\chi^2_{(3)} = 26,455$, $p < 0,001$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = -2,193$, $p = 0,028$).

При этом соотношение ТГ/ОХ увеличилось с 0,53 на 21-е сутки эксперимента до 0,79 на 37-е сутки (контрольное значение — 0,52).

Введение животным группы «Стеатогепатит + Ремаксол» препарата Ремаксол умеренно снижало концентрацию холестерина и триглицеридов (см. табл. 1). К окончанию 10-дневного курса терапии Ремаксолом содержание общего холестерина и триглицеридов в крови крыс было статистически значимо ниже содержания ОХ и ТГ в группе нелеченых крыс со стеатогепатитом ($p < 0,05$). Однако значения этих показателей все равно оставались высокими, достоверно отличающимися от уровня показанного в контрольной группе (уровень ОХ был выше в среднем на 2,2 ммоль/л ($p = 0,001$), ТГ — на 2,2 ммоль/л ($p < 0,001$)).

В группе животных «Стеатоз печени» также наблюдалось увеличение концентрации общего холестерина и триглицеридов в крови. Однако оно происходило значительно медленнее и было более умеренным (ОХ: $\chi^2_{(3)} = 13,000$, $p = 0,003$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: $z = -2,522$, $p = 0,009$; ТГ: $\chi^2_{(3)} = 14,131$, $p = 0,002$; контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: $z = -2,397$, $p = 0,012$). При этом соотношение ТГ/ОХ увеличилось с 0,46 на 21-е сутки эксперимента до 0,67 на 37-е сутки, т. е. было несколько меньшим по сравнению с группой «Стеатогепатит».

При введении животным со стеатозом печени препарата «Ремаксол» было продемонстрировано значительное уменьшение гиперхолестеринемии и триглицеридемии. На момент окончания исследования и концентрация ОХ, и содержание ТГ полностью соответствовали контрольным значениям ($p = 0,052$ и $p = 0,055$ соответственно). Это свидетельствует об эффективной коррекции нарушений липидного обмена и липосинтетической функции печени препаратом Ремаксол на модели умеренных нарушений функций органа.

ВЫВОДЫ

Развитие жировой дистрофии печени приводило к значительным изменениям всех видов метаболизма подопытных животных, что проявлялось тяжелыми нарушениями пигментного и липидного обменов, цитолитическим и холестатическим синдромами и развитием гипергомоцистеинемии (только в группах со стеатогепатитом). Введение подопытным животным Ремаксолом способствовало нормализации показателей метаболизма у подопытных крыс.

На основании проведенного исследования инфузионный, гепатопротективный препарат «Ремаксол» может быть рекомендован для направленного, патогенетически обоснованного лечения неалкогольной жировой болезни печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brunt EM. Non-alcoholic fatty liver disease: what's new under the microscope? *Gut*. 2011;60:1152-8.
2. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15080. doi: 10.1038/nrdp.2015.80.
3. Corte C, Nobili V, Alkhoury N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA pediatrics*. 2015;169(2):170-176.
4. Goh GB, McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1226-33. doi: 10.1007/s10620-016-4095-4.
5. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:2263-73. doi: 10.1001/jama.2015.5370.
6. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population. *Hepatology*. 2016;63:1170-83. doi: 10.1002/hep.28390.
7. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.

◆ Информация об авторах

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий отделом экспериментальной фармакологии. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Татьяна Викторовна Брус — аспирант, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: bant.90@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alexander P. Trashkov — MD, PhD, Head of Experimental Pharmacology Dept. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Tatiana V. Brus — Postgraduate Student, Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bant.90@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

Маргарита Радиевна Артеменко — аспирант испытательного центра радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург. E-mail: shadow_ii@list.ru.

Валерия Антоновна Печатникова — научный сотрудник испытательного центра радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Мария Александровна Гуменная — младший научный сотрудник испытательного центра радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург. E-mail: magu65110@gmail.com.

◆ Information about the authors

Andrey G. Vasiliev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Margarita R. Artyomenko — Post-graduate Student, Radiopharm preparations test center. Petersburg Nuclear Physics Institute (PNPI) of the National Research Center “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shadow_ii@list.ru.

Valeria A. Pechatnikova — Research fellow, Radiopharm preparations test center. Petersburg Nuclear Physics Institute (PNPI) of the National Research Center “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Maria A. Gumennaya — Junior research fellow, Radiopharm preparations test center. Petersburg Nuclear Physics Institute (PNPI) of the National Research Center “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: magu65110@gmail.com.



ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ОКСИМЕТРИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

© И.И. Евсюкова

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Евсюкова И.И. Церебральная оксиметрия в неонатологии // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 86–91. doi: 10.17816/PED8486-91

Поступила в редакцию: 23.05.2017

Принята к печати: 24.07.2017

Высокая частота нарушений функционального развития мозга у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении, определяет необходимость изыскания объективных методов своевременной диагностики изменений оксигенации ткани мозга и целенаправленного применения адекватной терапии. В последние годы особое внимание исследователей привлекает использование с этой целью у новорожденных детей неинвазивного, безопасного и достаточно информативного метода параинфракрасной спектроскопии. Церебральная оксиметрия успешно применяется для оценки мозгового кровотока и объема крови в сосудах головного мозга в комбинации с постоянным мониторингом артериального давления. В обзоре представлены данные литературы, касающиеся основных принципов использования метода для клинических исследований оксигенации мозга после рождения у здоровых доношенных и недоношенных детей, а также у извлеченных вакуум-экстрактором и операцией кесарева сечения. У родившихся в тяжелой асфиксии и получающих гипотермию он позволяет уже в первые 10 часов жизни прогнозировать неблагоприятный исход или наметить дальнейшую стратегию лечения церебральной ишемии. Изложены результаты использования метода для оптимизации лечения недоношенных детей с дыхательными расстройствами и гемодинамическими нарушениями. Инфракрасная спектроскопия головного мозга помогает определить целевую сатурацию кислорода при интенсивной терапии экстремально недоношенных детей с нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения. Указаны перспективы церебральной оксиметрии в неонатологии для разработки новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике перинатальных поражений ЦНС.

Ключевые слова: новорожденные; церебральная оксиметрия.

CEREBRAL OXYMETRY IN NEONATOLOGY

© I.I. Evsyukova

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia

For citation: Evsyukova I.I. Cerebral oxymetry in neonatology. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):86-91. doi: 10.17816/PED8486-91

Received: 23.05.2017

Accepted: 24.07.2017

The frequency of disturbance the functional development of newborn brain after intrauterine and birth asphyxia determines the necessity the finding objective methods of timely diagnosis the alteration of brain oxygenation for the target therapy. During last years the special attention of investigators was attracted to use for this purpose in newborns the noninvasive, informative and portable method near-infrared spectroscopy (NIRS). Cerebral oxymetry successfully used for estimation brain circulation of the blood and blood volume in the brain vessels with combination constant monitoring blood pressure. This review outlines the basic principles, advantages NIRS technology in clinical studies brain oxygenation in healthy full term and premature newborns and also after asphyxia, vacuum extraction and cesarean section. Monitoring brain oxygenation in newborns which received cooling after heavy asphyxia permits during first 10 hours after birth to prognosis unfavorable outcome or fix the further strategy of treatment cerebral ischemia. Presented clinical use this method for treatment premature newborns with respiratory distress and circulatory insufficiency. It may help to determine the optimal target oxygen saturation. It is also useful monitoring during intensive therapy of extremely preterm neonates, due to the risk of impaired cerebral blood flow auto regulation in these patients. Indicated the perspectives of cerebral oxymetry in neonatology for new diagnostic, treatment and prophylactic perinatal CNS damage.

Keywords: newborn; cerebral oxymetry.

Высокая частота нарушений функционального развития мозга у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении, определяет необходимость изыскания объективных методов своевременной диагностики изменений оксигенации ткани мозга и целенаправленного применения адекватной терапии. В последние годы особое внимание исследователей и клиницистов привлекает использование с этой целью у новорожденных детей неинвазивного, безопасного и достаточно информативного метода параинфракрасной спектроскопии (NIRS) [1, 18, 19, 29, 42, 44]. Технология метода основана на способности тканей пропускать свет в близком к инфракрасному диапазону (длина волн 700–1000 nm) и его поглощении такими хромофорами, как оксигемоглобин (HbO_2), дезоксигемоглобин (Hb), цитохром С оксидаза, для каждого из которых характерен свой спектр поглощаемых волн [14, 35, 52]. Поскольку микроциркуляция обследуемого региона мозга включает артерии, вены и капилляры, то сатурация кислорода в этой зоне (rSO_2) показывает усредненное значение, 75–85 % которого определяет венозная кровь. Уровень кислородной насыщенности тканей мозга (rSO_2) — это отношение окисленного гемоглобина к общему гемоглобину, что выводится по формуле $\text{rSO}_2 = \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb})$. При этом NIRS отражает локальное насыщение кислорода (rSO_2) как динамический баланс между доставкой и потреблением кислорода мозговой тканью. Для вычисления количества кислорода, захваченного тканью мозга, предложена формула «фракционной тканевой экстракции кислорода»: $\text{FTOE} = (\text{SO}_2 - \text{rSO}_2) / \text{SO}_2$, где SO_2 — сатурация кислорода в артериальной крови, одновременно измеряемая с помощью пульсоксиметра [44, 52, 53]. Церебральная оксиметрия используется также для оценки мозгового кровотока [9, 21, 29] и объема крови в сосудах головного мозга в комбинации с постоянным мониторингом артериального давления [30, 57].

Параинфракрасная спектроскопия с целью неинвазивного мониторинга оксигенации мозга у новорожденных детей была впервые использована в 1985 году [7]. В последующие годы этот метод применялся для изучения патофизиологических изменений в тканях при различных формах перинатальной патологии [24, 56, 59], в сердечно-сосудистой хирургии с целью диагностики гипоксических состояний и профилактики послеоперационных осложнений [8, 20, 22, 27]. Поскольку он осуществляется без использования радиоактивных материалов [13] и, в отличие от ультразвуковой доплерометрии церебральных артерий, позволяет непрерывно оценивать изменение насыщения ткани мозга кис-

лородом в процессе лечения патологических состояний, встал вопрос введения церебральной оксиметрии в клиническую практику с диагностической и прогностической целью [19, 26].

Изучение становления оксигенации мозга после рождения у доношенных детей показало, что она достигает 76–83 % уже к 7-й минуте жизни независимо от способа рождения и далее остается на том же уровне или снижается [2, 10, 40, 50, 53]. Выявлена у доношенных детей положительная корреляционная связь между сатурацией кислорода в ткани мозга и показателями пульсоксиметрии [34, 59]. Установлены референтные значения сатурации кислорода в ткани мозга и фракционной его экстракции у здоровых доношенных и недоношенных детей, не нуждающихся в реанимационной поддержке, и составлены центильные таблицы их изменений в первые 15 минут жизни [28, 39]. Подчеркивается, что уже в первые минуты жизни мозг ребенка имеет самый высокий уровень сатурации кислорода, а фракционная экстракция кислорода в ткани практически не меняется после 5-й минуты [51]. У новорожденных, извлеченных вакуум-экстрактором, в первые часы жизни наблюдаются более низкие показатели церебральной оксигенации [25], а более высокие у детей после операции кесарева сечения [46]. В последующие дни жизни церебральная оксигенация существенно не меняется и составляет у доношенных детей после естественных родов $77,9 \pm 8,5$ % [4]. Чем больше гестационный возраст ребенка, тем ниже показатели оксигенации мозга, но выше фракционная экстракция кислорода, причем она коррелирует с частотой сердечных сокращений, дыхания и значениями SaO_2 [42, 46].

Многочисленные исследования определили большое значение мониторинга церебральной оксигенации у родившихся в асфиксии новорожденных детей при оказании реанимационной помощи в родильном зале и в палате интенсивной терапии [47, 48], при коррекции гемодинамических нарушений, закрытии артериального протока и при других критических состояниях для своевременной коррекции гипо- или гипероксии мозга, а следовательно, профилактики неблагоприятных последствий [21, 44, 47, 49]. Вместе с тем авторы указывают на значительные не только индивидуальные колебания показателей, но и в процессе мониторинга у каждого ребенка и подчеркивают необходимость проведения церебральной оксиметрии в сочетании с регистрацией ЭЭГ, артериального давления, пульсоксиметрией для выявления механизмов, лежащих в основе этих изменений [33, 52]. Результаты исследований у перенесших асфиксию доношенных детей выявили увеличение объема крови, наруше-

ние ауторегуляции и скорости мозгового кровотока, предшествующее развитию энергетической недостаточности метаболических процессов, что изменяет функциональное состояние мозговых структур [57]. Показано, что мониторинг оксигенации мозга у детей, получающих гипотермию, позволяет уже в первые 10 часов жизни прогнозировать неблагоприятный исход или наметить дальнейшую стратегию лечения церебральной ишемии [32, 36, 55]. Сопоставление результатов мониторинга церебральной сатурации кислорода с клиническим состоянием новорожденных и с последствиями перинатальной патологии указало на необходимость его проведения для раннего прогноза и выбора своевременной корригирующей терапии [3, 23, 54]. Метод церебральной оксиметрии также используется для изучения механизмов кортикальной активации и ее роли для развития мозга в период реабилитации [5].

Особое внимание исследователи уделяют оксиметрии мозга у глубоко недоношенных детей, которые могут испытывать церебральную гипоксию или гипероксию в связи с реанимационными мероприятиями и тяжестью дыхательных расстройств, сопровождающихся нестабильностью гемодинамики [12, 33]. Показано, что у детей с очень низкой массой тела уже к 7-й минуте жизни сатурация кислорода в ткани мозга составляет 61–84 % [15]. Метод применяется также для выявления изменений церебральной оксигенации в связи с колебаниями системной гемодинамики у больных недоношенных детей. Так, используя индекс церебральной оксигенации, авторы установили, что при низком артериальном давлении наблюдается нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, что привело к развитию кровоизлияний в желудочки мозга у 43 % детей, имевших гестационный возраст менее 30 недель [16]. Другие показали, что у 53 % глубоко недоношенных детей наблюдается пассивная церебральная перфузия, соответствующая изменениям артериального давления, что лежит в основе развития перивентрикулярной лейкомаляции [49]. Изучение влияния различных методов оксигенотерапии на динамику сатурации кислорода в ткани мозга показало, что при уменьшении артериальной сатурации до 70–80 % происходит значительное снижение оксигенации и ишемическое повреждение ткани мозга [37, 58]. Церебральная оксигенация коррелирует со средним артериальным давлением у критически больных недоношенных детей [49], при ее снижении до 50 % у них в последующем наблюдается нарушение психомоторного развития [6]. Изменение оксигенации не выявлено при введении сурфактанта [41], хотя при этом отмечено увеличение объема крови в мозге ребенка [11]. При наличии

эпизодов апноэ с брадикардией объем крови в мозге, измеренный с использованием параинфракрасной спектроскопии, значительно снижался [38].

Таким образом, данные литературы указывают на большие перспективы применения метода в неонатологии. Однако, анализируя уже имеющиеся многочисленные результаты его использования, авторы указывают на ряд ограничений для широкого внедрения в практику в связи с отсутствием больших популяционных исследований нормативных показателей [17, 19, 31, 43, 44]. Действительно, опубликованные результаты основаны на обследовании небольших групп новорожденных различного гестационного возраста с использованием разных приборов для проведения параинфракрасной спектроскопии. Необходимы дальнейшие комплексные исследования, включающие одновременную регистрацию показателей гемодинамики, напряжения углекислого газа, кислорода в крови и функционального состояния эритроцитов для выяснения патофизиологических механизмов, лежащих в основе изменений церебральной оксигенации у новорожденных детей, что позволит разработать новые подходы к ранней диагностике, лечению и профилактике перинатальных поражений ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эстрин В.В., Симонова А.В., Каушанская Е.Я. Транскраниальная церебральная оксиметрия у здоровых новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 5. – № 3. – С. 29–32. [Estrin VV, Simonova AV, Kaushanskaya EYa. Transcranial cerebral oximetry in healthy newborn infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;5(3):29-32. (In Russ.)]
2. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally P. Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. *Am J Perinatol*. 2014;31:339-44. doi: 10.1055/s-0033-1349894.
3. Balegar RR, Stark MJ, Briggs N, Andersen CC. Early cerebral oxygen extraction and risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(3):475-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.041.
4. Bernal NP, Hoffman GM, Ghanayem NS, Arca MJ. Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *J Pediatr Surg*. 2010;45:1306-10. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.110.
5. Biallas M, Trajkovic I, Hagmann C, et al. Multimodal recording of brain activity in term newborn during photic stimulation by near-infrared spectroscopy and electroencephalography. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):086011-1. doi: 10.1117/1.JBO.17.8.086011.

6. Bonestroo HJ, Lemmers PM, Baerts W, van Bel F. Effect antihypotensive treatment on cerebral oxygenation of preterm infants without PDA. *Pediatrics*. 2011;128:1502-10. doi: 10.1542/peds.2010-3791.
7. Brazy JE, Lewis DW, Mitnisk MH, Jobsis FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observation. *Pediatrics*. 1985;75:217-25. PMID: 2982128
8. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Neurs KP. Cerebral oxygenation during different treatment strategies for a patent ductus arteriosus. *Neonatology*. 2011;100(3):233-40. doi: 10.1159/000325149.
9. Cooke RW, Rolfe P, Howat P. Apparent cerebral blood flow in newborns with respiratory disease. *Dev Med Child Neurol*. 1979;21:154-60.
10. Dani C, Martelli E, Bertini G, et al. Haemodynamic changes in the brain after vaginal delivery and caesarean section in healthy term infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 2002;109:202-6. PMID: 11888103.
11. Dorepaal CA, Benders MJ, Steendijk P, et al. Cerebral haemodynamics and oxygenation in preterm infants after low- vs. high-dose surfactant replacement therapy. *Biol Neonate*. 1993;64(4):193-200. PMID: 8260553.
12. Drayna PC, Abramo TG, Eatrada C. Infra-red spectroscopy in the critical setting. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(5):432-9. doi: 10.1097/PCC.0b013e318221173a.
13. Elser HE, Holditch-Davis D, Brandon DH. Cerebral Oxygenation Monitoring: A strategy to detect IVH and PVL. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011;11(3):153-9. doi: 10.1053/j.nainr.2011.07.007.
14. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. 2004;29(4):463-87. PMID: 15328595.
15. Fuchs H, Lindner W, Buschko A, et al. Brain oxygenations monitoring during neonatal resuscitation of very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2012;32 (5):356-62. doi: 10.1038/jp.2011.110.
16. Gilmore MM, Atone BS, Shepard JA, et al. Relationship between cerebrovascular autoregulation and blood pressure in the premature infant. *J Perinatol*. 2011;31(11):722-9. doi: 10.1038/jp.2011.17.
17. Goff DA, Buckley EM, Durduran T, et al. Noninvasive Cerebral Perfusion imaging in High-Risk Neonates. *Semin Perinatol*. 2010;34(1):46-56. doi: 10.1053/j.semperi.2009.10.005.
18. Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? *Seminars in Fetal Neonatal Med*. 2006;11:498-502. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.010.
19. Greisen G, Leung T, Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Phil Trans R Soc A*. 2011;369:4440-51. doi: 10.1098/rsta.2011.0261.
20. Gupta D, Bzeih R, Zestos MM. Cerebral "hyperoxygenation" with inhalational induction of anesthesia in children: a retrospective comparison between vasoparalytic sevoflurane vs. vasoneutral fentanyl. *Middle East J Anaesthesiol*. 2014;22(5):457-66. PMID: 25137862.
21. Hou X, Ding H, Teng Y, et al. NIRS study of cerebral oxygenation and hemodynamics in neonate at birth. *Conf. Proc. IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;11:1229-32. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090289.
22. Huning BM, Astour B, Konig S, et al. Cerebral blood volume changes during closure by surgery of patent ductus arteriosus. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(4):261-4. doi: 10.1136/adc.2007.121715.
23. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oxymetry in extremely preterm infants: phase II randomized clinical trial *BMJ. J Resuscitation*. 2013;1(14):120. doi: 10.1186/1745-6215-14-120.
24. Johnston AJ, Steiner LA, Gupta AK, Menon DK. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *British J Anaesth*. 2003;90(6):774-86. PMID: 12765894.
25. Karen T, Wolf M, Nef R, et al. Changes in cerebral oxygenation during early postnatal adaptation in newborns delivered by vacuum extraction measured by near-infrared spectroscopy. *BMC Pediatrics*. 2014;14:1-8. doi: 10.1186/1471-2431-14-21.
26. Kenosi M, Naulaers G, Ryan CA, Dempsey EM. Current research suggests that the future looks brighter for cerebral oxygenation monitoring in preterm infants. *Acta Paediatrca*. 2015;104:225-31. doi: 10.1111/apa.12906.
27. Koch HVV, Hansen TG. Perioperative use of cerebral and renal near-infrared spectroscopy in neonates: a 24-h observational study. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(2):190-8. doi: 10.1111/pan.12831.
28. Kratky E, Pichler G, Rehak T, et al. Regional cerebral oxygen saturation in newborn infants in the first 15 min of life after vaginal delivery. *Physiol Meas*. 2012;33(1):95-102. doi: 10.1088/0967-3334/33/1/95.
29. Kusaka T, Isobe K, Yasuda S, et al. Evaluation of cerebral circulation and oxygen metabolism in infants using near-infrared light. *Brain Dev*. 2014;36(4):277-83. doi: 10.1016/j.braindev.2013.05.011.
30. Liem KD, Greisen G. Monitoring of cerebral haemodynamics in newborn infants. *Early Human Develop*. 2010;86:155-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.029.
31. Limperopoulos C, Gauvreau KK, O'Leary H, et al. Cerebral hemodynamic changes during intensive care of preterm infants. *Pediatrics*. 2008;122:1006-13. doi: 10.1542/peds.2008-0768.

32. Massaro AN, Govindan RB, Vezina G, et al. Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Neurophysiol.* 2015;114(20):118-24. doi: 10.1152/jn.00353.2015.
33. Noori S, Wiodaver A, Gottipati V, et al. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr.* 2012;160(6):943-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.008.
34. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth. *Clin Perinatol.* 2009;36(4):723-36. doi: 10.1016/j.clp.2009.07.015.
35. Pellicer A, Bravo MC. Near-infrared spectroscopy: A methodology-focused review. *Seminars Fetal Neonatal Med.* 2011;16:42-9. doi: 10.1016/j.siny.2010.05.003.
36. Peng S, Boudes E, Tan X, et al. Does near-infrared spectroscopy identify asphyxiated newborns at risk of developing brain injury during hypothermia treatment? *Am J Perinatol.* 2015;32(6):555-64. doi: 10.1055/s-0034-1396692.
37. Petrova A, Mehta R. Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(5):449-54. doi: 10.1097/01.PCC.0000235248.70482.14.
38. Pichler C, Urlesberger B, Muller W. Impact of bradycardia on cerebral oxygenation and cerebral blood volume during apnoea in preterm infants. *Physiol Meas.* 2003;24(3):671-80. PMID: 14509305.
39. Pichler G, Avian A, Binder C, et al. aEEG and NIRS during transition and resuscitation after birth: Promising additional tools; an observational study. *Resuscitation.* 2013;84(7):974-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.12.025.
40. Pichler G, Binder C, Avian A, et al. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *J Pediatr.* 2013;163(6):1558-63. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.007.
41. Roll C, Knirf J, Hotsch S, Hanssler L. Effect of surfactant administration on cerebral haemodynamics and oxygenation in premature infants – a near infrared spectroscopy study. *Neuropediatrics.* 2000;31(1):16-23. doi: 10.1055/s-2000-15292.
42. Scheeren TW, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput.* 2012;26:279-87. doi: 10.1007/s10877-012-9348-y.
43. Shah AR, Kurth CD, Gwiazdowski SG, Chance B, Delivoria Papadopoulos M. Fluctuations in cerebral oxygenation and blood volume during endotracheal suctioning premature infants. *J Pediatr.* 1992;120(5):769-74. PMID: 1578315.
44. Sood BJ, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates. *Seminars Fetal Neonatal Med.* 2015;20:164-172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.
45. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF., et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD. Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
46. Tina LG, Frigiola A, Abella R, et al. Near infrared spectroscopy to healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Curr Neurovasc Res.* 2009;6(3):148-54. PMID: 19534722.
47. Toet MC, Lemmers PMA, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics.* 2006;117(2):333-39. doi: 10.1542/peds.2005-0987.
48. Toet MC, Lemmers PMA. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev.* 2009;85:77-84. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.11.007.
49. Tsuji M, Saul J.P, du Plessis A. Cerebral intravascular oxygenations correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 2000;106:625-32. PMID: 11015501.
50. Uriesberger B, Kratky E, Rehak T, et al. Regional cerebral oxygen saturation in the brain during birth transition of term infants: comparison between elective cesarean and vaginal deliveries. *J Pediatr.* 2011;159(3):404-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.030.
51. Urlesberger B, Grossauer K, Pocivalnik M, et al. Regional oxygen saturation of the brain and peripheral tissue during birth transition of term infants. *J Pediatr.* 2010;157(5):740-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.05.013.
52. Van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology.* 2008;94(4):237-44. doi: 10.1159/000151642.
53. Van Vonderen II, Roest AA, Siew ML, et al. Measuring physiological changes during the transition to life after birth. *Neonatology.* 2014;105:230-42. doi: 10.1159/000356704.
54. Verhagen EA, Van Braeckel KN, van der Veere CN, et al. Cerebral oxygenation is associated with neurodevelopmental outcome of preterm children at age 2-3 years. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(5):449-55. doi: 10.1111/dmcn.12622.
55. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, et al. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage.* 2014;1:287-93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.072.
56. Wolf M, Greisen G. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neo-

- nate. *Clin Perinatol.* 2009;36:807-34. doi: 10.1016/j.clp.2009.07.007.
57. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, et al. Quantization of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl. Physiol.* 1990;68:1086-91. PMID: 2341336.
58. Zaramella P, Freato F, Grazzina N, et al. Does helmet CPAP reduce cerebral blood flow and volume by comparison with infant flow driver CPAP in preterm neonates? *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1613-9. doi: 10.1007/s00134-006-0289-0.
59. Zhou CL, LiuY F, Zhang JJ, et al. Measurement of brain regional oxygen saturation in neonates in China: a multicenter randomized clinical trial. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009;47(7):517-22. PMID: 19951514.

◆ Информация об авторе

Инна Ивановна Евсюкова — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: eevs@yandex.ru.

◆ Information about the author

Inna I. Evsyukova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathology of Newborns. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: eevs@yandex.ru.



ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ПРИ ЭКСТРАСТЕРНАЛЬНОЙ ЭКТОПИИ СЕРДЦА (ПЕНТАДА КАНТРЕЛЛА)

© Е.В. Косовцова, А.В. Поздняков, Н.Г. Пилугов, А.Б. Наумов, С.П. Марченко

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

Для цитирования: Косовцова Е.В., Поздняков А.В., Пилугов Н.Г., и др. Лучевая диагностика врожденных пороков сердца у детей при экстрастернальной эктопии сердца (пентада Кантрелла) // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 92–98. doi: 10.17816/PED8492-98

Поступила в редакцию: 07.06.2017

Принята к печати: 28.07.2017

Цель публикации: наглядная презентация возможностей современной лучевой диагностики врожденных пороков сердца (ВПС) в случае крайне редко встречающейся врожденной аномалии развития — пентады Кантрелла, сочетающей в себе наличие интракардиальной патологии, торакоабдоминального дефекта передней грудной и брюшной стенок, дефекта нижней трети грудины, отсутствие диафрагмального сегмента перикарда и диафрагмальной грыжи. Представлено клиническое наблюдение из собственной практики. Наиболее часто встречающиеся врожденные пороки сердца при аномалии Кантрелла — это тетрада Фалло, аномалия Эбштейна, сочетанные с отсутствием перикарда. Возможности современной лучевой диагностики позволяют пренатально определить наличие пентады Кантрелла у плода уже на сроке гестации 10–11 недель методом ультразвукового исследования, при необходимости детальной визуализации типов поражения высокой информативностью обладает магнитно-резонансная томография плода (МРТ). Постнатально для постановки точного диагноза вида ВПС используется эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). МСКТ позволяет получить наглядные трехмерные изображения анатомии порока сердца и спрогнозировать тактику хирургического лечения. Стратегия лечения и прогноз напрямую зависят от сочетания аномалий развития в рамках пентады Кантрелла. В работе представлено клиническое наблюдение новорожденного с пентадой Кантрелла, включающей ВПС-атрезию легочной артерии (АЛА) с септальными дефектами и сопутствующими пороками.

Ключевые слова: синдром Кантрелла; врожденные пороки сердца; атрезия легочной артерии; новорожденные.

THE MODERN METHODS OF X-RAY BASED DIAGNOSTIC IN CASES OF ECTOPIA CORDIS ASSOCIATED WITH PENTALOGY OF CANTRELL

© E.V. Kosovtsova, A.V. Pozdnyakov, N.G. Pilyugov, A.B. Naumov, S.P. Marchenko

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

For citation: Kosovtsova EV, Pozdnyakov AV, Pilyugov NG, et al. The modern methods of X-Ray based diagnostic in cases of ectopia cordis associated with pentalogy of Cantrell. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):92-98. doi: 10.17816/PED8492-98

Received: 07.06.2017

Accepted: 28.07.2017

Pentalogy of Cantrell with ectopia cordis is an extremely rare and lethal congenital anomaly included congenital heart disease (CHD), midline supraumbilical abdominal wall defect, defect of lower sternum part, deficiency of the anterior diaphragm, a defect in the diaphragmatic pericardium. The complexity of this syndrome is usually incompatible with life. Depending on the location of the protruding heart and on the extent of the body wall defect, ectopia cordis may be grouped into cervical, thoracic, thoracoabdominal, or abdominal types. The heart mostly uncovered, covered with a serous membrane less often, and covered with skin rare. Depending on combination defects pentalogy of Cantrell classified for 3 different classes by Toyama (classified in 1972): 1 class – complete syndrome (all five defects), 2 class – probable syndrome (included intracardial defect and ventral abdominal wall defect) 3 class – incomplete syndrome (with various combinations of defects present, including a sternal abnormality). Presented clinical case newborn pentalogy of Cantrell first Toyama class. We used X-Ray for firstly diagnostic, for visualization CHD was performed CT. For postnatal diagnostic CHD are used Echo and CT.

CT allows graphically to see the type of CHD and predict a surgical treatment. The strategy of surgical treatment and further prognosis are depend on combination of anomalies within the framework of pentalogy of Cantrell. By CT we determined atresia of the pulmonary artery with major aorto-pulmonary collateral arteries (MAPCA), ventricular and atrial septal defects.

Keywords: Cantella's syndrome; newborns; congenital hearth disease; atresia of the pulmonary artery.

Врожденные пороки сердца занимают второе место по частоте встречаемости после врожденных пороков развития нервной системы.

Пентада Кантрелла — редчайший врожденный порок развития плода, включающий в себя аномалию развития сердца. Причиной развития пентады Кантрелла считается нарушение закладки эмбриологического развития в возрасте 14–18 дней после зачатия в виде отсутствия латерального сегмента мезодермы [3]. Встречаемость порока крайне редка — 5,5 на 1 млн новорожденных. Впервые упоминание о заболевании было в 1958 году [3], когда в синдром пентады Кантрелла были включены 5 признаков нарушения эмбрионального развития [3]: верхнепупочный торакоабдоминальный дефект передней брюшной стенки, дефект дистального сегмента грудины, отсутствие диафрагмального сегмента перикарда, диафрагмальная грыжа, врожденные сердечные аномалии. В рамках международной классификации Тояма в зависимости от сочетания вышеописанных дефектов между собой принято выделять 3 класса порока [6]: 1-й класс — наличие всех пяти аномалий развития, что является истинным проявлением пентады Кантрелла, 2-й класс — наличие 4 дефектов, одним из которых является врожденная аномалия сердца, предполагает постановку возможного диагноза, 3-й класс — наличие различной комбинации дефектов, включающих в себя дефект грудины. Послеродовой и дородовой прогнозы зависят от тяжести внутрисердечных пороков развития и связанных с ними нарушений [4]. Наиболее частой внутрисердечной патологией врожденной пентады Кантрелла являются тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от левого желудочка (ДОС), атрезия трикуспидального клапана, аномалия Эбштейна, тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ), атрезия легочной артерии (АЛА), коарктация аорты (КоАо), транспозиция магистральных сосудов (ТМС), атрезия митрального клапана, функционально единственный желудочек (ЕЖ) [3]. Среди экстракардиальных аномалий наиболее часто встречаются омфалоцеле и краниофациальные дефекты [3]. Известны случаи успешного хирургического лечения с приемлемой среднесрочной и долгосрочной перспективой [2]. По типу эктопии порок классифицируют на цервикальный, цервикоторакальный, торакальный, торакоабдоминальный.

Частота встречаемости ПК среди новорожденных составляет от 5,5 до 7,9 на 1 млн живорожденных. Данная аномалия развития не имеет приоритета к гендерной принадлежности, однако в некоторых источниках приведены случаи наиболее часто встречающейся ПК среди мальчиков [5]. В 2008 году в PubMed были опубликованы результаты частоты встречаемости ПК среди новорожденных. Были зафиксированы 58 случаев рождения, среди них 33 случая имели 1-й класс ПК по Тояма и 23 случая 3-й класс ПК по Тояма [5]. 29 новорожденных имели сочетанные аномалии развития. 37 из 58 новорожденных с ПК имели летальный исход в течение первых дней жизни, посмертно было заключено, что все случаи полных форм ПК сочетались с сопутствующими экстракардиальными аномалиями [5].

Необходимым объемом диагностических методов исследования в рамках определения типа порока являются рутинные анализы крови, мочи, электроэнцефалограмма. В рамках лучевых методов исследования для постановки диагноза обязательным является выполнение обзорной рентгенограммы грудной клетки, эхокардиографического исследования сердца [1].

Представляем клинический случай доношенного новорожденного с редчайшим пороком развития — пентадой Кантрелла, включающей в себя аномалию развития сердца.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Доношенная девочка переведена в отделение анестезиологии и реанимации кардиохирургии перинатального центра ГБОУ ВО «СПбГПМУ» на 2-е сутки после рождения в Демьянской ЦРБ. В анамнезе: ребенок от вторых срочных самостоятельных родов, ручное отделение последа, седьмой беременности, во время беременности мать на учете не состояла, простудные заболевания в анамнезе. Масса ребенка при рождении 2215 г, рост 44 см. Аппар $7/8$ баллов, состояние с рождения тяжелое, неврологическая симптоматика проявлялась гипотонией, гипорефлексией, акроцианозом. С 1-х суток жизни ребенок находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с жесткими параметрами, показатели сатурации 95 %. В легких дыхание проводилось с обеих сторон с наличием единичных хрипов проводного характера. Тоны сердца ритмич-



Рис. 1. Новорожденная девочка, 2-х суток жизни, поступившая с диагнозом врожденная эктопия сердца, омфалоцеле

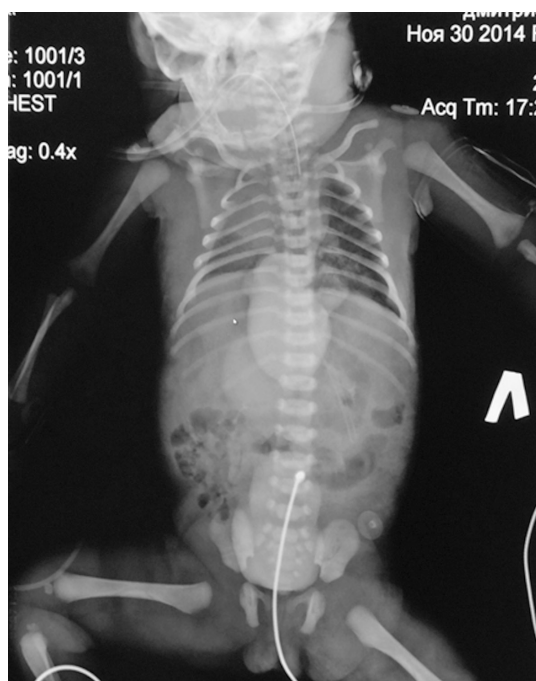


Рис. 2. Обзорный рентгеновский снимок, показывающий атипичную локализацию сердечной тени, асимметричное положение диафрагмы, неравномерную пневматизацию легочной ткани

ные. ЧСС — 130/мин. АД 52/25 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, диурез сохранен. Локально определялся дефект передней грудной и брюшной стенок, в просвете дефекта зияло сердце с омфалоцеле (содержащим, предположительно, желудок), непокрытые кожно-апоневротическим компонентом. Дефект был прикрыт марлевой повязкой, смоченной в подогретом растворе фурацилина. В Демьянской ЦРБ получала лечение: антибиотики ампициллин 50мг/кг 2 раза/сутки внутривенно, инфузионная терапия (глюкоза 10 %, аминовен 10 %) в $V = \text{ФП}$, дицинон, обезболивающие, инотропная поддержка (дофамин 0,5 % 2мкг/кг $\times$ мин).

При осмотре новорожденной на момент поступления в кардиохирургического отделения перинатального центра ГБОУ ВО СПбГПМУ выявлены все 5 признаков синдрома, в том числе врожденный порок сердца, заболевание классифицировано как 1-й класс по Тояма (рис. 1).

Ребенок был осмотрен коллегией специалистов: неонатологом, кардиологом, кардиохирургом, торакоабдоминальным хирургом, неврологом. Состояние ребенка расценено как стабильное, тяжелое, сознание на момент осмотра медикаментозно угнетено. При поступлении пациентке выполнена обзорная рентгенограмма грудной и брюшной полостей, визуализирующая сердечную тень в проекции эпигастрия, что дало представление о эвентрации сердца на переднюю брюшную стенку, однако не отражало анатомию внутрисердечных структур. Верхняя доля правого легкого ателектазирована, в дистальных отделах обоих легких выявлены признаки интерстициального отека легочной паренхимы. Контуры диафрагмы четкие, ровные (рис. 2). Учитывая отсутствие возможности проведения трансторакального ЭХО-КГ, в силу отсутствия кожно-апоневротического компонента, покрывающего сердце, в рамках предоперационного планирования принято решение о выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) области грудной клетки с целью определения анатомии внутрисердечных структур и определения типа врожденного порока сердца.

Девочке 2-х суток жизни выполнена МСКТ в условиях медикаментозной седации с проведением проспективной ЭКГ-синхронизации, болюсного внутривенного контрастирования (в/в) препаратом Визипак 270 в объеме 6 мл в периферическую вену правой нижней конечности. Сканирование осуществлено на аппарате Philips Ingenity 128, kv 80, mas 350, протяженность сканирования 250 мм. Выполнено обзорное сканирование грудной клетки и брюшной полости до контрастного усиления, по результатам которого определяется диффузная неравномерность пневматизации легочной паренхимы, с наличием участков ателектазированной легочной ткани в верхних и нижних долях легких с обеих сторон, в обеих плевральных полостях определяется умеренное количество выпота (рис. 3). Сердце визуализировано вне грудной полости (рис. 4). В грыжевом мешке определяется фрагмент паренхиматозного органа брюшной полости, по нативным денситометрическим показателям идентичный паренхиме печени (50HU), как показано на рисунке 5.

После в/в контрастирования сканирование произведено в двух направлениях — каудокраниальном и краниокаудальном с целью визуализации анато-

мии сердца, определения сопутствующих пороков. В первую очередь требовалось уточнение анатомии камер сердца. По результатам исследования визуализированы полости правого и левого желудочков (ПЖ и ЛЖ), разделенные межжелудочковой перегородкой, с наличием дефекта в подклапанном отделе.

Правосторонняя предсердно-желудочковая конкордантность сохранена, анатомия правого предсердия определена наличием впадающего в него устья нижней полой вены. Левосторонняя внутрисердечная конкордантность оставалась под сомнением, так как ЛЖ сообщался с полостью, не имеющей в своей анатомии устьев легочных вен (рис. 6). Анатомия магистральных артерий также не являлась типичной. На (рис. 7, а) отчетливо визуализируется сформированный выходной тракт ЛЖ, корень аорты (Ао) с отходящими от лицевых синусов коронарными артериями, восходящий отдел Ао, дуга Ао с отходящими от нее брахиоцефальными сосудами, нисходящий отдел грудной Ао. Размеры всех вышеуказанных отделов магистральной артерии соответствовали росту-весовым показателям новорожденной (рис. 7, б).

Источник кровоснабжения малого круга кровообращения в виде наличия легочной артерии (ЛА) отсутствовал, выходной отдел ПЖ не сформирован, правосторонняя предсердно-артериальная конкордантность нарушена. При детальной оценке полученных изображений визуализированы артериальные сосуды, отходящие от дуги Ао и направляющиеся к легким с обеих сторон. Общее количество больших аортолегочных коллатералей (БАЛК) — 2 (рис 8, а, б).

К правому легкому определено наличие двух ветвей БАЛК, одна из которых самостоятельно отходит от дуги Ао, вторая является ветвью БАЛКи, идущей также от дуги Ао, но имеющей деление на правую и левую ветви к одноименным легким соответственно. При анализе анатомии левого предсердия (ЛП) типичного расположения легочных вен (ЛВ) не отмечалось. Полость, сообщающаяся с ЛЖ, вбирала в себя единый венозный коллектор ЛВ, в который дренировались ЛВ обоих легких. Таким образом, был сделан вывод о том, что полость сообщающаяся с ЛЖ и включающая в себя единый венозный коллектор ЛВ, является ЛП (рис. 9). Анализируя структуры МПП и МЖП, отмечались множественные дефекты перегородок.

По результатам проведенного исследования было сделано заключение о наличии у пациента врожденного порока сердца — атрезия ЛА IV типа, БАЛКи ДМПП, ДМЖП, единый коллектор ЛВ в условиях эктопии сердца.

По совокупности результатов проведенного обследования собран повторный врачебный конси-

лиум с последующим решением о необходимости экстренного хирургического вмешательства, однако учитывая тяжесть состояния пациента, проведение одноэтапной радикальной коррекции врожденных пороков невозможно, необходимо проведение хирургического лечения в 2 этапа. Первично выполнена частичная коррекция пентады Кантрелла с резекцией VI, VII, VIII ребер с формированием ложа в левой плевральной полости и низведением в нее сердца, формирование диафрагмы синтетической заплатой. Второй этап хирургического лечения с целью коррекции врожденного порока сердца решено отложить на 3–15 дней после завершения первичного вмешательства.

В раннем послеоперационном периоде состояние ребенка тяжелое, относительно стабильное, обусловлено дыхательной недостаточностью, сердечной недостаточностью, в том числе по причине врожденного порока сердца, объемом и травматичностью хирургического вмешательства. По завершении операции выполнена обзорная рентгенограмма грудной и брюшной полостей, на которой тень сердца расположена в левой половине грудной клетки (рис. 10), в верхних сегментах правого легкого сохраняется гиповентиляция, в остальных отделах легких признаки отека, контуры диафрагмы не четкие, в грудной и брюшной полостях определяются дренажи, в просвете трахеи интубационная трубка.

На фоне инфузии адреналина, милринона, метазона гемодинамика пациента оставалась относительно стабильной. Лабораторно отмечались признаки ацидоза, гиперкапнии. За время наблюдения состояние ребенка ухудшалось преимущественно за счет дыхательной недостаточности, отмечалось нарастание сердечной и печеночной недостаточностей, наблюдалась анурия, несмотря на проводимую стимуляцию лазиксом. Учитывая прогрессивное ухудшение состояния, ребенок переведен на высокочастотную ИВЛ (ВЧ ИВЛ), начат перитонеальный диализ. На фоне ВЧ ИВЛ выполнена обзорная рентгенограмма (рис. 11), пневматизация обоих легких улучшилась, сохраняются признаки отека легочной паренхимы. На 2-е сутки после операции состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться, несмотря на продолжающуюся терапию, и расценено как крайне тяжелое. На фоне высокодозной инотропной поддержки гемодинамика продолжала оставаться неустойчивой, отмечалась брадикардия, гипотония. После неоднократно проведенного прямого массажа сердца, повторного перитонеального диализа на фоне введения максимальных доз инотропных препаратов наблюдалась асистолия, констатирована клиническая и биологическая смерть пациента.



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография, мультипланарная реконструкция (MPR) легких в корональной проекции, в просвете трахеи интубационная трубка, пневматизация легких диффузно неравномерная с наличием участков ателектазированной легочной ткани



Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких, аксиальная проекция, патологический выпот в обеих плевральных полостях, эктопия сердца на переднюю грудную стенку



Рис. 5. МСКТ брюшной полости, аксиальная проекция, визуализирован грыжевой мешок, содержащий правую долю печени

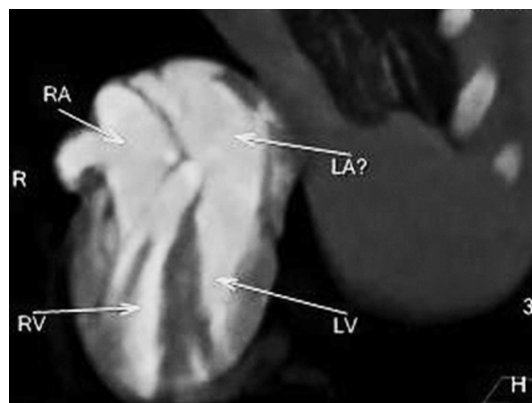


Рис. 6. МСКТ, MPR. Четырехкамерная позиция, правосторонняя предсердно-желудочковая конкордантность сохранена, левосторонняя сомнительна



а

Рис. 7. МСКТ, сагиттальная проекция. (а) Визуализирован выходной тракт ЛЖ, сформированный корень Ao, восходящий отдел Ao, дуга Ao, нисходящий отдел Ao; МСКТ, объемная реконструкция (3D-volume rendering) сердца (б)



б

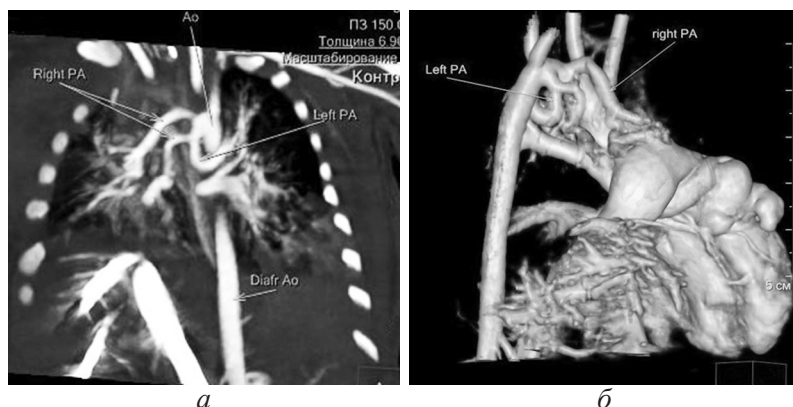


Рис. 8. МСКТ, MPR, определяются БАЛК к правому и левому легким (а); МСКТ, 3D volume rendering, визуализация БАЛК к легким (б)



Рис. 9. МСКТ, аксиальная проекция, показан единый коллектор легочных вен



Рис. 10. Обзорный рентгеновский снимок, 1-е сутки после операции, сердце низведено в левую половину грудной клетки, положение диафрагмы асимметричное, пневматизация легких неравномерная



Рис. 11. Обзорный рентгеновский снимок после проведения ВЧ ИВЛ, пневматизация легочной паренхимы более равномерная

По результатам патологоанатомического вскрытия у ребенка зафиксированы множественные врожденные пороки развития — пентада Кантрелла (омфалоцеле, расщепление нижней $\frac{1}{3}$ грудины, дефект передней части диафрагмы, отсутствие диафрагмального отдела перикарда, торакоабдоминальная эктопия сердца). Врожденный комбинированный порок сердца расценен как общий артериальный ствол с гипоплазией легочных артерий, рассыпной тип ветвления Ао, открытое овальное окно, ДМЖП, ДМПП, гипертрофия миокарда. Причина смерти — острая сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность IV степени, почечная недостаточность, ДВС-синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная пренатальная диагностика позволяет уже в 1-м триместре беременности выявлять данную патологию методом ультразвукового исследования. Длительное наблюдение плода с выявленной аномалией — пентадой Кантрелла возможно при проведении МРТ плода [1]. Исходы и врачебная тактика определяются характером кардиального порока и тяжестью внесердечных аномалий [4]. В случае рождения ребенка с пентадой Кантрелла тактика и стратегия должны основываться на стабилизации гемодинамических показателей и подготовке к дальнейшему оперативному лечению с учетом современных принципов лечения и выхаживания. При полной форме пентады Кантрелла одноэтапная коррекция порока — устранение эвентрации, низве-

дение сердца и гемодинамическая коррекция ВПС — приводит чаще всего к летальному исходу, связанному с большим травматизмом оперативного вмешательства, а также неизбежной гипергидротацией легочной ткани, приводящей к дыхательной недостаточности, связанной с гипоплазией легочной ткани и невозможностью адекватного газообмена для отключения аппарата ИВЛ [2]. При двухэтапной коррекции результат негативен по причине гипоплазии легочной ткани на микроскопическом уровне, но отсрочен по времени.

Возможности современной МСКТ позволяют достоверно ответить на вопрос анатомии врожденного порока сердца и сочетанных аномалий развития [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Pirasteh A, et al. Pentalogy of Cantrell with Ectopia Cordis: CT Findings. *J Radiol Case Report*. Dec. 2014.
2. Kumar B, et al. Ectopia cordis associated with Cantrell's pentalogy. *Ann Thorac Med*. 2008.
3. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. *Surg Gynecol Obstet*. 1958;107:602-614.
4. Morales JM, Patel SG, Duff JA, et al. Ectopia cordis and other midline defects. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:111-4. doi: 10.1016/S0003-4975(00)01388-6.
5. Chandran S, et al. Pentalogy of Cantrell: An Extremely Rare Congenital Anomaly. *Journal of Clinical Neonatology*. 2013. doi: 10.4103/2249-4847.116410.
6. Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart: a case report and review of the syndrome. *Pediatrics*. 1972;50:778-792.

◆ Информация об авторах

Елена Викторовна Косовцова — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vovchenkomri@gmail.com.

Александр Владимирович Поздняков — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru.

Николай Геннадьевич Пилугов — ассистент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pilyugovn@gmail.com.

Алексей Борисович Наумов — канд. мед. наук, ассистент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: naumov@gmail.com.

Сергей Павлович Марченко — д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

◆ Information about the authors

Elena V. Kosovtsova — radiologist, Radiology Department. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vovchenkomri@gmail.com.

Alexandr V. Pozdnyakov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of medical Biophysics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru.

Nikolay G. Pilyugov — Assistant 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: pilyugovn@gmail.com.

Alexey B. Naumov — Assistant 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: naumov@gmail.com.

Sergey P. Marchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.



ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ НА ЦИКЛЕ «ЭКСПЕРТИЗА ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ» В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

© В.И. Орел, Н.А. Гурьева, И.В. Меньшакова, Л.Л. Шарафутдинова

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

Для цитирования: Орел В.И., Гурьева Н.А., Меньшакова И.В., Шарафутдинова Л.Л. Опыт преподавания на цикле «Экспертиза временной нетрудоспособности» в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 99–104. doi: 10.17816/PED8499-104

Поступила в редакцию: 22.05.2017

Принята к печати: 29.06.2017

Основной целью экспертизы временной нетрудоспособности является оценка состояния здоровья пациента, качества и эффективности проводимого лечения, возможности осуществлять профессиональную деятельность, а также определение степени и сроков временной утраты трудоспособности. К одной из основных задач экспертизы временной нетрудоспособности, наряду с принятием научно обоснованного решения о трудоспособности пациента и определении временной утраты трудоспособности, относится выявление у работника длительной или постоянной утраты трудоспособности и направление его в установленном порядке для освидетельствования на медико-социальную экспертизу. Нормативными документами зафиксированы уровни экспертизы временной нетрудоспособности в медицинской организации: лечащий врач и врачебная комиссия медицинской организации. Право медицинской организации на проведение работ и услуг по экспертизе временной нетрудоспособности определяется наличием лицензии на медицинскую деятельность и экспертизу временной нетрудоспособности. Участники экспертного процесса должны иметь документ повышения квалификации специалистов, выполняющих заявленные работы (услуги). В данной статье представлен опыт работы кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ по обучению лечащих врачей, заместителей главных врачей по экспертизе временной нетрудоспособности, председателей и членов врачебных комиссий организации и проведению экспертизы временной нетрудоспособности.

Ключевые слова: экспертиза временной нетрудоспособности; повышение квалификации; тематика цикла; листок нетрудоспособности.

EXPERIENCE TEACHING CYCLE "EXAMINATION OF TEMPORARY DISABILITY" IN SAINT PETERSBURG STATE PEDIATRIC MEDICAL UNIVERSITY

© V.I. Orel, N.A. Gureva, I.V. Menshakova, L.L. Sharafutdinova

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

For citation: Orel VI, Gureva NA, Menshakova IV, Sharafutdinova LL. Experience teaching cycle "Examination of temporary disability" in Saint Petersburg State Pediatric Medical University. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):99-104. doi: 10.17816/PED8499-104

Received: 22.05.2017

Accepted: 29.06.2017

The main purpose of the temporary disability expertise is to evaluate the patient's health status, the quality and effectiveness of the treatment, the ability to carry out professional activities, as well as determining the extent and timing of temporary disability. One of the main tasks of examination of temporary disability, along with the adoption of science-based decisions about the patient's working capacity and determination of temporary disability is the identification of the employee long-term or permanent disability to the established procedure for survey on mediko-social examination. Regulatory documents there are levels of examination of temporary disability in a medical organization: the attending physician and the medical Commission of the medical organization. The right medical organization for conducting work and services in

examination of temporary disability is determined by the presence of the license for medical activity and the examination of temporary disability. The participants in the expert process should have a document enhance the skills of professionals involved in the declared works (services). This article presents the experience of the Department of social pediatrics and public health, faculty of postgraduate and additional professional education SPbSPMU for training physicians, Deputy chief physicians in the examination of temporary disability, chairmen and members of medical commissions, the organization and carrying out examination of temporary incapacity.

Keywords: examination of temporary disability; professional development; the theme of the cycle; sick leave.

ВВЕДЕНИЕ

Экспертиза временной нетрудоспособности (далее — ЭВН), как один из видов медицинской экспертизы, является важнейшим разделом практического здравоохранения. В Российской Федерации ежегодно более 40 миллионов застрахованных граждан получают листок нетрудоспособности в связи с заболеванием, травмой, беременностью и родами и т. д. [4, 6]. Листки нетрудоспособности, при наличии лицензии на медицинскую деятельность, а также производство работ и услуг по экспертизе временной нетрудоспособности, выдают лечащие врачи (фельдшеры, зубные врачи) медицинских организаций различных форм собственности и ведомственной принадлежности [2, 4].

В настоящее время вопросы экспертизы временной нетрудоспособности регулируются Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон № 323-ФЗ)¹. Реализация указанного федерального закона осуществляется принятыми в его исполнение Приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 29.06.2011 № 624н «Об утверждении порядка выдачи листков нетрудоспособности» (далее — Порядок)², Приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (далее — Приказ № 502н)³, Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 августа 2016 г. № 625н «Об утверждении порядка проведения экспертизы временной нетрудоспособности» (далее — Приказ 625н)⁴.

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

² Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 29.06.2011 № 624н «Об утверждении порядка выдачи листков нетрудоспособности».

³ Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации».

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 августа 2016 г. № 625н «Об утверждении порядка проведения экспертизы временной нетрудоспособности».

Учитывая актуальность данного вида медицинской экспертизы, правильная организация и проведение экспертизы временной нетрудоспособности является одним из приоритетных направлений в работе медицинских организаций. Для успешного осуществления экспертной деятельности лечащие врачи медицинских организаций должны свободно владеть вопросами ЭВН [2, 4].

ЦЕЛЬ

Представить опыт обучения по дополнительной профессиональной программе повышения квалификации врачей «Экспертиза временной нетрудоспособности» на кафедре социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО СПбГПМУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии со статьей 59 частью 1 Закона № 323-ФЗ, экспертиза временной нетрудоспособности граждан в связи с заболеваниями, травмами, отравлениями и иными состояниями, связанными с временной потерей трудоспособности, долечиванием в санаторно-курортных организациях, при необходимости ухода за больным членом семьи, в связи с карантинном, на время протезирования в стационарных условиях, в связи с беременностью и родами, при усыновлении ребенка проводится в целях определения способности работника осуществлять трудовую деятельность, необходимости и сроков временного или постоянного перевода работника по состоянию здоровья на другую работу, а также принятия решения о направлении гражданина на медико-социальную экспертизу.

Экспертиза временной нетрудоспособности проводится лечащим врачом, который единолично выдает гражданам листки нетрудоспособности сроком до пятнадцати календарных дней включительно, а в случаях, установленных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, фельдшером либо зубным врачом, которые единолично выдают листок нетрудоспособности, на срок до десяти календарных дней включительно.

Продление листка нетрудоспособности на больший срок (но не более чем на пятнадцать календарных дней единовременно) осуществляется по

решению врачебной комиссии, назначаемой руководителем медицинской организации из числа врачей, прошедших обучение по вопросам проведения ЭВН.

Контроль соблюдения порядка выдачи, продления и оформления листков нетрудоспособности осуществляется территориальными органами Фонда социального страхования Российской Федерации на основании Приказа Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1345н «Об утверждении порядка осуществления Фондом социального страхования Российской Федерации проверки соблюдения порядка выдачи, продления и оформления листков нетрудоспособности»⁵ в целях оценки обоснованности расходования средств обязательно социального страхования на выплату пособий по временной нетрудоспособности, по беременности и родам (на основании ч. 7 ст. 59 Закона № 323-ФЗ).

Таким образом, несмотря на то, что законодательная база, которая служит основой для разработки и внедрения в практику мероприятий по организации и порядку проведения ЭВН, форм и методов контроля за ее организацией и проведением, достаточно обширна, однако в нормативных актах имеются некоторые положения, которые прописаны недостаточно конкретно, что приводит к их различной трактовке специалистами, занимающимися ЭВН в различных медицинских организациях одного региона [5]. Количество научных публикаций, разъясняющих спорные моменты в законодательстве, нельзя считать достаточным. Так, вступивший в силу 3 марта 2017 г. Приказ 625н⁶ устанавливает только правила проведения экспертизы временной нетрудоспособности, обозначает цели, место и условия ее проведения, определяет круг лиц, имеющих право проводить экспертизу временной нетрудоспособности и их функции. Вместе с тем отсутствует нормативный документ, определяющий методологию контроля за проведением ЭВН со стороны врачебной комиссии, критерии контроля, объемы, кратность, отчетные формы. Таким образом, врачебная комиссия в каждой медицинской организации осуществляет контроль проведения ЭВН по своей внутренней методике или не осуществляет его совсем [4].

В настоящее время не утратили актуальности методические рекомендации от 20.12.2002. № 2002/140 «Учет, оценка и анализ клинико-экспертной деятельности лечебно-профилактических учреждений»⁷, разработанные в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.05.02 № 154 «О введении формы учета клинико-экспертной работы в лечебно-профилактических учреждениях»⁸. Рекомендации содержат технологию учета, оценки и анализа клинико-экспертной деятельности лечебно-профилактических учреждений в соответствии с новой учетной формой № 035/у-02. Разработанные формы обобщающих сводных таблиц и показатели экспертной оценки качества медицинской помощи, объемов и результатов клинико-экспертной деятельности стали информационной основой мониторинга деятельности, в том числе дефектов лечебно-диагностического процесса при оказании медицинской помощи и проведении экспертизы временной нетрудоспособности и способствовали внедрению системы управления качеством медицинской помощи. Время требует разработки новой современной технологии учета, оценки и анализа работы врачебной комиссии медицинской организации с учетом изменившихся требований к качеству медицинской помощи и производства экспертизы временной нетрудоспособности.

Таким образом, у всех участников экспертного процесса возникает вполне обоснованная потребность систематизировать свои знания, получить новую информацию, ну и, конечно, обновить действующие документы, подтверждающие повышение квалификации, так как в соответствии с частью 4 и 5 Постановления Правительства Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. № 291 (в редакции от 08.12.2016) «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра „Сколково“»)⁹ лицензионными требованиями, предъявляемыми к соискателю лицензии на осуществление медицинской деятельности, является повышение квалификации специалистов, выполняющих заявленные работы (услуги), не реже одного раза в 5 лет.

Таким образом, у всех участников экспертного процесса возникает вполне обоснованная потребность систематизировать свои знания, получить новую информацию, ну и, конечно, обновить действующие документы, подтверждающие повышение квалификации, так как в соответствии с частью 4 и 5 Постановления Правительства Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. № 291 (в редакции от 08.12.2016) «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра „Сколково“»)⁹ лицензионными требованиями, предъявляемыми к соискателю лицензии на осуществление медицинской деятельности, является повышение квалификации специалистов, выполняющих заявленные работы (услуги), не реже одного раза в 5 лет.

⁷ Методические рекомендации от 20.12.2002 г. № 2002/140 «Учет, оценка и анализ клинико-экспертной деятельности лечебно-профилактических учреждений».

⁸ Приказ Минздрава России от 21.05.02 № 154 «О введении формы учета клинико-экспертной работы в лечебно-профилактических учреждениях».

⁹ Постановление Правительства Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. № 291 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра „Сколково“»).

⁵ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1345н «Об утверждении порядка осуществления Фондом социального страхования Российской Федерации проверки соблюдения порядка выдачи, продления и оформления листков нетрудоспособности».

⁶ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 августа 2016 г. № 625н «Об утверждении порядка проведения экспертизы временной нетрудоспособности».

На кафедре социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО среди слушателей циклов постоянно проводятся социологические опросы, позволяющие выяснить наиболее актуальные вопросы и насущные проблемы, волнующие практикующих врачей медицинских организаций. Данные опросов показали, что одной из актуальнейших тем является организация и проведение ЭВН. Так, на каждом цикле повышения квалификации около 85,0 % организаторов здравоохранения высказывались за проведение отдельного цикла по вопросам ЭВН для врачей их медицинской организации. В связи с этим руководством кафедры было принято решение о разработке образовательной программы цикла «Экспертиза временной нетрудоспособности», на котором помимо организаторов здравоохранения обучение пройдут и врачи клинических специальностей, занимающиеся ЭВН в своей практической работе. В результате в 2012 году кафедрой начато проведение подобных циклов тематического усовершенствования (повышения квалификации) по экспертизе временной нетрудоспособности. Разработанная кафедрой образовательная программа цикла повышения квалификации «Экспертиза временной нетрудоспособности» подготовлена в соответствии с государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования, утвержденным государственным Комитетом Российской Федерации по высшему образованию, унифицированной программой последиplomного обучения врачей «Общественное здоровье и организация здравоохранения».

Слушателями цикла являются заместители главных врачей по клинко-экспертной работе (экспертизе временной нетрудоспособности), председатели и члены врачебных комиссий медицинских организаций, лечащие врачи. Преподавание построено таким образом, что теоретическая (лекционная) часть сопровождается семинарскими и практическими занятиями, на которых происходит усвоение и закрепление теоретического материала.

Лекционная часть разделена на составляющие:

1. Общеетеоретическая часть

Включает в себя лекционный материал, освещающий принципы государственной системы охраны здоровья населения в России, современные задачи и функции здравоохранения, эволюцию основных ресурсов, основы экономики и финансирования здравоохранения, социально-психологические проблемы управления здравоохранением.

2. Законодательство

Включает в себя знакомство с правовой системой Российской Федерации, отдельными статьями Кон-

ституции Российской Федерации, трудовым законодательством, Гражданским кодексом и Гражданским процессуальным кодексом, законодательством о противодействии коррупции, профессиональными стандартами в медицине, лицензированием и аккредитацией, законодательством об охране здоровья граждан в Российской Федерации, об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством. Анализируются отдельные статьи федерального закона, посвященные медицинской экспертизе и ее видам, права пациентов, права медицинских работников, законодательное обоснование контрольно-надзорных функций, медицинское страхование.

3. Экспертиза временной нетрудоспособности

В лекционном материале дается определение экспертизы временной нетрудоспособности как вида медицинской экспертизы, основные термины и понятия, нормативно-правовые основы экспертизы временной нетрудоспособности, организационно-методические мероприятия при организации и проведении ЭВН в медицинских организациях, правила формирования организационно-распорядительного приказа в части работы по экспертизе временной нетрудоспособности, положений о врачебной комиссии и ее подкомиссиях, функциональные обязанности участников экспертного процесса [1–3]. Большое значение придается соблюдению установленного порядка ведения первичной медицинской документации. Уделяется внимание организации работы с бланками листков нетрудоспособности, порядку и условиям их получения, хранения, распределения, учета и отчетности по ним. Характеризуются функции листка нетрудоспособности, порядок оформления, ответственность [1, 5]. В лекциях обосновывается необходимость контроля качества производства ЭВН, предлагаются критерии контроля, объем и кратность проведения контроля, приемы анализа полученных данных [4]. Рассматриваются категории граждан, имеющих право на проведение в отношении них ЭВН, получение листка нетрудоспособности; виды пособий, выплачиваемых из средств социального страхования. В рамках этого лекционного раздела уделяется внимание контролю качества медицинской помощи в медицинских организациях, экспертизе временной нетрудоспособности и ее особенностям в педиатрии и при оказании первичной медико-санитарной помощи застрахованным по обязательному социальному страхованию [3]. Слушатели знакомятся с основами медико-экономической экспертизы. Дается понятие о законодательных основах медико-социальной экспертизы, инвалидности как медико-социальной проблеме.

4. Общественное здоровье и здравоохранение

Лекции этого подраздела посвящены общественному здоровью. Даны основные понятия и факторы, формирующие общественное здоровье, методология его изучения. Рассмотрены показатели здоровья населения, уделено внимание основам санитарной статистики и особенностям организации оказания медицинской помощи населению с учетом современной социально-экономической ситуации.

Семинарские и практические занятия, проводимые в рамках учебно-методического комплекса изучаемой дисциплины, направлены на закрепление лекционного материала, отработку уверенных практических навыков при организации и проведении экспертизы временной нетрудоспособности в медицинских организациях. На практических занятиях слушатели самостоятельно формируют организационно-распорядительный приказ (в части, касающейся экспертизы временной нетрудоспособности и работы с листками нетрудоспособности), создают врачебную комиссию и ее подкомиссии, разрабатывают документы (положения), регламентирующие их работу.

В ходе цикла слушатели получают практические навыки по работе с бланками листков нетрудоспособности, по их учету и хранению, оформлению учетных (книжных) форм. Отрабатываются практические навыки оформления листков нетрудоспособности в различных экспертных ситуациях [1, 5]. Решаются ситуационные задачи и т. д.

Кафедрой подготовлен методический материал, выдаваемый слушателям по завершении обучения на цикле. Правильность методических подходов, соответствие уровня преподавания высоким требованиям времени подтверждается неуклонным ростом числа слушателей на цикле и тем, что по истечении 5-летнего срока для повышения квалификации к нам вернулись слушатели, прошедшие обучение в 2012 году. Если в 2012 году, в начале существования цикла, число слушателей не превышало 25 человек и циклы формировались 1 раз в квартал, то к 2017 году число слушателей возросло почти вдвое, до 45–48 человек на цикле, и занятия проводятся ежемесячно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, программа повышения квалификации «Экспертиза временной нетрудоспособности» направлена на совершенствование профессиональных компетенций, необходимых для профессиональной деятельности и повышения профессионального уровня в рамках имеющейся квалификации. Преподавание данной дисциплины базируется на знаниях, полученных слушателя-

ми в период додипломной подготовки и последипломного повышения квалификации специалистов здравоохранения по теоретическим и смежным клиническим дисциплинам, и предусматривает преемственность и интеграцию его с современными гуманитарными и общественными науками (экономика, социология, право, психология, этика), а также с медико-биологическими, клиническими и профилактическими дисциплинами, что позволяет слушателям, прошедшим повышение квалификации на цикле, организовывать и проводить экспертизу временной нетрудоспособности в медицинских организациях, основываясь на трех значимых принципах:

- 1) четкое нормативное обеспечение, единое и обязательное для всех участников ЭВН;
- 2) профилактическая направленность, обеспечивающая снижение заболеваемости и инвалидности работающего населения;
- 3) коллегиальность в решении всех вопросов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Додонов А.Г., Чебыкин А.В. Проблемные вопросы выдачи и оформления листков нетрудоспособности на период санаторно-курортного лечения // Заместитель главного врача. – 2014. – № 2. – С. 36–44. [Dodonov AG, Chebykin AV. Problematic issues of extradition and registration of sick leave for the period of sanatorium treatment. *Zamestitel glavnogo vracha*. 2014;(2):36-44. (In Russ.)]
2. Мелехин А.И. Экспертиза временной нетрудоспособности: проблемы и опыт решения // Вестник государственного социального страхования. – 2012. – № 9. – С. 35–45. [Melehin AI. Examination of temporary incapacity for work: problems and experience of the solution. *Vestnik gosudarstvennogo sotsialnogo strahovaniya*. 2012;(9):35-45. (In Russ.)]
3. Орел В.И., Рукавишников А.С., Данилов В.Т., и др. Динамика показателей временной нетрудоспособности в связи с уходом за больным членом семьи (ребенком). – Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 4. – С. 159–164. [Orel VI, Rukavishnikov AS, Danilov VT, et al. Dynamics of indicators of temporary disability in connection with the care of a sick family member (child). *Pediatr*. 2016;7(4):159-164. (In Russ.)]
4. Островский К.В., Орел В.И., Ким А.В., Шарафутдинова Л.Л. Экспертиза временной нетрудоспособности. Учебное пособие. – СПб., 2013. [Ostrovskij KV, Orel VI, Kim AV, Sharafutdinova LL. Examination of temporary disability. Textbook. Saint Petersburg; 2013. (In Russ.)]
5. Саркисов К.А., Старовойтова И.М. Комментарий к некоторым положениям Порядка выдачи листков нетрудоспособности // Заместитель главно-

- го врача. – 2014. – № 3. – С. 34–38. [Sarkisov KA, Starovoytova IM. Review of certain provisions of the issuance of sick leave. *Zamestitel glavnogo vracha*. 2014;(3):34-38. (In Russ.)]
6. Старовойтова И.М., Саркисов К.А., Потехин Н.П. Медицинская экспертиза. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Starovoytova IM, Sarkisov KA, Potekhin NP. Medical expertise. Moscow; 2010. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Василий Иванович Орел — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой 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.

Наталья Алексеевна Гурьева — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Ирина Владимировна Меньшакова — старший лаборант, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Любовь Леонидовна Шарафутдинова — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vasily I. Orel — MD., PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization 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.

Natalya A. Gureva — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Iryna V. Menshakova — senior laboratory assistant. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Lyubov L. Sharafutdinova — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.



ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ В СЕМЬЯХ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© Т.И. Никольская¹, Е.Ю. Галицына²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;

²ООО «Немецкая семейная клиника», Санкт-Петербург

Для цитирования: Никольская Т.И., Галицына Е.Ю. Дифференцированные направления психологической коррекции в семьях детей, страдающих бронхиальной астмой // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 105–110. doi: 10.17816/PED84105-110

Поступила в редакцию: 22.05.2017

Принята к печати: 25.07.2017

В статье проанализированы защитные родительские стили, установки и типы семейного воспитания в семьях детей с бронхиальной астмой в сравнении с семьями здоровых детей. В исследовании приняли участие 80 семей. Из них 41 семья с детьми, страдающими бронхиальной астмой (41 мать и 37 отцов) и 39 семей с детьми, не страдающими хроническими заболеваниями (39 матерей и 38 отцов). Выявлено, что отцы детей, страдающих бронхиальной астмой, отличаются воспитательной неуверенностью, а у матерей наблюдаются стойкие воспитательные стереотипы, препятствующие эффективному взаимодействию с ребенком. У матерей детей с бронхиальной астмой преобладают неадаптивные защитные стили, а у отцов искажающие, тогда как у родителей здоровых детей выражены адаптивные защитные стили. С помощью кластерного анализа выделены три группы семей с детьми, страдающими бронхиальной астмой, различающиеся по уровню эффективности семейного функционирования. Определена сопряженность нарушений семейного функционирования и тяжести течения бронхиальной астмы у ребенка. На основании полученных данных описаны дифференцированные направления психокоррекции для семей с детьми, страдающими бронхиальной астмой в зависимости от тяжести течения заболевания ребенка и уровня эффективности семейного функционирования. Проведена пробная программа психокоррекции согласно описанным направлениям. Анализ результатов повторного исследования показал эффективность предложенной программы психокоррекции для семей с детьми, страдающими бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма у детей; семейная психокоррекция; семейное функционирование.

THE DIFFERENTIATED DIRECTIONS OF PSYCHOLOGICAL CORRECTION IN FAMILIES WITH CHILDREN WITH ASTHMA

© T.I. Nikolskaya¹, E.Y. Galitsyna²

¹FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Russia;

²LLC "German Family Clinic", Saint Petersburg, Russia

For citation: Nikolskaya TI, Galitsyna EY. The Differentiated Directions of Psychological Correction in Families with Children with Asthma. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):105-110. doi: 10.17816/PED84105-110

Received: 22.05.2017

Accepted: 25.07.2017

The current article analyzes the parental defensive styles, codes and types of upbringing in families with children diagnosed with asthma in comparison with families of healthy children. The study involved 80 families. Of these, 41 families with children with asthma (41 mothers and 37 fathers) and 39 families with children without chronic diseases (39 mothers and 38 fathers). It was revealed that the fathers of children with asthma differ in educational insecurity, and mothers have persistent educational stereotypes that interfere with effective interaction with the child. In mothers of children with asthma, non-adaptive protective styles predominate, and fathers distort, whereas in the parents of healthy children adaptive protective styles are expressed. With the cluster analysis, three groups of families with children with asthma are distinguished, differing in the level of effectiveness of family functioning. The conjugation of violations of family functioning and the severity of the

asthma in a child was determined. Based on the data obtained, differentiated directions of psycho-correction for families with children with asthma are described, depending on the severity of the child's disease and the level of effectiveness of family functioning. A trial program of psychological correction was conducted, according to the described directions. The analysis of the results of the second study showed the effectiveness of the proposed program of psychological correction for families with children suffering from bronchial asthma.

Keywords: pediatric asthma; psychological correction in families; family functioning.

АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

Бронхиальная астма на сегодняшний день остается одной из актуальных проблем педиатрии в связи с широкой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости у детей, несмотря на достижения в фармакологических методах лечения. В Национальной программе по бронхиальной астме у детей отмечается, что эмоциональный стресс может стать пусковым фактором возникновения бронхиальной астмы, а больным детям и их семьям необходима психологическая помощь [6]. В связи с этим особенно актуальны психологические исследования, направленные на разработку программ психологической помощи детям с бронхиальной астмой и их семьям.

В рамках психодинамического подхода еще в середине XX века были опубликованы работы, посвященные взаимоотношениям ребенка с бронхиальной астмой и его матери. Так, согласно концепции Франца Александера, бронхоспазм имеет защитно-приспособительный характер, чьи корни лежат в особенностях ранних отношений матери и больного ребенка [9]. Астматический приступ, согласно данной концепции, является выражением конфликта, где страх отделения от матери является первичным по отношению к бронхоспазму. Патологическая привязанность матери и ребенка с бронхиальной астмой, отмечаемая многими авторами, трактуется по-разному: ряд авторов отмечают снижение симптоматики при отделении ребенка от матери [12], в других исследованиях, напротив, отмечается повышение угрозы обострения при разлуке с матерью [15].

С.Ю. Куприянов полагал, что в развитии бронхиальной астмы важно учитывать особенности структуры и функционирования семьи ребенка в целом [4]. Автор выделяет 6 типов нервно-психического механизма фиксации приступов бронхиальной астмы: истероподобный, неврастеноподобный, шунтовой, ипохондрический, анозогностический, ложноанозогностический.

В последние десятилетия зарубежные и отечественные исследователи проявили значительный интерес к исследованиям семейного функционирования в семьях детей, страдающих бронхиальной астмой. А.Е. Kazak et al. пишут о том, что ребенок,

страдающий бронхиальной астмой, является вызовом для любой семьи, вследствие чего неизменно повышается уровень психологического стресса и нарушается психологическое функционирование [10]. S. Markson и В.Н. Fiese выявили, что семейные ритуалы, поддерживаемые обоими родителями, могут выполнять защитную функцию и снижать тревожность у детей с бронхиальной астмой [11].

Н.А. Коваленко в своем исследовании связывает конфликтность и противоречивость системы самооценки детей с бронхиальной астмой с их взаимоотношениями с матерью, которую описывает как личность с высоким уровнем тревожности, чувством вины, внутренней конфликтностью [2]. С.Н. Воронина в своем исследовании выделяет факторы семейного функционирования, которые носят патогенный характер и способствуют развитию бронхиальной астмы у детей: высокий уровень ориентации на достижения, высокое значение морально-нравственных аспектов, гиперопека и эмоциональное отвержение со стороны матери [1]. В работах Н.А. Кравцовой подчеркивается наличие неадекватных типов семейного воспитания в семьях детей с бронхиальной астмой [3].

В последние десятилетия отмечается значительный интерес к мультидисциплинарным исследованиям бронхиальной астмы, особенно в работах зарубежных авторов [13, 14]. Они затрагивают вопросы сотрудничества семьи больного с лечащим врачом, личностные особенности матерей, влияние эмоциональных нарушений матери на течение болезни ребенка. Однако данные исследований демонстрируют в большей степени влияние социальных факторов на качество жизни семьи больного ребенка, не раскрывая всей системы его взаимоотношений с ближайшим окружением.

Таким образом, несмотря на значительное число исследований родительско-детских отношений в семьях детей с бронхиальной астмой, наблюдается фрагментарность выводов без учета комплекса факторов: тяжести заболевания ребенка, особенностей защитных механизмов личности родителей и особенностей родительских установок. В связи с этим представляется особенно актуальным проведение комплексных исследований семей детей, страдающих бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ РАБОТЫ

Целью данного исследования стало определение направлений психокоррекции для семей детей, страдающих бронхиальной астмой. Обследование детей, страдающих бронхиальной астмой, и их семей проводилось на базе педиатрического отделения «Немецкой семейной клиники» (Санкт-Петербург). Обследование детей и родителей контрольной группы проводилось на базе школы № 188 г. Санкт-Петербурга.

Всего было обследовано 275 человек: 120 детей и 155 родителей (80 семей). Из них 60 детей, страдающих бронхиальной астмой, и 41 их семья (в двух семьях диагноз бронхиальная астма имели двое детей). В исследовании приняли участие 41 мать и 37 отцов детей с бронхиальной астмой. В контрольную группу вошли 60 детей и 39 их семей: 39 матерей и 38 отцов. Распределение обследованных детей по полу являлось равнозначным в обеих группах. Возраст всех обследованных детей составил от 8 до 12 лет, средний возраст 9,3. В исследовании основной группы приняли участие дети с диагнозом «бронхиальная астма», атопическая форма разной степени тяжести (см. табл. 1). Срок заболевания составил от 1 года до 10 лет.

В исследовании были использованы клинико-психологические методы (направленные беседы с родителями и детьми, метод наблюдения, клинико-биографический анализ семьи, анализ медицинской документации), а также психодиагностические методики: опросник структуры психологических защит М. Бонда в адаптации Туник Е.Е. [7], методика изучения родительских установок (Parental Attitude Research Instrument — PARI) [5], опросник «Анализ семейных взаимоотношений» Э.Г. Эйдемиллера и В.В. Юстицкиса [8].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 17. Использовались однофакторный дисперсионный анализ и кластерный анализ. Значимость различий и достоверность корреляционных связей определялась при достижении уровня $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности семейного функционирования были исследованы родительские установки, типы семейного воспитания и особенности психологической защиты родителей детей, страдающих бронхиальной астмой, и их здоровых сверстников.

Исследование родительских установок по методике PARI выявило, что у отцов детей с бронхиальной астмой, в сравнении с отцами контрольной группы, достоверно ниже показатели по шкалам «вербализация» и «подавление агрессивности». У матерей детей с бронхиальной астмой достоверно выше, чем у матерей контрольной группы, показатели по шкалам «зависимость от семьи», «ощущение самопожертвования», «подавление сексуальности», «чрезвычайное вмешательство в мир ребенка». И у отцов, и у матерей детей с бронхиальной астмой достоверно выше показатели по шкале «излишняя строгость», чем у родителей детей контрольной группы. По шкале «исключение внесемейных влияний», «сверхавторитет родителей» и «безучастность мужа» показатели отцов детей с бронхиальной астмой достоверно ниже, чем отцов здоровых детей, а показатели матерей детей с бронхиальной астмой достоверно выше, чем матерей здоровых детей. Анализ внутрисемейного взаимодействия показал, что в родительских установках у родителей, чьи дети страдают бронхиальной астмой, показатель «чрезмерная забота» достоверно выше у отцов, чем у матерей. В семьях здоровых детей таких различий не выявлено. Показатели «подавление воли», «излишняя строгость», «подавление агрессивности» в семьях детей с бронхиальной астмой достоверно выше у матерей в сравнении с отцами. В семьях здоровых детей различий по данным показателям не выявлено. Показатели «исключение внесемейных влияний», «сверхавторитет родителей», «безучастность мужа» достоверно выше у матерей в семьях детей с бронхиальной астмой и достоверно выше у отцов в семьях здоровых детей.

В типах воспитания и у отцов, и у матерей детей с бронхиальной астмой достоверно выше показатели по шкалам «гиперпротекция» и «фобия утраты», чем у родителей здоровых детей. У отцов детей с бронхиальной астмой достоверно выше, чем у отцов здоровых детей, показатели по шкалам «недостаточность обязанностей», «неустойчивость стиля воспитания», «воспитательная неуверенность». У матерей детей с бронхиальной астмой достоверно выше показатели по шкалам «потворствование», «расширение сферы родительских чувств», «предпочтение детских качеств», «предпочтение женских

Таблица 1

Распределение детей с бронхиальной астмой по степени тяжести

Степень тяжести течения заболевания	Количество, % (чел.)
Тяжелая	8 % (5 чел.)
Средняя	28 % (17 чел.)
Легкая	64 % (38 чел.)

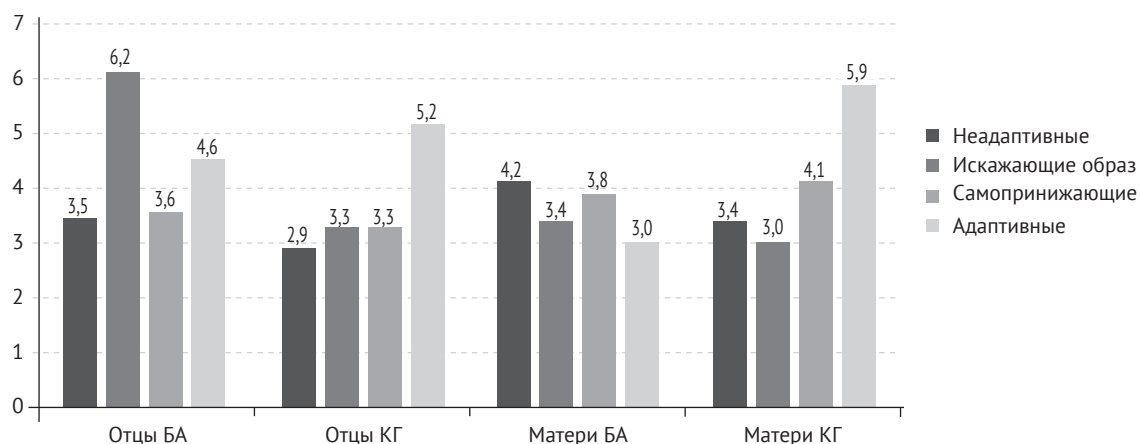


Рис. 1. Особенности психологической защиты родителей исследуемых групп

качеств» и достоверно ниже, чем у матерей группы здоровых детей, показатели по шкале «воспитательная неуверенность». Анализ внутрисемейных типов воспитания показал, что в семьях здоровых детей у отцов достоверно чаще, чем у матерей, выявляется гипопротекция. В семьях детей с бронхиальной астмой такой разницы нет. В семьях детей с бронхиальной астмой у отцов достоверно выше, чем у матерей, показатели «минимальность санкций», «неустойчивость стиля воспитания». А также у матерей достоверно выше показатель «предпочтение женских качеств». В семьях здоровых детей достоверных различий между родителями по данным показателям нет. Показатель «воспитательная неуверенность» достоверно выше у отцов в семьях детей с бронхиальной астмой и у матерей в семьях здоровых детей.

Полученные данные указывают, что отцы детей, страдающих бронхиальной астмой, отличаются воспитательной неуверенностью, а у матерей наблюдаются стойкие воспитательные стереотипы, препятствующие эффективному взаимодействию с ребенком.

Исследование психологических защит родителей проводилось по методике «Опросник структуры психологических защит» [7]. Психологические защиты разбиты на четыре группы, названные защитными стилями: 1) слабоадаптивные (неэффективные); 2) психологические защиты, искажающие образ; 3) самопринижающие психологические защиты; 4) эффективные, адаптивные психологические защиты.

Полученные результаты представлены на рисунке 1.

Как показал анализ полученных данных, у отцов детей с бронхиальной астмой на достоверном уровне ($p \leq 0,01$) выражены искажающие защитные стили, в отличие от отцов контрольной группы, что

отражает умеренно эффективные невротические защиты. У матерей детей с бронхиальной астмой достоверно чаще ($p \leq 0,01$), чем у матерей здоровых детей, наблюдается неадаптивный стиль психологических защит, что проявляется в таких поведенческих радикалах, как соматизация, регрессия, избегание, ипохондрия, пассивная агрессия. Показатели адаптивных защит, связанные с эффективным преодолением жизненных трудностей, у матерей детей с бронхиальной астмой достоверно ниже ($p \leq 0,01$), чем у матерей здоровых детей. По остальным факторам достоверных различий не выявлено. Однако анализ тенденций показывает, что у родителей контрольной группы преобладают адаптивные защиты, а остальные три блока имеют практически одинаковые уровни, уровень адаптивных защит у отцов детей с бронхиальной астмой выше, чем у матерей.

На основе полученных данных мы предположили наличие нескольких типов семей детей, страдающих бронхиальной астмой, различающихся по особенностям семейного функционирования и психологических защит личности родителей. Для объективизации данных, с целью выделения групп семей для дальнейшей психокоррекционной работы, нами был проведен кластерный анализ.

Кластерный анализ проводился на основе факторов семейного функционирования: неадаптивные защиты матерей, зависимость от семьи матерей, исключение внесемейных влияний матерей, фобия утраты матерей, гиперопека матерей и воспитательная неуверенность отцов. Проведенный кластерный анализ позволил выделить три группы семей: в первую группу вошли 8 семей (20,5 %) со слабо выраженными нарушениями семейного функционирования, во вторую 24 семьи (61,5 %) с умеренными нарушениями семейного функционирования, в третью 7 семей (18 %) со значительными нарушениями семейного функционирования.

Анализ различий между выделенными группами в особенностях семейного функционирования, типах семейного воспитания, психологических защитах родителей и детей показал следующее. У родителей первой группы преобладали адаптивные защитные стили, адекватная оценка возможностей ребенка, наблюдались умеренные тревожные реакции и умеренная гиперопека ребенка со стороны обоих родителей. Во второй группе наблюдалось искажение образа ребенка, недостаточное понимание потенциальных возможностей ребенка, тенденция к симбиотической связи с ребенком на фоне повышенной тревожности, высокая эмоциональная концентрация на проблемах ребенка, неустойчивая интеграция семьи, гиперпротекция со стороны обоих родителей. В третьей группе у обоих родителей преобладали неадаптивные защитные стили и искажение образа больного ребенка с тенденцией к инфантилизации; недостаточное понимание потребностей и интересов ребенка; высокое эмоциональное напряжение у обоих родителей, особенно у матерей, с фобией утраты ребенка, наличие эмоциональной дистанции с ним, а также слабая интегрированность семьи, высокая частота семейных конфликтов, вспыльчивость и раздражительность по отношению к ребенку.

Исследование сопряженности выявленных групп с тяжестью течения заболевания детей дало положительные результаты. В первую группу, со слабо выраженными нарушениями семейного функционирования, вошли 75 % семей с детьми с легкой бронхиальной астмой и 25 % семей с детьми со среднетяжелой астмой; во вторую группу с умеренными нарушениями семейного функционирования вошли 25 % со среднетяжелой астмой и 75 % с легкой бронхиальной астмой; в третью группу со значительными нарушениями семейного функционирования вошли 14,3 % семей с детьми с легкой бронхиальной астмой, 57,1 % семей с детьми со среднетяжелой бронхиальной астмой и 28,6 % семей с детьми с тяжелой бронхиальной астмой.

На основании выявленных особенностей были предложены дифференцированные направления психологической коррекции для каждой из групп семей. Для первой группы, со слабо выраженными нарушениями семейного функционирования, основными направлениями психокоррекции являются формирование партнерских отношений в системе ребенок-родитель, формирование установок на активизацию и самостоятельность ребенка, снижение уровня родительской тревожности в связи с заболеванием ребенка. Для родителей второй группы, с умеренными нарушениями семейного функционирования, основными направлениями психокоррекции являются формирование адекватных представлений о ребенке и его потенциальных возможностях, формирование позитивных установок у родителей на лечебный про-

цесс, на согласованность стилей воспитания, снижение эмоционального напряжения. Для родителей третьей группы, со значительными нарушениями семейного функционирования, важным направлением семейной психокоррекции являются осознание и преодоление неадаптивных и искажающих психологических защитных стилей, формирование адекватных родительских установок на проблемы ребенка, его потенциальные возможности и перспективы; обучение родителей поведенческим стратегиям с целью повышения их стрессоустойчивости.

В разработанной нами программе психокоррекции приняли участие 6 семей детей, страдающих бронхиальной астмой. Из них 1 семья относилась к первой группе (ребенок страдает легкой бронхиальной астмой), 3 семьи относились ко второй группе (дети со среднетяжелой бронхиальной астмой), 2 семьи относились к третьей группе (дети страдают тяжелой бронхиальной астмой). Программа проводилась в течение трех месяцев и включала индивидуальные занятия с членами семьи, групповые занятия с членами одной семьи и групповые занятия с членами нескольких семей. Анализ результатов повторного исследования после проведенной с шестью семьями программы психокоррекции выявил позитивные сдвиги в особенностях эмоционального реагирования детей на конфликт, в системе отношений ребенок-родитель, а также в формировании у родителей адекватных способов общения с ребенком.

ВЫВОДЫ

- Сравнительный системно-структурный анализ семей со здоровыми детьми и детьми, страдающими бронхиальной астмой, показал наличие существенных различий в стилях семейного воспитания и родительских установках. В семьях детей с бронхиальной астмой у обоих родителей наблюдаются достоверно более высокие показатели гиперпротекции и фобии утраты ребенка, чем в семьях здоровых детей. Матери детей с бронхиальной астмой отличаются достоверно более высокими показателями авторитарности, категоричности, а также ригидными воспитательными стереотипами в отличие от матерей здоровых детей. У отцов детей с бронхиальной астмой доминирует воспитательная неуверенность, чего не наблюдается в семьях здоровых детей.
- На основе кластерного анализа выделены три группы семей с детьми, страдающими бронхиальной астмой, различающихся по уровням эффективности семейного функционирования. Выявлена сопряженность этих групп с тяжестью течения заболевания ребенка. Эти данные подчеркивают взаимосвязь тяжести заболевания ребенка и эффективности семейного функционирования.

- На основе полученных данных разработаны направления дифференцированной семейной психокоррекции для выделенных групп семей. В определении направлений психокоррекционных программ для детей, страдающих бронхиальной астмой, и их семей, большое значение имеют факторы семейного функционирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина С.Н. Роль психологических факторов в развитии соматического заболевания у детей дошкольного возраста: На примере бронхиальной астмы: Дис. ... канд. психол. наук. – Ярославль, 2006. – 180 с. [Voronina SN. The role of psychological factors in the development of somatic disease in preschool children: On the example of bronchial asthma. [dissertation] Yaroslavl'; 2006. 180 p. (In Russ.)]
2. Коваленко Н.А. Эмоциональный и телесный опыт ребенка с бронхиальной астмой: Дис. ... канд. психол. наук. – М., 1998. – 227 с. [Kovalenko NA. Emotional and corporal experience of a child with asthma. [dissertation] Moscow; 1998. 227 p. (In Russ.)]
3. Кравцова Н.А. Роль детско-родительских отношений в формировании психосоматических нарушений у детей и подростков (динамическая модель психосоматического дизонтогенеза) // Сибирский психологический журнал. – 2005. – № 22. – С. 13. [Kravtsova NA. The role of child-parent relations in the formation of psychosomatic disorders in children and adolescents (dynamic model of psychosomatic dysontogenesis). *Sibirskiy psikhologicheskii zhurnal*. 2005;(22):13. (In Russ.)]
4. Куприянов С.Ю. Роль семейных факторов в формировании вариантов нервно-психического механизма патогенеза бронхиальной астмы и их коррекция методом семейной психотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1985. – 20 с. [Kupriyanov SYu. The role of family factors in the formation of variants of the neuropsychological mechanism of the pathogenesis of bronchial asthma and their correction by the method of family psychotherapy. [dissertation] Leningrad; 1985. 20 p. (In Russ.)]
5. Шефер Е.С., Белл Р.К. Методика PARI (адаптация Нешчерет Т.В.) / Психологические тесты. Ред. А.А. Карелин – М., 2001. – Т. 2. – С. 130–143. [Shefer ES, Bell RK. Methodology PARI, adap by Neshcheret T.V. In *Psikhologicheskie testy*. Ed by A.A. Karelin. Moscow; 2001. Vol. 2. P. 130-143. (In Russ.)]
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 4-е изд. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 182 с. [National Program "Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention". 4th ed. Moscow: Original-maket; 2012. 182 p. (In Russ.)]
7. Туник Е.Е. Психологические защиты. Тестовая методика. – СПб.: Речь, 2010. – 219 с. [Tunik EE. Psychological defenses. Test Methodology. Saint Petersburg: Rech'; 2010. 219 p. (In Russ.)]
8. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В.В. Психология и психотерапия семьи. – 4-е изд. – СПб.: Питер, 2008. – 672 с. [Eydemiller EG, Yustitskis VV. Psychology and psychotherapy of the family. 4th ed. Saint Petersburg: Piter; 2008. 672 p. (In Russ.)]
9. Alexander F, Flagg GW. The psychosomatic Approach. Handbook of Clinical Psychology. New York; Toronto; London; Sidney: McGraw-Hill; 1965. P. 37–98.
10. Kazak AE, Segal-Andrews AM, Johnson K. Pediatric psychology research and practice: A family/systems approach. Roberts M. (ed.). Handbook of pediatric psychology. 2nd ed. New York: Guilford Press; 1995. P. 84-104.
11. Markson S, Fiese BH. Family rituals as a protective factor for children with asthma. *Journal of Pediatric Psychology*. 2000;25(7):471-479. doi: 10.1093/jpepsy/25.7.471.
12. Meijer A. Emotional Disorders of Asthmatic Children. *Child Psychiatry and Human Development*. 1979;9(3):161-169. doi: 10.1007/BF01433479.
13. Ringlever L, Hiemstra M, Engels RC, et al. The link between asthma and smoking explained by depressive feelings and self-efficacy. *Journal of Psychosomatic Research*. 2013;74:505-510. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.03.002.
14. Robinson PD, Asperen PV. Asthma in Childhood. *Pediatr Clin*. 2009;56:191-226. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.008.
15. Williams S. Aspects of dependence/independence conflict in children with asthma. *J Child Psychiat*. 1975;16:199. doi: 10.1111/j.1469-7610.1975.tb01270.x.

◆ Информация об авторах

Татьяна Ивановна Никольская — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: t.nikol@mail.ru.

Елена Юрьевна Галицына — отделение психологии. ООО «Немецкая семейная клиника», Санкт-Петербург. E-mail: soley27@mail.ru.

◆ Information about the authors

Tatyana I. Nikolskaya — MD., PhD, Associate Professor. Department of Pediatrics. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: t.nikol@mail.ru.

Elena Yu. Galitsyna — Department of Psychology. LLC "German Family Clinic", Saint Petersburg, Russia. E-mail: soley27@mail.ru.



85 ЛЕТ ПРЕПОДАВАНИЯ ЛАТИНСКОГО ЯЗЫКА В СПБГПМУ (ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ЗА ПЕРВЫЕ 50 ЛЕТ ЕЕ СУЩЕСТВОВАНИЯ)

© А.М. Ивахнова-Гордеева, О.Ю. Бахвалова

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

Для цитирования: Ивахнова-Гордеева А.М., Бахвалова О.Ю. 85 лет преподавания латинского языка в СПбГПМУ (история кафедры за первые 50 лет ее существования) // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 111–117. doi: 10.17816/PED84111-117

Поступила в редакцию: 16.05.2017

Принята к печати: 22.06.2017

Статья содержит сведения о первых десятилетиях существования кафедры латинского языка в Педиатрическом медицинском институте (в настоящее время СПбГПМУ) и о преподавании латинской медицинской терминологии, начавшемся в 1932 г. После упразднения гимназического образования высшая школа должна была восполнить пробел классических знаний. Первые шаги преподавания латинского языка как языка медицины опирались на традиционные методы гимназического преподавания. Архивные документы отражают научную тематику кафедры, поиски лексического материала и методик для целевого обучения студентов-медиков. Проблемы методов преподавания и критерии оценки знаний вырабатывались годами в обсуждениях и дискуссиях преподавателей на заседаниях кафедры. Статья содержит биографические сведения о первом заведующем кафедрой латинского языка К.П. Авдееве, анализ его научной и практической деятельности. Масштаб личности К.П. Авдеева раскрывается также в его активной работе в качестве докладчика и лектора ряда научных обществ Ленинграда. Он был известным библиофилом, имел уникальную библиотеку, насчитывающую 7–8 тысяч томов, знатоком и собирателем экслибрисов. Глубина знаний и широкий круг интересов К.П. Авдеева способствовали гуманитаризации и творческому подходу в преподавании латинского языка для студентов-медиков, что остается важной составляющей базовой дисциплины «Латинский язык. Основы терминологии» и сегодня. В статье приведены краткие сведения о научной работе заведующей кафедрой Н.Н. Забинковой, деятельность которой совпала с качественными переменами в методике преподавания предмета, разработанного профессором, заведующим кафедрой латинского языка в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова М.Н. Чернявским. Кафедра латинского языка ЛПМИ была в числе ведущих по созданию и распространению нового метода преподавания латинского языка и медицинской терминологии во всех медицинских вузах страны.

Ключевые слова: К.П. Авдеев; Л.Ф. Бенешевич; Н.Н. Забинкова; кафедра латинского языка ЛПМИ; Ленинградский педиатрический институт.

85 YEARS OF TEACHING LATIN IN ST PETERSBURG STATE PEDIATRIC MEDICAL UNIVERSITY (THE FIRST 50 YEARS IN THE HISTORY OF THE DEPARTMENT OF LATIN)

© А.М. Ivakhnova-Gordeeva, O.Yu. Bakhvalova

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

For citation: Ivakhnova-Gordeeva AM, Bakhvalova OYu. 85 years of teaching Latin in St Petersburg state pediatric medical university (the first 50 years in the history of the department of Latin). *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):111-117. doi: 10.17816/PED84111-117

Received: 16.05.2017

Accepted: 22.06.2017

The article outlines the early formative years in the history of the Department of Latin language in the Pediatric Medical Institute and traces the development in approaches to teaching Latin medical terminology, first introduced in 1932. After the abolition of gymnasium education the higher school had to deal with a lack of knowledge of classical languages. At the beginning, teaching Latin as the language of medicine was based on traditional methods of gymnasium education. Archival

documents show the subject scope of the department which was in constant search for text material and special means of target training of medical students. Methodological problems of teaching and criteria for evaluation of knowledge were being gradually developed over the years in discussions with teachers at department meetings. The article offers details on the life and achievement of the first head of the department Konstantin P. Avdeev, together with an analysis of his scientific and practical activities. Avdeev's wide interests and erudition come to the fore in his active work as a lecturer at a number of scientific organizations in Leningrad. Having amassed a unique library of over 7 thousand volumes, he was a famous bibliophile, an expert and a collector of bookplates (*ex libris*). The depth of his knowledge and a wide range of interests have shaped the values and promoted a creative approach to teaching medical Latin that still remains an important part of teaching the subject to first-year medical students. The article also provides brief information on Nora N. Zabinkova, his successor, whose activity has coincided with qualitative changes in the methods of teaching Latin. These changes were inspired by professor Maxim N. Chernyavsky, the head of the Department of Latin at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. The Department of Latin in Leningrad Pediatrical Medical Institute was among the few in first introducing and then spreading the new methods of teaching Latin and medical terminology in all medical schools across the country.

Keywords: Konstantin P. Avdeev; Lyudmila Th. Beneshevich; Nora N. Zabinkova; Leningrad Pediatrical Medical Institute; Department of Latin.

Курс изучения латинского языка в Педиатрическом медицинском университете был введен в 1932 году.

В дореволюционной России на медицинских факультетах университетов и в ИМХА латинский язык не изучался, так как слушатели, окончившие классическую гимназию, знали латинский и древнегреческий языки. После упразднения гимназического образования высшая школа должна была восполнить пробел классических знаний¹.

Латинский язык вошел в программу обязательных дисциплин в медицинских вузах в начале 1930-х годов. К сожалению, архивные документы 1930-х годов практически отсутствуют, а те, что есть, иногда *sine loco et anno* (без указания места и даты). Из краткой исторической справки, написанной в 1967 году, следует, что чтение курса в 1930-х годах осуществлялось преподавателями латинского языка, которыми в разное время были В.К. Засыпкин, Егоров и Бахтин. В 1939 году начал свою работу преподавателем Константин Петрович Авдеев (1899–1988), который вскоре возглавил кафедру и руководил ею до 1967 года. В этот период работали Н.О. Якубович, С.И. Свечин, Л.Ф. Бенешевич, С.Е. Сениченкова, А.Г. Лебедева, Т.А. Цветков, Л.Н. Горovenko, Л.Л. Зотова. До 1967 года на кафедре осуществлялось пре-

подавание русского языка студентам и аспирантам из стран народной демократии.

Первые шаги преподавания латинского языка как языка медицины опирались на традиционные методы гимназического образования: лекции К.П. Авдеева были посвящены истории древних языков и античной литературы, практические занятия включали грамматику в большем, чем сейчас, объеме, что предполагало и чтение текстов медицинской тематики: отрывки из произведений античных и новых авторов — Цельса, Плиния, Квинта Серена Самоника, братьев А.М. и П.М. Шумлянских, Н.И. Пирогова и др., переводы предложений с русского на латинский. В фондах СПФ АРАН (Санкт-Петербургского филиала Архива РАН) сохранилось более двухсот рукописных контрольных карточек с заданиями, подготовленных Л.Ф. Бенешевич. Приводим для примера содержание одной из них под № 5: «1. Правая почка расположена (*locatus, -a, -um*) глубже (*profundus, -a, -um*), чем левая. 2. Все кости лица, кроме (*praeter — accus.*) нижней челюсти, имеют связь (*nexus, -us*) с верхней челюстью. 3. Диагноз холеры (*cholera, -ae*) — простой, но (*sed*) прогноз — наихудший. 4. Вы очень красиво пишете и очень хорошо читаете. 5. Слушайте, товарищи, лекцию (*lectio, -onis*) о движении (*motus, -us*) сердца и о кровообращении (*circulatio, -onis*) крови. 6. Мед (*mel, mellis*) — слаще сахара»².

Архивные документы отражают научную тематику кафедры, поиски лексического материала и методик для целевого обучения студентов-медиков. Проблемы методов преподавания и критерии оценки знаний вырабатывались годами в обсуждениях и дискуссиях преподавателей. Так, на заседании кафедры латинского языка в 1947 (1946?) году Л.Ф. Бенешевич сделано сообщение «Практика

¹ Перемены десятилетием позже коснулись и школы. В 1940-е в школу вернулись отмененные в 1918 году домашние задания, обязательный набор изучаемых предметов, экзамены. Затем была введена обязательная форменная одежда, и даже раздельное обучение мальчиков и девочек. На этой волне школу начали приводить в порядок и вместе со школьной формой стали вводить в 8–9-х классах латынь. Эта инициатива связана и с личностью наркома образования (в 1940–1946 годах) Владимира Потёмкина. Человек с гимназическим образованием, выпускник историко-филологического факультета Московского университета, он наладил для школы издание отечественных классиков и классиков мировой литературы в переводах. Введение латыни в этом контексте выглядело вполне закономерным. (Из интервью РИА Новости доктора философских наук Юрия Шичалина. 20.07.2010) [10].

² СПФ АРАН. Ф. 192. Оп. 3. Д. 228. Л. 91.

проведения домашних письменных работ по латинскому языку»³, где она отмечает: «Оценка работ, равно как и вытекающие из неудовлетворительного исполнения их последствия, кафедрой урегулированы и приведены по возможности к единству. Все мы, преподаватели, педанты. Есть ли это недостаток для педагога? Думается, что нет. Это необходимое свойство. Но сотрудники нашей кафедры одарены этим свойством не в одинаковой степени. Отсюда вытекает некоторый разноречивый в педагогических приемах... Особенную строгость здесь проявляет К.П. Авдеев. В дополнительной работе очень часто являются новые ошибки, которые студент опять-таки должен исправлять в 3-х до 5-кратном размере. Получается целая цепь „штрафной“ работы... У всех нас должно быть и несомненно есть желание не только дать студентам необходимые им знания в области латинского языка, но и привить им интерес и любовь к нашему предмету. Слишком педантичное отношение к доскональному исправлению ошибок, к многочисленным „штрафным“ работам таит в себе опасность вселить отвращение, а не любовь к латинскому языку»⁴. 13 января 1950 года обсуждался доклад Л.Ф. Бенешевич «Реферат книги Стертервант „Произношение греческого и латинского языков“ [11] — Стертервант в свете советской критики». По следам доклада ставился вопрос о двойном чтении латинской «с» и отмечена ценность доклада с точки зрения решения практических задач кафедры⁵. Как авторитетный методист Л.Ф. Бенешевич написала рецензию на учебник латинского языка для медицинских институтов Г.М. Боголепова⁶.

А.Г. Лебедева на заседаниях кафедры докладывала темы, связанные с переводом трактата Цицерона «*De natura deorum*»⁷, делала обзор юбилейной литературы, посвященной 2000-летию со дня смерти Цицерона, изданий и переводов произведений римской литературы за последние 40 лет; в 1963 году — доклад, освещавший публикации по вопросам римской литературы и латинского языка в журнале «Вестник древней истории» за последние годы⁸.

Константином Петровичем Авдеевым за период с 1939 по 1962 год помимо публикаций, связанных с работой над диссертацией о медицинской лексике Цельса⁹, написано, согласно архивным документам, 27 трудов исторического и методического характе-

ра, представляющих рукописное наследие автора: материалы по вопросам омонимии в русском языке, семантике нозологических имен, по этимологии и исторической семантике остеологических имен (1943 г., 107 с.), лексике русских медицинских книг 2-й половины XVIII века (1952 г., 322 с.), а также работы о становлении языка русских медицинских книг в XVIII веке (на материале анатомической терминологии (1952 г.))¹⁰, о соотношении русского и латинского языка в книжной медицинской продукции во 2-й половине XVIII века в России (1958 г.), о медицинской лексике и фразеологии в романе Рабле „Гаргантюа и Пантагрюэль“ (к вопросу о переводе этого материала на русский язык) (1955 г.)¹¹. Ряд работ представляют переводы с латинского медицинских книг прошлого: в том числе сочинения Г. Прохазки [8], Е. Пуркинью¹², С.С. Куторги¹³.

К.П. Авдеев был привлечен к работе над созданием словаря современного русского литературного языка, им осуществлены этимологические справки к заимствованным словам на букву К («Ка—Км») ¹⁴. Большая работа проводилась по рецензированию учебников латинского языка, «Сборника письменных упражнений по латинскому языку для студентов-медиков» (1953 г.)¹⁵, книги Ю.Ф. Шульца «Квинт Серен Самоник. Медицинская книга»¹⁶. Участие в разного рода научных конференциях и совещаниях получило отражение в обзорных статьях и хроникальных обзорах в журнале «Вопросы языкознания» [2, 5, 7, 9].

В годы Великой Отечественной войны Педиатрический институт (ЛПИИ) не прекращал лечебной, педагогической и научной деятельности. Ушли на фронт многие студенты и сотрудники. В блокадном Ленинграде под огнем артиллерийских обстрелов, при частых налетах вражеских самолетов¹⁷,

¹⁰ Рекомендовано к печати чл.-кор. АН СССР проф. С. Г. Бархударовым для помещения в Труды Института русского языка. ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 30.

¹¹ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 30, 31.

¹² Пуркинью Е. Об общем и основном феномене непрерывного мерцательного движения, встречающегося, как в наружных, так и во внутренних оболочках многоклеточных животных и высшего и низшего класса. 1835 г.; Пуркинью Е. Трактат о физиологическом исследовании зрения и кожной системы. Братислава, 1823. Приняты в печать в 1959 г. (ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 36).

¹³ Перевод отрывков из книги С.С. Куторги «Естественная история наливочных животных» (СПб., 1889) к статье В. П. Михайлова [6].

¹⁴ Использованы в V томе Словаря современного русского литературного языка (М.; Л.: изд. АН СССР, 1956). См. Предисловие, с. VII.

¹⁵ Совместно с Н.О. Якубовичем. ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 31.

¹⁶ Представлена К. П. Авдеевым как отзыв на кандидатскую диссертацию Ю. Ф. Шульца 1962 г. ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 36

¹⁷ На немецкой карте артобстрелов институт значился как «объект 708» — специальная мишень, подлежащая уничтожению.

³ СПФ АРАН. Ф. 192. Оп. 3. Д. 226. Л. 1–6.

⁴ СПФ АРАН. Ф. 192. Оп. 3. Д. 226. Л. 5–6.

⁵ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 1. Д. 405. Л. 1.

⁶ СПФ АРАН. Ф. 192. Оп. 3. Д. 222. Л. 58.

⁷ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 1212. Л. 15.

⁸ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 1. Д. 405. Л. 27.

⁹ Защищена в 1949 г.



Рис. 1. Константин Петрович Авдеев

в холодных помещениях клиник и кафедр, в бомбоубежищах шли занятия со студентами и врачами, велись научные исследования, не прекращалась помощь ослабленным и больным детям. Был развернут госпиталь для взрослых¹⁸ и организована школа по подготовке медсестер¹⁹. После короткого перерыва в 1942 году возобновила работу кафедра латинского языка, которая имеет свою военную историю: был убит преподаватель Бахтин, Константин Петрович Авдеев работал в штабе МПВО ЛПМИ, был награжден медалями «За оборону Ленинграда» и «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов»²⁰, его родители умерли от голода в Ленинграде в 1942 году²¹. Награды «За оборону Ленинграда» и «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов» получили Л.Ф. Бенешевич²² и Н.О. Якубович²³. Людмила Леонидовна Зотова, пришедшая на кафедру в 1955 году, в апреле 1942 года добровольно вступила в ряды Советской Армии. Служила по сентябрь 1945 года в войсках ПВО санинструктором, связистом, начальником прожекторной станции в Сталинграде (1942–43 гг.), Молотовске и Архангельске (кон. 1943 — нач. 1945 г.), на Дальнем Востоке (по сентябрь 1945 г.)²⁴.

КОНСТАНТИН ПЕТРОВИЧ АВДЕЕВ (1899–1988)

Константин Петрович Авдеев (рис. 1) родился 25 декабря 1899 года в городе Троицке Челябинской

области в семье служащего Петра Георгиевича Авдеева и мещанки Анисии Сергеевны Наймушиной, кроме Константина Петровича у них было еще два сына и дочь. В 1918 году, по окончании Томской мужской гимназии, К.П. Авдеев, как следует из его автобиографии, «я был принят на курс историко-филологического факультета Томского университета, однако к занятиям приступить не смог, так как в августе того же года был мобилизован в белую армию (Колчака. — *Авт.*), где в должности младшего писаря прослужил до конца 1919 года. В 1920 году поступил в Чемондаевскую сельскую школу Томского УОЛО на должность учителя и начал свою педагогическую работу»²⁵. Высшее образование К.П. Авдеев получил в Томском университете, прослушав первые два курса историко-филологического факультета, а после его закрытия — в Московском государственном институте слова по словесному отделению, где его учителями были: Д.Н. Ушаков (русский язык в связи с общим языкознанием и орфоэпией), А.А. Грушка (история греческой литературы, история римской литературы и античная драма), С.В. Шервинский (стихосложение), И.Н. Розанов (пушкинская плеяда), Д.Д. Благой (предшественники символизма), Г.И. Чулков (русский символизм), И.А. Ильин (миросозерцание и характер), В.К. Мюллер (история английской литературы) и др.²⁶ С 1925 года он работал преподавателем в общеобразовательной школе взрослых в Ленинграде. В 1935 году поступил преподавателем во 2-й Ленинградский медицинский институт, а с 1939 года Константин Петрович перешел в Ленинградский педиатрический медицинский институт, где вскоре стал исполнять обязанности заведующего кафедрой латинского языка²⁷. В должности заведующего кафедрой он оставался до выхода на пенсию в 1966 году. В 1949 году К.П. Авдеев защитил кандидатскую диссертацию о медицинской лексике Цельса, два тома которой (670 страниц машинописного текста) хранятся на кафедре. Диссертация представляет собой наиболее полный из существующих в нашей стране анализ энциклопедического труда Цельса с исторических, лингвистических и терминологических позиций.

В 1951 году К. П. Авдеев был награжден медалью «За трудовую доблесть»²⁸.

По воспоминаниям учеников, Авдеев был человеком скромным, деликатным и одновременно строгим и непреклонным в своей требовательности к знаниям предмета, а его лекции были настолько увлекательны, что многие студенты начали

¹⁸ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 1. Д. 161. Л. 1–12.

¹⁹ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 1. Д. 161. Л. 35–37.

²⁰ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 7 об.

²¹ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 1. Д. 14. Л. 5.

²² СПФ АРАН. Ф. 192. Оп. 3. Д. 229. Л. 1, 2.

²³ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 3471. Л. 4 об.

²⁴ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 822. Л. 15.

²⁵ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 8.

²⁶ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 17.

²⁷ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 5 об., Л. 47.

²⁸ ЦГА. Ф. 9872. Оп. 10. Д. 14. Л. 26.

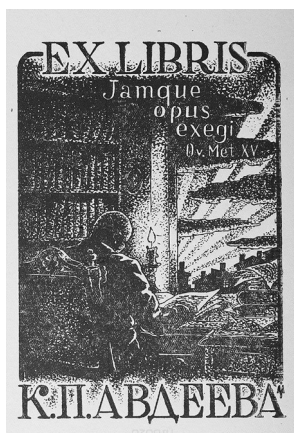


Рис. 2. Один из экслибрисов К.П. Авдеева

читать античных авторов в оригинале. Вероятно, способствовало этому не только знание предмета, но и личность самого преподавателя: Константин Петрович был человеком необыкновенной эрудиции, разносторонних гуманитарных знаний, глубоко знавшим и ценившим историю русской и мировой литературы, историю книги. Одним из его увлечений, начавшимся еще в годы учебы в Томске и продолжавшимся до конца жизни, было собирательство книг. Личная библиотека К.П. Авдеева насчитывала 7–8 тыс. томов. Среди них — прижизненные издания поэтов Серебряного века, их переписка, книги по истории, философии, языкознанию, мемуарная литература, книги по библиографии и книговедению. Принимая участие в работе научных обществ по языкознанию и библиофильству, К.П. Авдеев неоднократно делал на их заседаниях устные сообщения по истории русской литературы и истории книги [4]. В последние годы жизни наряду с собиранием книг он увлекся коллекционированием экслибрисов. Имелось у него и несколько личных художественно выполненных экслибрисов (рис. 2, 3).

В статье «Рост нашей души» историк, педагог и литератор Борис Ефимович Казанков пишет: «В лице Константина Петровича счастливо сочетались книголюб и профессиональный ученый... поражала удивительная цельность в науке, в общественной, в нравственной жизни, в собирании прекрасной, я бы сказал изысканной, теперь уже ставшей мемориальной, личной библиотеки... я был... несколько раз у Константина Петровича дома, и всякий раз уходил обогащенный духовно... Судьбу книги Константин Петрович воспринимал как часть биографии ее автора, человеческой судьбы... Может быть, оттого и все публичные выступления его были пронизаны лиризмом, речь была всегда эмоциональной и поэтичной» [4].



Рис. 3. Экслибрис для пушкинского раздела личной библиотеки К.П. Авдеева

Студенческие воспоминания сохранились и о других преподавателях кафедры, среди которых особенного внимания заслуживает Людмила Фаддеевна Бенешевич. С большим пиететом вспоминает о ней Юрий Романович Ковалёв²⁹, который, будучи уже ординатором, занимался с Людмилой Фаддеевной английским языком, нередко посещая ее скромное жилище на Гагаринской улице: «Я не могу простить себе, что, по легкомыслию, иногда пропускал занятия, и тогда она сама разыскивала меня, писала письма мне в общежитие во Флюговом (сейчас ул. Ал. Матросова) переулке. Необыкновенный человек, знаток многих языков, она владела редким искусством речи, умением просто и точно выразить свои мысли. Общение с ней — бесценный дар на всю жизнь».

Людмила Фаддеевна Бенешевич (21.12.1888–03.02.1967) начала работать в ЛПИИ с 15 апреля 1940 года библиотекарем (временно), затем с 1946 года работала преподавателем кафедры латинского языка, с 1951 года — старшим лаборантом кафедры иностранных языков, проводя одновременно занятия со студентами III и IV курсов. Прекрасно владея иностранными языками, давала профессорам, врачам и ассистентам института консультации по переводу специальной литературы, проводила дополнительные занятия с ординаторами и аспирантами, выполняла отдельные переводы на английском, немецком, французском и латинском языках³⁰.

Последующие годы обозначили переход преподавания латинской медицинской терминологии на качественно новые научно-методические основы. В ЛПИИ основоположником развития и внедрения нового метода преподавания профилированного

²⁹ Ю. Р. Ковалёв — д-р мед. наук, профессор, в настоящее время заведующий кафедрой факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана.

³⁰ СПФ АРАН. Ф. 192. Оп. 3.Д. 229.Л. 56, 63.



Рис. 4. Нора Ноевна Забинкова



Рис. 5. Преподаватели кафедры латинского языка с группой слушателей ФПК. Сидят в первом ряду (слева направо): Н.Н. Забинкова, С.Е. Сениченкова, Я.М. Боровский — доцент кафедры классической филологии ЛГУ, К.П. Авдеев, Л.Л. Зотова

терминологического курса латинского языка, который получил распространение в медицинских вузах СССР, теперь России и стран ближнего зарубежья, стала Нора Ноевна Забинкова (рис. 4).

НОРА НОЕВНА ЗАБИНКОВА (1927–1999)

После ухода на пенсию К.П. Авдеева, в 1967 году на должность заведующей кафедрой была избрана кандидат филологических наук, доцент Н.Н. Забинкова. Ученица С.Я. Лурье (1891–1964) и Я.М. Боровского (1896–1994), Н.Н. Забинкова оставила заметный след в истории отечественной филологии в разделе естественно-научной латинской терминологии XVIII века. После защиты диссертации на тему «Некоторые вопросы ботанической терминологии и принципы составления ботанического словаря» Н.Н. Забинкова в сотрудничестве с М.Э. Кирпичниковым (1913–1995) работала над словарями для ботаников: латинско-русский словарь вышел в 1957 году, а русско-латинский — в 1977 году. В последующие годы, выходящие за временные рамки нашей статьи, Нора Ноевна занималась переводом на русский язык сочинений К. Линнея, и в 1989 году фундаментальный труд «Карл Линней. Философия ботаники» увидел свет. В 1976 году на кафедре латинского языка началась масштабная работа по распространению новой методики преподавания латинского языка и медицинской терминологии, были организованы курсы повышения квалификации преподавателей латинского языка медицинских вузов СССР — ФПК, на которых ежегодно обучалось 20–25 слушателей из всех республик Советского Союза (рис. 5).

В 1979 году сотрудники кафедры под руководством Н.Н. Забинковой начали подбор материалов для экспозиции «Роль латинского и греческого языков в истории европейской медицины». Эта работа длилась более 10 лет. Сейчас в учебных комнатах расположены экспозиции «Медицина античности и Средневековья» и «Философия и медицина. Латинский язык XV–XVII веков». Все последующие годы до сегодняшнего дня кафедра латинского языка строит и развивает свою педагогическую деятельность на твердом фундаменте, заложенном первыми заведующими Константином Петровичем Авдеевым и Норой Ноевной Забинковой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев К.П. Выступление на дискуссии по вопросам омонимии на открытом заседании ученого совета ленинградского отделения института языкознания АН СССР // Лексикографический сборник. – 1960. – Вып. IV. – С. 82–84. [Avdeev KP. Vystuplenie na diskussii po voprosam omonimii na otkrytom zasedanii uchenogo soveta leningradskogo otdelenija instituta jazykoznanija AN SSSR. *Leksikograficheskij sbornik*. 1960;IV:82-84. (In Russ.)]
2. Григорьев В.П. Обсуждение проблемы омонимии // Вопросы языкознания. – 1958. – № 2. – С. 162–163. [Grigorev VP. Obsuzhdenie problemy omonimii. *Voprosy jazykoznanija*. 1958;(2):162-163. (In Russ.)]
3. Ивахнова-Гордеева А.М. Становление педиатрии. Олимпиада-2011. – Ульяновск, 2011. – С. 78. [Ivakhnova-Gordeeva AM. Stanovlenie pediatrii. Olimpiada-2011. Uljanovsk; 2011. P. 78. (In Russ.)]

4. Казанков Б.Е. Рост нашей души (библиотека К.П. Авдеева) // Книга: исследования и материалы. Сб. 70. – М., 1995. – С. 215–220. [Kazankov BE. Rost nashej dushi (biblioteka K.P. Avdeeva). In issledovaniya i materialy. Sb. 70. Moscow; 1995. P. 215-220. (In Russ.)]
5. Ковтунова И.И. О состоянии работы над четырнадцатитомным «Словарем современного русского литературного языка» // Вопросы языкознания. – 1956. – № 5. – С. 95–106. [Kovtunova II. O sostojanii raboty nad chetyrnatcatitomnym "Slovarem sovremennogo russkogo literaturnogo jazyka". *Voprosy jazykoznanija*. 1956;(5):95-106. (In Russ.)]
6. Михайлов В.П. К истории гистологии и эмбриологии в Петербургском Университете в 1-й половине XIX века // Вестник Ленинградского университета. – 1956. – № 3. (Сер. биол. Вып. 1). – С. 99–112. [Mihajlov VP. K istorii gistologii i jembriologii v Peterburgskom Universitete v 1-oj polovine XIX veka. *Vestnik Leningradskogo universiteta*. 1956;(3, Ser. biol. Vyp. 1):99-112. (In Russ.)]
7. Петушков В.П. Хроника научной жизни // Вопросы языкознания. – 1959. – № 6. – С. 153–157. [Petushkov VP. Hronika nauchnoj zhizni. *Voprosy jazykoznanija*. 1959;(6):153-157. (In Russ.)]
8. Прохазка Георг. Трактат о функциях нервной системы / Пер. с латин. К.П. Авдеева, М. Петрань и К. Шимковой; под ред. Н.И. Касаткина. – Л.: Медгиз, Ленингр. отделение, 1957. [Prohazka Georg. Traktat o funkcijah nervnoj sistemy / Per. s latin. K.P. Avdeeva, M. Petran', K. Shimkovo; Ed by. N.I. Kasatkin. Leningrad: Medgiz; 1957. (In Russ.)]
9. Уханова Н.Н. Хроника научной жизни // Вопросы языкознания. – 1960. – № 2. – С. 154–159. [Uhanova NN. Hronika nauchnoj zhizni. *Voprosy jazykoznanija*. 1960;(2):154-159. (In Russ.)]
10. Шичалин Ю.А. «При Сталине в школах изучали латынь». Интервью агентству РИА Новости. Доступно по: <https://ria.ru/education/20100720/256565191.html> (дата обращения 4.05.2017). [Shichalin JuA. «Pri Staline v shkolah izuchali latyn'». Interv'ju agentstvu RIA Novosti. Available at <https://ria.ru/education/20100720/256565191.html> (accessed 04.05.2017) (In Russ.)]
11. Sturtevant Edgar H. The pronunciation of Greek and Latin, the sounds and accents. Chicago; 1920 (Philadelphia; 1940²).

◆ Информация об авторах

Анна Михайловна Ивахнова-Гордеева — доцент, заведующая, кафедра латинского языка. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: grekolat@mail.ru.

Ольга Юрьевна Бахвалова — старший преподаватель, кафедра латинского языка. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: grekolat@mail.ru.

◆ Information about the authors

Anna M. Ivakhnova-Gordeeva — Associate Professor, Head, Department of Latin language. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: grekolat@mail.ru.

Olga Yu. Bakhvalova — Senior lecturer, Department of Latin language. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: grekolat@mail.ru.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Д.О. Иванов

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

Для цитирования: Иванов Д.О. История изучения геморрагической болезни новорожденных // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 118–125. doi: 10.17816/PED84118-125

Поступила в редакцию: 25.05.2017

Принята к печати: 03.07.2017

В статье отражены основные исторические периоды изучения геморрагической болезни новорожденных. Клинические наблюдения, описывающие кровотечения у новорожденных, возникающие без видимого повреждения, известны с XVII века и встречаются в работах Франсуа Морисо и Георга Вольфганга Веделя. Роль поражения печени при развитии кровотечения у младенцев отмечали английские врачи Джон Хуксхам (1672–1768) и Джон Чейн (1777–1836). В 1871 году Людвиг Грандидье провел дифференциальную диагностику между пупочными кровотечениями у новорожденных и клиникой гемофилии. Позднее И.П. Павлов показал, что у собак значительно удлиняется время свертывания крови при выключении печени из кровообращения. Таким образом, отчасти стала понятна этиология геморрагического синдрома, но патогенез этого страдания при заболеваниях печени оставался неизвестен. Чарльз Таунсенд в 1894 году, описывая 50 случаев коагулопатии у новорожденных, впервые обратил внимание на взаимосвязь между объемом грудного вскармливания и развитием кровоточивости, а также предложил называть эту нозологическую форму «геморрагическая болезнь новорожденных». В конце 20-х годов прошлого века Хенрик Дам выделил неизвестные вещества из зеленых листьев люцерны и описал их как жирорастворимый витамин К (от слова коагуляция). В 1943 году Х. Дам и Э. Дойзи получили Нобелевскую премию за открытие и установление химической структуры витамина К. В 1943 году группа советских биохимиков синтезировала водорастворимый аналог витамина К (K_3 , викасол), быстро внедренный в клиническую практику и показавший свою высокую эффективность у больных с гиповитаминозом К. В 1945 году Ю.Ф. Домбровская предположила, что геморрагическая болезнь новорожденных обусловлена дефицитом витамина К. Дальнейшее изучение развития геморрагической болезни новорожденных связано с изучением биохимии патогенеза заболевания, выявлением его различных форм и разработкой методик лечения и профилактики в зависимости от выявленных особенностей.

Ключевые слова: геморрагическая болезнь; дефицит витамина К; новорожденные; внутричерепные кровоизлияния; поражения печени.

HISTORY OF THE STUDY OF HEMORRHAGIC DISEASE OF NEWBORNS

© D.O. Ivanov

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

For citation: Ivanov DO. History of the study of hemorrhagic disease of newborns. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):118-125. doi: 10.17816/PED84118-125

Received: 25.05.2017

Accepted: 03.07.2017

The article describes the main historical periods of the study of hemorrhagic disease of newborns. Clinical observations, describing bleeding of newborns, which occurs without visible damage, known since the seventeenth century and are found in the works of Francois Mauriceau and Georg Wolfgang Wedel. The role of the liver injury in the development of bleeding of infants noticed English physicians John Huxham (1672-1768) and John Cheyne (1777-1836). In 1871 Ludwig Grandidier conducted differential diagnosis between umbilical bleeding of neonates and the hemophilia clinic. Later I.P. Pavlov showed, that the clotting time of dog's blood significantly prolongs when you turn off the liver from the blood circulation. In that way, partly began to understand the etiology of hemorrhagic syndrome, but the pathogenesis of this suffering, in diseases of the liver remained unknown. Charles Wendell Townsend in 1894, describing 50 cases of coagulopathy of newborns, at the first time paid attention to the connection between breastfeeding and development of bleeding and offered to call this nosological form as "hemorrhagic disease of newborns". In the late 20s of the last century Henrik Dam have identified the unknown substances from green lucerne leaves and described them as the fat-soluble vitamin K (coagulation). In 1943 H. Dam and E. Doisy received the Nobel prize for the discovery and establishment of the chemical structure of vitamin K. In 1943, a group of Soviet biochemists have synthesized a water-soluble analogue of vitamin K (K_3 , vicasolum), quickly introduced into clinical practice and showed their high efficiency in patients with hypovitaminosis K. In 1945 Yu.F. Dombrovskaya suggested that

haemorrhagic disease of newborns caused by deficit of vitamin K. Further researching of the development of haemorrhagic disease of newborns is associated with the study of the biochemistry of the pathogenesis of the disease, identify its various forms and development of treatment techniques and prevention, depending on the identified features.

Keywords: hemorrhagic disease; vitamin K deficit; newborns; intracranial hemorrhage; liver damages.

Клинические наблюдения, описывающие кровотечения у новорожденных, возникающие без видимого повреждения, известны с XVII века [15]. В 1694 году Франсуа Морисо (Francois Mauriceau) описал ребенка с развившейся кровавой рвотой в первый день жизни. В последующем (на 2–3-и сутки жизни) рвота продолжалась, но стала меньше [16].

А.М. Абезгауз (1970) обращает внимание, что в 1683 году знаменитый немецкий врач и алхимик Георг Вольфганг Ведель (Wedel G.W.) (1645–1721) (рис. 1) выпустил монографию «De haemorrhagia



Рис. 1. Георг Вольфганг Ведель (Wedel G.W.) (12.11.1645–06.09.1721)

universali ex ictero nigro lethali». В ней он впервые описал больных с «черной желтухой», погибших от кровотечения. Он был разносторонним ученым. Кроме медицины Г.В. Ведель очень плодотворно занимался химией, изобретал новые лекарства, выпустил немецкий перевод греческой Библии.

В 1773 году, уже после смерти известного английского врача Джона Хуксхама (John Nuxham) (1672–1768), вышла его монография (рис. 2), в которой он указывает на факт частого развития кровотечений при желтухах.

Вероятно, первым, кто описал ассоциацию между развитием пупочного кровотечения и обструкции желчевыводящих путей, был Джон Чейн (John Cheyne) (рис. 3) [16]. Сделал он это в 1801 году в своей монографии «Очерки о детских болезнях».

Как правило, его помнят не за это открытие, а за описанное им впервые нарушение дыхания у больных, перенесших инсульт, и получившее название Чейна. Позже эдинбургский профессор Уильям Стокс (William Stokes) описал подобный симптом при сердечной недостаточности. Кстати, подобный тип дыхания бывает и в норме у детей младшего возраста. В честь первооткрывателей дыхание получило название Чейна–Стокса. Англоязычные авторы чтут своих соотечественников, и, конечно, это очень хорошо. Кроме того, в англоязычной литературе Джона Чейна считают одним из основателей научной неврологии [17–20]. В частности, он предложил новый патогенез и формы острой гидроцефалии.



Рис. 2. Титульный лист монографии Джона Хуксхама (John Nuxham)



Рис. 3. Джон Чейн (John Cheyne) (1777–1836)

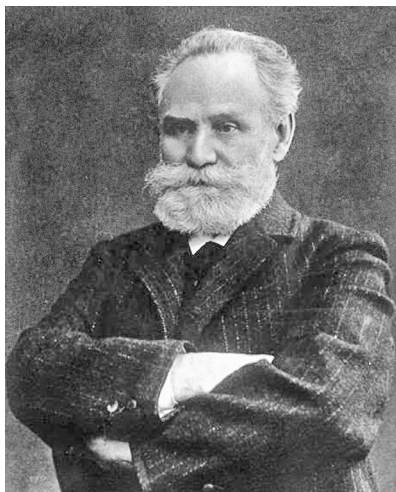


Рис. 4. Иван Петрович Павлов (1849–1936)

В 1871 году известный немецкий врач Людвиг Грандидье (Ludwig Grandidier) (1810–1878), изучавший 40 лет своей жизни гемофилию, выпустил монографию, посвященную этому заболеванию. В ней он провел дифференциальную диагностику между пупочными кровотечениями у новорожденных и клиникой гемофилии [21].

В XIX веке многие исследователи обращали внимание, что при различных заболеваниях печени часто развивается геморрагический синдром. В 1885 году И.П. Павлов (рис. 4) в ряде экспериментальных работ установил, что у собак значительно удлиняется время свертывания крови при выключении печени из кровообращения. Таким образом, отчасти стала понятна этиология геморрагического синдрома, но патогенез этого страдания при заболеваниях печени оставался неизвестен.

Впервые описание коагулопатии, имевшей признаки тяжелой недостаточности витамина К, дал Чарльз Таунсенд (Charles Wendell Townsend) (рис. 5) в 1894 году [15]. Он сообщил о 50 детях, имевших схожие клинические проявления, что позволило отнести их в одну группу [22]. Ч. Таунсенд также провел дифференциальную диагностику описанного им заболевания от гемофилии. Среди этих признаков следующие: обычно кровоточивость развивается гораздо раньше, чем это бывает при гемофилии, на вторые-третьи сутки жизни; отсутствие семейной «предрасположенности»; ограниченность клинических проявлений неонатальным периодом. Приводя историю болезни девятидневного ребенка с предполагаемым диагнозом «гемофилия», внутричерепным кровоизлиянием и безнадёжным прогнозом, Ч. Таунсенд отметил, что «кровоточивость у ребенка развилась вследствие недостаточности грудного молока у матери и вскармливание его кор-

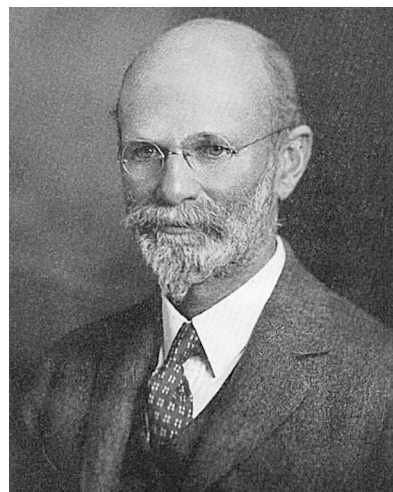


Рис. 5. Чарльз Таунсенд (Charles Wendell Townsend) (1859–1934)

милией достаточным объемом спасло ему жизнь». Таким образом, именно Ч. Таунсенд впервые обратил внимание на взаимосвязь между объемом грудного вскармливания и возможным развитием кровоточивости. Он также предложил называть эту нозологическую форму «геморрагическая болезнь новорожденных» (ГрБН).

Несколько слов о Ч. Таунсенде. Интересно, что в мире он более известен как орнитолог и писатель. Однако у себя на родине, в Бостоне, он был известен не только как опытный акушер, но и педиатр. В общем-то, это хорошо заметно по тем клиническим наблюдениям, которые позволили ему описать ГрБН.

Но даже эти клинические наблюдения не позволили понять патогенез ГрБН. Открытие произошло в какой-то степени «случайно». В конце 20-х годов прошлого века датский биохимик, преподаватель Копенгагенского университета Хенрик Дам (Carl Peter Henrik Dam) (1895–1976) (рис. 6) изучал последствия, возникавшие у цыплят, находившихся на безхолестериновой диете.

Он заметил, что при нахождении на диете в течение нескольких недель у некоторых птиц развился геморрагический синдром (множественные кровоизлияния во внутренние органы, подкожную клетчатку и т. д.) (см. рис. 7). Кроме того, он обнаружил, что время свертывания крови у цыплят, имеющих геморрагический синдром, удлинено. Кормление очищенным холестерином не приводило к купированию симптомов заболевания. Геморрагический синдром исчезал, если цыплят кормили зернами злаков [23, 24]. Позже, в 1939 году, Х. Дам совместно с П. Каррером (швейцарским биохимиком, лауреатом Нобелевской премии по химии 1937 года) выделил неизвестные вещества из зеленых ли-

стве люцерны и описал их как жирорастворимый витамин. Новый витамин увеличивал скорость свертывания крови. Х. Дам дал ему название витамин К (от слова коагуляция). Оно за ним и закрепилось. Витамин, полученный из люцерны, назвали филлохиномом.

Х. Дам в дальнейших исследованиях установил, что кишечные бактерии животных и человека образуют витамин К, который необходим для синтеза протромбина (II фактора свертывания крови). Он предложил его применять в клинической практике (для остановки кровотечений, в том числе и при хирургических вмешательствах, заболеваниях печени и т. д.). Известен он и другими исследованиями, посвященными метаболизму витаминов. Например, в 40–50-х годах прошлого века он установил, что мышечная дистрофия возникает при недостатке витамина Е.



Рис. 6. Хенрик Дам (Carl Peter Henrik Dam) (1895–1976)

1278

H. DAM

Table I (cont.).

Chick No.	Age in days when		Weight g.	Haemoglobin (Sahli)	Time of clotting mins.	Haemorrhages				
	Dead	Killed				In the lining of the gizzard	Elsewhere			
DRIED ORGANS.										
Group 137. 20 % dried calf-brain:										
887	—	23	92	48	>30	+	+			
888	—	30	81	30	>30	+	+			
889	—	28	67	40	>60	+	+			
890	—	19	66	10	>60	+	0			
891	—	31	136	52	>60	0	0			
Group 157. 20 % dried ox-muscle:										
984	—	35	130	45	>30	0	0			
985	—	23	175	40	6	0	+			
986	—	34	210	36	>300	?	+			
987	—	24	116	46	12	+	+			
988	—	35	220	40	10	0	+			
Group 158. 20 % dried adrenals (ox):										
989	—	33	112	55	3½	0	0			
990	—	33	112	52	12	0	0			
991	6	—	22	—	>10	?	0			
992	5	—	28	—	—	0	0			
993	—	9	41	50	15	0	0			
Group 159. 20 % dried ox-kidney:										
994	—	39	214	48	35	0	0			
995	—	39	252	35	4	0	0			
996	5	—	38	—	—	0	0			
997	—	37	330	48	9½	0	0			
998	6	—	40	—	—	0	0			
1053	—	39	178	52	12	0	0			
1054	—	32	187	44	23	0	0			
Group 160. 20 % dried ox-lung:										
999	—	41	172	30	>200	?	+			
1000	—	41	150	30	28	+	+			
1001	—	29	180	25	>60	0	++			
1002	40	—	170	—	—	+	+			
1003	—	23	164	42	18	0	++			
Group 161. 20 % dried calf-thymus:										
1004	—	35	132	40	>120	0	+			
1005	—	38	191	47	60	0	0			
1006	—	38	150	42	30	0	0			
1007	—	38	170	51	16	+	+			
1008	—	35	68	30	4½	+	0			
Group 105. 20 % dried hog-liver:										
721	—	29	133	60	1	0	0			
722	22	—	147	—	—	0	0			
723	7	—	39	—	—	0	0			
724	—	28	177	55	1	0	0			
725	—	42	290	43	1	0	0			
1164	—	26	140	55	1	0	0			
1164a	—	31	251	53	16	0	0			
1165	—	29	134	48	2	0	0			
1166	—	31	154	50	5	0	0			
1167	—	31	167	54	4½	0	0			
1168	—	28	165	50	1-3	0	?			

FRACTIONS OF HOG-LIVER.

Group 124. 20 % dried hog-liver extracted with ether:							
821	—	24	150	46	20	+	+
822	—	26	153	50	10	+	0
823	—	18	93	47	>1000	+	+
824	—	27	178	50	>30	0	?
825	24	—	138	52	>60	0	+

Рис. 7. Из работы Х. Дама «The antihæmorrhagic vitamin of the chick». Отмечены цыплята, имеющие геморрагический синдром, у каждого цыпленка измерено время свертывания крови и т. д.

В 1935 году А. Квик (A. Quick) обнаружил гиповитаминоз К у больных, страдающих обтурационной желтухой [25, 26]. Также в 1939 году в Университете Сент-Луиса (США) Э. Дойзи (Edward Adelbert Doisy) получил из гниющей рыбной муки витамин, обладающий антигеморрагическими свойствами, но с отличной химической структурой, чем витамин, выделенный из листьев люцерны. Этот витамин получил название К₂ (менахион) [27]. Позже было выяснено, что структурные и функциональные отличия двух веществ крайне незначительны. Структурно филлохинон отличается от менахинона наличием лишь одной двойной связи в изопреновом фрагменте, ближайшем к кольцу (рис. 8).

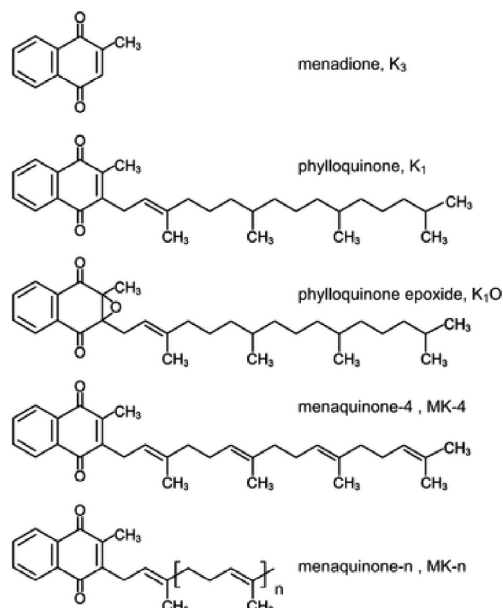


Рис. 8. Формы витамина К (Shearer M.J., Newman P., 2014) [50]



Рис. 9. А.В. Палладин (29 августа (10 сентября) 1885, Москва — 6 декабря 1972, Киев)

В 1943 году Х. Дам и Э. Дойзи получили Нобелевскую премию за открытие и установление химической структуры витамина К.

В 1943 году группа советских биохимиков под руководством академика А.В. Палладина синтезировала водорастворимый аналог витамина К (K_3 , ви-касол). Он быстро был внедрен в клиническую практику, поскольку показал свою высокую эффективность у больных с гиповитаминозом К, например, развившегося в результате болезней печени. Справедливо критикуя в настоящее время ви-касол за ряд выраженных побочных эффектов, имеющих-ся у данного препарата, нельзя забывать о том, что внедрение этого препарата в клиническую практику спасло жизнь десятков тысяч людей. И, конечно, в этом огромная заслуга группы советских биохимиков, возглавляемых Александром Владимировичем Палладиным — выпускником Санкт-Петербургского университета, Президентом Академии наук Украинской Советской Социалистической Республики (рис. 9).

Говоря о витаминах, необходимо упомянуть еще одно имя — Николая Ивановича Лунина (рис. 10).

Я не буду подробно приводить его биографию, она достаточно хорошо известна и описана. Обращу внимание читателя только на два аспекта. В 1880 году, то есть в возрасте 26 лет, он защитил диссертацию («О значении неорганических солей для питания животных») на ученую степень доктора медицины. Конечно, 26 лет для защиты диссертации в общем-то рано, но дело не в этом. Дело в главном выводе диссертации. Но вначале о методологии работы. Н.И. Лунин исследовал две группы мышей. Одну он кормил нативным коро-



Рис. 10. Николай Иванович Лунин (1854–1937)

вым молоком, вторую — искусственной смесью, содержащей белки, жиры, углеводы и минеральные соли. Состав и соотношение указанных веществ, полностью соответствовали их содержанию в молоке. Все мыши, находящиеся во второй группе, погибли. Какой вывод делает Н. И. Лунин? Наверное, сам читатель может догадаться? Вот он: «...если, как вышеупомянутые опыты учат, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания. Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания» [28].

По отзывам современников, члены ученого совета Дерптского университета крайне скептически высказались о научной ценности представленной диссертации. Но тем не менее искомую степень Н.И. Лунину присвоили. Надо отметить, что диссертация не осталась незамеченной зарубежными коллегами. И многие пытались повторить опыты Н.И. Лунина... но не смогли. Какой вывод они сделали, тоже не сложно догадаться. Повторить опыты удалось через 30 лет. В конечном счете за решение этого вопроса Ф.Г. Хопкинс и Х. Эйкман в 1929 году получили Нобелевскую премию. Вероятно, читатель понял, что в своей диссертации описал Н.И. Лунин — он открыл витамин.

А второе, на что хотели бы обратить внимание читателя, — с 1914 по 1920 год Николай Иванович был председателем общества детских врачей. Похоронен Н.И. Лунин в Санкт-Петербурге на Волков-

ском лютеранском кладбище, рядом с его учителем К.А. Раухфусом (рис. 11).

Возвращаясь к истории изучения витаминов группы К, необходимо отметить, что, как указывает М.С. Мачабели [29], уже в 1945 году И.М. Рцхиладзе описал низкое содержание витамина К у новорожденных детей в первые часы жизни. В том же году академик АМН СССР Юлия Фоминична Домбровская (рис. 12) предположила, что геморрагическая болезнь новорожденных обусловлена дефицитом витамина К.

О Юлии Фоминичне написано много, поэтому подробную ее биографию приводить в данной статье излишне. Очень интересны воспоминания ее ученика Д.В. Колесова [30]. Отмечу лишь несколько обстоятельств ее биографии. Закончила она Женский медицинский институт в Санкт-Петербурге в 1913 году. Таким образом, она является воспитанницей Санкт-Петербургской педиатрической школы. Она была председателем президиумов Всесоюзного и Московского обществ педиатров. В 1970 году ей «за цикл работ по физиологии и патологии детей раннего возраста, содействующих резкому снижению заболеваемости и смертности среди них», совместно с А.Ф. Туром и Г.Н. Сперанским была присуждена Ленинская премия.

Основные работы Ю.Ф. Домбровской посвящены роли витаминов в норме и при разнообразной патологии у детей, инфекционно-аллергических заболеваний, пневмоний и т. д. Очень известен учебник «Пропедевтика детских болезней», написанный в соавторстве с В.И. Молчановым и Д.Д. Лебедевым. Он выдержал 5 изданий.

В том же 1970 году в Ленинграде была выпущена монография «Геморрагические заболевания у детей» известного детского гематолога А.М. Абезгауза, работавшего в Ленинградском педиатрическом медицинском институте. В ней автор подробно описывает этиологию, патогенез, клинику ГрБН. Приводит подробные клинические наблюдения. Обращает внимание на токсическое действие повышенных доз синтетических препаратов витамина К (викасола). Единственное, что не приводит классификацию данного заболевания, что, конечно, важно для разработки и внедрения профилактических мероприятий.

Уже в 1961 году эксперты Американской академии педиатрии рекомендовали введение всем новорожденным препаратов витамина К₁ (филлохинона) сразу же после рождения. С тех пор многократно, на основании многочисленных исследований, обсуждались вопросы, связанные со способом и режимом профилактики.



Рис. 11. Могила Н.И. Лунина. Справа плита на могиле К.А. Раухфуса

До 80-х годов прошлого века выделяли две формы ГрБН — раннюю и классическую. При этом необходимо отметить, что еще в 1966 году в Таиланде была описана поздняя форма геморрагической болезни [31], но, как это часто бывает, данное событие осталось незамеченным для западных коллег. А может, не хотели заметить. Справедливости ради подчеркнем, что в 1983 году в Великобритании появилась статья с символическим названием «Геморрагическая болезнь новорожденных возвращается» [32]. Авторы статьи предположили, что увеличение частоты геморрагического синдрома у детей в постнатальном периоде связано с отказом от искусственного вскармливания и большим количеством младенцев,



Рис. 12. Домбровская Ю.Ф. (1890–1976)

Таблица 1

Классификация геморрагической болезни новорожденных [32]

Форма	Время	Проявление геморрагического синдрома	Этиологические факторы
Ранняя	Первые 24 часа жизни	Кровоизлияния кожные, внутричерепные, легочные, желудочно-кишечные	Лекарства, применяемые матерью (такие как варфарин, антикоагулянты)
Классическая	1–7-й день	Желудочно-кишечное, пупочное, носовое кровотечение, экхимозы	Чаще всего идиопатические, как правило, дети находятся на грудном вскармливании
Поздняя	После 8 дней (максимальное время проявления клинической симптоматики — 3–8 недель жизни)	Внутричерепное, кожное, желудочно-кишечное	Идиопатические и вторичные. Среди факторов риска — грудное вскармливание, часто присутствие холестаза. Вторичные случаи обусловлены мальабсорбцией вследствие некоторых заболеваний (таких как билиарная атрезия, дефицит альфа-1-антитрипсина, муковисцидоз) или хронической диарей. Длительная антибактериальная терапия рассматривается как дополнительный фактор риска

вскармливаемых исключительно грудью. Это приводит к снижению поступления витамина К со всеми вытекающими клиническими последствиями. Так поздняя форма ГрБН была описана еще раз.

В 1985 году Р.А. Lane, W.E. Hathaway [33] предложили новую классификацию (табл. 1), одобренную педиатрической подкомиссией международного общества по тромбозу и гемостазу. В настоящее время понятно, что все обстоит сложнее: необходимо выделять идиопатическую ГрБН и вторичную, возникающую при различных заболеваниях у детей (атрезия желчевыводящих путей, дефицит α 1-антитрипсина, гепатитов и т. д.), как правило, не диагностированных. Но тем не менее классификация пока остается прежней, хотя и требует изменений.

Дальнейшее изучение развития геморрагической болезни новорожденных связано с изучением биохимии патогенеза заболевания, выявлением его различных форм и разработкой методик лечения и профилактики в зависимости от выявленных особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH pediatric/perinatal subcommittee. International society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost.* 1999;81:456-61.
2. Woods CW, Woods AG, Cederholm CK. Vitamin K deficiency bleeding: a case study. *Adv Neonatal Care.* 2013;13(6):402-407. doi: 10.1097/ANC.000000000000026.
3. Seguna R, Maw KZ, Lyall HD, Bowles KM. "Haemorrhagic disease of the newborn" 89 years later than expected: vitamin K deficiency bleeding. *Lancet.* 2014;384(9942):556. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60999-5.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие для студентов: в 2 т. – 7-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – Т. 1. [Shabalov NP. Neonatology. Study guide for students in 2 vol. 7th ed. Moscow: Medpress-inform; 2015. Vol. 1. (In Russ.)]
5. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev.* 2009;23(2):49-59. doi: 10.1016/j.blre.2008.06.001.
6. Salomonsen L. On the prevention of hemorrhagic disease of the new-born by the administration of cow's milk during the first two days of life. *Acta Paediatr.* 1940;28:1-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.1940.tb15999.x.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis. Tennessee, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(45):901-902.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics.* 1961;28:501-507.
9. McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *BMJ.* 1991;303:1105-1109. doi: 10.1136/bmj.303.6810.1105.
10. Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, et al. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding

- in infants: fifth nationwide survey in Japan. *Pediatr Int.* 2011;53(6):897-901. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03392.x.
11. Darlow BA, Phillips AA, Dickson NP. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008. *J Paediatr Child Health.* 2011;47:460-464. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01995.x.
 12. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum Dev.* 2010;86(Suppl.1):63-65. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.017.
 13. McNinch A, Busfield A, Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993-94 and 2001-02. *Arch Dis Child.* 2007;92(9):759-66. doi: 10.1136/adc.2006.104752.
 14. Stokowski LA. Reemergence of vitamin K deficiency bleeding. *Adv Neonatal Care.* 2014;14(2):75.
 15. Obladen M. Innocent blood: a history of hemorrhagic disease of the new-born. *Neonatology.* 2015;107(3):206-212. doi: 10.1159/000369523.
 16. Абезгауз А.М. Геморрагические заболевания у детей. – М.: Медицина, 1970. – 324 с. [Abezgaуз AM. Hemorrhagic disease in children. Moscow: Medicine; 1970. 324 p. (In Russ.)]
 17. Tollis D. Who were... Cheyne and Stokes? *Nurs Times.* 1995;91(14):40.
 18. Lyons JB. John Cheyne's classic monographs. *J Hist Neurosci.* 1995;4(1):27-35. doi: 10.1080/09647049509525624.
 19. Sternbach GL. John Cheyne and William Stokes: periodic respiration. *J Emerg Med.* 1985;3(3):233-236. doi: 10.1016/0736-4679(85)90078-2.
 20. Bendiner E. The Dublin school: from poverty, a rich legacy. *Hosp Pract (Off Ed).* 1984;19(6):221-247. doi: 10.1080/21548331.1984.11702853.
 21. Grandidier L. Die Haemophilie oder die Bluterkrankheit. Wigand; 1855. 158 p.
 22. Townsend CW. The haemorrhagic disease of the new-born. *Arch Pediatr.* 1894;11:559-565.
 23. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J.* 1935;29(6):1273-85. doi: 10.1042/bj0291273.
 24. Dam H, Lewis L. The chemical concentration of vitamin K. *Biochem J.* 1937;31(1):17-21.
 25. Quick AJ. The thromboplastin reagent for the determination of prothrombin. *Science.* 1940;92(2379):113-4. doi: 10.1126/science.92.2379.113-a.
 26. Quick AJ. Effect of synthetic vitamin K and of quinine sulfate on the pro-thrombin level. *J Lab Clin Med.* 1946;31:79-84.
 27. Thayer SA, Maccorquodale DW, Binkley SB, Doisy EA. The isolation of a crystalline compound with vitamin K activity. *Science.* 1938;88(2280):243. doi: 10.1126/science.88.2280.243.
 28. Lunin N. Über die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Thieres. *Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 1881;5:31-39.
 29. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. – М.: Медицина, 1970. – 303 с. [Machabeli MS. Coagulopathies syndromes. Moscow: Medicine; 1970. 303 p. (In Russ.)]
 30. Колесов Д.В. Устойчивая доминанта моего внутреннего мира (к 110-летию со дня рождения Ю.Ф. Домбровской). [Kolesov DV. Stable dominant of my inner world (to the 110 anniversary since the birth of the U.F. Dombrowskaya). (In Russ.)]. Доступно по: <http://rl-online.ru/info/authors/35.html>.
 31. Chuansumrit A, Isarangkura P, Hathirat P. Vitamin K Study Group. Vitamin K deficiency bleeding in Thailand: a 32-year history. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1998;29:649-654.
 32. McNinch AW, Orme RLE, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn returns. *Lancet.* 1983;1:1089-90. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91921-9.
 33. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr.* 1985;106:351-359. doi: 10.1016/S0022-3476(85)80656-9.

◆ Информация об авторе

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 author

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.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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 «Эко-Вектор», 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://gpma.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. **Структура рукописи** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- Название статьи.

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без со-

кращений). 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 авто-

ра 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 репро-

дуктивного 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 Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ).]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ).]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ).] Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как “British Standard”. Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумеро-

ванной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.