

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., и. о. ректора. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р. А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю. С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М. А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В. А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В. Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В. Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А. А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А. В. Губин — доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ «Российский научный центр „Восстановительная травматология и ортопедия“ им. академика Г.А. Илизарова» (Курган).

В. А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

Е. Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е. А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е. И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Л. С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В. И. Орел — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И. Б. Осипов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В. Н. Панферов — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С. Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Н. В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine), acting rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R. A. Nasyrov (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu. S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. G. Vasiliev (Leading Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M. A. Pakhomova — Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V. A. Awerin — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V. G. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V. G. Bairov — Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A. A. Baranov — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow).

G. Vento — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A. V. Gubin — Prof., MD, PhD (medicine), Director of Russian Science Center "Restorative traumatology and orthopedics" name of academic G.A. Ilizarov (Kurgan, Russia).

V. A. Ilukhina — Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhterev (Saint Petersburg, Russia).

E. N. Imyanitov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E. A. Kornienko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E. I. Krasnosheikova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

L. S. Namazova-Baranova — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V. I. Oryol — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I. B. Osipov — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V. N. Panferov — Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsena (Saint Petersburg, Russia).

S. T. Posokhova — Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N. V. Skripchenko — Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

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

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Учредители:

ФГБОУ ВО «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>

<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)

Репьева 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

Address for correspondence:

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

Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,5.

Тираж 1000 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106,

Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.

Заказ 11. Подписано в печать 15.02.2018.

На обложке — фрагмент скульптуры
«Доктор и больной», автор — академик
И.Я. Гинцбург (1859–1939), добрый друг
Юлии Ароновны Менделеевой (ректора
ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 г.) и ее семьи.

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

В. Н. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Д. Харазова — доктор биологических наук, проф. зав. кафедрой. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

В. Г. Часнык — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

Ф. Бистони — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В. В. Бржеский — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е. М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В. И. Гордеев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И. А. Горьковая — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

В. И. Гузева — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю. А. Гуркин — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М. Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф. ВРИО директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

П. Дж. Дж. Зауер — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

З. В. Земцовский — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

Н. Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д. С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю. В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ «Детский науч.-клин. центр инфекционных болезней» ФМБА РФ (Санкт-Петербург).

С. А. Лытаев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г. Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю. В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

Г. А. Новик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Б. Пальчик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф. П. Романиук — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург).

Н. Д. Савенкова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. С. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И. Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С. Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург).

М. В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г. А. Суслова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевян — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

Н. П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В. К. Юрьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V. N. Timchenko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. D. Harazova — Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

V. G. Chasnyk — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

G. Aliev — Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY" International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA).

F. Bistoni — Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V. V. Brzhesky — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E. M. Bulatova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V. I. Gordeev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I. A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom — Prof., MD, PhD (medicine). Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V. I. Guzeva — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Y. A. Gurkin — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M. D. Didur — Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhterevoi (Saint Petersburg, Russia).

P. J. J. Sauer — Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E. V. Zemtsovsky — Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N. R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D. S. Korostovtsev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu. V. Lobzin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

S. A. Lytaev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G. L. Mikirtichan — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. V. Miklaeva — Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsena (Saint Petersburg, Russia).

Yu. V. Natochin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai — Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G. A. Novik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. B. Pal'chik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F. P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N. D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. S. Simakhodskiy — Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I. G. Soldatova — Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S. L. Solovieva — Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M. V. Stolyarova — Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G. A. Suslova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

N. P. Shabalov — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V. K. Yuryev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Л.А. Иванова, Е.В. Титкова

Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.М. Булатова, А.М. Шабалов, Н.М. Богданова,
А.И. Шилов, Э.Г. Оганесян, Н.С. КурицинаОсобенности видового состава бифидобактерий
кишечной микробиоты и профиль микробного метаболизма
у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным
и оперативным путем11К.А. Шемеровский, П.Д. Шабанов, В.Ф. Митрейкин,
П.В. Селивёрстов, А.Ю. ЮровПреимущества первичной профилактики колоректального
рака в возрасте около 20 лет по сравнению с его вторичной
профилактикой в возрасте после 50 лет17О.В. Соколова, О.Д. Ягмуров,
Р.А. НасыровСудебно-медицинская оценка морфологических изменений
в миокарде, влияющих на его сократительную способность
в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии23

Н.Е. Кононова, Е.Е. Сомов

Амблиопия и связанные с ней проблемы29

П.А. Зыкин, [А.Н. Ялфимов], Т.А. Александров,
Е.И. Краснощекова, Л.А. Ткаченко, В.М. Середя,
Р.А. НасыровОсобенности развития мозолистого тела мозга детей
по данным МРТ37

Д.Д. Зотов, В.А. Исаков

Особенности гемодинамического обеспечения физической
нагрузки у больных нейродистонией49В.И. Орел, А.В. Ким, В.М. Середя,
С.И. Беженар, З.А. Рослова, А.Л. Рубежов,
Т.И. Булдакова, А.С. Рукавишников, Е.Б. Либова,
Л.Л. Шарафутдинова, Н.А. ГурьеваОрганизация медико-социальной работы среди детского
населения54Е.А. Проценко, М.М. Гурова, Е.В. Подсвинова,
С.В. Волобуева, Т.А. Романова, В.С. Попова,
Ю.В. БурцеваРегиональные особенности ранней неонатальной
смертности (по данным Белгородской области
за период 2012–2015 гг.)61

В.В. Конончук, А.Т. Давыдов, А.И. Тюкавин

Алгоритм выявления суицидального риска у подростков68

М.В. Гавицук, А.В. Гостимский, Г.О. Багатурия,
О.В. Лисовский, А.Н. Завьялова, И.В. Карпатский,
А.В. Косулин, И.А. Гостимский, Е.Е. АладьеваВозможности импортозамещения в паллиативной
медицине72

◆ ОБЗОРЫ

Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова

Функциональная диспепсия и хронический гастрит77

◆ EDITORIAL

Л.А. Иванова, Е.В. Титкова

Peculiarities of the construction of the placental complex and the
main causes of perinatal losses5

◆ ORIGINAL STUDIES

E.M. Bulatova, A.M. Shabalov, N.M. Bogdanova,
A.I. Shilov, E.G. Oganessian, N.S. KuritsynaFeatures of species composition of intestinal
bifidobacterium and microbial metabolism profile
in children of the first half of life depending
on the way of delivery11K.A. Shemerovskiy, P.D. Shabanov, V.Ph. Mitreikin,
P.V. Seliverstov, A.Yu. YurovThe benefits of primary prevention of colorectal cancer
around the age of 20 compared to secondary prevention after
the age of 5017O.V. Sokolova, O.D. Yagmurov,
R.A. NasyrovForensic medical assessment of morphological changes in the
myocardium, affecting its contractile capacity in cases of death
from alcoholic cardiomyopathy23

N.E. Kononova, E.E. Somov

Amblyopia and associated problems29

P.A. Zykin, [A.N. Yalfimov], T.A. Aleksandrov,
E.I. Krasnoshchekova, L.A. Tkachenko, V.M. Sereda,
R.A. NasyrovDevelopmental features of corpus callosum in children revealed
by MRI37

D.D. Zotov, V.A. Isakov

The features of hemodynamic support of exercise stress
in patients with neurocirculatory dystonia49V.I. Orel, A.V. Kim, V.M. Sereda, S.I. Begenar,
Z.A. Roslova, A.L. Rubezhov, T.I. Buldakova,
A.S. Rukavishnikov, E.B. Libova, L.L. Sharafutdinova,
N.A. GurevaThe organization of medical-social work among
children54E.A. Prochenko, M.M. Gurova, E.V. Podsvirova,
S.V. Volobueva, T.A. Romanova, V.S. Popova,
Yu.V. BurcevaRegional features of early neonatal
mortality (data on the Belgorod region for
the period 2012-2015)61

V.V. Kononchuk, A.T. Davydov, A.I. Tyukavin

Algorithm for detecting suicidal risk in adolescents68

M.V. Gavschuk, A.V. Gostimsky, G.O. Bagaturiya,
O.V. Lisovsky, A.N. Zavyalova, I.V. Karpatsky,
A.V. Kosulin, I.A. Gostimsky, E.E. Alad'evaImport substitution possibilities in palliative
medicine72

◆ REVIEWS

Yu.P. Uspenskiy, N.V. Baryshnikova

Functional dyspepsia and chronic gastritis77

<i>А.В. Сизов, А.С. Сергеев, Е.А. Шлойдо, В.К. Сухов, В.В. Зверева</i>	<i>A.V. Sizov, A.S. Sergeev, E.A. Shloydo, V.K. Suchov, V.V. Zvereva</i>
Лечение пациентов высокого риска с тяжелым аортальным стенозом с помощью транскатетерной имплантации аортального клапана84	Treatment of high-risk patients with severe aortic stenosis by the use of transcatheter aortic valve implantation 84
<i>Т.Ш. Моргошия</i>	<i>T.Sh. Morgoshiia</i>
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: от теории к практическим рекомендациям90	Neuroendocrine tumors of the pancreas: from theory to practical recommendations90
◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	◆ CLINICAL OBSERVATION
<i>В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, С.Л. Баннова, М.Д. Субботина, В.Ф. Суховецкая, О.В. Булина</i>	<i>V.N. Timchenko, T.A. Kaplina, S.L. Bannova, M.D. Subbotina, V.F. Sukhovetskaya, O.V. Bulina</i>
Врожденная ветряная оспа: клинический случай у ребенка в возрасте шести дней100	Congenital chicken pox: a clinical case of a child at the age of 6 days100
<i>О.В. Потешкина, Ю.Н. Артюшкина, Л.М. Щугарева, А.А. Повзун, Е.А. Савельева, Д.В. Иванов</i>	<i>O.V. Poteshkina, Yu.N. Artyushkina, L.M. Shchugareva, A.A. Povzun, E.A. Savelyeva, D.V. Ivanov</i>
Диагностика и лечение дефицита биотинидазы в практике детского невролога106	Diagnostics and treatment the deficiency of biotinidase in practice of the children's neurologist106
<i>А.В. Косулин, Д.В. Елякин, Е.И. Охлопкова, О.Г. Придатко, Ю.В. Клыбанская, В.С. Дворецкий</i>	<i>A.V. Kosulin, D.V. Elyakin, E.I. Okhlopkova, O.G. Pridatko, Yu.V. Klybanskaya, V.S. Dvoretzkiy</i>
Хирургическое лечение врожденного кифоза на фоне множественных пороков развития позвонков112	Surgical treatment of congenital kyphosis caused by multiple vertebral malformations112
◆ ЛЕКЦИЯ	◆ LECTURE
<i>В.Г. Арсентьев, Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова</i>	<i>V.G. Arsentev, T.I. Kadurina, L.N. Abbakumova</i>
Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса–Данло118	New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome118
◆ ИНФОРМАЦИЯ	◆ INFORMATION
Правила для авторов126	Rules for authors126



ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА И ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

© Л.А. Иванова¹, Е.В. Титкова²

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

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

Для цитирования: Иванова Л.А., Титкова Е.В. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 5–10. doi: 10.17816/PED915-10

Поступила в редакцию: 07.12.2017

Принята к печати: 14.02.2018

В статье представлены анализ массометрических показателей фетоплацентарного комплекса: веса плаценты доношенных новорожденных, плацентарно-плодового коэффициента (ППК), линейной массы пуповины (ЛМП). Показателями, настораживающими врача-неонатолога, как возможные маркеры перинатальных потерь, при этом являются: снижение массы плаценты, повышение ППК, высокая ЛМП (следствие восходящего бактериального инфицирования (фуникулита) и развитие циркуляторного отека пуповины при острой правожелудочковой недостаточности, например, при вирусном атриальном миокардите). Проведено гистологическое исследование последов новорожденных детей основной и контрольной групп с выявлением основных типов гистологического строения плаценты: нормальное строение, восходящее инфицирование последа, гематогенное инфицирование последа, хроническая плацентарная недостаточность, острая плацентарная недостаточность. Выявлена различная частота данных состояний у пациенток основной и контрольной групп. Проанализированы основные причины перинатальных потерь. Определено, что причиной более половины случаев перинатальной гибели плода служит инфекционная патология: вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная. Около четверти случаев перинатальной гибели вызваны острой сердечной недостаточностью при отслойке плаценты и комплексом сердечно-сосудистых и дыхательных нарушений у недоношенных детей. В 18 % случаев к перинатальной гибели ведут врожденные пороки развития плода. Хроническая плацентарная недостаточность становится причиной перинатальной гибели плода примерно в 10 % случаев.

Ключевые слова: перинатальная гибель плода; плацента; послед; пуповина; хроническая плацентарная недостаточность; восходящее инфицирование; гематогенное инфицирование.

PECULIARITIES OF THE CONSTRUCTION OF THE PLACENTARY COMPLEX AND THE MAIN CAUSES OF PERINATAL LOSSES

© L.A. Ivanova¹, E.V. Titkova²

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

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

For citation: Ivanova LA, Titkova EV. Peculiarities of the construction of the placental complex and the main causes of perinatal losses. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):5-10. doi: 10.17816/PED915-10

Received: 07.12.2017

Accepted: 14.02.2018

The article presents the analysis of the massometric parameters of the fetoplacental complex (weight of the placenta of full-term newborns, placental-fetal coefficient (PPC), linear mass of the umbilical cord (LMU). Indicators that alarm the neonatologist doctor as possible markers of perinatal losses are: a decrease in the placenta mass, an increase in PPC, high LMU (a consequence of ascending bacterial infection (funiculitis) and the development of circulatory umbilical edema in acute right ventricular failure, for example, in viral atrial myocarditis). A histological study of newborn children of the main and control group was carried out to identify the main types of histological structure of the placenta: normal structure, ascending infection of the placenta, hematogenous infection of the placenta, chronic placental insufficiency, acute placental insufficiency. revealed a different frequency of occurrence of these conditions in patients of the main

and control groups. The main causes of perinatal losses are analyzed. It is determined that more than half of cases of perinatal fetal death is infectious pathology: viral, bacterial and mixed viral-bacterial. About a quarter of cases of perinatal death is caused by acute heart failure with placental abruption and a complex of cardiovascular and respiratory disorders in premature infants. In 18% of cases, congenital malformations of the fetus lead to perinatal death. CRF causes perinatal fetal death in approximately 10% of cases.

Keywords: perinatal fetal death; placenta; pelvis; umbilical cord; chronic placental insufficiency; ascending infection; hematogenous infection.

Практически все авторы основной причиной перинатальных потерь, особенно при антенатальной гибели плода, считают плацентарную недостаточность (7 %) [4]. В настоящее время наибольшее распространение получило мнение о том, что практически все заболевания матери и осложнения беременности приводят к развитию плацентарной недостаточности, которая служит причиной антенатальной гибели плода [2, 5, 6, 9, 11, 16]. При этом каждое конкретно взятое заболевание или осложнение беременности само по себе может, вызвав плацентарную недостаточность, и не приводит к фатальным последствиям, а их сочетание запускает каскад патологических изменений, обуславливающих в том числе и гибель плода [3, 12].

При наличии острой и хронической инфекционной патологии у матери плацента может поражаться любыми инфекционными агентами: бактериями, вирусами, простейшими [1, 7, 8, 10, 15]. Кроме того, инфекционные агенты (особенно вирусы) тропны к ряду эмбриональных тканей. Например, вирус герпеса часто поражает миокард и ткани центральной нервной системы, вирус краснухи — ткани глаза и внутреннего уха и т. д. При этом клетки плода имеют очень высокий уровень метаболизма, представляя собой идеальную среду для размножения микроорганизмов [13, 14].

Цель исследования — выявить особенности строения плацентарного комплекса у пациенток

с перинатальными потерями и проанализировать основные причины перинатальной 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 гг. Данные пациентки были разделены 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 развития новорожденного (форма № 097/у), протокол исследования последа, протокол вскрытия плода (новорожденного) в случае его перинатальной гибели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех новорожденных проведен анализ массо-метрических показателей фетоплацентарного комплекса. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 (Table 1)

Массометрические показатели фетоплацентарного комплекса у пациенток основной и контрольной групп
Massometric indices of the fetoplacental complex in patients of the main and control groups

Показатели	Основная группа (n = 307)	Контрольная группа (n = 357)	Значимость различий, p
Вес плаценты	324,9 ± 16,31	447,05 ± 10,56	< 0,05
Вес плаценты доношенных новорожденных	406,2 ± 22,6	452,4 ± 10,57	< 0,05
Плацентарно-плодовый коэффициент	0,17 ± 0,009	0,14 ± 0,002	< 0,05
Плацентарно-плодовый коэффициент доношенных новорожденных	0,133 ± 0,006	0,134 ± 0,003	> 0,05
Линейная масса пуповины	0,84 ± 0,07	0,72 ± 0,03	< 0,001
Вес сердца доношенных новорожденных	15,15 ± 1,31	—	—
Желудочковый индекс	1,36 ± 0,12	—	—

При анализе массометрических показателей фетоплацентарного комплекса было выявлено, что вес плаценты доношенных новорожденных в контрольной группе достоверно больше, чем в основной, тогда как плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) в основной группе достоверно выше, чем в контрольной. Среднее значение массы плаценты детей пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рис. 1. Среднее значение ППК у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рис. 2.

Линейная масса пуповины (ЛМП) в плацентарном комплексе пациенток основной группы достоверно выше, чем в контрольной. Подобные показатели объясняются высокой частотой восходящего бактериального инфицирования (фуникулита) у пациенток основной группы и развитием циркуляторного отека пуповины при острой правожелудочковой недостаточности, например при вирусном атриальном миокардите. Средние значения ЛМП у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рис. 3.

Результаты гистологического исследования послеслов родильниц основной и контрольной групп представлены в табл. 2.

У пациенток контрольной группы в 7 раз чаще встречается нормальное гистологическое строение плаценты (различия достоверны). Инфицирование последа, как гематогенное вирусное, так и восходящее бактериальное, в 4 раза чаще было выявлено в основной группе (различия в обоих случаях достоверны). Острая плацентарная (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) и пуповинная (истинный узел и/или тромбоз пуповины) недостаточность встречались в основной группе более чем в 20 раз чаще (различия значимы). Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) в основной группе была диагностирована почти в два раза чаще, однако при этом в большинстве случаев она сочеталась с бактериальным и/или вирусным инфицированием плаценты. При оценке частоты выявления изолированной ХПН как причины перинатальной гибели плода и сравнении ее с частотой выявления ХПН у родильниц контрольной группы следует отметить, что она обнаруживается в 2 раза реже в основной группе (различия значимы). При этом компенсированная ХПН достоверно чаще встречается в контрольной группе, частота субкомпенсированных форм значимо не различается, а декомпенсированные формы в 10 раз чаще диагностировались в основной группе, а именно в случае мертворождений.

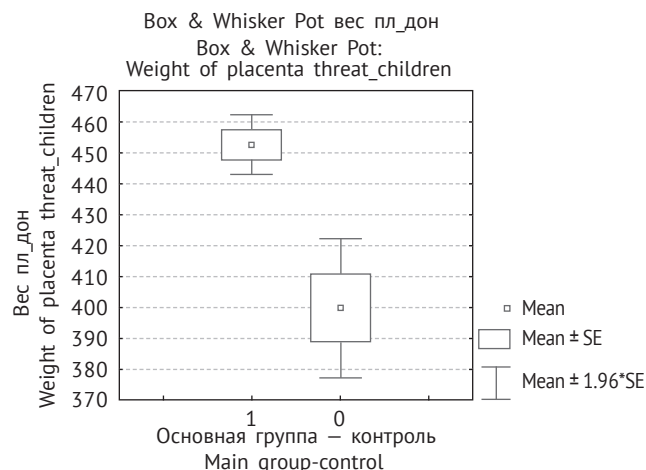


Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

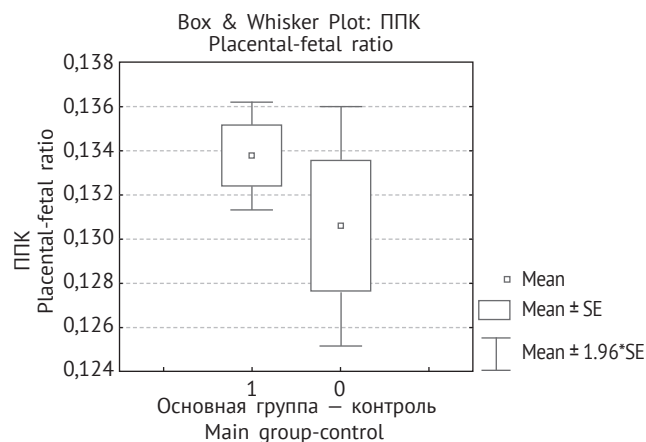


Рис. 2. Плацентарно-плодовый коэффициент у пациенток основной и контрольной групп

Fig. 2. Placental-fetal ratio in the main and control group



Рис. 3. Линейная масса пуповины у пациенток основной и контрольной групп

Fig. 3. Linear mass of the umbilical cord in the main and control group

Таблица 2 (Table 2)

Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп
The results of a histological examination of the aftergrowths of the puerperas of the main and control groups

Показатели	Основная группа (n = 307)	Контрольная группа (n = 357)	Значимость различий, p
Нормальное строение последа	24 (7,8 %)	203 (56,9 %)	< 0,05
Восходящее инфицирование	144 (46,9 %)	45 (12,6 %)	< 0,05
В том числе:			
• первой степени;	32 (10,4 %)	25 (7,0 %)	< 0,05
• второй степени;	37 (12,1 %)	11 (3,1 %)	< 0,05
• третьей степени	75 (24,4 %)	9 (2,5 %)	< 0,05
Гематогенное инфицирование	115 (37,5 %)	34 (9,5 %)	< 0,05
Хроническая плацентарная недостаточность	161 (52,4 %)	103 (28,9 %)	< 0,05
В том числе:			
• компенсированная;	41 (13,4 %)	68 (19,1 %)	< 0,05
• субкомпенсированная;	48 (15,5 %)	33 (9,2 %)	< 0,05
• декомпенсированная	72 (23,5 %)	2 (0,6 %)	< 0,05
Изолированная хроническая плацентарная недостаточность	35 (11,4 %)	79 (22,1 %)	< 0,05
В том числе:			
• компенсированная;	12 (3,9 %)	52 (14,6 %)	< 0,05
• субкомпенсированная;	12 (3,9 %)	26 (7,3 %)	> 0,05
• декомпенсированная;	11 (3,6 %)	1 (0,3 %)	< 0,05
• суб- и декомпенсированная	23 (7,5 %)	27 (7,6 %)	> 0,05
Острая плацентарная и пуповинная недостаточность	43 (14,0 %)	2 (0,6 %)	< 0,05

Таблица 3 (Table 3)

Причина гибели детей в основной группе
Cause of death of children in the main group

Причина	Всего детей (n = 307)	%
Вирусное поражение плода/новорожденного	93	30,3
Бактериальное поражение плода/новорожденного	60	19,5
Сочетанное вирусно-бактериальное поражение плода/новорожденного	19	6,2
Инфекционная патология	169	55,1
Гипоксическая кардиопатия вследствие хронической плацентарной недостаточности	34	11,1
Острая сердечная недостаточность, РДС-синдром и недоношенность	82	26,7
Врожденные пороки развития	56	18,2
Токсическое поражение плода	6	1,9
Родовая травма	3	1
Сочетанная патология	35	11,4

Причины гибели детей в основной группе представлены в табл. 3.

При анализе табл. 3 возможно сделать следующие выводы: причиной более половины случаев перинатальной гибели плода является инфекционная патология: вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная. Около четверти случаев перинатальной гибели вызвано острой сердечной недостаточностью при отслойке плаценты и комплексом сердечно-сосудистых и дыхательных нарушений — респираторным дистресс-синдромом (РДС) у недоношенных

детей. В 18 % случаев к перинатальной гибели ведут врожденные пороки развития плода — непредотвратимые перинатальные потери. Хроническая плацентарная недостаточность, которая приводит к развитию гипоксической кардиопатии, служит причиной перинатальной гибели плода примерно в 10 % случаев. Сочетанная патология представляет собой различный комплекс причин перинатальной гибели: врожденные пороки развития с инфекционным поражением, отслойка плаценты и острое нарушение кровообращения с бактериальным инфицирова-

нием, родовая травма у ребенка с врожденными пороками развития.

ВЫВОДЫ

1. Вес плаценты доношенных новорожденных в контрольной группе значимо больше, чем в основной, тогда как ППК в основной группе достоверно выше, чем в контрольной.
2. Линейная масса пуповины в плацентарном комплексе пациенток основной группы значимо выше, чем в контрольной, что объясняется высокой частотой восходящего бактериального инфицирования (фуникулита) и развитием циркуляторного отека пуповины при острой правожелудочковой недостаточности.
3. У пациенток контрольной группы в 7 раз чаще встречается нормальное гистологическое строение плаценты.
4. Инфицирование последа, как гематогенное вирусное, так и восходящее бактериальное, в 4 раза чаще было выявлено в основной группе (различия в обоих случаях достоверны).
5. Острая плацентарная (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) и пуповинная (истинный узел и/или тромбоз пуповины) недостаточность встречались в основной группе более чем в 20 раз чаще (различия значимы).
6. Хроническая плацентарная недостаточность в основной группе была диагностирована почти в два раза чаще, однако при этом в большинстве случаев она сочеталась с бактериальным и/или вирусным инфицированием плаценты.
7. Изолированная ХПН в 2 раза чаще выявляется у рожениц контрольной группы: компенсированная ХПН значимо чаще встречается в контрольной группе, частота субкомпенсированных форм не различается, декомпенсированные формы в 10 раз чаще диагностировались в основной группе, а именно в случаях мертворождений.
8. Причиной более 50 % перинатальной гибели плода служит инфекционная патология: вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная.
9. Около четверти случаев перинатальной гибели вызвано острой сердечной недостаточностью при отслойке плаценты и комплексом сердечно-сосудистых и дыхательных нарушений у недоношенных детей.
10. ХПН, которая приводит к развитию гипоксической кардиопатии, становится причиной перинатальной гибели плода примерно в 10 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53. – № 1. – С. 32–34. [Arzhanova ON, Kosheleva NG. Etiopathogenesis of miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004;53(1):32-34. (In Russ.)]
2. Бабаскина А.Н., Пригожин Е.А., Курцер М.А., и др. Пренатальные повреждения плода у беременных в Москве // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 62–65. [Babaskina AN, Prigozhin EA, Kurtser MA, et al. Prenatal fetal injuries in pregnant women in Moscow. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2005;(3):62-65. (In Russ.)]
3. Башмакова М.А., Савичева А.М., Кошелева Н.Г. Проблема диагностики латентных инфекций во время беременности // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». – М., 2000. – С. 18. [Bashmakova MA, Savicheva AM, Kosheleva NG. The problem of diagnosing latent infections during pregnancy. In: *Materialy IV Rossiyskogo Forumu "Mat' i ditya"*. (Conference proceedings) Moscow; 2000. P. 18. (In Russ.)]
4. Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Новикова А.В. Антенатальная гибель плода. Анализ, перспективы // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. материалов. – М., 2005. – Т. 1. – Вып. 1. – С. 41–47. [Gusak YuK, Chikin VG, Novikova AV. Antenatal fetal death. Analysis, prospects. In: *Aktual'nyye voprosy akusherstva i ginekologii: sb. nauch. materialy*. Moscow; 2005. Vol. 1. Issue 1. P. 41-47. (In Russ.)]
5. Иванец Т.Ю. Диагностическая значимость исследования системы гемостаза в репродуктивной медицине // Лаборатория. – 2004. – № 3. – С. 19–22. [Ivanets TYu. Diagnostic significance of research of hemostasis system in reproductive medicine. *Laboratoriya*. 2004;(3):19-22. (In Russ.)]
6. Иванова Л.А., Титкова Е.В., Рухляда Н.Н. Маркеры хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 3. – С. 22–25. [Ivanova LA, Titkova EV, Ruhljada NN. Markers of chronic placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2017;(3):22-25. (In Russ.)]
7. Иванова Л.А., Титкова Е.В. Особенности родоразрешения у пациенток с перинатальной гибелью плода // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 57–63. [Ivanova LA, Titkova EV. Features of delivery in patients with perinatal fetal death. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):57-63. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8457-63.
8. Игнатко И.В. Беременность высокого риска перинатальной патологии: патогенез плацентарной недостаточности, ранняя диагностика и акушерская тактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005.

- [Ignatko IV. Pregnancy of high risk of perinatal pathology: pathogenesis of placental insufficiency, early diagnosis and obstetric tactics [dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ.)]
9. Коколина В.Ф., Картелишев А.В., Васильева О.А. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика): Руководство для врачей. – М.: Медпрактика, 2006. – 224 с. [Kokolina VF, Kartelishev AB, Vasil'yeva OA. Fetoplacental insufficiency (pathogenesis, diagnosis, therapy, prevention): A guide for physicians. Moscow: Medpraktika; 2006. 224 p. (In Russ.)]
 10. Львова А.Г. Прогнозирование течения беременности и перинатальные исходы у женщин с синдромом потери плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. [L'vova AG. Predicting the course of pregnancy and perinatal outcomes in women with fetal loss syndrome [dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ.)]
 11. Макасария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., и др. Новая концепция патогенеза основных форм осложнений беременности // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 137–138. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baymuradova SM, et al. A new concept of the pathogenesis of the main forms of pregnancy complications. In: Materialy VII Rossiyskogo foruma "Mat' i ditya". (Conference proceedings) Moscow; 2005. P. 137-138. (In Russ.)]
 12. Мещерякова А.В. Иммунологические аспекты развивающейся беременности первого триместра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. [Meshcheryakova AV. Immunological aspects of the undeveloped first trimester pregnancy [dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ.)]
 13. Савельева Г.М., Клименко М.А., Сичинава Л.Г., и др. Современные проблемы преждевременных родов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 52–59. [Savel'yeva GM, Klimenko MA, Sichinava LG, et al. Modern problems of premature birth. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2010;(3):52-59. (In Russ.)]
 14. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. [Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Miscarriage of Pregnancy: A guide for practitioners. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2010. (In Russ.)]
 15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В. Физиология и патология плода. – М.: Медицина, 2004. [Strizhakov AN, Davydov AI, Belotserkovtseva LD, Ignatko IV. Physiology and pathology of the fetus. Moscow: Meditsina; 2004. (In Russ.)]
 16. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., и др. Основы перинатологии: Учебник для студентов медицинских вузов. – 3-е изд. – М., 2004. [Shabalov NP, Cvelev JuV, Kira EF, et al. Fundamentals of perinatology. The textbook for students of medical schools. 3rd ed. Moscow; 2004. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Лидия Алексеевна Иванова — канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ 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: alenaprokf@mail.ru.

◆ Information about the authors

Lidiia A. Ivanova — MD, PhD Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynecology. Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, 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, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alenaprokf@mail.ru.



ОСОБЕННОСТИ ВИДОВОГО СОСТАВА БИФИДОБАКТЕРИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ПРОФИЛЬ МИКРОБНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ЕСТЕСТВЕННЫМ И ОПЕРАТИВНЫМ ПУТЕМ

© Е.М. Булатова, А.М. Шабалов, Н.М. Богданова, А.И. Шилов, Э.Г. Оганесян, Н.С. Курицина
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Булатова Е.М., Шабалов А.М., Богданова Н.М., и др. Особенности видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты и профиль микробного метаболизма у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным путем // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 11–16. doi: 10.17816/PED9111-16

Поступила в редакцию: 11.12.2017

Принята к печати: 01.02.2018

Изменения кишечной микробиоты на первом году жизни, связанные с оперативным способом родоразрешения (кесарево сечение), наиболее неблагоприятные и имеют долговременные негативные иммунные и метаболические последствия. **Цель исследования:** оценить видовой состав бифидобактерий и спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале у детей, рожденных естественным путем и с помощью операции кесарева сечения, для уточнения их диагностической значимости в процессе становления микробиоценоза у детей. **Материалы и методы.** Обследовано 60 детей в возрасте 4–6 мес.: 48 детей – естественные роды (ЕР) и 12 детей – кесарево сечение (КС). Все дети родились доношенными и находились на грудном вскармливании. Функциональные нарушения пищеварения отмечены у 49 (81,7 %) детей. Проведено микробиологическое исследование кала, типирование бифидобактерий (ПЦР), определение содержания КЦЖК (C_2 – уксусная кислота, C_3 – пропионовая кислота, C_4 – масляная кислота, C_5 – валериановая кислота, C_6 – капроновая кислота) в кале. **Результаты.** Дисбиотические изменения в кишечнике III степени достоверно реже встречались у детей, рожденных в результате ЕР, в отличие от детей, рожденных с помощью КС (14,58 и 33,33 % соответственно; $p < 0,05$). При ЕР младенческие штаммы не определялись лишь у 12,5 % детей, а при КС – у 25 % детей ($p < 0,05$). Один младенческий штамм бифидобактерий в кале присутствовал при ЕР у 41,67 % детей, а при КС – лишь у 25 % детей ($p > 0,05$). Установлено, что у детей, рожденных в результате ЕР, в отличие от детей, рожденных при помощи КС, содержание уксусной кислоты ($1,59 \pm 0,75$ и $1,04 \pm 0,56$ соответственно; $p < 0,05$) в кале достоверно выше. **Выводы.** У детей, рожденных с помощью кесарева сечения, достоверно чаще выявляются обеднение микробиоты кишечника младенческими штаммами бифидобактерий, более низкое содержание уксусной кислоты в кале, что свидетельствует о снижении активности и численности облигатных анаэробных бактерий кишечника (бифидо- и лактобактерии), повышении активности условно-патогенной флоры, что может быть использовано с диагностической целью в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: дети; кесарево сечение; кишечная микробиота; бифидобактерии; короткоцепочечные жирные кислоты; уксусная кислота.

FEATURES OF SPECIES COMPOSITION OF INTESTINAL BIFIDOBACTERIUM AND MICROBIAL METABOLISM PROFILE IN CHILDREN OF THE FIRST HALF OF LIFE DEPENDING ON THE WAY OF DELIVERY

© E.M. Bulatova, A.M. Shabalov, N.M. Bogdanova, A.I. Shilov, E.G. Oganessian, N.S. Kuritsyna

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

For citation: Bulatova EM, Shabalov AM, Bogdanova NM, et al. Features of species composition of intestinal bifidobacterium and microbial metabolism profile in children of the first half of life depending on the way of delivery. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):11-16. doi: 10.17816/PED9111-16

Received: 11.12.2017

Accepted: 01.02.2018

Changes of intestinal microbiome in first year of life, related with cesarean section, are the most unfavorable and have long-term negative immunological and metabolic effects. **The aim of the study.** Evaluate the species composition of *Bifidobacterium*, range of Short-chain Fatty Acids (SCFA) in feces in children, who were born by natural way or with cesarean section, for clarification their diagnostic value in the process of formation of microbiocenosis in children. **Materials and methods.** Examined 60 children in the age of 4-6 months. 48 children were born in natural way and 12 were born by cesarean section. All of them were full-term and were on breastfeeding. Functional disorders of digestion were noted in 49 children (81,7%). Researchs that were conducted: microbiological examination of feces, typing of *Bifidobacterium* (PCR), definition of SCFA (C_2 – acetic acid, C_3 – propionic acid, C_4 – butyric acid, C_5 – valeric acid, C_6 – caproic acid) content in feces. **Results.** III-grade dysbiotic changes in intestines were found significantly less in natural-way born (NW) children in comparison with cesarean section (CS) born children (14,58 и 33,33%; $p < 0,05$). In natural-way born children, infant strains of *Bifidobacterium* were not detected just in 12.5% but after cesarean section in 25% ($p < 0,05$). One infant strain of *Bifidobacterium* was in 41,67% of NW born children and in 25% CS born children ($p > 0,05$). Established, that content of acetic acid was significantly higher in NW born children ($1,59 \pm 0,75$ и $1,04 \pm 0,56$; $p < 0,05$). **Conclusion.** In CS born children, impoverishment of the intestines by infantile species of *Bifidobacterium*, lower content of acetic acid, were detected significantly more often. It shows decrease of activity and amount of obligatory anaerobic bacteria (*Bifidum*-, *Lacto*-) in intestines, increased activity of opportunistic flora. That can be used in practical healthcare with diagnostic purpose.

Keywords: children; cesarean section; intestinal microbiome; *Bifidobacterium*; short-chain fatty acids; SCFA; acetic acid.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы отмечается неуклонное увеличение частоты родоразрешений путем операции кесарева сечения как во всем мире, так и в РФ с ростом в среднем на 1 % в год [5, 9].

В настоящее время в медицинской практике уделяется большое внимание влиянию способа родоразрешения на микробный состав кишечника и состояние здоровья ребенка в дальнейшем. Изменения кишечной микробиоты у ребенка на первом году жизни, связанные с рождением путем кесарева сечения, наиболее неблагоприятные и имеют долгосрочные негативные последствия, повышая риск развития в дальнейшем аллергических заболеваний (атопический дерматит, пищевая аллергия), ожирения и сахарного диабета I типа. Кесарево сечение приводит к снижению разнообразия кишечной микробиоты у детей, нарушению количественного и качественного характера ее параметров, которые не восстанавливаются к концу первого года жизни [4, 15, 18, 19].

Кишечная микробиота является метаболическим «органом», который участвует в синтезе биологически активных веществ, в том числе короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [13].

Один из возможных механизмов влияния кишечной микробиоты на состояние кишечника и организма в целом связан с образованием в результате ферментации олигосахаридов анаэробными бактериями (бифидо- и лактобактериями) именно КЦЖК. Наибольшее значение из них имеют: уксусная (C_2), пропионовая (C_3), масляная (C_4), валериановая (C_5), капроновая (C_6) [2, 10].

Сегодня продолжается изучение таких функций КЦЖК, как регуляция моторной и секреторной функций кишечника, обеспечение колоноцитов энергией,

антимикробный и противовоспалительный эффект, влияние на дифференцировку и пролиферацию эпителия кишечника и ряд других [1, 14].

В современной литературе показаны важная опосредованная роль КЦЖК фракции C_2 – C_6 в регуляции работы энтеральной нервной системы желудочно-кишечного тракта, значение влияния нутриентов на эпигеном человека, пищевое поведение через ряд выделенных в последнее время рецепторов, к числу которых относятся GPR41, GPR43 и ряд других [17].

Изменение параметров КЦЖК фракции C_2 – C_6 в кале отражает характер и выраженность изменения качественного состава кишечной микробиоты у детей и взрослых. Обсуждается возможность использования данного метода для скрининговой оценки состояния кишечного микробиоценоза в терапевтической и педиатрической практике [6–8, 16].

Вопросам, касающимся изучения состояния кишечной микробиоты у детей, рожденных у матерей с различным способом родоразрешения, в современной литературе уделяется большое внимание, в то время как подобных исследований по проблеме микробного метаболизма недостаточно [3, 11, 12].

Цель исследования: оценить особенности видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты и спектр короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей, рожденных естественным путем и с помощью операции кесарева сечения, для уточнения их диагностической значимости в процессе становления кишечного микробиоценоза у детей первого полугодия жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 детей в возрасте 4–6 мес. до введения прикорма, рожденных естественным

и оперативным путем: 48 детей — естественные роды и 12 детей — кесарево сечение.

Дети были включены в исследование после подписания родителями информированного согласия на участие в исследовании, одобренного решением этического совета при СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 35» Московского района Санкт-Петербурга от 10 января 2014 г. № 4.

Все дети родились доношенными и на момент исследования находились на грудном вскармливании.

Всем детям проведено общеклиническое обследование, бактериологическое исследование кала, типирование бифидобактерий методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением младенческих (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve*) и взрослых (*B. adolescentis*, *B. longum*) штаммов.

Степень выраженности дисбиотических изменений в кишечнике у обследованных детей была определена с учетом Отраслевого стандарта 91500.11.0004–2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Всем детям также выполнено исследование содержания КЦЖК фракции C_2 – C_6 методом газожидкостного хроматографического анализа в кале с определением абсолютного и относительного содержания уксусной (C_2), пропионовой (C_3), масляной (C_4), валериановой (C_5), капроновой (C_6) кислот, а также суммы изокислот (Ei Sn) и анаэробного индекса (АИ), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды кишечника (Патент на изобретение РФ № 2145511 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C_2 – C_6 методом газожидкостной хроматографии» от 09.04.1999 / авт. Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. и др.). Чувствительность — 85,1 %, специфичность — 84 %.

Относительное содержание КЦЖК рассчитывалось как доля (в %) уксусной (C_2), пропионовой (C_3), масляной (C_4), валериановой (C_5), капроновой (C_6) кислот по формуле

$$pC_n = C_n / C_2 + C_3 + C_4 + C_5 + C_6.$$

Анаэробный индекс (АИ) рассчитывали по формуле

$$АИ = C_3 + C_4 / C_2$$

с использованием в формуле относительных показателей содержания отдельных КЦЖК фракции C_2 – C_4 .

Для сравнения полученных данных с нормативами были использованы показатели микробного

метаболизма, представленные рядом авторов у детей аналогичного возраста [7].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием ПО Statistica 7 for Windows. Производили расчет средних значений признака (M), стандартных ошибок среднего значения признака ($\pm m$). Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента (t) в случае нормального распределения. Для качественной оценки частоты признака в исследуемых группах рассчитывали χ^2 критерий Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления функциональных нарушений пищеварения умеренной степени выраженности (срыгивания, колики, запоры, младенческая дисхезия) отмечены у 49 (81,7 %) детей. Аллергодерматит был диагностирован у 10 (16,7 %) детей.

В табл. 1 представлены параметры микробиоценоза кишечника у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным способами.

Как видно из таблицы, у всех детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения, выявлены дисбиотические изменения в кишечнике различной степени тяжести в отличие от детей, рожденных естественным путем.

Дисбиотические изменения в кишечнике III степени достоверно реже встречались у детей, рожденных естественным путем, в отличие от детей, рожденных с помощью кесарева сечения (14,5 и 33,3 %; $p < 0,05$).

Таблица 1 (Table 1)

Состояние микробиоценоза кишечника у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным способами

The state of intestinal microbiocenosis in children of the first half of life, born in a natural and operative way

Степень нарушения кишечного микробиоценоза	Роды естественным путем ($n = 48$)	Кесарево сечение ($n = 12$)
Эубиоз	6 (12,5 %)	0 (0 %)
Дисбиоз кишечника различной степени тяжести	42 (87,5 %)	12 (100 %)
Дисбиоз I степени	15 (31,2 %)	4 (33,3 %)
Дисбиоз II степени	20 (41,6 %)	4 (33,3 %)
Дисбиоз III степени	7 (14,5 %)	4 (33,3 %)*

* $p < 0,05$ — достоверность различий между группами детей, рожденных естественным и оперативным способами

Таблица 2 (Table 2)

Особенности видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты у детей, рожденных естественным и оперативным способами

Features of the specific composition of bifidobacterium of intestinal microbiota in children born in a natural and operative way

Признак	Роды естественным путем (n = 48)	Кесарево сечение (n = 12)
Определяются младенческие штаммы бифидобактерий	42 (87,5 %)	9 (75 %)
Не определяются младенческие штаммы бифидобактерий	6 (12,5 %)	3 (25 %)*
Один младенческий штамм бифидобактерий	20 (41,6 %)	3 (25 %)
Два младенческих штамма бифидобактерий	20 (41,6 %)	5 (41,6 %)
Три младенческих штамма бифидобактерий	2 (4,2 %)	1 (8,3 %)
Один взрослый штамм бифидобактерий	7 (14,5 %)	2 (16,6 %)
Отсутствуют взрослые штаммы бифидобактерий	41 (85,4 %)	10 (83,3 %)
* $p < 0,05$ — достоверность различий между группами детей, рожденных естественным и оперативным способами		

Таблица 3 (Table 3)

Относительное содержание короткоцепочечных жирных кислот фракции C_2-C_6 в кале у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным способами (n = 60)

Relative content of short-chain fatty acids (SCFA) fraction C_2-C_6 in feces in children of the first half of life, born in a natural and operative way (n = 60)

Короткоцепочечные жирные кислоты	Роды естественным путем (n = 48)	Кесарево сечение (n = 12)
Уксусная кислота (C_2)	$1,59 \pm 0,75$	$1,04 \pm 0,56^*$
Пропионовая кислота (C_3)	$0,16 \pm 0,14$	$0,08 \pm 0,08$
Масляная кислота (C_4)	$0,06 \pm 0,07$	$0,11 \pm 0,16$
Валериановая кислота (C_5)	$0,01 \pm 0,02$	$0,01 \pm 0,01$
Капроновая кислота (C_6)	$0,01 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$
Анаэробный индекс	$-0,16 \pm 0,13$	$-0,23 \pm 0,14$
* $p < 0,05$ — достоверность различий между группами детей, рожденных естественным и оперативным способами		

В табл. 2 представлен анализ типирования методом ПЦР видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты: младенческих (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve*) и взрослых (*B. adolescentis*, *B. longum*) штаммов у детей первого полугодия

жизни, рожденных естественным и оперативным способами.

Оценка многообразия детских штаммов бифидобактерий в кале методом ПЦР у детей на грудном вскармливании в возрасте 4–6 месяцев показала, что лишь у 12,5 % детей, рожденных при естественных родах, младенческие штаммы *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve* не определялись, в то время как у детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения, они не определялись в 2 раза чаще, в 25 % случаев ($p < 0,05$). Один младенческий штамм бифидобактерий в кале присутствовал у 41,6 % детей, рожденных при естественных родах, и у 25 % детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения ($p > 0,05$).

Это свидетельствует о большем многообразии младенческих штаммов бифидобактерий у детей, рожденных естественным путем. Достоверных различий по частоте типирования взрослых штаммов бифидобактерий между обследованными группами получено не было ($p > 0,05$).

Относительное содержание КЦЖК фракции C_2-C_6 в кале у детей первого полугодия, рожденных естественным и оперативным способами, представлено в табл. 3.

Установлено, что у детей, рожденных естественным путем, в отличие от детей, извлеченных с помощью операции кесарева сечения, относительное содержание уксусной кислоты в кале было достоверно выше ($p < 0,05$). Достоверных различий по особенностям содержания КЦЖК фракции C_3-C_6 у детей в зависимости от способа родоразрешения матери получено не было ($p > 0,05$).

Анаэробный индекс у детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения, был в большей мере отклонен в отрицательную сторону, чем у детей, рожденных естественным путем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения, достоверно чаще выявляются выраженные дисбиотические изменения в кишечнике, обеднение микробиоты кишечника младенческими штаммами бифидобактерий, более низкое содержание уксусной кислоты в кале, а также более значимое отклонение анаэробного индекса в отрицательную сторону. Данные характеристики кишечной микробиоты свидетельствуют о снижении активности и численности облигатных анаэробных бактерий (бифидо- и лактобактерии), повышении активности условно-патогенной флоры с протеолитическими и гемолитическими свойствами, что может быть использовано с диагностической целью в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 45 с. [Ardatskaya MD. Klinicheskoe znachenie korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta [dissertation]. Moscow; 2003. 45 p. (In Russ.)]
2. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. Способ разделения смеси жирных кислот фракции C_2-C_6 методом газожидкостной хроматографии. (Патент РФ на изобретение № 2220755/ 10.01.2004). [Patent RUS No 2220755/ 10.01.2004. Ardatskaya MD, Ikonnikov NS, Minushkin ON. Sposob razdeleniya smesi zhirnykh kislot fraktsii C_2-C_6 metodom gazozhidkostnoy khromatografii. (In Russ.)]
3. Булатова Е.М., Нетребенко О.К., Богданова Н.М., и др. Влияние применения пробиотических продуктов в период беременности и кормления грудью на становление кишечной микробиоты // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 3. – С. 121–128. [Bulatova EM, Netrebenko OK, Bogdanova NM, et al. Effect of application of probiotic products during pregnancy and lactation on the development of the intestinal microbiota of the child. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(3):121-128. (In Russ.)]
4. Воронцов И.М. Диетология развития – важнейший компонент профилактической педиатрии и валеологии детства // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 1997. – Т. 76. – № 3. – С. 57–61. [Vorontsov IM. Developmental dietology – most important component of prophylactic pediatrics and valeology of childhood. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 1997;76(3):57-61. (In Russ.)]
5. Гатина Д.Н. Результаты изучения отношения рожениц к родоразрешению путем операции кесарева сечения // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. [Gatina DN. Rezul'taty izucheniya otnosheniya rozhenits k rodorazresheniyu putem operatsii kesarevo sechenie. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;(3). (In Russ.)]. Доступен по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24490>. Ссылка активна на 11.01.2018.
6. Захарова И.Н., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., и др. Младенческие кишечные колики: лечить или не лечить? Учебное пособие для врачей. – М.: РМАПО, 2013. – 62 с. [Zakharova IN, Yatsyk GV, Borovik TE, et al. Mladencheskie kischechnye koliki: lechit' ili ne lechit'? Uchebnoe posobie dlya vrachey. Moscow: RMAPO; 2013. 62 p. (In Russ.)]
7. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Сугян Н.Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебо-контролируемого исследования // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 68–73. [Zakharova IN, Ardatskaya MD, Sugyan NG. The effect of multi-strain probiotic on the metabolic activity of the intestinal microflora in infants with functional disorders of the gastrointestinal tract: the results of a placebo-controlled study. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016;15(1):68-73. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1501.
8. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Диагностика состояния микрофлоры кишечника и дифференцированная коррекция ее нарушений: Методическое пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. – М.: Управление делами Президента РФ, Учебно-научный центр медицинского центра, кафедра гастроэнтерологии, 2005. – 22 с. [Minushkin ON, Ardatskaya MD. Diagnostika sostoyaniya mikroflory kischechnika i differentsirovannaya korrektsiya ee narusheniy. Metodicheskoe posobie dlya vrachey, rukovoditeley organov upravleniya zdravookhraneniem i lechenno-profilakticheskikh uchrezhdeniy. Moscow: Upravlenie delami Prezidenta RF, Uchebno-nauchnyytsentr meditsinskogo tsentra, kafedra gastroenterologii; 2005. 22 p. (In Russ.)]
9. Рыбина Е.В., Кенбаева К.Г., Савичева А.М. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта доношенных новорожденных при разных способах родоразрешения // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 30–32. [Rybina EV, Kenbaeva KG, Savicheva AM. Gastrointestinal microflora of full-term newborn infants with different modes of delivery. *Pediatr*. 2014;5(3):30-33. (In Russ.)]
10. Сугян Н.Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 27 с. [Cugyan NG. Klinicheskoe znachenie korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot pri funktsional'nykh narusheniyakh zheludochno-kishechnogo trakta u detey rannego vozrasta [dissertation]. Moscow; 2010. 27 p. (In Russ.)]
11. Федотова Г.В., Вахлова И.В., Боронина Л.Г., Саматова Е.В. Метаболические аспекты состояния микробиоты кишечника у недоношенных детей / Материалы 22-й Объединенной российской гастроэнтерологической недели (3–5 октября 2016 г., Москва) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 5. – Приложение № 48. – С. 44. [Fedotova GV, Vakhlova IV, Boronina LG, Samatova EV. Metabolicheskie aspekty sostoyaniya mikrobioty kischechnika u nedonoshennykh detey. (Conference proceedings) 22 Ob'edinnaya Rossiys-

- kaya Gastroenterologicheskaya nedelya (2016 Oct 3-5; Moscow). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;26(5, Suppl.48):44. (In Russ.)]
12. Шабалов А.М., Булатова Е.М., Шилов А.И. Особенности видового состава бифидобактерий у детей с дисбиозом кишечника и различным профилем микробного метаболизма / Материалы X Юбилейной научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2017». – СПб., 2017. – С. 123–126. [Shabalov AM, Bulatova EM, Shilov AI. Ocobennosti vidovogo sostava bifidobakteriy u detey s disbiozom kishechnika i razlichnym profilem mikrobnogo metabolizma. (Conference proceedings) X Yubileynaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Vorontsovskie chteniya. Sankt-Peterburg-2017". Saint Petersburg; 2017. P. 123-126. (In Russ.)]
 13. Boets E, Gomand S, Deroover L, et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects – a stable isotope study. *J Physiol*. 2017;595(2):541-555. doi: 10.1113/JP272613.
 14. Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy*. 2007;108:354-358. PMID: 18203540.
 15. Koletzko B. Pediatric Nutrition in Practice. Basel: Karger; 2008:80-84.
 16. Marchesi JR, Holmes E, Khan F, et al. Rapid and Non-invasive Metabolomic Characterization of Inflammatory Bowel Disease. *J Proteome Res*. 2007;6:546-51.
 17. Richards J, Yap Y, McLeod K, et al. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(5):e82.
 18. Yamaguchi YI, Adachi K, Sugiyama T, et al. Association of Intestinal Microbiota with Metabolic Markers and Dietary Habits in Patients with Type 2 Diabetes. *Digestion*. 2016;94(2):66-72. doi: 10.1159/000447690.
 19. Weng M, Walker W. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203-14. doi: 10.1017/S2040174412000712.

◆ Информация об авторах

Елена Марковна Булатова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; главный внештатный педиатр Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе, главный специалист по питанию детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и СЗФО, Санкт-Петербург. E-mail: bulatova2008@gmail.com.

Александр Михайлович Шабалов — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Aleks-Shabalov2007@yandex.ru.

Наталья Михайловна Богданова — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru.

Александр Игоревич Шилов — лаборант, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alshilov1995@mail.ru.

Эмма Гагиковна Оганесян — студент, 4-й курс, педиатрический факультет. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: emmahov@bk.ru.

Надежда Станиславовна Курицына — лаборант, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kuritsyna_n@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena M. Bulatova — MD, PhD, Professor, Head of Department of propaedeutics of Children's Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Main Freelance Pediatrician of Ministry of Healthcare in North-West Federal R(NWFR). Main Specialist in Children Nutrition of Committee of Healthcare of Government of Saint Petersburg and NWFR. Saint Petersburg, Russia. E-mail: bulatova2008@gmail.com.

Alexandr M. Shabalov — MD, PhD, Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Aleks-Shabalov2007@yandex.ru.

Natalia M. Bogdanova — MD, PhD, Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru.

Alexandr I. Shilov — Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alshilov1995@mail.ru.

Emma G. Oganisyan — Student, 4th Year, Pediatric Faculty. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: emmahov@bk.ru.

Nadezhda S. Kuritsyna — Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuritsyna_n@mail.ru.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ВОЗРАСТЕ ОКОЛО 20 ЛЕТ ПО СРАВНЕНИЮ С ЕГО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКОЙ В ВОЗРАСТЕ ПОСЛЕ 50 ЛЕТ

© К.А. Шемеровский¹, П.Д. Шабанов¹, В.Ф. Митрейкин², П.В. Селивёрстов³, А.Ю. Юров⁴

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Шемеровский К.А., Шабанов П.Д., Митрейкин В.Ф. и др. Преимущества первичной профилактики колоректального рака в возрасте около 20 лет по сравнению с его вторичной профилактикой в возрасте после 50 лет // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 17–22. doi: 10.17816/PED9117-22

Поступила в редакцию: 14.12.2017

Принята к печати: 12.02.2018

Представлены основные преимущества первичной профилактики колоректального рака у молодых лиц (около 20 лет) по сравнению с его вторичной профилактикой у взрослых (после 50 лет). Первичная профилактика направлена на скрининг и устранение одного из основных доказанных факторов риска рака толстой кишки — хронического запора и его предшественника — брадиэнтерии — замедления циркадианного ритма дефекации. Скрининг колоректальной брадиаритмии у 2501 работающего медика позволил диагностировать эту аритмию у 44 % обследованных лиц. Обнаружена новая фундаментальная зависимость регулярности циркадианного ритма дефекации от акрофазы этого ритма. Реализация утренней акрофазы околосуточного ритма дефекации оказалась ключевым механизмом регулярности этого ритма. Повторный скрининг колоректальной брадиаритмии у лиц в возрасте около 20 лет (через месяц после информирования студентов о законе циркадианного ритма мозга и кишечника) показал, что 53 % студентов стали соблюдать утренний режим дефекации. Это привело к переходу умеренной стадии тяжести колоректальной брадиаритмии (3–4 раза в неделю) в легкую стадию (5–6 раз в неделю). Доказана возможность первичной (поведенческой) профилактики колоректальной брадиаритмии (колоректального копростоза) как фактора риска колоректального рака. Главными преимуществами первичной профилактики колоректального рака являются: неинвазивность, безопасность, экономичность и своевременность. Вторичная профилактика рака толстой кишки сопряжена с инвазивностью колоноскопии, возможными ее осложнениями (кровотечения, перфорации кишки и летальные исходы), высокой стоимостью специальной аппаратуры и поздним подходом к скринингу колоректального рака (после появления крови в стуле или после 50 лет).

Ключевые слова: первичная профилактика; скрининг брадиэнтерии; регулярный циркадианный ритм; нерегулярная дефекация; вторичная профилактика; осложнения колоноскопии.

THE BENEFITS OF PRIMARY PREVENTION OF COLORECTAL CANCER AROUND THE AGE OF 20 COMPARED TO SECONDARY PREVENTION AFTER THE AGE OF 50

© K.A. Shemerovskiy¹, P.D. Shabanov¹, V.Ph. Mitreikin², P.V. Seliverstov³, A.Yu. Yurov⁴

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Shemerovskiy KA, Shabanov PD, Mitreikin VPh, et al. The benefits of primary prevention of colorectal cancer around the age of 20 compared to secondary prevention after the age of 50. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):17-22. doi: 10.17816/PED9117-22

Received: 14.12.2017

Accepted: 12.02.2018

The major advantages of primary prevention of colorectal cancer in young adults (around 20 years) compared with secondary prevention in adults (after 50 years). Primary prevention is aimed at screening and eliminating one of the major proven

risk factors for colon cancer – chronic constipation and its predecessor – colorectal bradyarrhythmia – as slower circadian rhythm of defecation. The main advantages of primary prevention of colorectal cancer are: non-invasiveness, safety, efficiency and timeliness. Screening of colorectal bradyarrhythmia at 2501 operating physician is allowed to diagnose this arrhythmia in 44% of the surveyed entities. There is discovered the new fundamental dependence between the regularity of circadian rhythm of defecation and an acrophase of this rhythm. The implementation of the morning acrophase of the circadian rhythm of defecation is the key mechanism of the regularity of this rhythm. Repeated screening of colorectal bradyarrhythmia in individuals around the age of 20 years (a month after informing students about the law of circadian rhythm in the brain and intestine) showed that 53% of the students began to observe the morning routine of bowel movements. This led to a transition of moderate stage of colorectal bradyarrhythmia severity (3-4 times a week) in an easy stage (5-6 times a week). It's proved the possibility of primary (behavioral) prevention of colorectal bradyarrhythmia (colorectal coprostasis) as a risk factor for colorectal cancer. Secondary prevention of colon cancer is associated with the invasiveness of colonoscopy, its possible complications (bleeding, perforation of bowel and fatal outcomes), the high cost of special equipment and late in the approach to screening for colorectal cancer (after the appearance of blood in the stool or after 50 years).

Keywords: primary secondary prevention; colorectal bradyarrhythmia; regular circadian rhythm; irregular bowel habit; complications of colonoscopy.

Колоректальный рак является лидером онкологической заболеваемости в Санкт-Петербурге. В 2015 г. заболеваемость раком толстой кишки достигла 3654 новых случаев и по сравнению с 2010 г. возросла на 34 % [2].

Доказано, что одним из главных факторов риска колоректального рака выступает колоректальный копростаз при хроническом запоре, который повышает риск возникновения рака в 2,5 раза [5, 11, 14, 15].

Известны индукторы колоректального рака, способствующие колоректальному копростазу: животные белки и жиры «красного мяса», особенно обработанные открытым огнем барбекю, гриль, шашлык, избыточный вес, гиподинамия, избыточное употребление алкоголя и табакокурение [7, 14].

Протективными факторами риска колоректального рака, стимулирующими эвакуаторную функцию кишечника, служат овощи, фрукты, пищевые волокна, рыба, куриное мясо, кальций, фолаты, витамин D, антиоксиданты, биологически-активные компоненты пищи, достаточная физическая активность и нормальный уровень половых гормонов.

В настоящее время совершенно очевидно, что некоторые ранее широко применяемые слабительные средства, а ныне снятые с производства в ряде стран Запада и запрещенные к применению препараты (полифенольные лаксативы, препараты сенны) могут быть причислены к факторам риска развития колоректального рака [6]. Хронический запор, сопровождающийся колоректальным копростазом, повышает риск возникновения карциномы толстой кишки от 1,36 до 4,4 раза [15].

Современная профилактика колоректального рака является вторичной, так как преимущественно направлена на поздние проявления патологии толстой кишки, на выявление крови в стуле и на эндоскопическое удаление аденоматозных полипов — как предраковых образований толстой кишки — во

время скрининга колоректального рака [1, 14]. Этот скрининг рекомендовано начинать в возрасте после 50 лет: колоноскопия — 1 раз в 10 лет, сигмоскопия — 1 раз в 5 лет [1].

По данным американских и английских исследователей проблем рака толстой кишки [6], средний возраст выявления злокачественной опухоли толстой кишки составляет около 63 лет у женщин и около 68 лет у мужчин. В России в 2008 г. зарегистрировано 55 719 новых случаев колоректального рака, смертность от которого составила 37 901 случай [3]. По данным педиатров, в Северо-Западном федеральном округе 48 % детей страдают самыми ранними стадиями запора — доказанным фактором риска колоректального рака, развивающегося при хроническом запоре и злоупотреблении слабительными средствами в течение 10–15 лет [14].

Академик Н.Н. Петров в клиническом руководстве «Злокачественные опухоли» подчеркивал большое значение привычных запоров в возникновении рака толстой кишки и утверждал, что «профилактика рака толстой кишки есть профилактика запоров» [8].

Первичная профилактика колоректального рака должна быть направлена на диагностику и устранение самых ранних стадий нарушения регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника, такая профилактика должна быть функциональной, неинвазивной и ранней.

Целью данной работы было описание преимуществ первичной профилактики колоректального рака в виде профилактики ранних нарушений околосуточного ритма кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом хроноэнтерографии — недельный мониторинг частоты и акрофазы циркадианного ритма энтеральной эвакуаторной активности толстой киш-

ки [10] — обследован 2501 медицинский работник в возрасте от 24 до 75 лет: осуществлен скрининг брадиэнтерии — замедления и нарушения регулярности околосуточного ритма дефекации. Такое нарушение (склонность к запорам) служит одним из самых ранних проявлений колоректального копростоза — доказанного фактора риска колоректального рака.

Среди нарушений регулярности околосуточного ритма дефекации выделено три основные стадии тяжести брадиэнтерии: легкая (частота стула 5–6 раз в неделю), умеренная (частота стула 3–4 раза в неделю) и тяжелая (частота стула 1–2 раза в неделю).

С целью ранней первичной профилактики колоректального рака нами произведен скрининг брадиэнтерии (замедление циркадианного ритма дефекации менее 7 раз в неделю). Скрининг брадиэнтерии проводили в виде недельного мониторинга частоты и акрофазы (момента реализации функции в суточном периоде) околосуточного ритма стула у студентов медицинского вуза в возрасте 19–20 лет (50 мужчин и 81 женщина). Для скрининга использовали специально разработанный опросник, позволяющий оценить прежде всего уровень частоты эвакуаторной функции кишечника (число дней в неделю с актами дефекации), кратность опорожнения кишечника за день (число актов дефекации в течение 24 часов) и акрофазу циркадианного ритма дефекации — момент опорожнения кишечника в каждом из четырех периодов (утро — от 06:00 до 12:00; день — от 12:00 до 18:00; вечер — от 18:00 до 24:00; ночь — от 24:00 до 06:00) суточного 24-часового цикла. Кроме того, исследовали уровень качества жизни, связанный со здоровьем по системе САН (Самочув-

ствие, Активность и Настроения), применяемой для обследования космонавтов [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Скрининг брадиэнтерии у работающих медиков показал, что утренняя акрофаза ритма дефекации (в период от 06:00 до 12:00 часов) у лиц с регулярным (ежедневным) ритмом стула встречалась (1098 случаев) в 3,6 раза чаще, чем у лиц с вечерней акрофазой циркадианного ритма опорожнения кишечника — 301 случай (табл. 1).

У лиц с нерегулярным ритмом эвакуаторной функции кишечника, наоборот, вечерняя акрофаза ритма дефекации (667 случаев) встречалась в 1,5 раза чаще, чем утренняя акрофаза этого ритма (435 случаев).

Следовательно, акрофаза циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника является одним из ключевых механизмов регуляции ритма дефекации.

Преобладание именно утренней акрофазы ритма стула ассоциировано с регулярным (ежедневным) ритмом эвакуаторной функции кишечника.

Преобладание вечерней акрофазы этого ритма ассоциировано с нерегулярным ритмом этой функции, что приводит к замедлению циркадианного ритма дефекации в виде возникновения брадиэнтерии — замедления и нерегулярности — циркадианного энтерального ритма.

Показано, что у 34 % молодых медиков-мужчин выявлен нерегулярный ритм кишечника. У 86 % опрошенных слушателей отсутствует физиологически оптимальная привычка к утреннему опорожнению кишечника (табл. 2).

Таблица 1 (Table 1)

Частота и акрофаза циркадианного ритма кишечника у работающих лиц ($n = 2501$)
Frequency and acrophase of circadian intestinal rhythm in working persons ($n = 2501$)

Частота ритма стула, раз в неделю	Утренняя акрофаза	Вечерняя акрофаза	Всего обследовано
7 (регулярный ритм)	1098	301	1399
1–6 (нерегулярный ритм)	435	667	1102
Всего	1533	968	2051

Таблица 2 (Table 2)

Частота и акрофаза циркадианного ритма кишечника у студентов-медиков ($n = 131$)
Frequency and acrophase of circadian intestinal rhythm in medical students ($n = 131$)

Частота ритма стула, раз в неделю	Мужчины			Женщины		
	утренняя акрофаза	вечерняя акрофаза	всего обследовано	утренняя акрофаза	вечерняя акрофаза	всего обследовано
7 (регулярный ритм)	6 (12 %)	27 (54 %)	33 (66 %)	15 (19 %)	29 (36 %)	44 (55 %)
1–6 (нерегулярный ритм)	1 (2 %)	16 (32 %)	17 (34 %)	1 (1 %)	36 (44 %)	37 (45 %)
Всего	7 (14 %)	43 (86 %)	50 (100 %)	16 (20 %)	65 (80 %)	81 (100 %)

Нерегулярный энтеральный ритм в виде брадиэнтерии был диагностирован у 45 % молодых медиков-женщин. У 80 % обследованных слушательниц отсутствовала физиологически оптимальная утренняя фаза энтерального ритма.

Уровень качества жизни у лиц с регулярным утренним кишечным ритмом (94 % от оптимального) был на 8 % выше, чем у лиц с нерегулярным вечерним ритмом кишечника (86 % от оптимального).

Утренний стул (утренняя акрофаза ритма дефекации) имел место в 6 раз чаще у медиков-мужчин с регулярным ритмом кишечника по сравнению с теми, у кого ритм кишечника был нерегулярным (брадиэнтерия с частотой стула 1–6 раз в неделю).

Реализация утреннего стула способствует его регулярности и более высокому уровню качества жизни.

У 45 % молодых слушательниц-медиков выявлен нерегулярный ритм кишечника. У 80 % опрошенных слушателей отсутствует физиологически оптимальная привычка к утреннему опорожнению кишечника.

Уровень качества жизни (87 % от оптимального) у женщин с регулярным кишечным ритмом был на 11 % выше, чем у женщин с нерегулярным ритмом кишечника (76 % от оптимального).

Утренний стул у слушательниц встречался в 15 раз чаще при регулярном ритме кишечника по сравнению с нерегулярным ритмом. Реализация акта дефекации именно в утренние часы у женщин способствует его регулярности, что связано с более высоким уровнем качества жизни.

Повторный скрининг брадиэнтерии (через месяц после ознакомления с принципом циркадианной регулярности мозга и кишечника) привел к тому, что 53 % обследованных лиц, у которых при первом скрининге была выявлена брадиэнтерия второй стадии тяжести (при частоте стула 3–4 раза в неделю), стали стремиться к реализации циркадианного ритма стула преимущественно в утренние часы.

Эти поведенческие изменения привели практически у каждого второго обследованного (53 %) к повышению уровня частоты стула от 3–4 раз в неделю до 5–6 раз в неделю, то есть способствовали переходу от второй (умеренной) стадии тяжести брадиэнтерии к первой (легкой) стадии тяжести брадиэнтерии.

Полученный факт уменьшения степени тяжести брадиэнтерии (переход от умеренной стадии к легкой стадии тяжести брадиэнтерии) свидетельствует о принципиальной возможности поведенческой коррекции расстройств регулярности циркадианного ритма энтеральной активности.

Следует сравнить два подхода к профилактике риска возникновения колоректального рака: первичная функциональная профилактика, направленная на скрининг и устранение брадиэнтерии (как доказанного функционального фактора риска рака толстой кишки) и вторичная органическая профилактика, направленная на скрининг и эндоскопическое устранение аденоматозных полипов (как потенциального предракового состояния толстой кишки).

Полезно отметить, что по данным исследователей, занимающихся скринингом и эндоскопической профилактикой возникновения колоректального рака [12, 13], осложнения колоноскопии проявляются в виде кровотечений, перфораций толстой кишки и смертельных случаев (3 смерти на 30 000 колоноскопий и 7 смертельных исходов такой профилактики на 97 000 колоноскопий).

Доказано, что общий риск осложнений (кровотечения, перфорации, летальные исходы) при скрининговой колоноскопии (осмотр кишки без биопсии) составляет около 1 % случаев, а общий риск осложнений при оперативной колоноскопии (биопсия и удаление аденоматозных полипов) составляет около 3 % от всех колоноскопий.

Сравнение первичной (функциональной) профилактики колоректального рака с вторичной (органической) профилактикой рака толстой кишки представлено в табл. 3.

Таблица 3 (Table 3)

Преимущества функциональной профилактики над органической профилактикой колоректального рака
Frequency and acrophase of circadian intestinal rhythm in medical students

Аспекты преимущества	Функциональная профилактика	Органическая профилактика
Способ применения	Не инвазивная	Инвазивный
Опасность	Безвредная	Жизненно опасная
Подход	Устранение функциональных факторов риска	Устранение органических предраковых полипов
Осложнения	Без осложнений	Контактные кровотечения, перфорации кишки, каловый перитонит, летальные исходы

Окончание табл. 3 (Table 3 (continued))

Аспекты преимущества	Функциональная профилактика	Органическая профилактика
Цель	- Первичная профилактика. - Донозологическая профилактика. - Профилактика перехода функциональных расстройств в органическую патологию. - Предупреждение болезней	- Вторичная профилактика: после появления крови в стуле, после детекции полипов. - Профилактика перехода предрака в рак. - Предупреждение смертности
Возраст	15–20 лет Своевременно	50–75 лет Поздно, с задержкой почти на 30 лет
Стоимость	Невысокая	Высокая
Результат	Улучшение уровня здоровья	Болезнь и смерть

Необходимо обратить внимание на новые клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, возглавляемой академиком В.Т. Ивашкиным, которые направлены на оптимизацию диагностики и лечения больных с синдромом раздраженного кишечника и лечение взрослых пациентов с хроническим запором с помощью таких лекарственных средств, как тримебутин и лактитол [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными преимуществами первичной профилактики возникновения рака толстой кишки являются неинвазивность, безвредность, отсутствие осложнений и явная экономичность. Все эти преимущества первичной профилактики возникновения колоректального рака обусловлены, главным образом, своевременностью выявления и устранения такого доказанного фактора риска канцерогенеза, как хронический запор. Особенно важно выявление предшественницы запора — брадиаритмии кишечника — нарушения регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника.

Следует заметить, что первичная профилактика колоректального рака может проводиться путем выработки физиологически оптимальной привычки к опорожнению кишечника именно в утренние часы, особенно после завтрака в соответствии с Клиническими рекомендациями (стандартами ведения больных) [5] как с самого раннего детства, так и в любом другом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение колоректального рака. Краткий справочник для специалистов / Под ред. Ю.А. Барсукова — М.: ОСОК, 2011. [Barsukov YA, editor. Prevention, diagnosis and treatment of colorectal cancer. Quick reference guide for professionals. Moscow: OSOK; 2011. (In Russ.)]
2. Беляев А.М., Манихас Г.М., Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге

и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России. — СПб., 2016. [Belyaev AM, Manikhas GM, Merabishvili VM. Malignant neoplasms in Saint Petersburg and other administrative territories of Northwestern Federal district of Russia. Saint Petersburg; 2016. (In Russ.)]

3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21. — № 2 (прил. 1). — С. 87–117. [Davydov MI, Aksel' EM. Mortality of the population of Russia and the CIS countries from malignant neoplasms in 2008. *Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS*. 2010;21(2 S1):87-117. (In Russ.)]
4. Ивашкин В.Т., Алексеев С.А., Колесова Т.А., и др. Резолюция экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26. — № 4. — С. 129–130. [Ivashkin VT, Alekseenko SA, Kolesova TA, et al. The resolution of Advisory council on diagnostics and treatment of the functional gastrointestinal diseases. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016;26(4):129-130. (In Russ.)]
5. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Clinical recommendations. Standards for the management of patients. Issue 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]
6. Маев И.В., Самсонов А.А. Синдром хронического запора. — М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005. [Maev IV, Samsonov AA. Chronic constipation syndrome. Moscow: GOU VUNMTs; 2005. (In Russ.)]
7. Рак толстой кишки / Под ред. Дж. Мейерхардта, М. Сандерза. — М.: Рид Элсивер, 2009. [Meyerhardt J, Sanders M, editors. Colorectal Cancer. Moscow: Reed Elsevier; 2009. (In Russ.)]
8. Злокачественные опухоли / Под ред. Н.Н. Петрова, С.А. Холдина. — М.: МЕДГИЗ, 1952. [Petrov NN, Kholdin SA, editors. Malignant tumors. Moscow: MEDGIZ; 1952. (In Russ.)]

9. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. — М.: Наука, 1986. [Stepanova SI. Biorhythmic aspects of adaptation. Moscow: Nauka; 1986. (In Russ.)]
10. Шемеровский К.А. Хроноэнтерография — мониторинг околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2002. — Т. 133. — № 5. — С. 582–584. [Shemerovskiy KA. Chronoenterography — monitoring of circadian rhythm of evacuation function of the intestine. *Biull Eksp Biol Med.* 2002;133(5):582-584. (In Russ.)]
11. Шемеровский К.А. Запор — фактор риска колоректального рака // Клиническая медицина. — 2005. — Т. 83. — № 12. — С. 60–64. [Shemerovskiy KA. Constipation is a risk factor of colorectal cancer. *Klin Med (Mosk).* 2005;83(12):60-64. (In Russ.)]
12. Lüning TH, Keemers-Gels ME, Barendregt WB, et al. Colonoscopic perforations: a review of 30,366 patients. *Surg Endosc.* 2007;21(6):994-997. doi: 10.1007/s00464-007-9251-7.
13. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1899-1906;1906;e1891. doi: 10.1053/j.gastro.2008.08.058.
14. Rozen P, Young GP, Levin B, Spann SJ. Colorectal Cancer in Clinical Practice. London: Martin Dunitz; 2002.
15. Talley NJ, Lasch KL, Baum CL. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(1):9-19. doi: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.

◆ Информация об авторах

Константин Александрович Шемеровский — д-р мед. наук, отдел физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: constshem@yandex.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Владимир Филиппович Митрейкин — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mvphch2742@mail.ru.

Павел Васильевич Селивёрстов — канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней и нефрологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru.

Андрей Юрьевич Юров — канд. биол. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ayroot@mail.ru.

◆ Information about the authors

Konstantin A. Shemerovskii — MD, PhD, Dr Med Sci. Department of Physiology of Visceral Systems n.a. K.M. Bykov. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: constshem@yandex.ru.

Petr D. Shabanov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Neuropharmacology n.a. S.V. Anichkov. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Vladimir Ph. Mitreikin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Pathological Physiology. Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mvphch2742@mail.ru.

Pavel V. Seliverstov — MD, PhD Associate, Professor. Department of Internal Diseases and Nephrology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru.

Andrei Yu. Iurov — PhD, Associate Professor, Department of Human Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ayroot@mail.ru.

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЕГО СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ В СЛУЧАЯХ СМЕРТИ ОТ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

© О.В. Соколова¹, О.Д. Ягмуров², Р.А. Насыров¹

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

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Соколова О.В., Ягмуров О.Д., Насыров Р.А. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений в миокарде, влияющих на его сократительную способность в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 23–28. doi: 10.17816/PED9123-28

Поступила в редакцию: 14.12.2017

Принята к печати: 12.02.2018

Проведены ретроспективный анализ актов судебно-медицинских вскрытий из архива СПбГБУЗ «БСМЭ» и гистологическое исследование ткани миокарда в количестве 180 случаев (87 женщин и 93 мужчины) со статистической обработкой полученных результатов с целью изучения и оценки морфологических изменений основных компонентов гистогематического барьера миокарда, влияющих на сократительную способность сердечной мышцы в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии. В результате исследования выявлено, что возникновение метаболических нарушений вследствие токсического воздействия этанола и его метаболитов способствует развитию гипоксии сердечной мышцы с развитием в ней дистрофических, а также необратимых некробиотических процессов, которые, в свою очередь, играют непосредственную роль в формировании процессов возбудимости, а также в нарушении сократительной функции миофибрилл с развитием фатальных нарушений ритма. Обнаруженные при исследовании в поляризованном свете морфологические изменения сократительного аппарата миокарда в совокупности могут быть использованы для диагностики алкогольного поражения сердца. При исследовании случаев смерти от алкогольной кардиомиопатии в судебно-медицинской практике следует рекомендовать использовать методы поляризационной микроскопии.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия; контрактурные повреждения кардиомиоцитов.

FORENSIC MEDICAL ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE MYOCARDIUM, AFFECTING ITS CONTRACTILE CAPACITY IN CASES OF DEATH FROM ALCOHOLIC CARDIOMYOPATHY

© O.V. Sokolova¹, O.D. Yagmurov², R.A. Nasyrov¹

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

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

For citation: Sokolova OV, Yagmurov OD, Nasyrov RA. Forensic medical assessment of morphological changes in the myocardium, affecting its contractile capacity in cases of death from alcoholic cardiomyopathy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):23-28. doi: 10.17816/PED9123-28

Received: 14.12.2017

Accepted: 12.02.2018

A retrospective analysis of acts of forensic medical autopsies from the archive of BSME and a histological study of myocardial tissue in 180 cases (87 women and 93 men) were carried out with statistical processing of the obtained results for the purpose of studying and assessing the morphological changes in the main components of the histohematological barrier of myocardium, affecting the contractility of the cardiac muscle in cases of the death from alcoholic cardiomyopathy. As a result of the study, it was found that the occurrence of metabolic disturbances due to the toxic effects of ethanol and its metabolites contribute to the development of hypoxia of the heart muscle with the development of dystrophic and irreversible necrobiotic processes in it, which in its turn play a direct role in the formation of excitability processes, contractile function of myofibrils with the development of fatal rhythm disorders. The morphological changes in the contractile apparatus of the myocardium were discovered in the study in polarized

light and can be used to diagnose alcohol damage to the heart. During the study of deaths from alcoholic cardiomyopathy in forensic medicine, it is recommended to use methods of polarization microscopy.

Keywords: alcoholic cardiomyopathy; contracture damages to cardiomyocytes.

Известно, что главное свойство мышечных волокон миокарда заключается в их способности к возбуждению и сокращению, которые, в свою очередь, обуславливают выполнение важной функции сердца в качестве насоса для обеспечения кровообращения в организме. Следует отметить, что сократительная функция сердца является энергетически зависимым процессом и может быть нарушена в результате альтерации миоцитов, обусловленной метаболическим повреждением миокарда, возникающим вследствие действия этанола и его метаболитов [1–7]. Несомненно, токсическое воздействие этанола и его метаболитов на протяжении длительного времени приводит к выраженному угнетению клеточного энергетического метаболизма и процессов обмена, которое вызывает тяжелые дистрофические и некроботические изменения в кардиомиоцитах, не связанные с нарушением кровообращения в венечных артериях, но приводящие к электрической нестабильности миокарда и развитию внезапной сердечной смерти [5–9]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение и оценка морфологических изменений основных компонентов гистогематического барьера миокарда, влияющих на сократительную способность сердечной мышцы в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для настоящего исследования послужили парафиновые блоки аутопсийного материала СПб ГБУЗ «БСМЭ» в количестве 180 случаев (87 женщин и 93 мужчины) за период с 2013 по 2017 г. Средний возраст умерших женщин составил 45 ± 2 года, мужчин — 42 ± 2 года. Согласно данным судебно-медицинских исследований СПбГБУЗ «БСМЭ» во всех исследуемых случаях непосредственной причиной смерти стала острая недостаточность сердца, обусловленная алкогольной кардиомиопатией с характерными для нее морфологическими признаками. В исследуемых наблюдениях сопутствующие заболевания были представлены хроническим индуративным панкреатитом, хроническим бронхитом вне обострения; у части лиц, как мужского, так и женского пола, были выявлены признаки портальной гипертензии с формированием цирроза печени. Во всех исследуемых

случаях в крови и моче умерших был обнаружен этанол от 0,3 до 1,5 ‰.

Объекты для исследования были представлены образцами ткани миокарда: субэпикардиальных, субэндокардиальных его отделов, а также межжелудочковой перегородки и сосочковой мышцы. Гистологическое исследование включало в себя изготовление парафиновых срезов толщиной 5 мкм с монтированием их на подготовленные предметные стекла. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, а также использовали окраску гематоксилином — основным фуксином — пикриновой кислотой (ГОФП-метод по Ли) и окраску железным гематоксилином по методу Рего. Приготовленные замороженные (криостатные) срезы окрашивали суданом III. Световое микроскопическое исследование проводили при двадцатикратном увеличении (микроскоп DP-2 BSW OLIMPUS, Tokyo, Japan). При помощи поляризационной микроскопии изучали и оценивали степени сокращения саркомера и его патологические изменения. Статистическую обработку осуществляли с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20 (США). При статистическом анализе значения полученных данных были представлены в виде средневыворочного и полуширины доверительного интервала ($M \pm m$). Анализ различий значений независимых выборок проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Статистическую достоверность определяли при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе обзорной световой микроскопии во всех исследуемых образцах ткани миокарда (субэпикардиальных отделов) независимо от пола и возраста умерших было отмечено выраженное разрастание эпикардиальной жировой ткани со слабовыраженным спазмом неравномерно полнокровных артерий, выраженным полнокровием вен и капилляров с наличием в просвете отдельных сосудов микроциркуляторного русла эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена.

На всем исследуемом протяжении миокард субэпикардиальных, субэндокардиальных отделов, межжелудочковой перегородки, а также сосочковой мышцы имел гетероморфное строение. Участки гипертрофированных кардиомиоцитов чередовались с атрофированными кардиомиоцитами и содер-

жали ядра палочковидной, овоидной или круглой формы, отдельные из которых были пикнотичны, а в отдельных кардиомиоцитах ядра имели причудливую полигональную форму с перинуклеарным просветлением саркоплазмы со скоплением зерен липофусцина не только по полюсам ядер кардиомиоцитов, но и в саркоплазме в виде тонких и клиновидных полосок.

В исследуемых образцах ткани миокарда в субэпикардиальных, интрамуральных и субэндокардиальных отделах на фоне выраженной паренхиматозной белковой (зернистой и вакуольной) и жировой дистрофии, а также мезенхимальной жировой дистрофии были отмечены очаги фрагментированных кардиомиоцитов с перерастяжением и волнообразной деформацией мышечных волокон с неравномерным исчезновением в них поперечной исчерченности. Также в отдельных полях зрения в интрамуральных отделах миокарда были отмечены гигантские многоядерные кардиомиоциты с участками ветвления мышечных волокон и избыточного формирования беспорядочно расположенных перемычек между миоцитами.

При окраске по Ли (ГОФП-метод) в исследуемых фрагментах ткани миокарда преимущественно в субэндокардиальных отделах левого желудочка, межжелудочковой перегородке и в сосочковой мышце отмечалась фуксинофилия как отдельных кардиомиоцитов, так и групп кардиомиоцитов, располагающихся диффузно в исследуемых образцах сердечной мышцы. Интактные кардиомиоциты были окрашены в желтовато-зеленоватый цвет. В свою очередь, следует отметить, что в исследуемой ткани субэпикардиальных отделов миокарда отмечалась фуксинофилия лишь отдельных кардиомиоцитов.

В процессе исследования образцов ткани миокарда, окрашенных по Ли, в поляризованном свете были обнаружены поля свечения в кардиомиоцитах, совпадающие с фуксин-положительными очагами в них. В миокарде исследуемых субэндокардиальных отделов, межжелудочковой перегородке и в сосочковых мышцах отмечались субсегментарные контрактурные повреждения кардиомиоцитов, выражающиеся в пересокращении сегментов миофибрилл с однородным свечением участков саркоплазмы и с исчезновением в них поперечной исчерченности. Несомненно, следует отметить, что в данных участках наблюдались и признаки диссоциации миоцитов, которые визуализировались в виде разделения мышечного волокна на клетки или группы клеток по замыкательным пластинам при сохранении целостности базальной пластины.

Помимо обнаруженных субсегментарных повреждений кардиомиоцитов, в исследуемой ткани в субэндокардиальных отделах и в межжелудочковой перегородке были выявлены очаги сегментарных контрактур, захватывающие всю мышечную клетку, которые были визуализированы при исследовании в поляризованном свете в виде однородного свечения всего кардиомиоцита. В случаях сегментарных контрактур I степени длина саркомеров несколько уменьшается и незначительно сближаются А-диски. В свою очередь, при сегментарных контрактурах II степени происходит уже заметное укорочение саркомеров и уменьшение высоты I-дисков. Соответственно, при сегментарных контрактурах III степени А-диски сливаются в единый анизотропный конгломерат, I-диски полностью исчезают, а поперечная исчерченность миоцита не определяется. В отдельных мышечных волокнах наблюдался глыбчатый распад миофибрилл, характеризующийся мозаичным пересокращением саркомеров, лизисом несократившихся участков миофибрилл и завершающийся фокальным коагуляционным некрозом, что проявлялось при гистологическом исследовании неравномерной окраской саркоплазмы с чередованием плотных и светлых участков. При исследовании в поляризованном свете глыбчатый распад миофибрилл был определен по исчезновению поперечной исчерченности в миоцитах с наличием в местах ее отсутствия множественных глыбок анизотропных субстанций с выражено ярким свечением.

Следует отметить, что положительный результат при окрашивании исследуемых срезов ткани миокарда (субэндокардиальных отделов и межжелудочковой перегородки) мы отмечали и по методу Рего. Во всех исследуемых полях зрения миокард был окрашен в коричневый цвет, с наличием мышечных волокон, окрашенных частично или полностью в черный или темно-серый цвет, диффузно располагающихся в исследуемых срезах миокарда. Положительно окрашенные очаги по Рего были отмечены в кардиомиоцитах, находившихся в состоянии как гипертрофии, так и атрофии. В исследуемых образцах субэпикардиальных отделов ткани миокарда и сосочковой мышцы кардиомиоциты были окрашены в черный цвет в единичном количестве.

В свою очередь, изменения отмечались и в сосудисто-стромальном компоненте сердечной мышцы. Во всех исследуемых образцах миокарда в умеренно отечной строме определялись дилатированные и выражено полнокровные вены,

которые сочетались с неравномерно полнокровными интрамуральными артериями с признаками их умеренного спазма, плазматического пропитывания сосудистой стенки и с наличием мелкофокусных периваскулярных кровоизлияний. Также следует отметить и изменения в сосудах микроциркуляторного русла, выражающиеся в набухании, пролиферации и дистрофических изменениях эндотелия, а также в развитии эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена в просвете отдельных капилляров на фоне их выраженного полнокровия с мелкофокусными периваскулярными кровоизлияниями.

При окраске пикрофуксином по Ван Гизону были визуализированы изменения стромального компонента в виде перимускулярного кардиосклероза и плексиморфного кардиосклероза, а также периваскулярного кардиосклероза с проявлениями прекапиллярного фиброза.

Показатели корреляционного анализа морфологических изменений паренхиматозного и стромально-сосудистого компонентов ткани миокарда в исследуемых группах мужчин и женщин отличались друг от друга статистически незначимо ($p > 0,01$). Отсутствие значимых различий позволило нам предположить, что соотношения морфологических изменений в паренхиматозном и стромально-сосудистом компонентах ткани миокарда в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии в исследуемых группах не находились в прямой корреляционной зависимости от возраста и половой принадлежности.

Несомненно, выявленные в процессе исследования морфологические изменения паренхиматозного, стромального и сосудистого компонентов гистогематического барьера ткани миокарда в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии отражают токсическое действие этанола и его метаболитов, которое при длительном употреблении этанола приводит к тяжелым и необратимым изменениям в сердечной мышце [10–12]. Как известно, этанол и ацетальдегид подавляют активность Na^+K^+ -АТФазы, вследствие чего в кардиомиоцитах накапливаются ионы Na^+ и теряются ионы K^+ . В результате нарушения деятельности Ca^{2+} -АТФазы в миоциты в большом количестве поступают ионы Ca^{2+} . Возникающие нарушения электролитно-ионного гомеостаза способствуют разобщению процессов возбуждения и сокращения кардиомиоцитов, что, в свою очередь, приводит к нарушению сократительной функции сердечной мышцы [10, 11]. В этой связи следует отметить, что изменения свойств сократительных белков кардиомиоцитов, а именно

нарушение взаимодействия кальция с тропонином и снижение АТФазной активности миозина, также служат причиной нарушения сократительной функции кардиомиоцитов. При этом значительную роль в развитии дисфункции миокарда играет нарушение синтеза белка и гликогена в кардиомиоцитах вследствие действия метаболитов этанола. Также этанол и его метаболиты вызывают гиперкатехоламинемию вследствие усиления синтеза и высвобождения из надпочечников большого количества катехоламинов. Миокард оказывается в условиях своеобразного катехоламинового стресса. Высокий уровень катехоламинов значительно повышает потребность миокарда в кислороде, стимулирует метаболизм свободных жирных кислот по пути свободнорадикального (перекисного) окисления, оказывает кардиотоксическое действие, способствует нарушению сердечного ритма и перегрузке миокарда ионами кальция. В свою очередь, основным источником энергообразования в миокарде являются свободные жирные кислоты. Под действием этанола и его метаболитов происходит угнетение процесса метаболического окисления свободных жирных кислот и резко активизируется процесс их перекисного окисления с образованием перекисей и свободных радикалов, что оказывает выраженное повреждающее действие на мембраны миоцитов и тем самым способствует развитию дисфункции миокарда. Также следует отметить, что действием этанола и его метаболитов подавляется активность митохондриальных окислительных ферментов и ферментов цикла Кребса, также ингибируется окислительное фосфорилирование, вследствие чего в сердечной мышце уменьшается образование энергии. Нарушению образования и накопления энергии в миокарде способствует и усиление окисления свободных жирных кислот по перекисному пути. Таким образом, уменьшение энергообразования в миокарде, а также снижение активности Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула (кальциевого насоса) приводит к нарушению сократительной функции миокарда. Таким образом, возникающие водно-электролитные изменения, а также нарушения процессов энергетического обмена в основных компонентах гистогематического барьера играют непосредственную роль в формировании процессов возбуждения и, соответственно, отражаются на состоянии сократительного аппарата сердца. Выявленные в кардиомиоцитах контрактурные повреждения, отражающие патологическое тотальное и очаговое сокращение миофибрилл, а также глыбчатый распад цитоплазмы

кардиомиоцитов, возникающий в результате одномоментного сокращения различных групп саркомеров и лизиса несократившихся участков миофибрилл, носили мозаичный характер и, соответственно, играли непосредственную роль в возникновении нарушений сердечного ритма, проявившихся в исследуемых образцах сердечной мышцы в виде очаговой фрагментации кардиомиоцитов с перерастяжением и волнообразной деформацией мышечных волокон. Также следует отметить, что обнаруженные повреждения сосудистого компонента гистогематического барьера в исследуемых образцах ткани миокарда обусловлены, вероятнее всего, как прямым токсическим воздействием этанола и его метаболитов, так и нарастающими признаками гипоксии, проявившейся повышенной сосудистой проницаемостью, периваскулярными кровоизлияниями, дистрофическими изменениями и очаговой пролиферацией эндотелиоцитов и развитием на фоне дисциркуляторных расстройств микроциркуляции эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена.

ВЫВОДЫ

В результате гистологического исследования паренхиматозного и стромально-сосудистого компонентов гистогематического барьера миокарда было установлено, что возникновение метаболических нарушений вследствие токсического воздействия этанола и его метаболитов способствует развитию гипоксии сердечной мышцы с развитием в ней дистрофических, а также необратимых некробиотических процессов, которые, в свою очередь, играют непосредственную роль в формировании процессов возбудимости, а также нарушении сократительной функции миофибрилл с развитием фатальных нарушений ритма. Выявленные при исследовании в поляризованном свете морфологические изменения сократительного аппарата миокарда в совокупности могут быть использованы для диагностики алкогольного поражения сердца. В этой связи следует отметить, что для исследования случаев смерти от алкогольной кардиомиопатии в судебно-медицинской практике следует рекомендовать методы поляризационной микроскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Е.И., Горячева Л.Г., Данилова Л.А., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. – М., 2016. [Aleshina EI, Gorjacheva LG, Danilova LA, et al. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni v detskom vozraste. Moscow; 2016. (In Russ.)]
2. Витер В.И., Кунгурова В.В., Коротун В.Н. Судебно-медицинская гистология / руководство для врачей. – Ижевск; Пермь: Экспертиза, 2011. [Viter VI, Kungurova VV, Korotun VN. Forensic histology. A guide for doctors. Izhevsk; Perm': Ekspertiza; 2011. (In Russ.)]
3. Пермяков А.В., Витер В.И. Патоморфология и танатогенез алкогольной интоксикации. – Ижевск: Экспертиза, 2002. [Permyakov AV, Viter VI. Patomorfologiya i tanatogenez alkogol'noj intoksikacii. Izhevsk: Ekspertiza; 2002. (In Russ.)]
4. Пермяков А.В., Витер В.И., Неволин Н.И. Судебно-медицинская гистология: руководство для врачей. – Ижевск; Екатеринбург: Экспертиза, 2003. [Permyakov AV, Viter VI, Nevoli NI. Forensic histology: a guide for doctors. Izhevsk; Ekaterinburg: Ekspertiza; 2003. (In Russ.)]
5. Резник А.Г. Сравнительный анализ сократительной способности сердца при некоторых причинах смерти // Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – Т. 56. – № 4. – С. 46–50. [Reznik AG. The comparative analysis of cardiac contractility associated with certain causes of death. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2013;56(4):46-50. (In Russ.)]
6. Соколова О.В., Петрова Ю.А. К вопросу макроскопической дифференциальной диагностики алкогольной и дилатационной кардиомиопатий // Ученые записки. – 2014. – Т. 21. – № 4. – С. 43–44. [Sokolova OV, Petrova YuA. K voprosu makroskopicheskoy differencial'noj diagnostiki alkogol'noj i dilatacionnoj kardiomiopatii. *Uchenye zapiski*. 2014;21(4):43-44. (In Russ.)]
7. Соколова О.В., Петрова Ю.А. Судебно-медицинская оценка случаев внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии на фоне низких концентраций этанола в крови и в моче // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58. – № 4. – С. 19–22. [Sokolova OV, Petrova YuA. Forensic medical expertise of sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy in the subjects having a low ethanol concentration in the blood and urine. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2015;58(4):19-22. (In Russ.)]
8. Соколова О.В. Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии // Судебно-медицинская экспертиза. – 2016. – Т. 59. – № 1. – С. 3–6. [Sokolova OV. The morphological changes in the myocardial tissue after sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016;59(1):3-6. (In Russ.)]
9. Соколова О.В., Насыров Р.А. Особенности морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомио-

- патии // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 55–66. [Sokolova OV, Nasyrov RA. Features of morphological changes of the liver's tissue in cases of sudden cardiac death because of alcoholic cardiomyopathy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):55-60. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8155-60.
10. Ягмуров О.Д. Гистогематический барьер как диагностический критерий при морфологических исследованиях в судебной медицине // Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – Т. 56. – № 1. – С. 58–62. [Yagmurov OD. The histohematogenous barrier as a diagnostic criterion for morphological studies in forensic medicine. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2013;56(1):58-62. (In Russ.)]
 11. Feinberg AW, Alford PW, Jin H, et al. Controlling the contractile strength of engineered cardiac muscle by hierarchical tissue architecture. *Biomaterials*. 2012;33(23): 7523-41. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.04.043.
 12. Jafri MS. Models of excitation-contraction coupling in cardiac ventricular myocytes. *Methods in Molecular Biology*. 2012;910(1):309-335. 10.1007/978-1-61779-965-5_14.

◆ Информация об авторах

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

Оразмурад Джумаевич Ягмуров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и правоведения. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: oraz.yagmurov@gmail.com.

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

◆ Information about the authors

Olga V. Sokolova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: last_hope@inbox.ru.

Orazmurod D. Yagmurov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Forensic Medicine and Jurisprudence. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oraz.yagmurov@gmail.com.

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran53@mail.ru.

АМБЛИОПИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ ПРОБЛЕМЫ

© Н.Е. Кононова, Е.Е. Сомов

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

Для цитирования: Кононова Н.Е., Сомов Е.Е. Амблиопия и связанные с ней проблемы // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 29–36. doi: 10.17816/PED9129-36

Поступила в редакцию: 01.12.2017

Принята к печати: 05.02.2018

Как ранее, так и сейчас, амблиопия, связанная с содружественным косоглазием, остается весьма значимой проблемой детской офтальмологии, о чем свидетельствует большое количество посвященных ей работ и не очень высокая результативность лечения больных с этой патологией. На наш взгляд, существующие на сегодняшний день определения амблиопии весьма расплывчаты, так как нечетко указывают на ее генез и отличительные клинические черты. Различные взгляды на суть амблиопии вызвали появление и различных ее классификаций. Так, Э.С. Аветисов (1968), к примеру, предлагает оценивать степень выраженности амблиопии уровнем снижения у больного центрального зрения, а Е.Е. Сомов (1997) – сохранением характера его зрения. А оно, как известно, является интегральным показателем функционального статуса зрительного анализатора. Это действительно существенный момент, ибо, как правило, непременным спутником амблиопии любого генеза служат нарушения, выявляемые в бинокулярном зрении. Таким образом, хорошие показатели проведенной плеоптики, которыми врачи обычно оценивают результат лечения детей с содружественным косоглазием, нельзя рассматривать как конечные. Проведена оценка функционального статуса органа зрения детей (91 ребенок) с амблиопией, связанной с содружественным косоглазием. Помимо стандартных для таких случаев методик использовали и иные – новые или модифицированные нами: определения характера зрения (со стеклами Баголини) и показателей критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), оценку характера зрительной фиксации, оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны сетчатки парных глаз. Выявленные в зрительном статусе обследованных детей указанного возраста особенности позволили разработать для тех из них, кто обладает центральной зрительной фиксацией, адекватные лечебные алгоритмы, приводимые ниже.

Ключевые слова: амблиопия; классификация амблиопии; содружественное косоглазие; критическая частота слияния мельканий (КЧСМ); оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной зоны сетчатки; плеоптическое лечение; ортоптическое лечение.

AMBLYOPIA AND ASSOCIATED PROBLEMS

© N.E. Kononova, E.E. Somov

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

For citation: Kononova NE, Somov EE. Amblyopia and associated problems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):29-36. doi: 10.17816/PED9129-36

Received: 01.12.2017

Accepted: 05.02.2018

Both earlier and now amblyopia associated with strabismus, remains a significant problem in pediatric ophthalmology, as evidenced by the large number of works, dedicated to this question, and not very high efficiency of treatment of patients with this disease. In our view, the current definition of amblyopia is very vague, as not clearly indicate its origin and distinctive clinical features. Different views on the essence of amblyopia has caused the emergence of several different classifications. So, E.S. Avetisov (1968), for example, proposes to assess the severity of amblyopia according to the reduction of central vision, and E.E. Somov (1997) – saving the character of his vision. And it is, as you know, is an integral indicator of the functional status of the visual analyzer. This is a really important point, because, as a rule, an essential companion of amblyopia of any origin are violations detected in binocular vision. Thus, good results of held pleoptic, that physicians usually evaluate the treatment outcomes of children with strabismus, should not be considered as final. We evaluated the functional status of the organ of vision of 91 children with amblyopia, associated with strabismus. In addition to the standard for such cases methods, we also used others – new or in our modification: the determine the of the nature of vision with Bagolini glasses, indication of the nature of visual fixation, of critical flicker fusion frequency (CFFF), evaluation the nature of visual fixation, optic coherence tomography (OCT) of the macular zone of the retina. Identified in the visual status of examined children

of this age specialties allowed to develop for those who have a central visual fixation, adequate therapeutic algorithms, presented below.

Keywords: amblyopia; classification of amblyopia; concomitant strabismus; critical flicker fusion frequency (CFFF); visual fixation; optic coherence tomography (OCT) of the macular zone of the retina; pleoptic treatment; orthoptic treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Амблиопия, описанная впервые в 1713 году Le Cat как некая офтальмопатология, является, по сути, особым видом зрительного статуса, который все еще не имеет четкого клинического определения. К примеру, отечественные авторы приводят следующие ее формулировки. В.П. Одинцов (1938): «Расстройство зрения без обнаружения анатомической основы» [10]. С.В. Кравков (1950): «...глаз с резко пониженной остротой зрения, когда к этому не имеется видимых рефракционных и анатомических оснований» [9]. Э.С. Аветисов (1968): «Различные по происхождению формы понижения остроты зрения, причиной которого преимущественно являются функциональные расстройства зрительного анализатора» [1]. Е.И. Ковалевский (1970): «...резкое понижение зрения косящего глаза без видимых органических изменений на глазном дне» [7]. Л.А. Дубовская (2002): «...понижение зрения без видимых органических поражений глаз, обусловленное функциональными расстройствами зрительного анализатора» [4]. Г.И. Рожкова, С.Г. Матвеев (2007): «...ослабление зрения в связи с дисфункциями центральных зрительных механизмов часто сочетается с косоглазием, но может иметь место и при правильной позиции глаза» [13]. Наконец, такой известный за рубежом специалист по рассматриваемой тематике, как K.S. Ciuffreda (1991), понимает под амблиопией различные по происхождению формы снижения зрения, причиной которого являются расстройства функции зрительного анализатора без изменений на глазном дне и органических поражений зрительных путей и центров [21].

Таким образом, все упомянутые выше авторы едины в понимании того, что амблиопия проявляет себя неким снижением остроты центрального зрения, но расходятся во мнении относительно причин этого явления и его пороговых значений. Если иметь в виду последнее обстоятельство, то, к примеру, С.В. Кравков и Е.В. Ковалевский говорят о резком понижении остроты зрения, а Г.И. Рожкова, С.Г. Матвеев и K.S. Ciuffreda — о некотором его снижении. В свою очередь, Н.В. Хватова считает глаз амблиопичным, если острота его зрения ниже 1,0 [20], а Э.С. Аветисов — ниже 0,9. Однако амблиопия довольно часто становится уделом детей первых лет жизни, а у них зрительное созре-

вание протекает постепенно, начиная с достаточно низких ступеней. Поэтому указанные выше зрительные мерки если и приемлемы, то для детей, по крайней мере, школьного возраста.

На наш взгляд, упомянутые выше определения амблиопии весьма расплывчаты, так как нечетко указывают на ее генез и отличительные клинические черты. Полагаем, что на уровне современных знаний ее можно определить **как специфическую форму врожденной офтальмопатологии**, которая проявляет себя стойким снижением остроты зрения одного или обоих глаз на ту или иную величину без ощутимого ее улучшения с помощью оптических средств коррекции, если они требуются, вследствие сенсорных или анатомических нарушений, возникающих в зрительной сфере ребенка в период его внутриутробного развития и препятствующих нормальному созреванию функций сетчатки [18]. В одних случаях она условно первична (снижение остроты зрения как бы без видимых причин), в других — вторична (снижение остроты зрения по установленным причинам, см. табл. 1). Не трудно убедиться в том, что этот вариант классификации амблиопии существенно отличается от того, который в 1968 г. был предложен профессором Э.С. Аветисовым. Так, к примеру, если он предлагает оценивать степень выраженности амблиопии уровнем снижения у больного центрального зрения, то Е.Е. Сомов — сохранением характера его зрения. А оно, как известно, является интегральным показателем функционального статуса зрительного анализатора [2, 3, 5, 15–17, 19]. Это действительно существенный момент, ибо, как правило, непременным спутником амблиопии любого генеза выступают нарушения, выявляемые в бинокулярном зрении. К примеру, ребенок с альтернирующим косоглазием может обладать высокой, даже полной (1,0) остротой зрения на оба глаза, но не иметь при этом бинокулярного зрения, по крайней мере для дали. Кроме того, следует иметь в виду, что у детей «созревание» центрального и бинокулярного зрения происходит постепенно, но с разной скоростью и, стало быть, с разными показателями. Так, здоровый ребенок 12 месяцев уже обладает не очень устойчивой фузией, то есть способностью не только фиксировать объект двумя глазами, но и сливать его сетчаточные изображения в корковом отделе анализатора в единый образ. А на тот же

Таблица 1 (Table 1)

Клиническая классификация амблиопий (Сомов Е.Е., 1997–2017)
Clinical classification of amblyopia (Somov E., 1997–2017)

По виду	По генезу	По стороне выраженности	По типу зрительной фиксации	По тяжести	По прогнозу
Врожденные	Первичные	• Одного глаза. • Обоих глаз	• Центральная (фовеолярная): ◦ устойчивая, ◦ неустойчивая. • Нецентральная. • Без фиксации	• Легкие (сохранено бинокулярное зрение для близи). • Средней тяжести (сохранено одновременное зрение для близи). • Тяжелые (зрение монокулярное для дали и близи). • Особо тяжелые (зрение монокулярное, зрительная фиксация отсутствует)	• Курабельные (легкие и средней тяжести). • Сомнительно курабельные (тяжелые). • Инкурабельные (особо тяжелые)
	Вторичные				
	Сенсорные (включая истерию*)				
	Органические: • обскурационные, • рефракционные (изо- и анизометропические), • страбизматические, • комбинированные				
* Утрата ребенком способности к сознательному зрению					

период времени его центральное зрение составляет всего 0,1–0,14 условные единицы. В целом надо признать, что хорошие показатели проведенной плеоптики, которыми врачи обычно оценивают результат лечения детей с содружественным косоглазием, нельзя рассматривать как конечные. Фактически они лишь представляют определенный этап в терапевтическом цикле.

Цель — оценить функциональный статус органа зрения детей с амблиопией, связанной с содружественным косоглазием, и разработать алгоритмы их целевого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились дети (91 ребенок) в возрасте от 3 до 7 лет. Все они посещают спе-

циализированные детские сады. Как и положено, лечение их начинали с диагностики. Помимо стандартных для таких случаев методик использовали и иные — новые или модифицированные нами: определяли характер зрения (с 40 см и 5 м со стеклами Баголини) и показатели критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), оценивали характер зрительной фиксации, выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны сетчатки парных глаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, относящиеся к исходному функциональному состоянию зрительного анализатора обследованных детей, представлены в табл. 2. Они свидетельствуют о том, что при монола-

Таблица 2 (Table 2)

Функциональное состояние зрительного анализатора детей с различными видами содружественного косоглазия при поступлении в детский сад*

*Здесь и далее в числителе показатели для дали (5м), в знаменателе — для близи (40 см)

Functional status of visual analyzer in children with different types of concomitant strabismus upon admission to kindergarten*

*Here and further in the numerator is given parameter for distance (5m), in the denominator — for near (40 cm)

Показатели		Монолатеральное косоглазие				Альтернирующее косоглазие	
		с центральной зрительной фиксацией		с нецентральной зрительной фиксацией			
Острота зрения		косящий глаз	«ведущий» глаз	косящий глаз	«ведущий» глаз	парный глаз	«ведущий» глаз
		$\frac{0,13 \pm 0,06}{0,26 \pm 0,09}$	$\frac{0,52 \pm 0,2}{0,66 \pm 0,18}$	$\frac{0,074 \pm 0,024}{0,14 \pm 0,04}$	$\frac{0,85 \pm 0,14}{0,9 \pm 0,1}$	$\frac{0,55 \pm 0,22}{0,61 \pm 0,18}$	$\frac{0,65 \pm 0,21}{0,71 \pm 0,2}$
Показатели КЧСМ, Гц		19 ± 4,14	34,5 ± 4,8	22,6 ± 5,1	38 ± 7,5	35,9 ± 4,8	36,1 ± 5,3
Характер зрения**	+	0/0		0/0		0/17	
	±	0/0		0/0		12/21	
	—	15/15		9/9		45/29	

** «+», «±», «—» — соответственно бинокулярное, одновременное и монокулярное зрение

** «+», «±», «–» — соответственно бинокулярное, одновременное и монокулярное зрение

теральном косоглазии острота зрения косящего глаза для дали всегда существенно ниже этого показателя на «ведущем» глазу, а для близи выше, чем для дали; характер зрения всегда монокулярный; возможна неправильная или неустойчиво центральная зрительная фиксация; показатели КЧСМ закономерно ниже, чем на «ведущем» глазу ($p < 0,01$); ОКТ сетчатки глаз с неправильной зрительной фиксацией в ряде случаев (6 из 8) позволила выявить изменения в макулярной зоне в виде изменения ее профиля, сглаженности фовеолярного углубления, нарушения дифференцировки слоев, уменьшения толщины сетчатки (рис. 1).

При альтернирующем косоглазии, напротив, острота зрения парных глаз для дали и близи была практически одинаковой; характер зрения может быть одновременным не только для близи (21 ребенок — 31 %), но и для дали (12 детей — 18 %), у 17 пациентов (25 %) зафиксирован даже бинокулярный характер зрения для близи; зрительная фиксация всегда правильная; показатели КЧСМ парных глаз равнозначны ($p > 0,01$); в топографической структуре макулы патологические изменения отсутствуют.

Выявленные в зрительном статусе обследованных детей указанного возраста особенности позволили разработать для тех из них, кто обладает центральной зрительной фиксацией, адекватные лечебные алгоритмы, которые приводятся ниже. Одни из них предназначены для детей с монолатеральным косоглазием (рис. 2), другие — с альтернирующим (рис. 3 и 4).

Первым шагом в лечении детей с монолатеральным косоглазием, а, стало быть, и с выраженной амблиопией становятся меры, направленные на повышение остроты зрения косящего глаза в виде пассивной (окклюзия ведущего глаза) и активной плеоптики. Поскольку использованные ранее методы последней (по Bangerter A., Cüppers C., «слепающим», раздражающим фовеолы сетчатки излучением низкоэнергетического гелий-неонового или аргонного лазера, стимуляцией зрительного анализатора динамическим частотно-контрастным «раздражителем» и с помощью зрительного аутотренинга) не дали ожидаемых результатов, наше внимание привлекли компьютерные программы, способные повышать работоспособность коркового отдела зрительного анализатора за счет осмысленного решения пациентом определенных

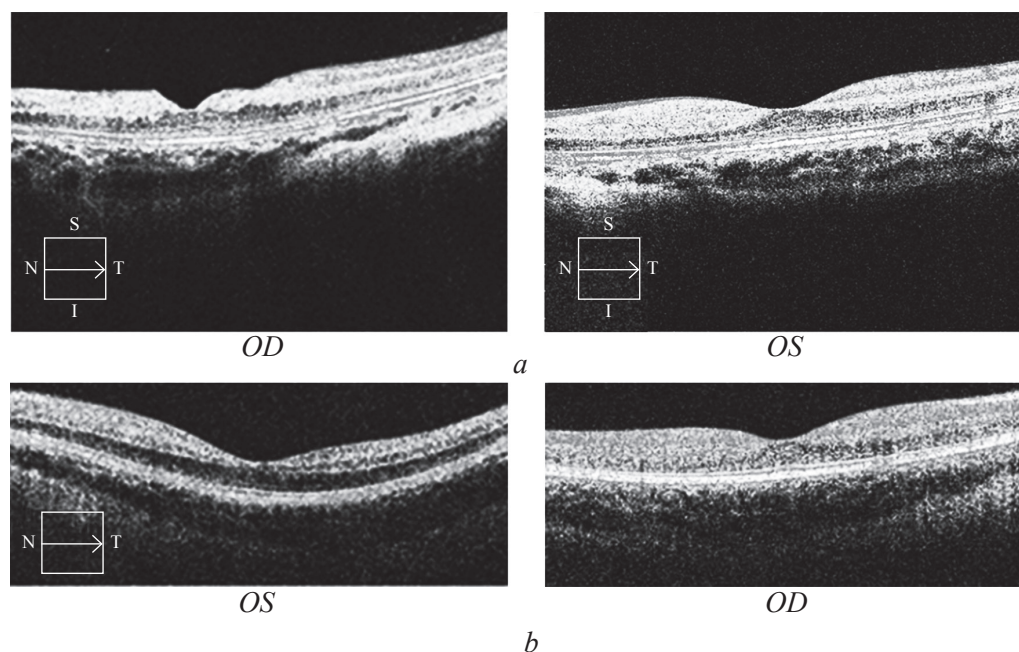


Рис. 1. Результаты ОКТ глаз у пациентов с различными видами зрительной фиксации: *a* — ребенок А., 6 лет, с парафовеолярной горизонтально-носовой зрительной фиксацией правого глаза. Отмечена деформация макулярного профиля его сетчатки за счет дефекта слоя нервных волокон. Левый глаз без патологии; *b* — ребенок Б., 6 лет, с нецентральной «плавающей» зрительной фиксацией левого глаза. Зафиксирована сглаженность фовеолярного углубления и расширение фовеолы. Правый глаз без патологии

Fig. 1. OCT eye results in patients with different types of visual fixation: *a* — Child A., 6 years, with prafoveal horizontal-nasal visual fixation of the right eye. The deformation of the macular profile of its retina due to a defect in the nerve fiber layer is noted. Left eye is without pathology; *b* — Child B., 6 years, with non-central “intermittent” visual fixation of the left eye. Smoothness foveolar deepening and expansion of foveola is fixed. Right eye is without pathology

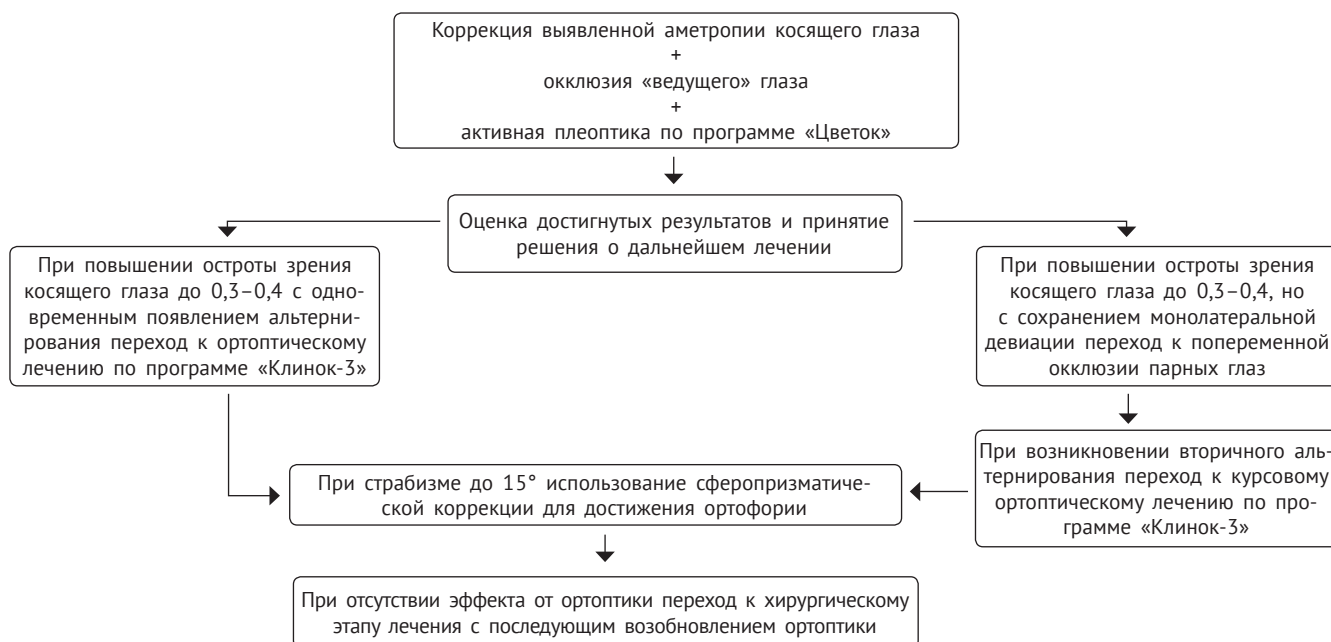


Рис. 2. Алгоритм 1. Направленность терапии детей с монолатеральным косоглазием при центральной зрительной фиксации*
* при наличии угла косоглазия 15° и более лечение целесообразно начинать с выполнения операции на глазодвигательных мышцах амблиопичного глаза

Fig. 2. Algorithm 1. The focus of therapy in children with monolateral strabismus with central visual fixation*

* In the presence of strabismus angle of 15° or more, it is advisable to begin treatment with an operation on the oculomotor muscles of the amblyopic eye

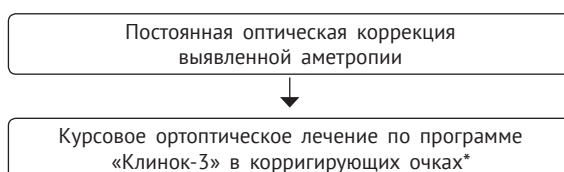


Рис. 3. Алгоритм 2. Направленность терапии детей с альтернирующим аккомодационным косоглазием. * При наличии у пациента непостоянного расходящегося косоглазия в предложенный комплекс лечебных мероприятий следует добавлять тренировки по развитию и укреплению конвергенции

Fig. 3. Algorithm 2. The focus of therapy in children with alternating accommodative strabismus. *If the patient has non-constant exotropia, training in the development and strengthening of convergence should be added to the proposed complex of therapeutic measures

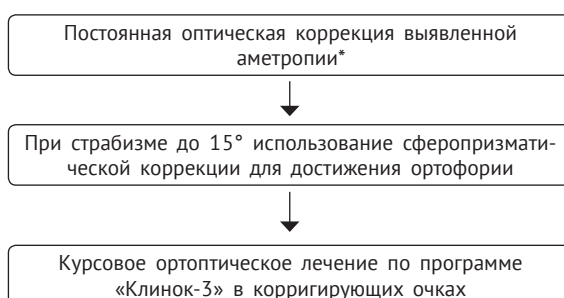


Рис. 4. Алгоритм 3. Направленность терапии детей с частично-аккомодационным и неаккомодационным альтернирующим косоглазием. * При наличии остаточного угла девиации в 15° и более лечение целесообразно начинать с выполнения операций на глазодвигательных мышцах

Fig. 4. Algorithm 3. The focus of therapy in children with partial accommodative and nonaccommodation alternating strabismus.*
*In cases of a residual deviation angle of 15° or more, it is advisable to start treatment with operations on the extra-oculomotor muscles



Рис. 5. Вариант теста из программы «Цветок». Ребенок должен найти изображение центрального объекта на одном из лепестков «цветка». Прибор фиксирует точность и время выполнения поставленной задачи

Fig. 5. Version of the test from the program "Flower". The child should find the image of the central object on one of the petals "flower". The device records the accuracy and lead time of the task

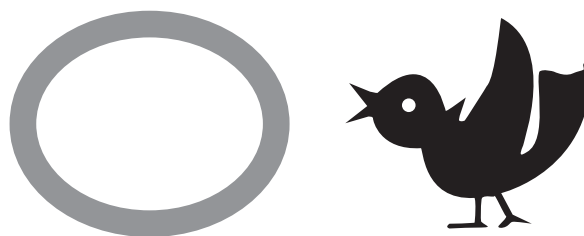


Рис. 6. Вариант теста из программы «Клинок». В условиях анаглифной гаплоскопии ребенок должен слить два изображения в один образ. Прибор фиксирует точность выполнения поставленной задачи

Fig. 6. Version of the test from the "Klinok". In terms of anaglyph haploscope child needs to merge two images into one image. The device records the accuracy of the task

Таблица 3 (Table 3)

Функциональное состояние зрительного анализатора тех же детей на этапе намеченной терапии*

*в числителе показатели для дали (5 м), в знаменателе – для близи (40 см)

Functional state of visual analyzer of the same children at the stage of planned therapy*

*Here and further in the numerator is given parameter for distance (5m), in the denominator – for near (40 cm)

Показатели		Монолатеральное косоглазие				Альтернирующее косоглазие	
		с центральной зрительной фиксацией		с нецентральной зрительной фиксацией			
Острота зрения		косящий глаз	«ведущий» глаз	косящий глаз	«ведущий» глаз	парный глаз	«ведущий» глаз
		$\frac{0,71 \pm 0,29}{0,84 \pm 0,2}$	$\frac{0,82 \pm 0,2}{0,94 \pm 0,16}$	$\frac{0,074 \pm 0,024}{0,14 \pm 0,04}$	$\frac{0,95 \pm 0,14}{1,0}$	$\frac{0,83 \pm 0,15}{0,9 \pm 0,17}$	$\frac{0,88 \pm 0,12}{0,92 \pm 0,13}$
Показатели КЧСМ, Гц		32,6 ± 4,7	35,9 ± 4,9	22,6 ± 5,1	38 ± 7,5	36,0 ± 5,1	36,9 ± 4,9
Характер зрения **	+	2/4		0/0		18/34	
	±	2/4		0/0		14/19	
	—	11/7		9/9		35/14	

** «+», «±», «—» — соответственно бинокулярное, одновременное и монокулярное зрение

** «+», «±», «–» — соответственно бинокулярное, одновременное и монокулярное зрение

зрительных задач. Они с успехом используются в глазной клинике СПбГПМУ [6] и во многих других стационарах страны [11, 12, 14]. Мы в своей практике использовали лечебно-коррекционную программу «Цветок», разработанную сотрудниками Института проблем передачи информации РАН. Пациенту предлагается серия однотипных, но усложняющихся упражнений, состоящих в поисках заданного одиночного символа, например, картинки с изображением животного в окружении других изображений, расположенных на лепестках «цветка» (рис. 5). Оклюзию и тренировки по этой программе проводили до тех пор, пока острота зрения на косящем глазу не повышалась до 0,3–0,4. Если при этом монолатеральное косоглазие переходило в альтернирующее, то пациента переводили на курсовое ортоптическое лечение по программе «Клинок». В последней используется принцип

анаглифной гаплоскопии (рис. 6). При сохранении монолатеральной девиации приступали к попеременной окклюзии парных глаз и применяли ее до момента достижения искомого результата.

Лечение детей с альтернирующим косоглазием различного вида проводили по принципам, представленным на рис. 3 и 4. У детей с частичным аккомодационным и неаккомодационным косоглазием для достижения ортофории или близкого к ней состояния использовали призматическую коррекцию. Она оказалась эффективной при угле девиации косящего глаза не более 10°. В противном случае прибегали к корригирующей операции.

Промежуточные результаты лечения контролируемого контингента детей представлены в табл. 3. Из них следует, что лучшие результаты получены у детей с альтернирующим косоглазием. В частности, у 18 (27 %) из них удалось сформировать

ровать бинокулярное зрение для дали. Остальные пациенты этой группы нуждаются в дальнейшем лечении.

Благоприятно выглядят и результаты терапии детей с монолатеральным косоглазием. У 8 из них удалось не только повысить остроту зрения косящего глаза, но и добиться появления эффекта альтернации. Последнее обстоятельство, в свою очередь, позволило перевести этих детей на ортоптическое лечение по программе «Клинок» и восстановить бинокулярное зрение для дали у 2 (8 %) детей. У пациентов этой группы заметно выросли показатели КЧСМ.

ВЫВОДЫ

- Обследование детей с монолатеральным содружественным косоглазием должно предусматривать определение характера зрительной фиксации. При отклонении от нормы показана ОКТ макулярной зоны сетчатки.
- Конечной целью плеоптического лечения детей с монолатеральным косоглазием является устойчивый перевод его на позиции вторичного альтернирующего косоглазия.
- Конечная цель в лечении детей с первично и вторично альтернирующим косоглазием — формирование бинокулярного зрения.
- Пациент может считаться излеченным от амблиопии, связанной с косоглазием, только при условии восстановления у него бинокулярного зрения для дали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Дисбинокулярная амблиопия и ее лечение. – М.: Медицина, 1968. – 208 с. [Avetisov YeS. Disbinokuljarnaja ambliopija i ee lechenie. Moscow: Medicina; 1968. 208 p. (In Russ.)]
2. Балашевич Л.И., Березин Ю.Д., Бойко Э.В., и др. Современная офтальмология: Руководство для врачей. Сер. «Современная медицина». – СПб., 2000. [Balashevich LI, Berezin YuD, Boyko EV, et al. Sovremennaya oftal'mologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. Ser. Sovremennaya meditsina. Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
3. Волков В.В., Сомов Е.Е., Даниличев В.Ф., и др. Глазные болезни / Под ред. проф. В.Г. Кораева. – М., 2002. [Volkov VV, Somov EE, Danilichev VF, et al. Glaznye bolezni. Ed. by V.G. Koraev. Moscow; 2002. (In Russ.)]
4. Дубовская Л.А., Гусева М.Р., Жильцова Е.Ю., и др. Комплексная терапия содружественного косоглазия у детей: метод. рекоменд. – М., 2002. – 22 с. [Dubovskaya LA, Guseva MR, Zhil'tsova EYu, et al. Kompleksnaya terapiya sodruzhestvennogo koso-glaziya u detey: metod. rekomend. Moscow; 2002. 22 p. (In Russ.)]

5. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С., и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.А. Егорова. – М.: Литтерра, 2004. – 954 с. [Egorov EA, Alekseev VN, Astakhov YuS, et al. Rationale for drug therapy in ophthalmology. A guidebook for medical practitioners. Ed. by E. A. Egorov. Moscow: Litterra; 2004. 954 p. (In Russ.)]
6. Ефимова Е.Л. Компьютерные плеопто-ортоптические методы лечения вторичной амблиопии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 20 с. [Efimova EL. Komp'yuternye pleopto-ortopticheskie metody lecheniya vtorichnoy ambliopii u detey. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. (In Russ.)]
7. Ковалевский Е.И. Детская офтальмология. – М.: Медицина, 1970. – 312 с. [Kovalevskiy EI. Detskaya oftal'mologiya. Moscow: Meditsina; 1970. 312 p. (In Russ.)]
8. Кононова Н.Е., Сомов Е.Е. К оценке результатов лечения детей, страдающих амблиопией, связанной с содружественным косоглазием // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 25–29. [Kononova NE, Somov EE. Assessment of the results of treatment of children with amblyopia associated with strabismus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):25-29. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8525-29.
9. Кравков С.В. Глаз и его работа. – 4-е изд. – М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1950. [Kravkov SV. Glaz i ego rabota. 4th ed. Moscow; Leningrad: Izd-vo AN SSSR; 1950. (In Russ.)]
10. Одинцов В. П. Курс глазных болезней. – 2-е изд. – М.; Л.: Медгиз, 1938. – 624 с. [Odintsov VP. Kurs glaznyh boleznej. 2nd ed. Moscow; Leningrad: Medgiz; 1938. 624 p. (In Russ.)]
11. Панютина Е.А. Использование компьютерных программ в комплексном лечении рефракционной амблиопии у детей / VIII съезд офтальмологов России, Москва, 1–4 июня 2005 г. – М., 2005. – С. 752. [Panjutina EA. Ispol'zovanie komp'yuternyh programm v kompleksnom lechenii refrakcionnoj ambliopii u detej / VIII sezd oftal'mologov Rossii, Moskva, 1-4 ijunja 2005 g. (Conference proceedings) Moscow; 2005. P. 752 (In Russ.)]
12. Подугольникова Т.А., Рожкова Г.А., Кононов В.М. Использование компьютерного комплекса «Академик» для функционального лечения нарушений бинокулярного зрения // Мат. юбилейной научн. конф., посвященной 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии. – СПб., 2005 – С. 145–147. [Podugol'nikova TA, Rozhkova GA, Kononov VM. Ispol'zovanie komp'yuternogo kompleksa "Akademik" dlja funkcional'nogo lechenija narushenij binokuljarnogo zrenija. (Conference proceedings) Konf., posvjashhennoj 70-letiju osnovanija pervoj v Rossii kafedry detskoj oftal'mologii. Saint Petersburg; 2005. P. 145-147. (In Russ.)]

13. Рожкова Г. И., Матвеев С. Г. Зрение детей: проблемы оценки и функциональной коррекции. – М.: Наука, 2007. – С. 233–251. [Rozhkova GI, Matveev SG. Zrenie detey: problemy otsenki i funktsional'noy korrektsii. Moscow: Nauka; 2007. P. 233-251. (In Russ.)]
14. Рожкова Г.И., Подугольникова Т.А. Применение интерактивных компьютерных программ для восстановления и развития бинокулярных функций // Актуальные проблемы социализации инвалидов по зрению. – СПб.: Из-во РГПУ им. А.И. Герцена, 1999. – С. 73–78. [Rozhkova GI, Podugol'nikova TA. Primenenie interaktivnyh komp'yuternykh programm dlja vosstanovleniya i razvitiya binokuljarnykh funktsij. In: Aktual'nye problemy socializacii invalidov po zreniju. Saint Petersburg: Izdatel'stvo RGPU im. A.I. Gercena; 1999. P. 73-78. (In Russ.)]
15. Светова И.В. Врожденная и приобретенная амблиопия у детей различного возраста: методы диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 25 с. [Svetova IV. Vrozhdannaja i priobretennaja ambliopija u detej razlichnogo vozrasta: metody diagnostiki i lechenija. [dissertation] Saint Petersburg; 1997. (In Russ.)]
16. Сомов Е.Е. Содружественное косоглазие // Руководство по клинической офтальмологии. Ч. 2. – СПб.: Изд-во СПбГПМА, 1999. – С. 52–73. [Somov EE. Sodruzhestvennoe kosoglazie. In: Rukovodstvo po klinicheskoy oftal'mologii. Part 2. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGPMA; 1999. P. 52-73. (In Russ.)]
17. Сомов Е.Е. Нарушение положения и подвижности глазных яблок и век / Глазные болезни и травмы. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. – С. 116–123. [Somov EE. Narushenie polozhenija i podvizhnosti glaznyh jablok i vek. In: Glaznye bolezni i travmy. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskoe medicinskoe izdatel'stvo; 2001. P. 116-123. (In Russ.)]
18. Сомов Е.Е. Амблиопия // Клиническая офтальмология. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – С. 158–162. [Somov EE. Ambliopija. In: Klinicheskaja oftal'mologija. – 4th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. P. 158-162. (In Russ.)]
19. Сомов Е.Е., Ефимова Е.Л. Тяжелые зрительные расстройства (клиническая квалификация, экспертиза и борьба с амблиопией) // Избранные разделы детской клинической офтальмологии. – СПб.: Человек, 2016. – С. 81–102. [Somov EE, Efimova EL. Tjzhelye zritel'nye rasstrojstva (klinicheskaja kvalifikacija, jekspertiza i bor'ba s ambliopiej). In: Izbrannye razdely detskoj klinicheskoy oftal'mologii. Saint Petersburg: Chelovek; 2016. P. 81-102. (In Russ.)]
20. Хватова Н.В., Слышалова Н.Н., Вакурина А.Е. Амблиопия: зрительные функции, патогенез и принципы лечения // Зрительные функции и их коррекция у детей: Руководство для врачей / Под ред. С.Э. Аветисова, Т.П. Кащенко. А.М. Шамшиновой. – М.: Медицина, 2005. – С. 202–220. [Khvatova NV, Slyshalova NN, Vakurina AE. Ambliopija: zritel'nye funktsii, patogenez i principy lechenija. In: Visual functions and their correction in children. Manual for Physicians. Ed. by S.E. Avetisov, T.P. Kaschenko, A.M. Shamshinova. Moscow: Meditsina; 2005. P. 202-220. (In Russ.)]
21. Ciuffreda KJ, Levi DM, Selenow A. Amblyopia. Basic and clinical aspects. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. 507 p.

◆ Информация об авторах

Надежда Евгеньевна Кононова — аспирант, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nali-6@yandex.ru.

Евгений Евгеньевич Сомов — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nali-6@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Nadezhda E. Kononova — Student, Department of Ophthalmology with a Course of Clinical Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nali-6@yandex.ru.

Evgenij E. Somov — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Department of Ophthalmology with a Course of Clinical Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nali-6@yandex.ru.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА МОЗГА ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ МРТ

© П.А. Зыкин¹, А.Н. Ялфимов², Т.А. Александров², Е.И. Краснощекова¹, Л.А. Ткаченко¹, В.М. Середина², Р.А. Насыров²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

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

Для цитирования: Зыкин П.А., Ялфимов А.Н., Александров Т.А., и др. Особенности развития мозолистого тела мозга детей по данным МРТ // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 37–48. doi: 10.17816/PED9137-48

Поступила в редакцию: 05.12.2017

Принята к печати: 07.02.2018

По мере внедрения магнитно-резонансной томографии (МРТ) в практику исследований мозга все чаще обращают на себя внимание гипоплазии мозолистого тела при разных заболеваниях центральной нервной системы. В данной работе была исследована возрастная динамика развития мозолистого тела на МРТ мозга детей без неврологической патологии и их ровесников с детским церебральным параличом (ДЦП). На срединно-сагиттальных изображениях сравнивали площадь всего мозолистого тела и его отдельных сегментов. Для анализа использовали оригинальную формулу соотношения площадей передних и задних сегментов комиссуры — коэффициент мозолистого тела (kCC). Обнаружено, что у детей группы контроля площадь мозолистого тела увеличивается, наиболее интенсивно растет валик комиссуры. У детей с ДЦП площадь мозолистого тела хотя и увеличивается с возрастом, но остается достоверно меньше, чем у здоровых детей, а относительная площадь валика почти не меняется. При этом kCC у детей с ДЦП достоверно ниже, чем в группе контроля. Известно, что группой риска по ДЦП являются недоношенные дети. Было проведено сравнительное морфометрическое исследование мозолистого тела и kCC на томограммах мозга доношенных и недоношенных детей раннего грудного возраста. Установлено, что у детей с неполным сроком гестации на момент рождения площадь комиссуры меньше, чем у доношенных сверстников, а kCC достоверно ниже. Таким образом, были получены показатели, которые позволили как охарактеризовать возрастную динамику развития мозолистого тела, так и с высокой степенью достоверности различать мозг детей из группы контроля и с ДЦП, а также определять вероятную группу риска по ДЦП среди детей младшего грудного возраста.

Ключевые слова: пренатальное развитие; мозолистое тело; детский церебральный паралич; недоношенные дети; МРТ.

DEVELOPMENTAL FEATURES OF CORPUS CALLOSUM IN CHILDREN REVEALED BY MRI

© P.A. Zykin¹, A.N. Yalfimov², T.A. Aleksandrov², E.I. Krasnoshchekova¹, L.A. Tkachenko¹, V.M. Sereda², R.A. Nasyrov¹

¹ St. Petersburg State University, Russia;

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

For citation: Zykin PA, Yalfimov AN, Aleksandrov TA, et al. Developmental features of corpus callosum in children revealed by MRI. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):37-48. doi: 10.17816/PED9137-48

Received: 05.12.2017

Accepted: 07.02.2018

With the wide use of magnetic resonance imaging (MRI) in clinical practice, more attention is paid to corpus callosum hypoplasia in children with various central nervous system diseases, including the cerebral palsy. We compared the areas of corpus callosum segments on the mid-sagittal MR images of the children with cerebral palsy and a control group; full-term infants and preterm infants. During the postnatal development, overall callosum area naturally increases, but single segments change differently in both absolute and relative values. In the control group, the relative area of the splenium grew insignificantly, whereas for the genu, it was stable. Children with cerebral palsy also show age-specific growth, but the area of corpus callosum is smaller compared with equal age children in the control group. We found an increased relative area of corpus callosum genu and a decrease of anterior body and splenium in the cerebral palsy group compared with the control group. The kCC index shows higher values in the control group than in any age subgroup of children with cerebral palsy. Mean values for the control group steadily increase with age, whereas in the cerebral palsy group, they remain the same. For every age-specific group, the difference of kCC was statistically significant. Mean kCC index values depend on gestational age and are statistically lower in preterm infants compared with full-

term infants. Selective corpus callosum hypoplasia found in the current research could be due to Wallerian degeneration or a decreased number of axons in some of its segments. This could be explained by the disruption of neurogenesis in certain cortical areas. The morphometric index *kCC* can be used to detect deviations in the corpus callosum structure associated with prematurity and cerebral palsy.

Keywords: prenatal development; corpus callosum; human; cerebral palsy; diagnosis; preterm infants; MRI.

Мозолистое тело (*corpus callosum*, *CC*) — самый крупный тракт конечного мозга, который объединяет новую кору обоих полушарий и с которым традиционно связывают представления о латерализации функций, особенностях поведения человека и его когнитивных способностях. С широким внедрением в клиническую практику методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) стали обращать внимание на гипо- и дисплазии *CC* у детей с заболеваниями ЦНС различного генеза: с детским церебральным параличом (ДЦП), с фетальным алкогольным синдромом, у детей, рожденных женщинами с гипотиреозом, и т. д. — всего около 50 заболеваний [12, 26, 35, 39].

ДЦП — ведущая причина детской инвалидности во всем мире, формирует группу непрогрессирующих поражений головного мозга, которые в подавляющем большинстве случаев возникают пренатально и частота встречаемости которых постоянно растет, достигая в среднем 2,11 случая на 1000 новорожденных в год [6, 31]. Неоднократно отмечена положительная корреляция роста заболеваемости ДЦП и численности новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, но адекватного объяснения этому не найдено [31]. В то же время по данным МРТ в структуре мозга детей с ДЦП, кроме типичных отклонений, таких как кистозные лейкомаляции, локальные очаги демиелинизации, вентрикуломегалия [11, 13], отмечают дефицит кортиспинального, сенсомоторных трактов мозга, а также гипоплазии *CC* [32, 38]. Одна из возможных причин развития гипоплазий *CC* — валлеровская дегенерация аксонов. Это явление было открыто более 100 лет назад и представляет собой антероградное перерождение аксонов, их миелиновой оболочки после гибели нейронов и/или отделения аксона от тела клетки. Гистологически такие аксоны визуализируются на протяжении первых двух недель после травмы, по результатам структурной МРТ изменения белого вещества той же природы обнаруживают через три недели после инсульта [16, 22]. У новорожденных методом диффузионно-тензорной томографии нарушения целостности нисходящих трактов и *CC* визуализируют уже в первые сутки после инсульта, это так называемая преваллеровская дегенерация [10, 19]. На более поздних сроках судить о причине гипоплазии трактов можно

по уменьшению плотности инициальных нейронов и истончению коры. Так, в модельных экспериментах на животных наблюдают прямую корреляцию уменьшения количества транскаллозальных волокон, плотности нейронов и толщины коры полушарий [7, 36]. В то же время у взрослых пациентов с агенезиями *CC* сниженную толщину коры описывают только в первичных сенсорных и моторном полях коры [9].

Анализируя причины гипоплазий *CC* у детей с ДЦП и иными заболеваниями пренатального генеза, необходимо учитывать известный факт гетерохронного развития коры и периоды ее повышенной уязвимости. Во второй половине гестации критический период развития коры связан с постмиграционной дифференцировкой нейронов, когда клетки уязвимы по отношению к тератогенным факторам. Разные корковые территории проходят этот период гетерохронно. В качестве маркеров таких периодов чаще всего используют белки пре-, постсинапсов и цитоскелета. К последним относится белок микротрубочек MAP2, который позволяет идентифицировать морфотип клетки и период активного синаптогенеза, то есть критический период постмиграционной дифференцировки с высокой уязвимостью нейронов [37]. Во втором и начале третьего триместра гестации кора предцентральной, постцентральной, перисильвиевой и префронтальной областей полушарий демонстрирует опережающую постмиграционную дифференцировку, о чем свидетельствует сравнительно большая ее толщина по результатам плодной МРТ [15, 34] и MAP2-позитивные пирамидные клетки в слоях III и V [5, 44]. Эти нейроны иницируют как нисходящие, так и корково-корковые связи, в том числе транскаллозальные. Таким образом, можно обоснованно полагать, что в зависимости от временного совпадения критического периода развития клеток, неблагоприятного периода беременности или преждевременного рождения нейродегенеративный процесс затронет разные области коры и скажется на организации проводящих трактов. Принимая во внимание строгую топографию каллозальных волокон, локальные гипоплазии *CC* можно рассматривать как следствие избирательной гибели нейронов, последующей валлеровской дегенерации транскаллозальных аксонов. Опираясь

на эту гипотезу, был разработан количественный метод диагностики ДЦП по морфометрическим параметрам СС на срединных сагиттальных томограммах мозга [4]. Диагностическая значимость такого метода может быть существенно повышена его адаптацией к анализу томограмм детей младшего грудного возраста.

Цель настоящего исследования заключается в сравнительной морфометрической оценке состояния мозолистого тела по результатам МРТ мозга детей разного возраста без патологий ЦНС и с ДЦП, а также доношенных и недоношенных детей раннего грудного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены результаты обследования детей, выполненных на отделении лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ). Все дети проходили обследование по назначению врача-невролога в период с 2008 по 2013 г. Новорожденные дети проходили МРТ-обследования в 2011 г. в ходе стационарного лечения в отделении патологии новорожденных СПбГПМУ. По результатам обследования во всех случаях имелось заключение врача-радиолога. Родители или опекуны детей подписывали информированное согласие на использование результатов обследования в открытых публикациях, исследование одобрено этическим комитетом СПбГПМУ.

В первой части работы был осуществлен сравнительный анализ МР-томограмм мозга детей обоих полов в возрасте от 2 до 11 лет без неврологических заболеваний ($n = 50$; 24 мальчика, 26 девочек) и их сверстников с диагнозом ДЦП ($n = 60$; 27 мальчиков, 33 девочки). Дети группы контроля проходили диагностическое обследование по поводу таких заболеваний, как отит, синусит, ушиб головы. Изображения были получены на томографе General Electric Signa HDx с напряженностью поля 1,5 Т с использованием 8-канальной катушки приема сигнала в режимах T1 и T2 f3d с шагом в 2 мм и толщиной среза 2,5 мм в сагиттальной и аксиальной проекциях.

Для исследования были отобраны МР-томограммы удовлетворительного контраста и без выраженных структурных патологий мозга. По заключению врача-радиолога у всех детей с ДЦП обнаружена перивентрикулярная лейкомаляция. Во всех 110 случаях мозолистое тело мозга было полностью сформировано. Сравнительный анализ развития СС мозга детей с ДЦП и группы контроля осуществляли с учетом возраста пациентов. Принимая во внимание индивидуальную вариабельность онтогенетических преобразований мозга и психомоторного развития детей, были выделены 8 возрастных подгрупп сравнения (табл. 1). Пол детей не учитывали ввиду малочисленности этих подгрупп.

В дополнение к стандартным протоколам МРТ одному ребенку 3 лет, двум — 4 лет и одному — 11 лет выполняли диффузионно-тензорную томографию (ДТ-МРТ). Сканирование проводили по протоколу одноимпульсной эхопланарной томографии без подавления сигнала от свободной воды. Использовали следующие параметры: $TR = 6000$ мс, $TE = 96,6$ мс, толщина среза — 5 мм, пропуск — 6 мм, FOV — 280 мм, матрица — 256×256 , значение фактора диффузии $b = 1000$ для всех 16 направлений градиента. Коэффициент фракционной анизотропии (КФА), отражающий степень направленности диффузии в каждом единичном элементе объема (вокселе) томограммы, рассчитывали общепринятым методом [8].

Во второй части исследований был выполнен сравнительный анализ 16 МР-томограмм мозга детей раннего грудного возраста, рожденных на сроке гестации от 27 до 42 недель. Дети были обследованы однократно в первые недели после рождения в открытом томографе Siemens Magnetom Concerto 0,2 Т в режимах T1 и T2 f3d с толщиной среза 5 мм, шагом 5 мм, в двух проекциях — аксиальной и сагиттальной. Из анализа МР-изображений были исключены гипоконтрастные томограммы с нечеткими границами серого и белого вещества и случаи с выраженной дисплазией полушарий мозга, с перивентрикулярной лейкомаляцией; с острой гидроцефалией заместительного типа со значительно

Таблица 1 (Table 1)

Численный состав возрастных подгрупп сравнения детей с детским церебральным параличом и контроля
The number of cases in each age subgroups for groups with cerebral palsy and control

Группы	Возрастные подгруппы, лет							
	2–3	3–4	4–5	5–6	6–7	7–8	8–9	9–11
Контроль	11 + 1ДТ	14 + 2ДТ	8	8	14	13	11	12 + 1ДТ
ДЦП	24	18	18	13	7	8	6	6

Примечание: ДТ — диффузионно-тензорная томография

расширенными периваскулярными пространствами, с обширными гипоксическими-ишемическими поражениями мозга, дисгенезией мозолистого тела и кистой прозрачной перегородки. По заключению врача-радиолога у всех недоношенных детей отмечены признаки слабовыраженной гидроцефалии открытого типа и умеренной дисмиелинизацией. По литературным данным, такие отклонения в структуре мозга не приводят к развитию неврологических нарушений, на что указывают результаты ретроспективного анализа томограмм мозга новорожденных, проведенного с учетом психомоторного развития детей в двухлетнем возрасте [43]. Во всех случаях мозолистое тело было полностью сформировано. В группу доношенных вошли 6 детей, родившихся на сроке 38–42 недели, а в группу недоношенных — 10 детей, родившихся на сроке 27–36 недель.

Морфометрический анализ осуществляли при помощи свободно доступных программ просмотра и обработки изображений DICOM Viewer¹ и NIH ImageJ [39].

Все морфометрические исследования проводили на срединных сагиттальных томограммах мозга поэтапно и автоматически²: 1) выравнивали изображения по передней и задней комиссурам, предварительно соединив их прямой линией и повернув изображение таким образом, чтобы данная линия стала строго горизонтальной; 2) разделяли *СС* по схеме Вителсон [47] на семь сегментов: клюв (*СС1*), колено (*СС2*), передняя (*СС3*), средняя (*СС4*) и задняя части ствола (*СС5*), перешеек (*СС6*), валик (*СС7*). В контексте поставленных задач точное выделение частей мозолистого тела особенно важно, так как транскаллозальные связи отличаются высокой упорядоченностью: в составе клюва, колена и передней части ствола проходят аксоны, соединяющие префронтальные области коры; в средней и задней частях ствола — премоторные и дополнительные моторные; в составе перешейка — пред- и постцентральные; аксоны, связывающие затылочные и височные области коры, проходят в составе валика [20]. После выделения сегментов подсчитывали площади каждого из них и общую площадь комиссуры. Клюв, как самую малую ростральную часть *СС*, не удается четко выделить на всех томограммах, поэтому данный сегмент мозолистого тела был исключен из анализа.

¹ The Tudor DICOM tools. Available at: <http://santec.tudor.lu/project/dicom>. (accessed 01.12.2017).

² Зыкин П.А., Ткаченко Л.А., Краснощекова Е.И. Программа автоматической сегментации мозолистого тела и расчета диагностического индекса (Callocometry). Свидетельство о государственной регистрации ЭВМ № 2015661246 от 21 октября 2015 г.

В качестве интегрального морфометрического показателя был использован ранее запатентованный коэффициент мозолистого тела³. Формула коэффициента мозолистого тела (*kCC*) представляет собой соотношение площадей сегментов переднего и заднего отделов мозолистого тела:

$$kCC = (CC2 + CC3) \cdot CC6/CC7.$$

Для анализа томограмм мозга детей раннего грудного возраста дополнительно использовали широтно-продольный показатель [28], который является соотношением битемпорального (БТД) и фронтально-окципитального (ФОД) диаметров мозга:

$$\text{БТД/ФОД} \cdot 100.$$

Статистическую обработку результатов осуществляли в программе Statistica 6.0. Применяли методы описательной статистики: среднее арифметическое, стандартное отклонение. В качестве критерия достоверности различий использовали *U*-критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамику развития *СС* мозга детей без неврологических патологий и ее изменение при ДЦП в разных возрастных подгруппах оценивали по общей площади *СС*, площади отдельных сегментов *СС* относительно площади всей комиссуры на срединном сагиттальном срезе, коэффициенту мозолистого тела (*kCC*). У детей группы контроля общая площадь *СС* с возрастом закономерно увеличивалась, его отдельные сегменты по абсолютным и относительным значениям площади изменялись по-разному (рис. 1). В группе контроля во всех возрастных подгруппах максимальную площадь имели колено и валик (сегменты *СС2* и *СС7*). С возрастом абсолютная площадь этих сегментов поступательно росла, при этом относительная площадь валика незначительно возрастала, а колена — нет. Абсолютные площади остальных сегментов (*СС3–СС6*) менялись очень слабо, при этом наиболее стабильными оказались сегменты *СС5* (задняя часть ствола) и *СС6* (перешеек).

В качестве интегрального показателя состояния *СС* у детей с ДЦП и группы контроля был использован коэффициент мозолистого

³ Зыкин П.А., Краснощекова Е.И., Ткаченко Л.А., Ялфимов А.Н. Способ диагностики детского церебрального паралича (ДЦП). Патент на изобретение РФ № 2473311. Доступен по: <https://patents.google.com/patent/RU2473311C1/ru> (дата обращения 01.12.2017).

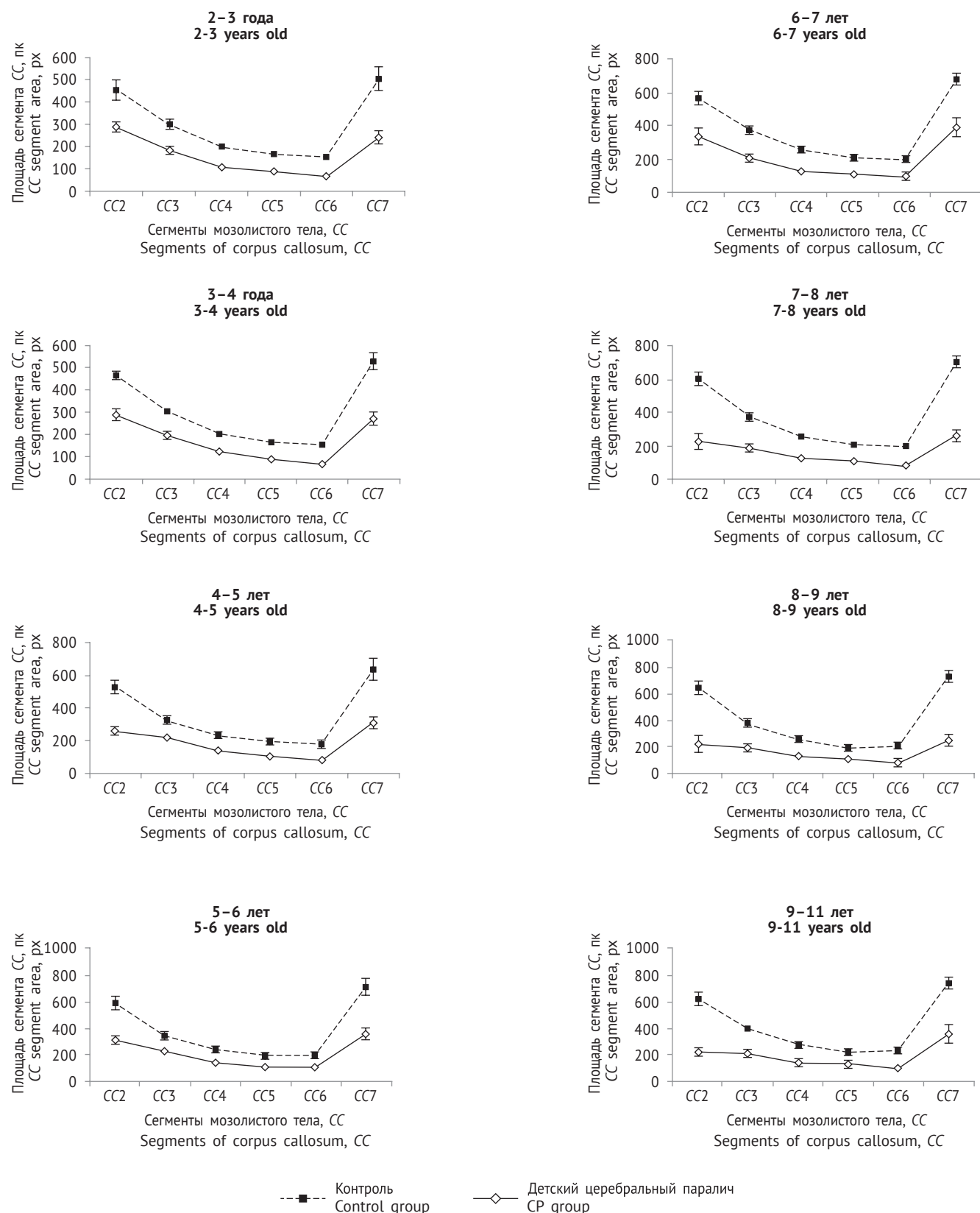


Рис. 1. Площади сегментов мозолистого тела у детей разного возраста с детским церебральным параличом и группы контроля

Fig. 1. Age-specific average absolute size of the individual CC segments of control group and CP group children

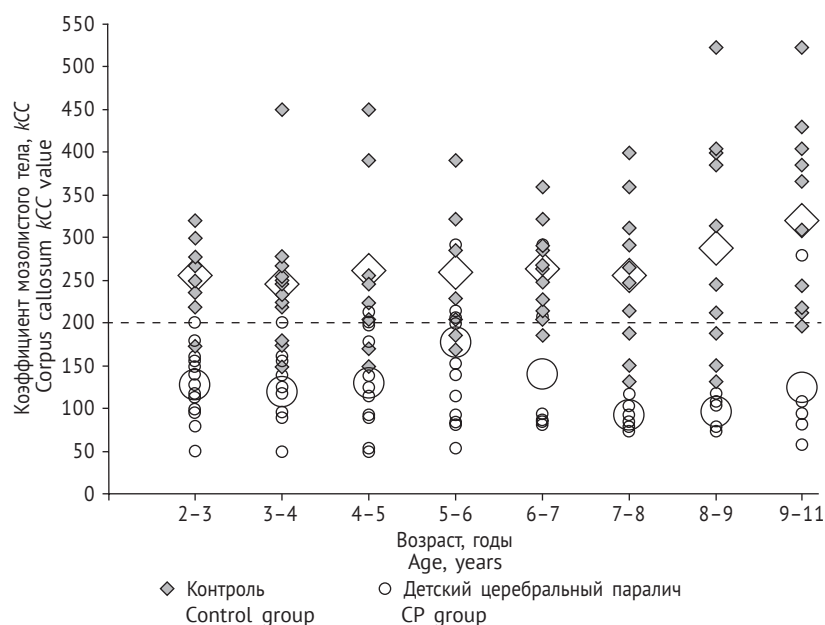


Рис. 2. Индивидуальные значения коэффициента kCC для детей с детским церебральным параличом и группы контроля (маленькие значки) и средние значения kCC по возрастным подгруппам (большие значки). Пунктирной линией отмечено пороговое значение kCC

Fig. 2. Individual kCC values in the control (small diamonds) and CP (small circles) children groups. Mean values are big diamonds and big circles accordingly. Dotted line – threshold kCC value

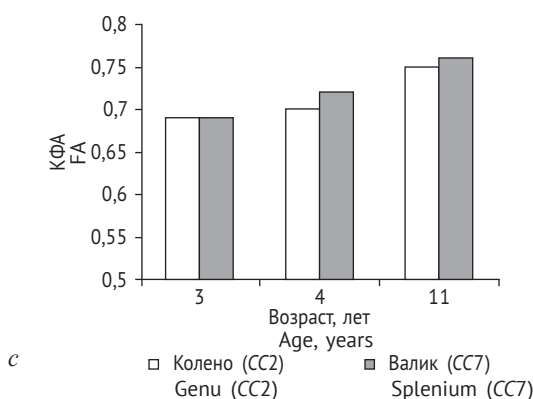
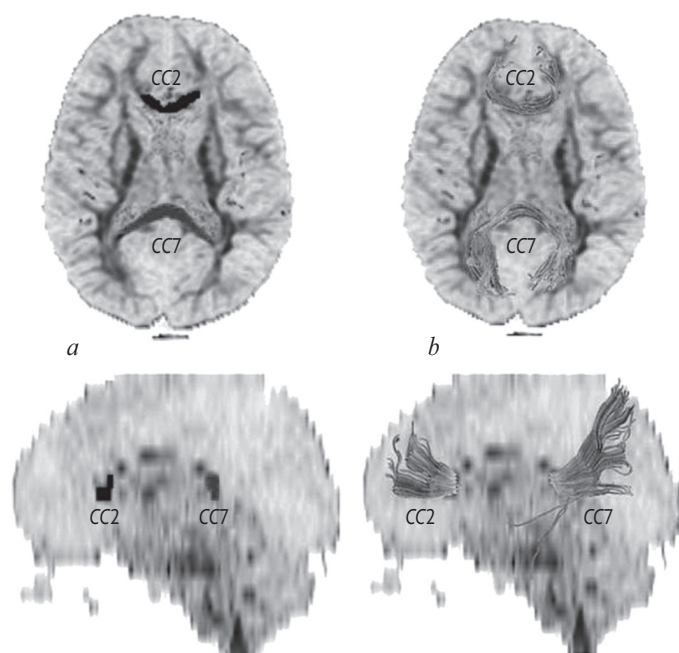


Рис. 3. Выделение (а) и трактография (б) сегментов $CC2$ и $CC7$ мозолистого тела на аксиальной, сагиттальной ДТ-МРТ мозга ребенка 4 лет и значения коэффициента фракционной анизотропии колена ($CC2$) и валика ($CC7$) у детей разного возраста (с)

Fig. 3. Selection (a) and tractography (b) of corpus callosum segments $CC2$ and $CC7$ on axial and sagittal DT-MRI of 4 years old children. Fractional anisotropy of genu ($CC2$) and splenium of corpus callosum ($CC7$) of children at different age (c)

тела. Его значения в группе контроля выше, чем у детей с ДЦП, во всех возрастных подгруппах (рис. 2).

Средние значения коэффициента по возрастным подгруппам у детей без патологий ЦНС увеличиваются, а с ДЦП — нет. Установлено пороговое значение kCC , равное 200. При этом у 85 % детей с ДЦП значения этого коэффициента было ниже 200, а у 78 % детей группы контроля — выше 200. Во всех возрастных подгруппах эти различия были достоверны ($p \leq 0,01$), для подгруппы 5–6 лет порог достоверности был ниже ($p \leq 0,05$).

Таким образом, морфометрический анализ CC и коэффициент kCC позволили охарактеризовать как возрастную динамику развития мозолистого тела, так и с высокой степенью достоверности различать мозг детей из группы контроля и с ДЦП.

Один из вариантов МРТ — ДТ-МРТ — позволяет исследовать трактографию и изменение КФА, отражающего степень миелинизации трактов. Такое исследование было проведено как дополнительное четырем детям из группы контроля в возрасте 3, 4 и 11 лет (рис. 3).

В ходе обработки и анализа томограмм были восстановлены тракты в составе колена (сегмент CC2) и валика (сегмент CC7) (рис. 3, а, б), проведено сравнение КФА как между указанными сегментами, так и в зависимости от возраста детей. Из-за малочисленности группы статистический анализ не проводили, результаты позволяют говорить только о тенденции повышения КФА мозолистого тела с возрастом, при более выраженном увеличении коэффициента для трактов валика по сравнению с коленом (рис. 3, с). Эти предварительные результаты подтверждают обнаруженную закономерность об изменении относительной площади валика и колена у детей группы контроля в период с 2 до 11 лет.

Значения площади каждого сегмента и коэффициента мозолистого тела зависят от срока гестации и достоверно ниже у недоношенных детей, чем у доношенных (рис. 4, 5). Кроме того, обозначено пороговое значение k_{CC} , равное 60, по которому мозг недоношенных детей отличается от мозга детей, рожденных в срок, в 90 % случаев.

В качестве дополнительного признака относительной зрелости мозга при сравнении томограмм доношенных и недоношенных детей был использован широтно-продольный показатель, который представляет собой соотношение БТД/ФОД. Теоретической предпосылкой для использования этого показателя в настоящем исследовании служит то, что мозг недоношенных детей раннего грудного возраста имеет долихоцефалическую, то есть вытянутую фронто-окципитально, форму с заметно сглаженными височными долями и, соответственно, меньшим битемпоральным (ши-

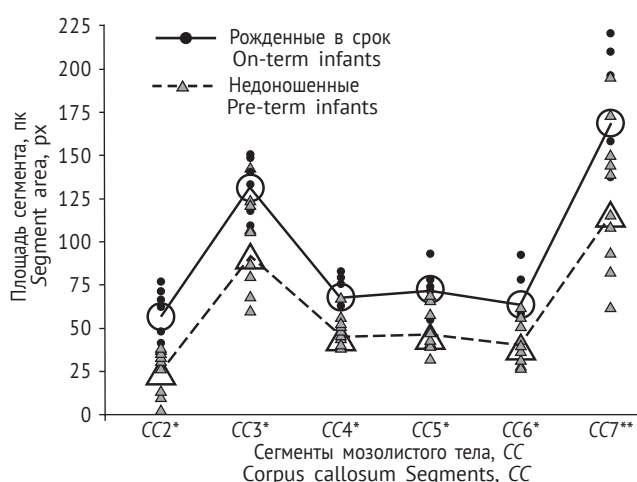


Рис. 4. Площади сегментов мозолистого тела у детей младшего грудного возраста, рожденных в срок и недоношенных. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Fig. 4. Corpus callosum segments area of on-term versus pre-term infants. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

ротным) размером. С увеличением гестационного срока объем височных долей увеличивается, вследствие чего форма мозга доношенных детей приближается к брахицефалической [28]. Таким образом, предполагали, что у доношенных детей, по сравнению с недоношенными, соотношение БТД/ФОД снижается. Однако значения данного показателя, полученные при анализе аксиальных томограмм мозга детей на уровне максимального развития головки хвостатого ядра, передних рогов латеральных желудочков и полости прозрачной перегородки, характеризуются большим разбросом. Сравнение средних значений не выявило статистически достоверных отличий (рис. 6).

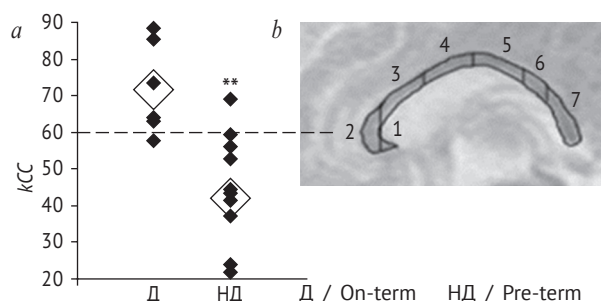


Рис. 5 Индивидуальные значения коэффициента k_{CC} для доношенных (Д) и недоношенных (НД) детей младшего грудного возраста (маленькие значки) и средние значения k_{CC} по подгруппам (большие значки). Пунктирной линией отмечено пороговое значение k_{CC} (а). Выделение сегментов мозолистого тела на срединной сагиттальной томограмме мозга ребенка младшего грудного возраста (б). ** $p \leq 0,01$

Fig. 5 The k_{CC} values of pre-term and on-term infants. Small diamonds – individual cases from on-term and pre-term groups, big empty diamonds – mean k_{CC} value of pre-term and term groups. Dotted line – threshold value of the k_{CC} (a). Segmentation of corpus callosum of mid-sagittal MRI of an infant (b). ** $p \leq 0,01$

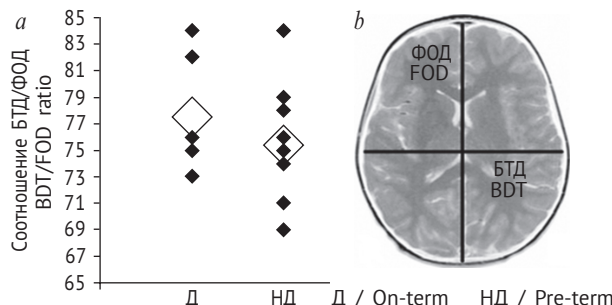


Рис. 6 Индивидуальные значения показателя БТД/ФОД для доношенных (Д) и недоношенных (НД) детей младшего грудного возраста – маленькие значки и средние значения – большие значки (а). Аксиальная томограмма мозга ребенка младшего грудного возраста с обозначенными фронто-окципитальным и битемпоральным диаметрами мозга (б)

Fig. 6 BTD/FOD ratios of preterm and on-term infants. Small diamonds – individual cases from on-term and pre-term groups, big empty diamonds – mean BTD/FOD ratio of pre-term and term groups (a). Axial MRI of an infant with FOD and BTD being overlaid on it (b)

Таким образом, исследование томограмм мозга детей младшего грудного возраста, основанное на анализе площади мозолистого тела, его отдельных сегментов, коэффициента мозолистого тела, а также широтно-продольного показателя указывает на то, что коэффициент мозолистого тела наиболее достоверно характеризует мозг недоношенных детей в сравнении с доношенными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на развитие и широкое использование методов нейровизуализации, к настоящему времени отсутствует общепринятая классификация структурных нарушений мозга при ДЦП [12, 25, 30]. Различные варианты поражения белого вещества при этом заболевании встречаются наиболее часто (в 32,9 % случаев) и привлекают исследователей в связи с использованием в качестве возможного прогностического маркера [25, 30, 43]. К самым чувствительным маркерам деструктивных процессов в центральной нервной системе при ДЦП относят мозолистое тело и кортикоспинальный тракт [18, 27, 41]. При этом показатели фракционной анизотропии этих структур статистически значимо коррелируют с тяжестью двигательных нарушений при одной из самых распространенных форм ДЦП — спастической диплегии [27]. Высказывается мнение, что сниженный КФА именно мозолистого тела, а не кортикоспинальных трактов является точным индикатором моторного дефицита у детей с диплегической формой ДЦП, особенно в отношении тонких мануальных навыков [24, 29, 46]. Мозолистое тело при ДЦП тоньше, чем у неврологически здоровых детей, что соотносится с диффузной потерей всего белого вещества полушарий мозга. При общем истончении *СС* у детей с ДЦП больше всего страдают валик, в меньшей степени — колено *СС* [32]. Наши данные подтверждают это наблюдение.

Согласно результатам наших исследований у детей в возрасте от 2 до 11 лет площадь комиссуры на срединных сагиттальных срезах достоверно ниже у больных ДЦП в сравнении с их ровесниками без неврологических патологий. Значения коэффициента мозолистого тела при ДЦП достоверно меньше, чем в группе контроля, независимо от возраста. При этом у 85 % исследованных детей с ДЦП значения *kCC* ниже порогового значения, а у 78 % детей группы контроля — выше.

Сниженная площадь всего *СС*, а также более выраженные, по сравнению с другими сегментами, гипоплазии валика у детей с ДЦП могут быть следствием нарушения пре-, перинатального кор-

тикогенеза. Исследования с помощью ДТ-МРТ показывают, что в пренатальном периоде изменения в микроструктуре коры отражают постепенное снижение ее анизотропии, а именно возрастающую ветвистость базальных дендритов, иннервацию кортикальной пластинки таламо-кортикальными и кортико-кортикальными волокнами [17, 21]. При этом анизотропия теряется раньше в центральных областях коры, затем в затылочной, но фиксируется во фронтальной и височной примерно до 35 GW. Эти данные, так же как результаты гистологических исследований [5, 44], указывают на гетерохронную последовательность критических периодов развития коры, характеризующихся повышенной уязвимостью нейронов. Из этого следует, что избирательные гипоплазии *СС* у детей с ДЦП могут быть связаны с валлеровской дегенерацией аксонов в определенных сегментах *СС* из-за нарушений нейрогенеза в тех областях коры, критический период развития которых совпал с преждевременным рождением и/или воздействием тератогенных факторов. В частности, избирательные гипоплазии *СС*, вследствие сниженной плотности аксонов, показаны у больных аутизмом [45].

Показатель заболеваемости ДЦП в России значительно превышает известные средние значения по другим странам и колеблется в пределах 5–9 случаев на 1000 детей [1]. Особенно значительно число пациентов с диагнозом ДЦП возросло за последние 10 лет — с 7,1 тысячи человек в 2005 г. до 7,7 тысячи в 2014 г. среди пациентов в возрасте от 0 до 14 лет [2]. Высокая заболеваемость ДЦП положительно коррелирует с ростом численности новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела на момент рождения, которую отмечают в РФ в последние годы. Отчасти это связано с введением в клиническую практику России критериев живорождения, рекомендованных ВОЗ [3]. Недоношенность чаще всего ассоциируется с отклонениями в структурно-функциональной организации мозга, и прежде всего белого вещества [14, 33]. Несмотря на это, надежные критерии ранней диагностики заболеваний внутриутробного генеза разработаны недостаточно. Гипоплазии мозолистого тела очень часто описывают у недоношенных детей вне зависимости от их возраста на момент обследования [40, 42, 43]. В последние годы для оценки миелинизации церебральных структур у плода и новорожденных широко применяют ДТ-МРТ, оценивая значения КФА. Установлено, что у плода повышение КФА пирамидных трактов происходит уже на 23-й неделе гестации, далее в области зрительных трактов и мозолистого тела [15, 48]. У недоношенных новорожденных

с аномально низкими значениями КФА в нескольких областях белого вещества, включая СС, в дальнейшем был диагностирован ДЦП, в отличие от доношенных и недоношенных детей с нормальными значениями КФА [23].

В нашем исследовании сравнивались особенности СС на томограммах мозга детей раннего грудного возраста со сроком гестации от 27 до 42 недель. Результаты работы показали, что у недоношенных детей площадь СС в целом меньше, чем у детей, рожденных в срок. Значения коэффициента мозолистого тела у недоношенных детей были достоверно ниже, чем у доношенных, и ниже порогового уровня. Полученные данные указывают на то, что дети с неполным сроком гестации на момент рождения и значениями КСС ниже порогового могут быть с высокой вероятностью отнесены к группе риска по ДЦП.

ВЫВОДЫ

1. По результатам МРТ-морфометрии мозга у детей с ДЦП мозолистое тело тоньше, а коэффициент мозолистого тела ниже, чем у ровесников без неврологических патологий во всех возрастных группах. У 85 % детей с ДЦП КСС ниже порогового значения, а у 78 % детей группы контроля — выше.
2. По результатам МРТ-морфометрии мозга детей младшего грудного возраста мозолистое тело тоньше у недоношенных детей в сравнении с доношенными. У 90 % недоношенных детей коэффициент мозолистого тела имел значения ниже порогового уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Т.А. Распространенность, медико-социальные аспекты и прогноз первичной инвалидности детей раннего возраста вследствие заболеваний нервной системы в крупном агропромышленном регионе // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 23. – № 1–2. – С. 52–54. [Akopyan TA. Prevalence, medical-social aspects and prognosis of primary disability of infants-residents of large agricultural region due to nervous system diseases. *Siberian medical journal*. 2008;23(1-2):52-54. (In Russ.)]
2. Антонова Л.К., Иванов А.А., Кольцова С.Ю., Близнцова Е.А. Клинико-патоморфологические особенности недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12. – № 2. – С. 35–38. [Antonova LK, Ivanov AA, Koltsova SY, Bliznetsova EA. Clinicopathologic features of premature extremely low-birth-weight infants. *Upper Volga medical journal*. 2014;12(2):35-38. (In Russ.)]
3. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56. – № 6. – С. 6–9. [Baibarina EN, Degtyarev DN. Transition to new rules for baby's birth registration in accordance with the criteria recommended by the World Health Organization: historical, medico-economic, and organizational aspects. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;56(6):6-9. (In Russ.)]
4. Краснощекова Е.И., Зыкин П.А., Ткаченко Л.А., и др. Возрастная динамика развития мозолистого тела детей и ее особенности при детском церебральном параличе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – № 6. – С. 816–820. [Krasnoshchekova EI, Zykin PA, Tkachenko LA, et al. Age-Specific Dynamics of Corpus Callosum Development in Children and its Peculiarities in Infantile Cerebral Palsy. *Biull Eksp Biol Med*. 2016;161(6):816-820. (In Russ.)]
5. Краснощекова Е.И., Зыкин П.А., Ткаченко Л.А., Смолина Т.Ю. Развитие пирамидных нейронов коры полушарий конечного мозга человека во втором триместре гестации // Физиология человека. – 2010. – Т. 36. – № 4. – С. 65–71. [Krasnoshchokova EI, Zykin PA, Tkachenko LA, Smolina TY. Characteristics of Human Cortical Pyramidal Neuron Development during the Second Gestational Trimester. *Fiziol Cheloveka*. 2010;36(4):65-71. (In Russ.)]
6. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. [Pal'chik AB, Shabalov NP. Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.)]
7. Abreu-Villaça Y, Silva WC, Manhães AC, Schmidt SL. The effect of corpus callosum agenesis on neocortical thickness and neuronal density of BALB/cCF mice. *Brain Res Bull*. 2002;58(4):411-416. doi: 10.1016/s0361-9230(02)00812-2.
8. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316-329. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011.
9. Beaulieu V, Tremblay S, Lafleur LP, et al. Cortical thickness in adults with agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia*. 2015;77:359-365. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.020.
10. Bekiesinska-Figatowska M, Duczkowska A, Szkudlinska-Pawlak S, et al. Diffusion restriction in the corticospinal tracts and the corpus callosum in neonates after cerebral insult. *Brain Dev*. 2017;39(3):203-210. doi: 10.1016/j.braindev.2016.10.003.

11. Benders MJ, Kersbergen KJ, de Vries LS. Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):69-82. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.005.
12. Benini R, Dagenais L, Shevell MI, Registre de la Paralysie Cerebrale au Quebec C. Normal imaging in patients with cerebral palsy: what does it tell us? *J Pediatr*. 2013;162(2):369-374; e361. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.044.
13. de Bruine FT, van den Berg-Huysmans AA, Leijser LM, et al. Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Radiology*. 2011;261(3):899-906. doi: 10.1148/radiol.11110797.
14. Doria V, Arichi T, Edwards DA. Magnetic Resonance Imaging of the Preterm Infant Brain. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(1):48-55. doi: 10.2174/157339631001140408120821.
15. Fan GG, Yu B, Quan SM, et al. Potential of diffusion tensor MRI in the assessment of periventricular leukomalacia. *Clin Radiol*. 2006;61(4):358-364. doi: 10.1016/j.crad.2006.01.001.
16. Gandhi K, Gillihan L, Wozniak MA, et al. Progressive Wallerian Degeneration of the Corpus Callosal Splenium in a Patient with Alexia Without Agraphia: Advanced MR Findings. *Neuroradiol J*. 2014;27(6):653-656. doi: 10.15274/NRJ-2014-10097.
17. Giampietri M, Bartalena L, Guzzetta A, et al. New techniques in the study of the brain development in newborn. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:1069. doi: 10.3389/fnhum.2014.01069.
18. Gilmore JH, Shi F, Woolson SL, et al. Longitudinal development of cortical and subcortical gray matter from birth to 2 years. *Cereb Cortex*. 2012;22(11):2478-2485. doi: 10.1093/cercor/bhr327.
19. Groenendaal F, Benders MJ, de Vries LS. Pre-wallerian degeneration in the neonatal brain following perinatal cerebral hypoxia-ischemia demonstrated with MRI. *Semin Perinatol*. 2006;30(3):146-150. doi: 10.1053/j.semperi.2006.04.005.
20. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2006;32(3):989-994. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.044.
21. Huppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(6):489-497. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.006.
22. Inoue Y, Matsumura Y, Fukuda T, et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brainstem: temporal relationships. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(5):897-902.
23. Kim DY, Park HK, Kim NS, et al. Neonatal diffusion tensor brain imaging predicts later motor outcome in preterm neonates with white matter abnormalities. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):104. doi: 10.1186/s13052-016-0309-9.
24. Koerte I, Pelavin P, Kirmess B, et al. Anisotropy of transcallosal motor fibres indicates functional impairment in children with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(2):179-186. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03840.x.
25. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2008;23(2):216-227. doi: 10.1177/0883073807307983.
26. Krageloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(2):144-151. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00144.x.
27. Lee JD, Park HJ, Park ES, et al. Motor pathway injury in patients with periventricular leukomalacia and spastic diplegia. *Brain*. 2011;134(Pt 4):1199-1210. doi: 10.1093/brain/awr021.
28. Mewes AU, Huppi PS, Als H, et al. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low-risk preterm infants. *Pediatrics*. 2006;118(1):23-33. doi: 10.1542/peds.2005-2675.
29. Mourao LF, Friel KM, Sheppard JJ, et al. The Role of the Corpus Callosum in Pediatric Dysphagia: Preliminary Findings from a Diffusion Tensor Imaging Study in Children with Unilateral Spastic Cerebral Palsy. *Dysphagia*. 2017;32(5):703-713. doi: 10.1007/s00455-017-9816-0.
30. Mu X, Nie B, Wang H, et al. Spatial patterns of whole brain grey and white matter injury in patients with occult spastic diplegic cerebral palsy. *PLoS One*. 2014;9(6):e100451. doi: 10.1371/journal.pone.0100451.
31. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509-519. doi: 10.1111/dmcn.12080.
32. Panigrahy A, Barnes PD, Robertson RL, et al. Quantitative analysis of the corpus callosum in children with cerebral palsy and developmental delay: correlation with cerebral white matter volume. *Pediatr Radiol*. 2005;35(12):1199-1207. doi: 10.1007/s00247-005-1577-5.
33. Pannek K, Scheck SM, Colditz PB, et al. Magnetic resonance diffusion tractography of the preterm infant brain: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(2):113-124. doi: 10.1111/dmcn.12250.
34. Rajagopalan V, Scott J, Habas PA, et al. Local tissue growth patterns underlying normal fetal human brain gyrification quantified in utero. *J Neurosci*. 2011;31(8):2878-87. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5458-10.2011.
35. Ren T, Anderson A, Shen WB, et al. Imaging, anatomical, and molecular analysis of callosal formation in the

- developing human fetal brain. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006;288(2):191-204. doi: 10.1002/ar.a.20282.
36. Ribeiro-Carvalho A, Manhaes AC, Abreu-Villaca Y, Filgueiras CC. Early callosal absence disrupts the establishment of normal neocortical structure in Swiss mice. *Int J Dev Neurosci.* 2006;24(1):15-21. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2005.12.001.
 37. Rice D, Barone S, Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect.* 2000;108(Suppl 3):511-533.
 38. Scheck SM, Boyd RN, Rose SE. New insights into the pathology of white matter tracts in cerebral palsy from diffusion magnetic resonance imaging: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(8):684-696. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04332.x.
 39. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):671-675. doi: 10.1038/nmeth.2089.
 40. Serenius F, Kallen K, Blennow M, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2013;309(17):1810-1820. doi: 10.1001/jama.2013.3786.
 41. Sheth RD, Schaefer GB, Keller GM, et al. Size of the Corpus Callosum in Cerebral Palsy. *J Neuroimaging.* 1996;6(3):180-183. doi: 10.1111/jon199663180.
 42. Thompson DK, Inder TE, Faggian N, et al. Characterization of the corpus callosum in very preterm and full-term infants utilizing MRI. *Neuroimage.* 2011;55(2):479-490. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.025.
 43. Thompson DK, Inder TE, Faggian N, et al. Corpus callosum alterations in very preterm infants: perinatal correlates and 2 year neurodevelopmental outcomes. *Neuroimage.* 2012;59(4):3571-3581. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.057.
 44. Tkachenko LA, Zykin PA, Nasyrov RA, Krasnoshchekova EI. Distinctive Features of the Human Marginal Zone and Cajal-Retzius Cells: Comparison of Morphological and Immunocytochemical Features at Mid-gestation. *Front Neuroanat.* 2016;10:26. doi: 10.3389/fnana.2016.00026.
 45. Wegiel J, Flory M, Kaczmarek W, et al. Partial Agenesis and Hypoplasia of the Corpus Callosum in Idiopathic Autism. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017;76(3):225-237. doi: 10.1093/jnen/nlx003.
 46. Weinstein M, Green D, Geva R, et al. Interhemispheric and intrahemispheric connectivity and manual skills in children with unilateral cerebral palsy. *Brain Struct Funct.* 2014;219(3):1025-1040. doi: 10.1007/s00429-013-0551-5.
 47. Witelson SF. Hand and Sex Differences in the Isthmus and Genu of the Human Corpus Callosum. *Brain.* 1989;112(3):799-835. doi: 10.1093/brain/112.3.799.
 48. Zanin E, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, et al. White matter maturation of normal human fetal brain. An *in vivo* diffusion tensor tractography study. *Brain Behav.* 2011;1(2):95-108. doi: 10.1002/brb3.17.

◆ Информация об авторах

Павел Александрович Зыкин — канд. биол. наук, доцент, биологический факультет, кафедра цитологии и гистологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: pavel.zykin@spbu.ru.

Анатолий Николаевич Ялфимов — канд. мед. наук, доцент. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Тимофей Александрович Александров — консультативно-диагностический центр, отделение лучевой диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ale-tim@list.ru.

Елена Ивановна Краснощекова — д-р биол. наук, профессор, биологический факультет, кафедра цитологии и гистологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: e.krasnozchekova@spbu.ru.

◆ Information about the authors

Pavel A. Zykin — PhD, Associate Professor, Biology Faculty, Department of Cytology and Histology. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pavel.zykin@spbu.ru.

Anatolij N. Yalfimov — MD, PhD, Associate Professor. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

Timofey A. Aleksandrov — Consultative-Diagnostic Center, Department of Radiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ale-tim@list.ru.

Elena I. Krasnoshchekova — PhD, Professor, Biology Faculty, Department of Cytology and Histology. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.krasnozchekova@spbu.ru.

◆ Информация об авторах

Любовь Александровна Ткаченко — канд. биол. наук, доцент, биологический факультет, кафедра цитологии и гистологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: ltkachenko@spbu.ru.

Василий Михайлович Середва — 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: seredavm@mail.ru.

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: rrmd99@mail.ru.

◆ Information about the authors

Lyubov A. Tkachenko — PhD, Associate Professor, Biology Faculty, Department of Cytology and Histology. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ltkachenko@spbu.ru.

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

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rrmd99@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ

© Д.Д. Зотов, В.А. Исаков

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

Для цитирования: Зотов Д.Д., Исаков В.А. Особенности гемодинамического обеспечения физической нагрузки у больных нейроциркуляторной дистонией // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 49–53. doi: 10.17816/PED9149-53

Поступила в редакцию: 11.12.2017

Принята к печати: 05.02.2018

Нейроциркуляторная дистония занимает особое место среди распространенных сердечно-сосудистых болезней. С одной стороны, она является едва ли не самым часто диагностируемым кардиологическим заболеванием амбулаторного уровня у пациентов молодого возраста, с другой – сегодня, как и десятилетия назад, остаются не вполне определенными ее клинико-нозологические рамки и диагностические критерии. Одним из характерных проявлений нейроциркуляторной дистонии служит снижение физической работоспособности пациентов, обусловленное как недостатком волевых качеств и детренированностью, так и нарушениями кислородного и гемодинамического обеспечения физической нагрузки. В рамках настоящего исследования было показано, что одним из факторов, ограничивающих переносимость физических нагрузок (ФН) у больных нейроциркуляторной дистонией (НЦД), выступает недостаточный прирост показателей сердечного выброса на всех ступенях выполняемой дозированной нагрузки. Описанные особенности гемодинамического обеспечения ФН были наиболее выражены у больных с низкой толерантностью к нагрузке, в то время как в группе с высокой физической работоспособностью они носили характер статистически недостоверных тенденций. Восстановительный период у больных НЦД был затянут: ЧСС, в отличие от здоровых, не возвращалась к исходным значениям даже на 10-й минуте. В течение всего восстановительного периода у больных сохранялось отмечавшееся на высоте нагрузки относительное снижение ударного и сердечного индексов. Возможно, одной из причин гемодинамической дезадаптации больных НЦД к ФН и снижения физической работоспособности является нарушение их ортостатической устойчивости, недостаточность механизмов, обеспечивающих адекватный венозный возврат и сердечный выброс. Гиперреактивность сердечно-сосудистой системы, проявляющаяся в устойчивой тенденции к тахикардии и повышению периферического сосудистого тонуса, может при этом играть компенсаторную роль.

Ключевые слова: нейроциркуляторная дистония; физическая работоспособность; центральная гемодинамика.

THE FEATURES OF HEMODYNAMIC SUPPORT OF EXERCISE STRESS IN PATIENTS WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

© D.D. Zotov, V.A. Isakov

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

For citation: Zotov DD, Isakov VA. The features of hemodynamic support of exercise stress in patients with neurocirculatory dystonia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):49-53. doi: 10.17816/PED9149-53

Received: 11.12.2017

Accepted: 05.02.2018

Neurocirculatory dystonia occupies a special place among the most common cardiovascular diseases. On the one hand, it is almost the most often diagnosed cardiologic ambulatory disease in young patients, on the other hand, its clinical-nosological framework and diagnostic criteria have remain not completely defined just as decades ago. One of the characteristic manifestations of neurocirculatory dystonia is a reduction in physical capacity of patients, due both to the lack of strong-willed qualities and detraining, and disorders of oxygen and hemodynamic support of physical activity. In this study, it was shown that one of the factors limiting exercise tolerance in patients with neurocirculatory dystonia, is the lack of growth of parameters of cardiac output at all levels of exercise stress. These features of hemodynamic support of physical activity were most pronounced in patients with low tolerance to the load, while in the group with high physical ability they were in limits of statistically non-significant trends. The recovery period in patients neurocirculatory dystonia was extended: heart rate, in contrast to the healthy persons, did not return to initial values even for 10 minutes. Throughout the recovery period, patients remained observed at the peak of the load relative reduction in stroke and cardiac indexes. Perhaps one of the causes of

hemodynamic dysadaptation in NDC patients to physical activity and reduced physical performance is a violation of their orthostatic reactions, the lack of mechanisms that ensure adequate venous return and cardiac output. Hyper-reactivity of the cardiovascular system, manifested in a consistent trend of tachycardia and increased peripheral vascular tone, may play a compensatory role.

Keywords: neurocirculatory dystonia; physical capacity; central hemodynamics.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) занимает особое место среди распространенных сердечно-сосудистых болезней. С одной стороны, она является едва ли не самым часто диагностируемым кардиологическим заболеванием амбулаторного уровня у пациентов молодого возраста, с другой — сегодня, как и десятилетия назад, остаются не вполне определенными ее клинико-нозологические рамки и диагностические критерии. Это, однако, не мешает терапевтам, кардиологам, невропатологам и другим специалистам ежедневно пользоваться этим диагнозом в своей практической работе. Педиатры же нередко рассматривают НЦД у детей и подростков как предиктор ишемической болезни сердца, атеросклероза и артериальной гипертензии, развивающихся в зрелом возрасте [1].

История изучения НЦД насчитывает около века. В 1918 г. Oppenheimer впервые предложил термин «нейроциркуляторная астения» и поныне используемый в англоязычной литературе для обозначения состояния «генерализованной слабости» сердечно-сосудистой системы, обусловленной нарушениями центральной нервной регуляции и повышением чувствительности периферических вегетативных структур [19]. Позднее клиническая картина «функциональных сердечно-сосудистых нарушений» многократно описывалась под названиями «раздраженное сердце», «синдром усилия», «солдатское сердце», «синдром да Коста» и т. п., которые, впрочем, не стали общеупотребительными.

В работах классика отечественной кардиологии Г.Ф. Ланга разрабатывалась концепция «сердечно-сосудистого невроза» как следствия «нарушений функции нейрогуморальной регуляции кровообращения на почве патологического состояния нервной системы и в особенности психической сферы и вегетативной нервной системы» [6]. Она нашла логическое продолжение в исследованиях Н.Н. Савицкого [11], который ввел в обиход отечественной медицины термин «нейроциркуляторная дистония», выражающий дисрегуляторный характер расстройств и преимущественную заинтересованность сердечно-сосудистой системы при этом заболевании. Он же предложил клиническую классификацию НЦД, в соответствии с которой вы-

деляют кардиальный (приблизительно соответствующий по смыслу нейроциркуляторной астении), гипертензивный и гипотензивный типы. Благодаря своей простоте и наглядности эта классификация продолжает широко использоваться в России и сегодня, закрепив именно такое наименование этой нозологической формы.

Авторитетные отечественные исследователи [8] дают весьма общее определение НЦД как заболевание «с многочисленными клиническими проявлениями, из которых наиболее стойкими и частыми являются кардиоваскулярные расстройства, респираторные и вегетативные нарушения, астенизация и плохая переносимость жизненных ситуаций, которые и обуславливают болезнь». Подчеркивается, что «при отсутствии четких признаков органического поражения симптомы НЦД доброкачественны, сердечная недостаточность и кардиомегалия не формируются даже при длительном течении заболевания». Описательный характер этого определения, сформулированного более 30 лет назад, вполне соответствует и современному состоянию вопроса.

Согласно сложившимся представлениям НЦД рассматривается как полиэтиологическое заболевание, при котором в каждом конкретном случае возможно выделить предрасполагающие и вызывающие факторы. К предрасполагающим факторам относят особенности конституции, базисную структуру личности, микросоциальные условия, половозрастные особенности, среди вызывающих — принято обсуждать роль психогении, физико-химических и инфекционных воздействий.

Генетическая теория НЦД опирается на данные о семейной предрасположенности к ее возникновению вследствие врожденной лабильности вегетативных реакций. Описана связь НЦД с конституциональной стигматизацией больных, нередко имеющих астеническое сложение, плоскую грудь, сколиозы, плоскостопие, идиопатический пролапс митрального клапана, недоразвитие нижней челюсти и прочие проявления соединительнотканной дисплазии [7].

Нейрогенная концепция рассматривает НЦД как частное проявление вегетативной дисфункции, возникающей в связи с родовой травмой ЦНС, череп-

но-мозговыми травмами и другими заболеваниями нервной системы, в рамках которых могут развиваться генерализованные или локализованные, перманентные или пароксизмальные, симпатико- или ваготонические вегетативные нарушения [2].

Этиопатогенетическая роль «малых эндокринопатий», по-видимому, особенно велика в тех случаях, когда заболевание развивается в пубертатном возрасте или во время климакса [9]. Несомненна значимость при НЦД инфекционно-воспалительных процессов (вирусных заболеваний, хронического тонзиллита, холецистита, одонтогенных инфекций), а также некоторых невоспалительных соматических заболеваний (например, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки). Циркуляторно-дистонические расстройства описаны также и в рамках некоторых профессиональных заболеваний, связанных с хроническим воздействием вибрации, токов СВЧ и химических веществ [3].

Классическим этиологическим фактором НЦД считается психогения, проявляющаяся в виде «срыва» высшей нервной деятельности вследствие экстремальных перегрузок, свойственных, например, военному времени, конверсии хронического невротического конфликта либо соматизации маскированной эндогенной депрессии. Именно в направлении психогенной трактовки природы НЦД все более смещаются представления о ней в последние десятилетия. Следствием этого стало то обстоятельство, что в МКБ-10 соответствующие рубрики помещены в разделы нервных и психических заболеваний (F45 — соматоформные расстройства, G90 — расстройства вегетативной нервной системы). Наибольшее число публикаций по проблеме НЦД в последние годы можно найти в изданиях, связанных с психосоматической медициной, а не кардиологией как таковой; их авторы анализируют проблему в терминологии «панических расстройств», «конверсионных симптомов», «психосоматических нарушений» [17].

Патогенез циркуляторных нарушений при НЦД связывают с расстройствами нейрогормональной регуляции, реализующийся в неадекватном реагировании сердечно-сосудистой системы как на экстремальные, так и на обычные раздражители, что характеризует дезадаптационную сущность этого заболевания. Высшие вегетативные центры, участвующие в регуляции сердечно-сосудистой деятельности, расположены в структурах гипоталамуса, лимбической системы, ретикулярной формации, продолговатого мозга, функции которых координируются корой головного мозга. Разнообразные этиологические факторы НЦД вызывают нарушения интегративной деятельности высших вегетатив-

ных центров, следствием чего становятся изменения нормальных взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов на периферии [2].

Показано, что этот дисбаланс проявляется чаще всего активацией симпато-адреналовой системы. Ее роль в формировании клинической картины НЦД была еще в ранних исследованиях подтверждена возможностью воспроизведения симптомов заболевания введением катехоламинов и их устранением при помощи адреноблокаторов [15, 20]. Выяснена роль гиперсимпатикотонии в возникновении патологических реакций больных НЦД на ортостаз, гипервентиляцию и дозированную физическую нагрузку.

Именно избыточная активация симпато-адреналовой системы лежит в основе «гиперкинетического сердечного синдрома», для которого характерно значительное увеличение сердечного выброса на фоне относительно низкого сосудистого сопротивления, что, по мнению Е. Braunwald [13], проявляется жалобами на сердцебиение, атипичные сердечные боли, утомляемость, дыхательный дискомфорт. Таким образом, гиперкинетический синдром по сути дела представляет собой гемодинамический эквивалент понятия НЦД. В ряде случаев гиперкинетическая циркуляция приводит к преходящим эпизодам «стрессогенной» артериальной гипертензии («гипертензии белого халата», «гипертензии на рабочем месте»), расцениваемой специалистами как проявление НЦД гипертензивного типа [5].

Повышение периферического симпатического тонуса может сопровождаться при НЦД одновременной активацией холинергической системы, что создает картину «гиперамфотонии», а кроме того — вовлечением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Накоплены сведения об участии в патогенезе НЦД других трансмиссерных систем: гистамин-серотониновой, калликреин-кининовой, простагландинов, эндогенных опиоидов.

В диагностике НЦД традиционно применяются фармакологические (с калием, бета-блокаторами, изадрином) и нагрузочные (велозергометрическая, ортостатическая и гипервентиляционная) электрокардиографические пробы, которые позволяют, в частности, оценить происхождение изменений реполяризации миокарда, имеющих при НЦД «неспецифическую», «дисрегуляторную» природу, не соответствующую представлениям об их ишемическом стереотипе.

Кроме того, тест с дозированной физической нагрузкой позволяет объективизировать снижение физической работоспособности больных НЦД, которое принято связывать как с астеноневро-

тическими проявлениями (недостатком волевых качеств, аггравацией, детренированностью), так и с нарушением кислородного и гемодинамического обеспечения физической нагрузки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведенного нами исследования [4] с целью оценки физической работоспособности и гемодинамического обеспечения физической нагрузки (ФН) было обследовано 108 больных НЦД (средний возраст — 35 ± 2 года) и 58 здоровых пациентов (36 ± 1 год), у которых была проведена велоэргометрическая проба (ВЭП) по стандартному ступенчатому протоколу с одновременной регистрацией тетраполярной грудной реограммы, по данным которой определялись параметры центральной гемодинамики. Кроме того, параметры центральной гемодинамики изучались у обследованных в условиях пассивной ортостатической пробы на поворотном столе.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прекратили нагрузку из-за достижения субмаксимальной ЧСС 75 % больных, в связи с субъективным ощущением усталости — 20 %, по причине мышечного утомления — 5 %. Для больных НЦД было характерно заметное снижение толерантности к ФН как по величине достигнутого уровня (151 ± 6 Вт против 180 ± 6 Вт у здоровых, $p < 0,001$), так и по объему выполненной работы (84 ± 3 кДж против 116 ± 4 кДж, $p < 0,001$).

У больных НЦД отмечались более низкие, чем в группе здоровых, показатели сердечного выброса (сердечного и ударного индексов — СИ и УИ). Это было связано как с более низкими их исходными значениями, так и с отставанием темпов прироста на стандартных уровнях нагрузки: для СИ они составили 82, 126, 164 % у здоровых против 64, 111 и 149 % у больных НЦД. Более высокий уровень АД в группе больных обеспечивался неадекватным увеличением периферического сосудистого сопротивления.

Восстановительный период у больных НЦД был затянут: ЧСС, в отличие от здоровых, не возвращалась к исходным значениям даже на 10-й минуте. В течение всего восстановительного периода у больных НЦД сохранялось отмечавшееся на высоте нагрузки относительное снижение ударного и сердечного индексов, при этом снижение сердечного выброса на первой минуте восстановительного периода у больных НЦД было более значительным, чем у здоровых, что сопровождалось более выраженным снижением САД.

Описанные особенности гемодинамического обеспечения ФН были наиболее выражены у больных с низкой толерантностью к нагрузке (47 ± 3 кДж), в то время как в группе с высокой физической работоспособностью (99 ± 3 кДж) они носили характер статистически недостоверных тенденций.

Было показано, что у больных НЦД со сниженной ортостатической устойчивостью кровообращения, исследовавшейся в условиях пассивной ортопробы, максимальный прирост УИ и СИ в ходе ВЭП (+13 и +109 %) был значительно ниже, чем у здоровых лиц (+43 и +164 % соответственно) и больных с нормальной постуральной реактивностью (+40 и +162 % соответственно).

Возможно, одной из причин гемодинамической дезадаптации больных НЦД к ФН и снижения физической работоспособности является нарушение их ортостатической устойчивости, недостаточность механизмов, обеспечивающих адекватный венозный возврат и сердечный выброс.

Гиперреактивность сердечно-сосудистой системы, проявляющаяся в неадекватно высоких значениях АД и ЧСС и сохранении высокого тонуса периферических резистивных сосудов, может, по-видимому, играть роль как первичного патогенетического, так и компенсаторного фактора, отражающего несбалансированность регуляторных процессов, которая обуславливает нарушение адаптации системы кровообращения больных НЦД к динамической физической нагрузке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на длительную историю изучения НЦД, обилие накопленных фактических данных и разнообразие предлагаемых трактовок, проблема функциональных сердечно-сосудистых расстройств по-прежнему далека от разрешения. Задача улучшения качества жизни таких больных сохраняет свою актуальность сегодня, как и десятилетия назад. Успехов в ее решении следует ожидать от новых концептуальных подходов к диагностике и терапии, которые бы поставили современные представления о НЦД вровень с приоритетными темами современной кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности // Кардиология. – 1995. – Т. 35. – № 7. – С. 4–8. [Aleksandrov AA. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy s detstva: podkhody, uspekhi, trudnosti. *Kardiologiya*. 1995;35(7):4–8. (In Russ.)]
2. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова Д.Н. Беретосудистая дистония. – М.: Медицина, 1981. [Veyn AM,

- Solov'eva AD, Kolosova DN. Vegetative dystonia. Moscow: Meditsina; 1981. (In Russ.)]
3. Вермель А.Е. Синдром нейроциркуляторной дистонии в современной клинике профессиональных болезней // Советская медицина. – 1979. – Т. 42. – № 7. – С. 65–69. [Vermel' AE. Syndrome of neurocirculatory dystonia in a modern clinic of professional diseases. *Sovetskaya meditsyna*. 1979;42(7):65-69. (In Russ.)]
 4. Зотов Д.Д. Комплексная автоматизированная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных нейроциркуляторной дистонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 1991. [Zotov DD. Comprehensive automated assessment of the functional state of the cardiovascular system in patients with neurocirculatory dystonia [dissertation]. Samara; 1991. (In Russ.)]
 5. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 4–15. [Kobalava ZhD, Gudkov KM. Evolution of stress-induced hypertension and the use of antagonists of angiotensin II receptors. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2002;1(2): 4-15. (In Russ.)]
 6. Ланг Г.Ф. Учебник внутренних болезней. – Л., 1938. – Т. 1. – С. 383–402. [Lang GF. Textbook of internal medicine. Leningrad; 1938. Vol. 1. P. 383-402. (In Russ.)]
 7. Левина Л.И., Воронков П.Б. Труды Мариинской больницы. Вып. 3. Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. – СПб.: СПбГПМА, 2004. – С. 12–18. [Levina LI, Voronkov PB. Trudy Mariinskoy bol'nitsy. Vypusk 3. Aktual'nye problemy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki zabolevaniy. Saint Petersburg; 2004. P. 12-18. (In Russ.)]
 8. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. – М.: Медицина, 1985. [Makolkin VI, Abbakumov SA. Neurocirculatory dystonia in therapeutic practice. Moscow: Meditsina; 1985. (In Russ.)]
 9. Покалев Г.М. Нейроциркуляторная дистония. – Нижний Новгород, 1994. [Pokalev GM. Neurocirculatory dystonia. Nizhniy Novgorod; 1994. (In Russ.)]
 10. Рожанец Р.В. Психологические особенности больных с кардиалгиями // Кардиология. – 1988. – Т. 28. – № 3. – С. 34–37. [Rozhanets RV. Psychological peculiarities of patients with cardialgia. *Kardiologiya*. 1988;28(3):34-37. (In Russ.)]
 11. Савицкий Н.Н. О номенклатуре и классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы неврогенной природы // Клини. мед. – 1964. – Т. 42. – № 3. – С. 20–25. [Savitskiy NN. On the nomenclature and classification of diseases of the cardiovascular system neurogenic nature. *Klin. med.* 1964;42(3):20-25. (In Russ.)]
 12. Сидоренко Г.И., Борисова Г.С., Агеенкова Е.К. Психиатрические и психологические аспекты сердечно-сосудистой патологии. – М., 1995. – 212 с. [Sidorenko GI, Borisova GS, Ageyenkova YeK. Psikhiatricheskie i psikhologicheskie aspekty serdechno-sosudistoy patologii. Moscow; 1995. 212 p. (In Russ.)]
 13. Braunwald E. Hyperkinetic heart syndrome. Heart Disease. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia; 2010.
 14. Friedman M. Functional cardiovascular disease. Baltimore; 1947.
 15. Furberg C. Adrenergic beta-blockade and ECG ST-T changes. *Beta Med Scand*. 1967;181:21-27. doi: 10.1111/j.0954-6820.1967.tb07221.x.
 16. Kimura E. Abnormal respiration and unusual movements of diaphragm in patients with neurocirculatory asthenia. *Am J Med Sci*. 1973;265:201-214. doi: 10.1097/00000441-197303000-00004.
 17. Langkafel M, Senf W. Diagnosis of functional heart complaints from the psychosomatic viewpoint. *Herz*. 1999;24(2):107-13.
 18. Levander-Lindgren M. Studies of neurocirculatory asthenia. *Acta Med Scand*. 1962;172:655-662.
 19. Oppenheimer BS, Rothschild MA. The psychoneurotic factor in the irritable heart of soldiers. *Brit Med J*. 1918;2(4):29-37.
 20. Pitts FN. Biochemical factors in anxiety neurosis. *Behav Sci*. 1971;16(1):82-91. doi: 10.1002/bs.3830160107.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Дмитриевич Зотов — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ddzotov@mail.ru.

Владимир Анатольевич Исаков — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vlisak@mail.ru.

◆ Information about the authors

Dmitriy D. Zotov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ddzotov@mail.ru.

Vladimir A. Isakov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vlisak@mail.ru.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЫ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

© В.И. Орел¹, А.В. Ким^{1,2}, В.М. Середа¹, С.И. Беженар^{1,3}, З.А. Рослова^{1,2}, А.Л. Рубежов¹, Т.И. Булдакова¹, А.С. Рукавишников¹, Е.Б. Либова¹, Л.Л. Шарафутдинова¹, Н.А. Гурьева¹

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

² СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Санкт-Петербург;

³ Отдел здравоохранения Центрального района г. Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Для цитирования: Орел В.И., Ким А.В., Середа В.М., и др. Организация медико-социальной работы среди детского населения // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 54–60. doi: 10.17816/PED9154-60

Поступила в редакцию: 07.12.2017

Принята к печати: 25.01.2018

В основе современных концептуальных подходов к развитию детского здравоохранения, и прежде всего его первичного звена, наряду с прочими заложен принцип оценки и анализа средовых факторов, формирующих здоровье детского населения, и, как следствие, поиск организационных технологий, имеющих максимальную социализацию и эффективно интегрированных в такой среде. Именно комплексный медико-социальный подход к наблюдению за жизнью и здоровьем каждого ребенка позволяет добиться максимально позитивных результатов. В повседневной практике непосредственное участие педиатрической службы в решении социальных вопросов возникает чаще всего в случаях явной угрозы жизни и здоровья ребенка. Ранняя диагностика неблагоприятного социума, медицинское сопровождение социальной адаптации ребенка или не проводятся, или проводятся в крайне ограниченном объеме. Вместе с тем, по данным ряда исследователей, в последние годы доля детей, которых изначально можно и нужно относить к категориям социального риска, возрастает и составляет 10–25 % [5, 8]. Прежде всего это дети, находящиеся в трудной жизненной ситуации, дети из многодетных и неблагополучных семей, дети-инвалиды, дети, находящиеся под опекой, юные матери, а также дети и подростки, склонные к различным правонарушениям, бродяжничеству. В современных условиях совершенствование системы медицинского обеспечения детского населения должно осуществляться не только путем повышения эффективности и качества лечебно-диагностической помощи, но и в результате интенсивного развития медико-социальной помощи. Так, в Указе Президента РФ от 1 июня 2012 г. № 761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» говорится о необходимости разработки и внедрения эффективных современных технологий медико-социального сопровождения детей и подростков.

Ключевые слова: дети; медико-социальная помощь; трудная жизненная ситуация; семья социального риска.

THE ORGANIZATION OF MEDICAL-SOCIAL WORK AMONG CHILDREN

© V.I. Orel¹, A.V. Kim^{1,2}, V.M. Sereda¹, S.I. Begenar^{1,3}, Z.A. Roslova^{1,2}, A.L. Rubezhov¹, T.I. Buldakova¹, A.S. Rukavishnikov¹, E.B. Libova¹, L.L. Sharafutdinova¹, N.A. Gureva¹

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

² Municipal polyclinic No 37, Saint Petersburg, Russia;

³ Department of Health, Central District of Saint Petersburg, Russia

For citation: Orel VI, Kim AV, Sereda VM, et al. The organization of medical-social work among children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):54-60. doi: 10.17816/PED9154-60

Received: 07.12.2017

Accepted: 25.01.2018

At the heart of modern conceptual approaches to the development of children's health, especially the primary care, along with the other is the principle of the evaluation and analysis of environmental factors influencing the health of the child population, and as a consequence, organizational search technologies, having a maximum socialization and effectively integrated into such an environment. It is a complex medical-social approach to monitoring the lives and health of every child allows to achieve the most positive results. In everyday practice a direct part of the pediatric service in addressing social issues arise most often in cases of a clear threat to the life or health of the child. Early diagnosis of adverse society, medical support, social adaptation of the child or are not conducted or are conducted in a very limited extent. However, according to the number of researchers in recent years, the proportion of children, which they can and should be attributed to the categories of social risk, increases and amounts according to various sources 10-25% [5, 8]. First of all, the children in difficult life situations, children from large and dysfunctional families, children with disabilities, children in care, young mothers, children and adolescents are prone to a variety of offences, vagrancy. In modern conditions improvement of the

system of medical support of the child population should be provided not only on ways to improve the efficiency and quality of diagnostic and therapeutic aid, but also intensive development of health and social care. So in the decree of the President of the Russian Federation from June 1, 2012 No 761 "On the National strategy of actions in interests of children for 2012-2017" include the need for the development and implementation of modern and efficient technologies of medical and social support children and adolescents.

Keywords: neurocirculatory dystonia; physical capacity; central hemodynamics.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в деятельность детских амбулаторно-поликлинических учреждений современных медико-социальных профилактических технологий, таких как медико-социальный патронаж, формирование стереотипов здорового образа жизни в семье, медико-психологическая работа с неблагополучными семьями, детьми с девиантным поведением, профилактика употребления психоактивных веществ и формирования суицидального поведения у детей [1–4, 7], является актуальной задачей.

Организация медико-социальной помощи в первую очередь направлена на защиту детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации [5, 8].

Цель — представить опыт одной из поликлиник Центрального района Санкт-Петербурга по организации медико-социальной помощи детям из групп социального риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Детское поликлиническое отделение № 12 (ДПО-12), входящее в состав СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 37», является крупнейшим детским амбулаторно-поликлиническим подразделением Центрального района Санкт-Петербурга, оказывает первичную медико-санитарную помощь более 10,5 тыс. детей по территориальному принципу и более 22 тыс. детей образовательных учреждений, расположенных в зоне поликлиники. В 2008 г. в ДПО-12 создано отделение медико-социальной помощи (ОМСП) [14]. В основу концептуального подхода легла оценка потребности различных групп детского населения в мероприятиях медико-социального характера [6, 7, 12].

Нормативных документов уровня МЗ РФ, определяющих организацию работы ОМСП детской поликлиники, нами не было найдено. В связи с этим основной пакет нормативно-методических документов был разработан в учреждении и носил характер локальных нормативных актов: Приказ об открытии ОМСП; Положение об ОМСП; Штатное расписание; Должностные инструкции персонала; Порядок деятельности; Оценка деятельности ОМСП.

ОМСП, как отдельное подразделение, создано прежде всего для организации и проведения медицинских и социальных мероприятий среди детей

групп социального риска, тем самым высвобождая от значительного раздела работы врачей — педиатров участковых для решения других задач. Исходя из этого, были сформулированы следующие основные цели ОМСП.

1. Обеспечение максимального уровня реализации медико-социальных мероприятий среди детей групп социального риска, направленных на сохранение и укрепление здоровья, социальную и правовую защиту, профилактику и снижение заболеваемости, формирование потребности в здоровом образе жизни.
2. Организация и осуществление межведомственного взаимодействия поликлиники и координации деятельности внутриспециализационных структур по медико-социальным вопросам охраны здоровья детей и подростков.

Основные направления деятельности отделения:

- профилактика, выявление и коррекция пограничных нервно-психических расстройств у детей, повышение приспособляемости детей к социальным требованиям и психическим нагрузкам. Реабилитация детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. Разрешение конфликтов в семьях, учебных заведениях, компаниях ровесников;
- профилактика и лечение заболеваний, развивающихся под воздействием психосоциальных факторов, медико-психологическая коррекция психосоматических расстройств;
- профилактика, выявление и социально-психологическая коррекция отклоняющихся и «рисковых» форм поведения у детей;
- сохранение репродуктивного здоровья молодежи;
- гигиеническое воспитание родителей и детей, пропаганда культуры здоровья, формирование потребности в здоровом образе жизни;
- социально-правовая поддержка детей, защита от жестокого обращения и насилия в семье, предупреждение вовлечения их в преступную деятельность. Профилактика детской и подростковой проституции, сексуального насилия и эксплуатации;
- медико-социальный патронаж семьи;
- индивидуальная медико-психолого-социальная помощь детям;

- медико-психологическая и социально-правовая поддержка детей-инвалидов и их семей. Социальная и медицинская реабилитация таких детей;
- участие в реализации оздоровительного отдыха для детей из малообеспеченных, неполных семей, семей безработных и подростков, состоящих на учете в органах внутренних дел;
- организация межведомственного взаимодействия;
- изучение интересов и потребностей детей в целях профилактики и прогнозирования заболеваний и потребности в медицинской помощи;
- выявление и учет семей медико-социального риска, выделение из них семей высокого социального риска (семьи алкоголиков, наркоманов, детей-инвалидов, юных матерей, матерей-одиночек и др.) [11, 13, 14].

Под наблюдение ОМСП в ДПО-12 входят: многодетные семьи и дети из них — 49,9 %; дети из неблагополучных семей — 16,7 %; дети-инвалиды — 11,5 %; дети, находящиеся под опекой — 9,8 %; юные матери в возрасте до 18 лет — 0,3 %; дети и подростки, склонные к правонарушениям, бродяжничеству — 10,8 %; дети, подвергшиеся различным формам насилия — 1,0 %. Численность детей, нуждающихся в медико-социальном сопровождении, в 2015 г. составила более 16 % обслуживаемого детского населения.

Для решения поставленных перед отделением задач и в соответствии со штатными нормативами для детских поликлиник, утвержденными Приказом Минздравсоцразвития РФ от 16.04.2012 № 366-н «Об утверждении „Порядка оказания педиатрической помощи“», предусмотрено следующее штатное расписание ОМСП: заведующий отделением, врач-педиатр — 1,0; врач-педиатр — 1,0; врач-терапевт (подростковый) — 1,0; медицинский психолог — 1,0; социальный работник — 2,0; старшая медицинская сестра отделения — 1,0; медицинская сестра отделения — 2,0; санитарка — 1,0.

Так как ДПО-12 входит в состав поликлиники общей сети, имеется возможность ввести в состав ОМСП должность врача-терапевта, имеющего подготовку по вопросам подростковой медицины. В случае отсутствия такой возможности представляется целесообразным ввести должность врача-педиатра, также имеющего подготовку по вопросам подростковой медицины. Финансирование содержания указанных должностей — бюджетное.

В состав ОМСП на функциональной основе для организации кабинета охраны репродуктивного

здоровья введены: врач акушер-гинеколог — 1,0; врач уролог-андролог — 1,0; медицинская сестра врача акушера-гинеколога — 1,0; медицинская сестра врача уролога-андролога — 1,0; санитарка — 1,0, которые финансируются за счет средств ОМС.

Принципиальная схемы работы ОМСП состоит из нескольких этапов:

- 1) выявление детей, нуждающихся в мерах медико-социальной помощи;
- 2) проведение медико-социального патронажа;
- 3) комплексная медицинская, медико-социальная и медико-психологическая оценка состояния здоровья ребенка;
- 4) формирование и реализация индивидуальной медицинской, медико-социальной и медико-психологической программы сопровождения ребенка;
- 5) контроль реализации комплексной индивидуальной программы сопровождения и оценка результатов ее эффективности.

На первом этапе выявляются дети, нуждающиеся в мерах медико-социальной помощи. Информация о таких детях поступает как от внутриполиклинических служб, так и от образовательных и медицинских организаций, органов социальной защиты, органов опеки и попечительства, военного комиссариата, правоохранительных органов, общественных организаций, местных администраций, муниципальных образований.

С получением ОМСП информации о ребенке в рамках следующего этапа проводится медико-социальный патронаж [10]. Врач-педиатр с социальным работником посещают ребенка по месту жительства, где проводят оценку социально-бытовых, санитарно-гигиенических условий проживания семьи, определяют ее статус, выявляют факторы риска развития заболеваний и социальной дезадаптации ребенка. В случае невозможности попасть в жилое помещение (например, при конфликтной ситуации) в рамках межведомственного взаимодействия привлекают сотрудников полиции и органа опеки и попечительства. Для проведения медико-социального патронажа в образовательном учреждении приглашают также врача-педиатра этого учреждения. Законному представителю ребенка выдают приглашение в поликлинику для прохождения углубленного медицинского обследования. По результатам медико-социального патронажа оформляется Акт обследования социально-бытовых условий семьи.

На следующем этапе осуществляется комплексное медицинское и медико-психологическое обследование ребенка. Сотрудники отделения лично сопровождают ребенка (вплоть до

заведующего) при прохождении лабораторного, инструментального обследования, а также при получении им консультаций и заключений врачей-специалистов. Психолог отделения проводит индивидуальную диагностику психологического статуса ребенка. Каждому ребенку дают комплексную оценку состояния здоровья, включающую основной и сопутствующие диагнозы, уровень физического и полового развития, уровень неспецифической резистентности организма, группу здоровья и медицинскую группу для занятий физической культурой. Также суммируют данные психологического обследования и результатов медико-социального патронажа. По совокупности всех данных формируют итоговое заключение, содержащее помимо перечисленных данных сведения о группе социального риска (опекаемый ребенок, ребенок из многодетной семьи и т. п.), а также о выявленных медико-социальных факторах риска.

Все полученные данные заносят в карту развития ребенка (уч. форма-112/у), электронную базу данных, которая ведется в ОМСП. В отделении оформляют Контрольную карту диспансерного наблюдения (уч. форма 030/у-04) и карту медико-социального сопровождения ребенка.

Обсуждение каждого ребенка проводится комиссией в составе заведующего отделением, врача-педиатра (врача — терапевта подросткового), психолога, социального работника. В случае необходимости привлекаются иные специалисты поликлиники или представители иных ведомств и организаций, которые формируют индивидуальную программу медико-социального сопровождения ребенка, включающую в себя три раздела — медицинский, психологический и социальный.

Медицинский аспект — это организация и проведение комплекса диагностических мероприятий, а также амбулаторного или стационарного лечения с последующим обязательным динамическим диспансерным наблюдением. Всем наблюдаемым детям назначают комплекс лечебно-оздоровительных и реабилитационных мероприятий и направляют их в санатории, профилактории и оздоровительные лагеря.

Существенное значение в деятельности отделения и комплексном подходе в наблюдении за детьми имеет психологическая составляющая. Она основывается на психолого-педагогической диагностике уровня развития ребенка, выявлении адаптивных нарушений и их коррекции, при необходимости оказывается поддержка при различных негативных ситуациях. Наиболее частыми

причинами работы психолога являются школьная дезадаптация; неполная семья; конфликты родителей; ребенок — инвалид по соматическому заболеванию; зависимость (наркотическая, алкогольная, игровая, компьютерная) ребенка и членов семьи; многодетные семьи, смерть одного родителя; суицидальные намерения. Для детей 2–3 лет психологической коррекции подлежат задержка речи, сильная привязанность к матери, плаксивость, отсутствие игровой деятельности; для детей 4–5 лет — нарушение коммуникации, игнорирование сверстников, задержка в развитии, непослушание, энурез, энкопрез, тики, гиперактивность; в 6–7 лет — конфликты со сверстниками и взрослыми, нарушается социализация, появляются страхи, отставание в развитии, недостаточная готовность к школе. У детей 11–18 лет специалисты корректируют проблемы, обусловленные пре- и пубертатным возрастом, такие как тревожность, психосоматические заболевания и синдромы, конфликты со сверстниками, нарушение отношений со взрослыми, суицидальные мысли, агрессивность, а также рискованные поступки, девиантное поведение, различные зависимости.

В качестве основных форм работы психолога выступают игровая терапия, арт-терапия, семейная терапия, индивидуальная и групповая работа.

Социальный аспект включает мероприятия по социализации и максимальной адаптации ребенка к среде обитания, школе, проводится работа с семьей по устранению негативного влияния окружения, осуществляется поиск способов для организации досуга ребенка. Большую роль играет деятельность отделения в организации и проведении мероприятий санитарно-просветительного характера по пропаганде здорового образа жизни, внедрению различных здоровьесберегающих технологий. Помимо бесед, проводящихся на индивидуальном уровне в рамках комплексной программы медицинского сопровождения ребенка, ведется серьезная профилактическая работа в детских коллективах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для совершенствования системы медицинского обеспечения детей с учетом демографической ситуации, их состояния здоровья, организации медицинской помощи в каждом конкретном регионе необходимо предусмотреть возможность реализации региональных и муниципальных программ медико-социальной помощи, обеспечивающих наиболее оптимальные формы взаимодействия различных ведомств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В., Куликов О.В., и др. Порядок организации работы отделения медико-социальной помощи детской поликлиники // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 12–16. [Albitskiy VYu, Ustinova NV, Kulikov OV, et al. Poryadok organizatsii raboty otdeleniya mediko-sotsialnoy pomoshchi detskoj polikliniki. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013;12(4):12-16. (In Russ.)]
2. Веселов Н.Г. Социальная педиатрия. Курс лекций. – СПб., 1996. [Veselov NG. Sotsial'naya pediatriya. Kurs lektsiy. Saint Petersburg; 1996. (In Russ.)]
3. Воронцов И.М. Здоровье и нездоровье ребенка как основа профессионального мировоззрения и повседневной практики детского врача // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 2. – С. 6–13. [Vorontsov IM. Zdorov'ye i nezdorov'ye rebenka kak osnova professional'nogo mirovozzreniya i povsednevnoy praktiki detskogo vracha. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 1999;(2):6-13. (In Russ.)]
4. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. – СПб., 2006. [Vorontsov IM, Shapovalov VV, Sherstyuk YuM. Zdorov'ye. Sozdanie i primeneniye avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchey diagnostiki narusheniy zdorov'ya. Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)]
5. Иванов Д.О., Орел В.И. Современные особенности здоровья детей мегаполиса // Медицина и организация здравоохранения. – 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 6–11. [Ivanov DO, Orel VI. Sovremennyye osobennosti zdorovia detey megapolisa. *Meditcina i organizatsiya zdoravookhraneniya*. 2016;1(1):6-11. (In Russ.)]
6. Ким А.В., Рослова З.А., Рубежов А.Л. Отделение медико-социальной помощи как эффективная форма медицинского обеспечения детей из групп социального риска // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 6. – С. 35–36. [Kim AV, Roslova ZA, Rubezhov AL. Otdeleniye mediko-sotsialnoy pomoshchi. kak effektivnaya forma meditsinskogo obespecheniya detey iz grupp sotsialnogo riska. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013;6:35-36. (In Russ.)]
7. Медик В.А., Юрьев В.К. Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению. Часть I. Общественное здоровье. – М., 2003. [Medik VA, Yur'yev VK. Kurs lektsiy po obshchestvennomu zdorov'yu i zdoravookhraneniyu. Part I. Obshchestvennoe zdorov'ye. Moscow; 2003. (In Russ.)]
8. Орел В.И., Ким А.В., Гурьева Н.А., Шарафутдинова Л.Л. Экспертиза в медицинской практике. – СПб.: СпецЛит, 2017. [Orel VI, Kim AV, Guryeva NA, Sharafutdinova LL. Ekspertiza v meditsinskoj praktike. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. (In Russ.)]
9. Орел В.И., Середа В.М., Ким А.В., и др. Здоровье детей Санкт-Петербурга // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 112–119. [Orel VI, Sereda VM, Kim AV, et al. Children's health of Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):112-119. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED81112-119.
10. Орел В.И., Смирнова В.И., Картоева Р.А. Медико-социальный патронаж в условиях амбулаторно-поликлинического звена // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 6. – С. 22–24. [Orel VI, Smirnova VI, Kartoyeva RA. Medical and social patronage in conditions of outpatient care unit. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013;6:22-24. (In Russ.)]
11. Орел В.И., Чолоян С.Б., Середа В.М., и др. Клинико-экономические особенности профилактической работы с детьми до трех лет // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 3. – С. 55–61. [Orel VI, Choloyan SB, Sereda VM, et al. Clinico-economic features of preventive work with children up to three years. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(3):55-61. (In Russ.)]
12. Рослова З.А., Манькова Т.Ю., Ким А.В., Устинова Н.В. Опыт организации отделения медико-социальной помощи в детской поликлинике // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 6–7. [Roslova ZA, Mankova TYu, Kim AV, Ustinova NV. Opyt organizatsii otdeleniya mediko-sotsialnoy pomoshchi v detskoj poliklinike. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013;12(1):6-7. (In Russ.)]
13. Середа В.М., Гурьева Н.А., Шарафутдинова Л.Л., и др. Организация работы отделения (кабинета) медико-социальной помощи в детской поликлинике: Методическое пособие / Под ред. В.И. Орла, А.В. Кима. – СПб.: ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, 2016. [Sereda VM, Guryeva NA, Sharafutdinova LL, et al. Organizatsiya raboty otdeleniya (kabineta) mediko-sotsialnoy pomoshchi v detskoj poliklinike. Metodicheskoye posobiye. Ed by V.I. Orel, A.V. Kim. Saint Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2016. (In Russ.)]
14. Середа В.М., Гурьева Н.А., Шарафутдинова Л.Л., и др. Опыт организации медико-социальной работы среди детского населения в Центральном районе Санкт-Петербурга: Учебно-методическое пособие /

Под ред. проф. В.И. Орла, проф. А.В. Кима. – СПб.: СПбГПМУ, 2016. [Sereda VM, Guryeva NA, Sharafutdinova LL, et al. Opyt organizatsii mediko-sotsialnoy raboty sredi detskogo naseleniya v Tsentralnom rayone

Sankt-Peterburga. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Ed by prof. V.I. Orel., prof. A.V. Kim. Saint Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2016. (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.

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; главный врач, СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 37» Центрального района. Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Василий Михайлович Середя — 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: socp_ozz@mail.ru.

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

Зинаида Аркадьевна Рослова — ассистент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; заведующая отделением, СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 37» Центрального района. Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Александр Леонидович Рубежов — 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.

Татьяна Игоревна Булдакова — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Алексей Сергеевич Рукавишников — 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.

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; Head Physician, Municipal polyclinic No 37. St. Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Vasily M. Sereda — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Sergey I. Bezhenar — Assistant Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Director, Department of Health the Central District of St. Petersburg. St. Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Zinaida A. Roslova — Assistant Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Head of Branch, Municipal polyclinic No 37. St. Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Aleksandr 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.

Tatyana I. Buldakova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Aleksy S. Rukavishnikov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Елена Борисовна Либова — 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.

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.

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.

◆ Information about the authors

Elena B. Libova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. 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.

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.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ (ПО ДАННЫМ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2012–2015 ГГ.)

© Е.А. Проценко¹, М.М. Гурова¹, Е.В. Подсвинова², С.В. Волобуева³, Т.А. Романова¹,
В.С. Попова¹, Ю.В. Бурцева³

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород;

² Городская больница № 2, Белгород;

³ Белгородское областное патологоанатомическое бюро, Белгород

Для цитирования: Проценко Е.А., Гурова М.М., Подсвинова Е.В., и др. Региональные особенности ранней неонатальной смертности (по данным Белгородской области за период 2012–2015 гг.) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 61–67. doi: 10.17816/PED9161-67

Поступила в редакцию: 01.12.2017

Принята к печати: 07.02.2018

Ранняя неонатальная смертность занимает одно из ведущих мест в структуре младенческой смертности, что определяет медицинскую и социальную значимость данной проблемы. Целью исследования было изучить региональные особенности структуры и причин ранней неонатальной смертности. Исследование выполнено на основании данных отделения детской патологии Белгородского областного патологоанатомического бюро за период с января 2012 по декабрь 2015 г. Выявлено снижение ранней неонатальной смертности с 2,9 % в 2012 г. до 2,5 % в 2015 г. Было показано наличие двух основных пиков смертности, приходящихся на первый и третий дни жизни ребенка. Установлено, что основная доля детей с ранней неонатальной смертью – это дети с экстремально низкой массой тела (34,7 %), родившиеся в результате преждевременных родов (60 % случаев в 2012 г. с ростом показателя до 71,4 % в 2015 г.). Основными причинами ранней неонатальной смертности были: 1) респираторные нарушения – респираторный дистресс-синдром новорожденных, пневмонии, аспирация мекония – 51 %; 2) врожденные аномалии – множественные врожденные пороки развития и врожденные пороки сердца – 12,5 %; 3) нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния – 13,5 %. Патологические состояния во время беременности наблюдались у 61,2 % беременных женщин. Наиболее часто выявлялись хроническая фетоплацентарная недостаточность и внутриутробные инфекции с инфицированием плаценты средней и тяжелой степеней (78 % случаев). Среди возбудителей внутриутробных инфекций преобладали хламидии (более чем в трети случаев), грибы рода *Candida*, уреаплазма и микоплазма.

Ключевые слова: ранняя неонатальная смертность; факторы риска; патология беременных; внутриутробное инфицирование; плацентарная недостаточность.

REGIONAL FEATURES OF EARLY NEONATAL MORTALITY (DATA ON THE BELGOROD REGION FOR THE PERIOD 2012-2015)

© E.A. Procenko¹, M.M. Gurova¹, E.V. Podsvirova², S.V. Volobueva³, T.A. Romanova¹,
V.S. Popova¹, Yu.V. Burceva³

¹ Belgorod National Research University, Belgorod, Russia;

² City Hospital No 2, Belgorod, Russia;

³ Belgorod Regional Pathoanatomical Bureau, Belgorod, Russia

For citation: Procenko EA, Gurova MM, Podsvirova EV, et al. Regional features of early neonatal mortality (data on the Belgorod region for the period 2012-2015). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):61-67. doi: 10.17816/PED9161-67

Received: 01.12.2017

Accepted: 07.02.2018

Early neonatal mortality occupies one of the leading places in the structure of infant mortality, which determines the medical and social significance of this problem. The aim of the study was to study regional features of the structure and causes of early neonatal mortality. The study was carried out on the basis of data from the Department of Pediatric Pathology of the Belgorod Regional Pathoanatomical Bureau for the period from January 2012 to December 2015. It was found that early neonatal mortality decreased from 2.9‰ in 2012 to 2.5‰ in 2015. It was shown the presence of the two main peaks of mortality occurring on the first and third days of a child's life. It was established that the main proportion of children with early neonatal death was children with extremely low body weight (34.7%). These children were born in the result of premature birth – in 60% of cases in 2012 with the growth of the indicator to 71.4% in 2015.

The main causes of early neonatal mortality were: 1) respiratory disorders – respiratory distress syndrome of newborns, pneumonia, and aspiration of meconium – 51%; 2) congenital anomalies – multiple congenital malformations and congenital heart defects – 12.5%; 3) non-traumatic intraventricular hemorrhages – 13.5%. 61.2% of pregnant women had pathological conditions during pregnancy. Among the pathological conditions of pregnant women, most often identified chronic feto-placental insufficiency and intrauterine infections with infection of the placenta (moderate and severe) in 78% of cases. Among the pathogens of intrauterine infections dominated chlamydia (more than a third of cases), fungi of the genus *Candida*, ureaplasma and mycoplasma.

Keywords: early neonatal mortality; risk factors; pathology of pregnancy; intrauterine infection; placental insufficiency.

В настоящее время создание условий для сохранения жизни и здоровья каждого рожденного ребенка приобретает решающее значение не только для практической медицины, но и для общества в целом. Несмотря на достигнутые успехи в снижении младенческой смертности (на 15,1 % за последние 5 лет) [2], проблема по-прежнему сохраняет свою актуальность. Прежде всего это касается ранней неонатальной смертности (РНС), которая входит в состав младенческой и перинатальной смертности и отражает смертность новорожденных, умерших в течение полных 7 суток жизни [3]. Принимая во внимание медицинскую и социальную значимость проблемы, основные усилия должны быть направлены на активное выявление медицинских и медико-демографических факторов, влияющих на состояние здоровья новорожденных детей [4, 5]. В связи с этим особый интерес представляет изучение региональных особенностей структуры и основных причин смертности детей в раннем неонатальном периоде, позволяющих разработать соответствующие адресные медико-профилактические и реабилитационные мероприятия.

Цель исследования — изучение региональных особенностей структуры и причин ранней неонатальной смертности и сравнение полученных результатов со среднероссийскими показателями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на основании данных отделения детской патологии Белгородского областного патологоанатомического бюро за период с января 2012 по декабрь 2015 г. В задачи исследования входило: анализ показателей РНС, изучение структуры и основных причин смерти

новорожденных в Белгородской области в раннем неонатальном периоде (РНП); оценка состояния здоровья матерей детей, умерших в РНП и особенности течения беременности для выявления факторов риска РНС.

Анализ данных проводился на основании метода расчета относительных величин по интенсивному и экстенсивному показателям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ статистических данных выявил снижение показателя РНС в 2015 г. по сравнению с 2012 г. (рис. 1). При сравнении имеющихся показателей с аналогичными по РФ за 2015 г. было показано, что на территории Белгородской области уровень РНС значительно ниже среднероссийских величин (по РФ в 2015 г. — 3,3 %, по Белгородской области в 2015 г. — 2,5 %).

Процентное соотношение РНС в структуре младенческой смертности по Белгородской области в 2015 г. составило 40,3 % — более трети всех случаев младенческой смертности (в 2012 г. — 41,4 %, в 2013 г. — 34,4 %, в 2014 г. — 20,7 %). Изучение гендерных особенностей выявило преобладание случаев РНС среди новорожденных мужского пола: в 2012 г. — 52,5 %, в 2013 г. — 56,7 %, в 2014 г. — 56,25 %, в 2015 г. — 62,9 %.

При оценке особенностей массы тела новорожденных на момент рождения было установлено, что треть умерших детей имели экстремально низкую массу тела (ЭНМТ) (34,7 %), 14,9 % — очень низкую массу тела, 17,4 % — низкую массу тела, 2,4 % детей — массу тела более 4000 г, а оставшиеся 30,6 % были с нормальной массой тела. Несмотря на то что в структуре РНС новорожденные

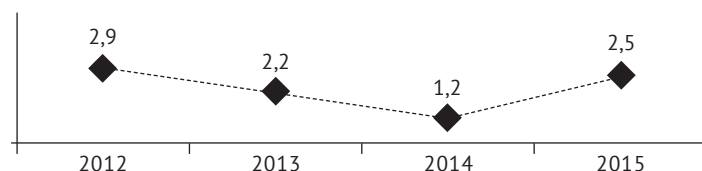


Рис. 1. Показатели уровня ранней неонатальной смертности в Белгородской области за период 2012–2015 гг. (по оси ординат указаны значения показателей ранней неонатальной смертности в %)

Fig. 1. Indicators of the level of early neonatal mortality in the Belgorod Region for the period 2012–2015 (the ordinate indicates the values of early neonatal mortality in %)

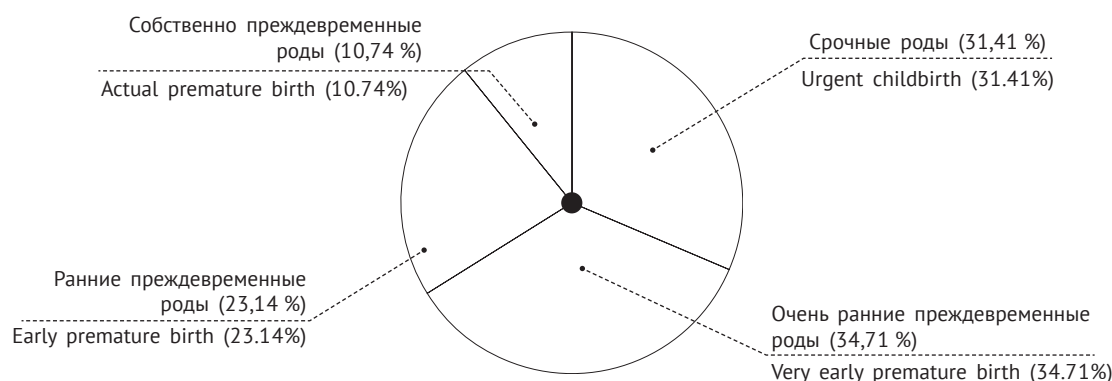


Рис. 2. Распределение новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде, в зависимости от срока наступления родовой деятельности

Fig. 2. Distribution of newborns who died in the early neonatal period, depending on the term of onset of labor

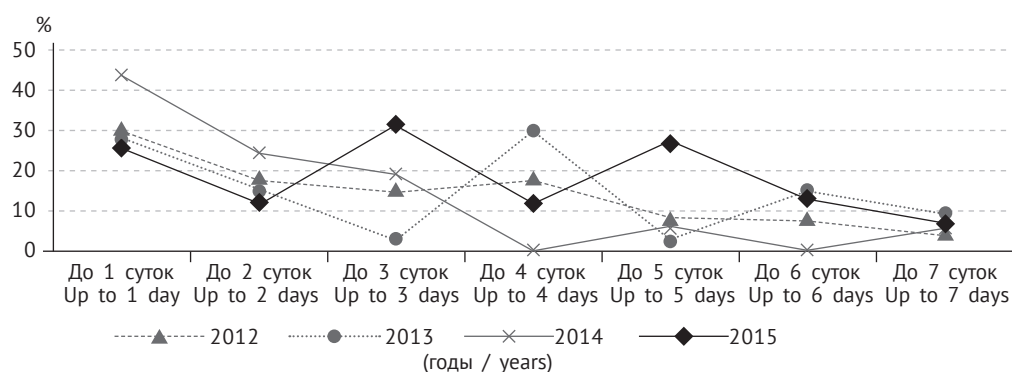


Рис. 3. Сроки наступления смерти у детей, умерших в раннем неонатальном периоде (по оси абсцисс указано время в днях, по оси ординат — количество детей в %)

Fig. 3. The timing of death in children who died in the early neonatal period (the abscissa indicates the time in days, the ordinate shows the number of children in%)

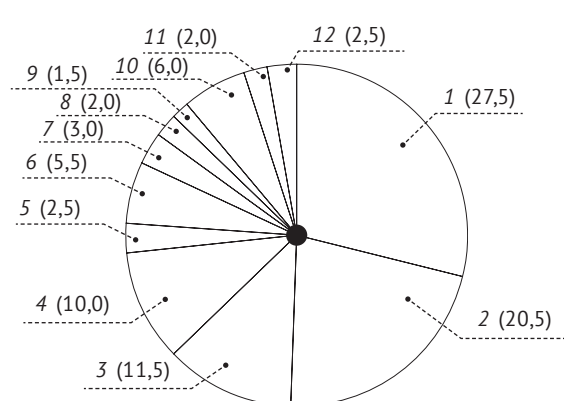
с нормальной массой тела (от 2500 до 3999 г) занимали около 30 %, практически две трети из них (83,3 %) имели признаки морфофункциональной незрелости, что могло быть связано с высокой частотой хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) [1], диагностированной при патологоанатомическом исследовании у 67 % женщин.

Принимая во внимание преобладание детей с ЭНМТ, нами была проанализирована частота встречаемости преждевременных родов (ПР) как причины РНС. Было показано, что ПР составили в 2012 г. — 60 % с ростом показателя до 71,4 % в 2015 г. Среди ПР основную долю (до трети случаев) составили очень ранние (развитие родовой деятельности с 22-й по 28-ю неделю гестации) преждевременные роды (рис. 2).

Изучение сроков РНС позволило установить, что смерть большей части детей (от 40 до 50 %) отмечалась в первые сутки после рождения. Следующим критическим периодом были третьи сутки жизни ребенка, когда смертность составляла до 30 % (рис. 3).

По данным А.И. Щеголева и др. (2013, 2015), изучавших структуру РНС в РФ, основную долю среди РНС занимают заболевания дыхательной системы и пороки развития плода [6, 7]. В Белгородской области в структуре причин РНС (рис. 4) первое место принадлежало респираторным нарушениям — респираторному дистресс-синдрому новорожденных (РДСН), пневмониям и аспирации мекония — 51 %. На втором месте находились врожденные аномалии — множественные врожденные пороки развития (МВПР) и врожденные пороки сердца (ВПС) — 12,5 % и нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) (13,5 %). Среди других значимых причин в структуре смертности можно отметить идиопатическую (неиммунную) водянку новорожденных — 6 % и врожденный сепсис — 5,5 % (рис. 4).

Изучение фоновых состояний, не являвшихся непосредственной причиной смерти, показало, что у 22 % новорожденных детей наблюдалась анемия, 9,2 % имели врожденную гипоплазию тимуса, у 5 % отмечалась врожденная дистрофия внутренних органов вследствие ХФПН.



- 1 – Респираторный дистресс-синдром новорожденных / Respiratory distress syndrome of newborns
- 2 – Пневмония / Pneumonia
- 3 – Внутриматочные кровоизлияния / Intraventricular hemorrhage
- 4 – Множественные врожденные пороки развития / Multiple congenital malformations
- 5 – Врожденные пороки сердца / Congenital heart disease
- 6 – Сепсис новорожденных / Sepsis of newborns
- 7 – Аспирация мекония / Aspiration of meconium
- 8 – Воспалительные заболевания головного мозга / Inflammatory diseases of the brain
- 9 – Кардиомиопатия новорожденных / Cardiomyopathy of newborns
- 10 – Идиопатическая водянка новорожденных / Idiopathic hydrops of newborns
- 11 – Некротические заболевания желудочно-кишечного тракта / Necrotizing enterocolitis
- 12 – Тяжелая асфиксия новорожденных / Severe asphyxia of the newborn

Рис. 4. Патологические состояния новорожденных (%), послужившие причиной ранней неонатальной смерти
Fig. 4. Pathological conditions of newborns (%), which caused early neonatal death

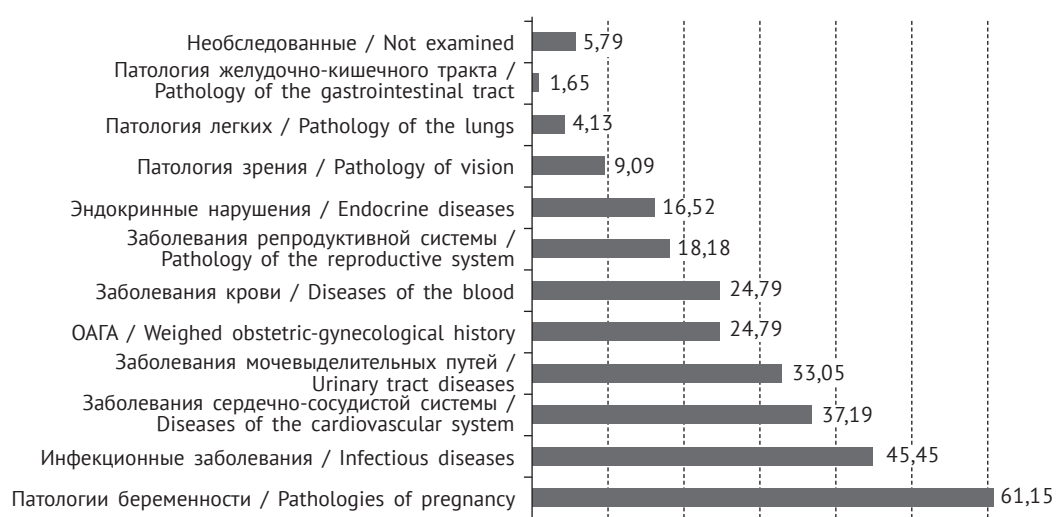


Рис. 5. Фоновые заболевания во время беременности (%) у женщин, дети которых умерли в раннем неонатальном периоде (ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез)
Fig. 5. Background diseases during pregnancy in women (%) whose children died in the early neonatal period

При оценке особенностей течения беременности у женщин, чьи дети умерли в РНП, было установлено, что патологические состояния во время беременности наблюдались у 61,2 %, сопровождаясь в половине случаев угрозой прерывания беременности: 40 % женщин во время беременности страдали нефропатией (в большинстве случаев I и II степеней), в 20 % случаев наблюдалось многоводие, в 10 % — маловодие, у 20 % женщин выявлены заболевания репродуктивной системы: фибромиомы матки, хронические аднексит и цервицит, эрозии шейки матки и др. (рис. 5).

Инфекции в структуре заболеваемости женщин, дети которых умерли в РНП, занимали 45,5 %. Среди возбудителей преобладали хламидии (более чем в трети случаев), грибы рода *Candida*, уреаплазма, микоплазма, трихомонада и бледная трепонема (рис. 6).

Практически у 30 % беременных женщин беременность протекала на фоне анемии различной степени тяжести (I половина беременности — 5 % беременных женщин, II половина беременности — 26 % беременных женщин). В последние годы возросла значимость тромбофилий (в 2012–2014 гг. обнаруживались единичные случаи заболевания, в 2015 г. число женщин с тромбофилией возросло до 5 %).

Среди патологических состояний во время родов, в случае РНС, наиболее часто встречались: преждевременное излитие околоплодных вод — 20,7 %, являющееся фактором риска внутриутробного инфицирования плода; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — 18 %; обвитие пуповины вокруг шеи плода и абсолютно короткая пуповина — 12 % всех новорожденных детей. Данные состояния приводят к тяжелой гипоксии во

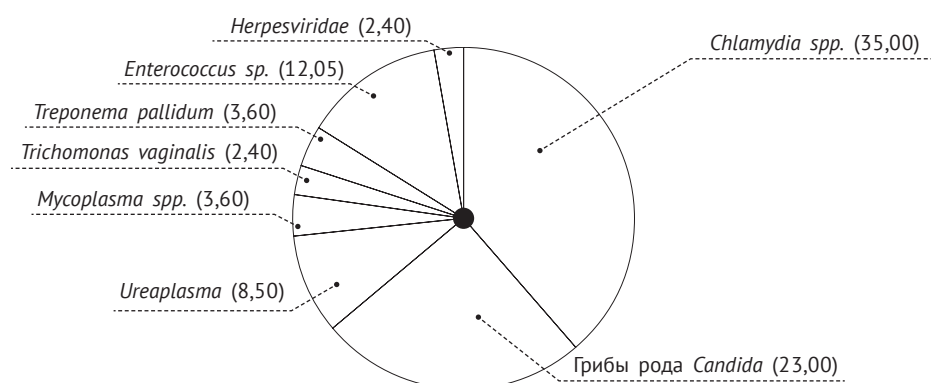


Рис. 6. Верифицированные возбудители инфекционных заболеваний у матерей (%), дети которых умерли в раннем неонатальном периоде

Fig. 6. Verified infectious agents of infectious diseases in mothers whose children died in the early neonatal period

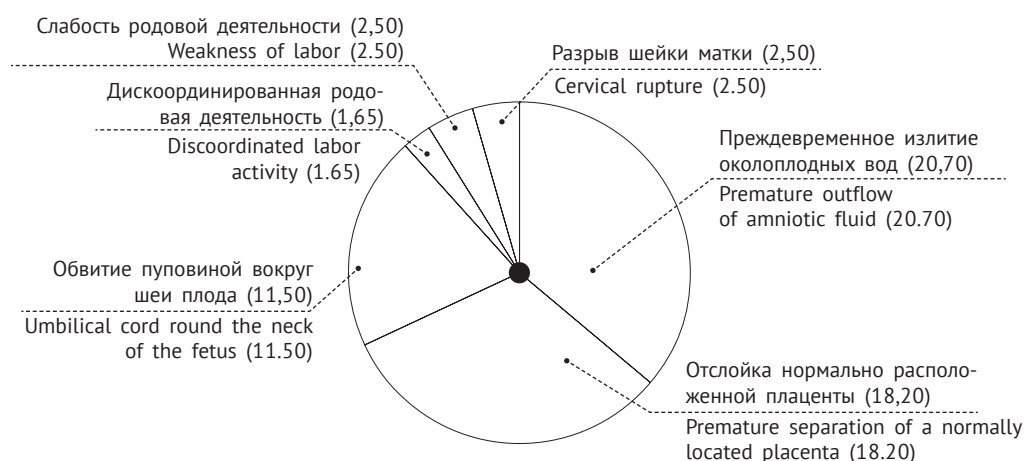


Рис. 7. Патология родов матерей в случаях ранней неонатальной смерти новорожденных (%)

Fig. 7. Pathology of the birth of mothers in cases of early neonatal death of newborns (%)

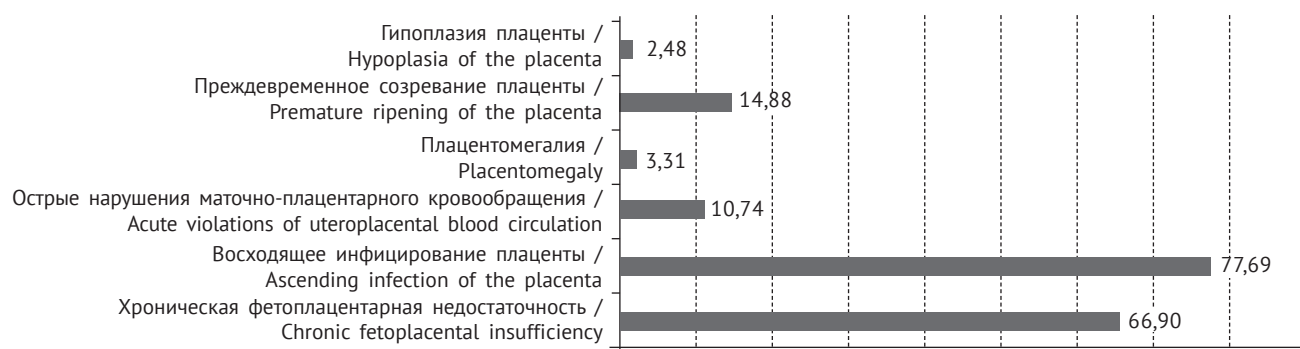


Рис. 8. Патология плаценты матерей в случаях ранней неонатальной смерти новорожденных (%)

Fig. 8. Pathology of the placenta of mothers in cases of early neonatal death of newborns

время родов, что дополнительно утяжеляет состояние новорожденного во время родов (рис. 7).

По результатам гистологического исследования плаценты было установлено, что у 77,69 % женщин отмечалось восходящее инфицирование плаценты II и III степеней, у 67 % женщин — ХФПН (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе динамики показателя ранней неонатальной смертности в Белгородской области было показано его снижение с 2,9 ‰ в 2012 г. до 2,5 ‰ в 2015 г. Полученные данные были ниже средних показателей по Российской

Федерации. Наиболее высокие показатели ранней неонатальной смертности отмечались в группе недоношенных детей (особенно детей с экстремально низкой массой тела). Среди причин ранней неонатальной смертности в Белгородской области основными являлись респираторные нарушения (пневмопатии недоношенных, пневмонии, глубокая аспирация мекония), нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния и пороки развития (множественные и изолированные — в частности, врожденные пороки сердца).

К факторам риска, приводящим к преждевременным родам и ранней неонатальной смертности, относятся патологические состояния во время беременности, наблюдавшиеся практически у $\frac{2}{3}$ беременных женщин, включающие нефропатии, инфекции, заболевания репродуктивной системы, анемии, тромбофилии и патологическое течение родов — в 70,2 % случаев.

Выявленные особенности помогают наметить перспективы для профилактики ранней неонатальной смертности, к которым относятся планирование беременности, своевременная постановка беременных на учет в женской консультации и меры по профилактике преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветров В.В., Иванов Д.О. Медицинские причины перинатальной смертности в регионе Южного Федерального Округа России в 2014 году // Проблемы женского здоровья. – 2015. – Т. 1. – № 10. – С. 20–27. [Vetrov VV, Ivanov DO. The medical reasons of perinatal mortality (PM) in region of southern federal district of Russia in 2014 year. *Problems of women health*. 2015;1(10): 20-27. (In Russ.)]
2. Голева О.П., Богза О.Г. Структура показателей ранней неонатальной смертности в Омской области в период с 2010 по 2012 год // Молодой ученый. – 2013. – № 4. – С. 638–641. [Goleva OP, Bogza OG. The structure of the indicators of early neonatal deaths in the Omsk region in the period from 2010 to 2012. *Molodoy uchenyy*. 2013;(4): 638-641. (In Russ.)]
3. Паленая И.И., Цымлякова Л.М., Фролова О.Г., Шувалова М.П. Региональные аспекты ранней неонатальной смертности // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 52–56. [Palenaya II, Tsymlyakova LM, Frolova OG, Shuvalova MP. Regional aspects of early neonatal mortality. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2011;(3):52-56. (In Russ.)]
4. Подсвинова Е.В., Романова Т.А., Гурова М.М., и др. Влияние течения беременности и родов на состояние здоровья новорожденного ребенка // Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2014. – Т. 28. – № 24–1. – С. 81–84. [Podsvirova EV, Romanova TA, Gurova MM, et al. The impact of pregnancy and labor on the newborn's health. *Belgorod State University scientific bulletin. Medicine, pharmacy*. 2014;28(24-1):81-84. (In Russ.)]
5. Подсвинова Е.В., Романова Т.А., Гурова М.М. Особенности антенатальной охраны плода и оказания профилактической помощи беременным в г. Белгороде // Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2014. – Т. 28. – № 24–1. – С. 85–88. [Podsvirova EV, Romanova TA, Gurova MM. Peculiarities of antenatal protection of fetus and rendering the preventive assistance to pregnant women in Belgorod. *Belgorod State University scientific bulletin. Medicine, pharmacy*. 2014;28(24-1):85-88. (In Russ.)]
6. Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. Ранняя неонатальная смертность в Российской Федерации в 2010 г. // Архив патологии. – 2013. – Т. 75. – № 4. – С. 15–19. [Shchegolev AI, Pavlov KA, Dubova EA, Frolova OG. Early neonatal mortality in the Russian Federation in 2010. *Arkh Patol*. 2013;75(4):15-19. (In Russ.)]
7. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Региональные особенности перинатальной смертности от врожденных аномалий в Российской Федерации // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. [Shchegolev AI, Tumanova UN, Shuvalova MP, Frolova OG. Regional features of perinatal mortality from congenital abnormality in the Russian Federation. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(4). (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Екатерина Алексеевна Проценко — аспирант, кафедра педиатрии с курсом детских хирургических болезней. ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород. E-mail: e.procenko93@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ekaterina A. Procenko — Postgraduate Student, Department of Pediatrics with a Course of Children's Surgical Diseases. Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: e.procenko93@mail.ru.

◆ Информация об авторах

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

Елена Васильевна Подсви́рова — старший преподаватель, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода», Белгород. E-mail: podsvirova@bsu.edu.ru.

Светлана Владимировна Волобуева — старший преподаватель, морфологическое отделение. Белгородское областное патологоанатомическое бюро, Белгород. E-mail: volobueva_sv@bsu.edu.ru.

Татьяна Алексеевна Романова — д-р мед. наук, доцент, заведующая, кафедра педиатрии с курсом детских хирургических болезней. ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород. E-mail: romanova@bsu.edu.ru.

Валентина Сергеевна Попова — старший преподаватель, кафедра педиатрии с курсом детских хирургических болезней. ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород. E-mail: popova@bsu.edu.ru.

Юлия Викторовна Бурцева — морфологическое отделение. Белгородское областное патологоанатомическое бюро, Белгород. E-mail: opab@belnet.ru.

◆ Information about the authors

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

Elena V. Podsvirova — Senior Teacher, Department of Pathology Newborn and Premature Babies. City Hospital No 2, Belgorod, Russia. E-mail: podsvirova@bsu.edu.ru.

Svetlana V. Volobueva — Senior Teacher, Morphological Department. Belgorod Regional Pathoanatomical Bureau, Belgorod, Russia. E-mail: volobueva_sv@bsu.edu.ru.

Tatiana A. Romanova — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Pediatrics with a Course of Children's Surgical Diseases. Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: romanova@bsu.edu.ru.

Valentina S. Popova — Senior Teacher, Department of Pediatrics with a Course of Children's Surgical Diseases. Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: popova@bsu.edu.ru.

Yuliya V. Burtseva — Morphological Department. Belgorod Regional Pathoanatomical Bureau, Belgorod, Russia. E-mail: opab@belnet.ru.

АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ СУИЦИДАЛЬНОГО РИСКА У ПОДРОСТКОВ

© В.В. Конончук¹, А.Т. Давыдов², А.И. Тюкавин¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Минтруда и соцзащиты России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Конончук В.В., Давыдов А.Т., Тюкавин А.И. Алгоритм выявления суицидального риска у подростков // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 68–71. doi: 10.17816/PED9168-71

Поступила в редакцию: 16.12.2017

Принята к печати: 26.01.2018

Изучено, что в общеобразовательных учреждениях, в военных комиссариатах в период проведения первоначальной постановки подростков на воинский учет, при поступлении абитуриентов в вузы выявление суицидального риска руководящими документами не предусмотрено и не проводится, а статистический показатель детско-подростковых самоубийств в России превышает средний мировой в 2,7 раза. Установлено, что у подростков с высоким уровнем психической адаптации показатели суицидального риска отсутствовали, а с понижением уровня психической адаптации увеличивалась доля подростков с суицидальным риском. У подростков с правосторонней латерализацией головного мозга показатели суицидального риска выявлялись в 3 раза чаще, чем у подростков с левосторонней латерализацией. У лиц с правосторонней латерализацией головного мозга показатели суицидального риска имелись только у тех, кто изначально был в группе «дезадаптивные», а также у тех, кто в динамике был дезадаптирован до этой группы из групп с более высокой психической адаптацией, даже при условии, что эта дезадаптация была промежуточной с последующим улучшением. Для подростков с левосторонней латерализацией такая особенность нехарактерна. Показано, что в группах с понижением уровней психической адаптации значительно возрастает доля лиц с наличием суицидального риска. Разработан алгоритм ранней объективной оценки риска самоубийств при массовых обследованиях и прогноза суицидального поведения у подростков. С помощью этого алгоритма впервые можно диагностировать ухудшение психического состояния в динамике по динамическому снижению уровня психической адаптации и оперативно осуществлять их коррекцию для предупреждения суицидального поведения. Алгоритм предусматривает активное участие обследуемых подростков и их родителей (опекунов) с соблюдением всех юридических норм в диагностике уровня психической адаптации и мероприятиях по предупреждению суицидов.

Ключевые слова: подростки; суицидальный риск; самоубийство; прогноз; уровень психической адаптации; межполушарная асимметрия головного мозга; дезадаптация; адресная психопрофилактика.

ALGORITHM FOR DETECTING SUICIDAL RISK IN ADOLESCENTS

© V.V. Kononchuk¹, A.T. Davydov², A.I. Tyukavin¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (SPCPU), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kononchuk VV, Davydov AT, Tyukavin AI. Algorithm for detecting suicidal risk in adolescents. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):68-71. doi: 10.17816/PED9168-71

Received: 16.12.2017

Accepted: 26.01.2018

Studied that in general educational establishments, military commissariats during the initial staging of teenagers on the military account, upon applicants in Universities to identify suicidal risk guidance documents are not provided and are not carried out, and a statistic of children's and teen suicides in Russia exceeds the world average in 2,7 times. Found that adolescents with a high level of mental adaptation indicators of suicidal risk, and the level of mental adaptation

increased the proportion of adolescents with suicidal risk. In adolescents with the right-side brain lateralization of suicidal risk indicators identified in 3 times more frequent than in adolescents with left-side lateralization. In patients with right-sided brain lateralization indicators of suicidal risk only for those individuals who were originally in a group "maladaptive", as well as persons who were des adaptations to the dynamics of this group of groups with higher mental adaptation, even assuming that this exclusion was staging with a subsequent improvement. For adolescents with a left-handed lateralization peculiarity is not typical. It is shown that in groups with low levels of mental adaptation increases significantly the proportion of persons with the presence of suicidal risk. The algorithm of early objective risk assessment of suicide mass surveys and prediction of suicidal behavior in teenagers. Using this algorithm, for the first time, you can diagnose the deterioration of mental status in dynamics on dynamic reduce the level of mental adaptation and promptly implement their correction to prevent suicidal behavior. The algorithm provides for active participation of surveyed adolescents and their parents (guardians) with observance of all legal provisions in the diagnosis level of mental adaptation and measures to prevent suicides.

Keywords: adolescents; suicide; suicide risk; prediction; psychic adaptation; brain lateralization; exclusion; address psychoprophylaxis.

ВВЕДЕНИЕ

В РФ детско-подростковые самоубийства превышают средний мировой показатель в 2,7 раза [4]. По многим показателям ситуация приобретает черты, угрожающие национальной безопасности нашей страны [1]. Суицид — это не признак или синдром заболевания [3]. От 78 до 95 % самоубийц — это психически здоровые люди. В общеобразовательных учреждениях, в военных комиссариатах в период проведения первоначальной постановки на воинский учет, при поступлении абитуриентов в вузы выявление суицидального риска (СР) руководящими документами не предусмотрено. Одной из нерешенных проблем самоубийств является дефицит надежных объективных критериев, по которым можно прогнозировать суицидальные намерения подростков. В связи с этим Президентом РФ 17.02.2017 дано поручение Правительству РФ разработать мероприятия, направленные на совершенствование системы профилактики подросткового суицида¹.

По определению ВОЗ, подростками считаются молодые люди в возрасте от 10 до 19 лет [2].

Цель — оценка суицидального риска у подростков по показателям психической адаптации личности в динамике и межполушарной асимметрии головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 932 подростков определяли латерализацию головного мозга и уровень психической адаптации (УрПА) в 14, 17, 18 лет экспресс-методикой «Видикор-М»; показатели СР определяли методикой МЛО «Адаптивность 200 плюс». Динамические

показатели УрПА соотносили с показателями СР. По УрПА подростки были распределены на пять групп: высокоадаптивные (ВА), адаптивные (А), эмоционально-лабильные (ЭЛ), группа риска (ГР), дезадаптивные (ДА).

По межполушарной асимметрии головного мозга (МПА) подростки были разделены на лиц с правосторонней (ПЛ) и левосторонней (ЛЛ) латерализацией. Статистический анализ данных проводили с помощью программы математического обеспечения Statistica 8,0 for Windows. Описательную статистику осуществляли методом вычисления. Сравнение двух групп по одному признаку выполняли по методу определения *t*-критерия Стьюдента. Для оценки силы направления и статистической значимости связи между показателями использовали непараметрический корреляционный анализ с расчетом рангового коэффициента корреляции Kendall Tau Correlation (τ (κ)).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Юношей с ЛЛ оказалось 508 человек, а юношей с ПЛ — 424 человека. Показатели СР выявлены у 56 подростков с ЛЛ и у 164 подростков с ПЛ, то есть у подростков с ПЛ тестовые показатели СР выявлялись в 3 раза чаще. С понижением УрПА количество лиц с СР увеличивалось, особенно в группе юношей с ПЛ. У «высокоадаптивных» подростков с ПЛ и ЛЛ показатели СР отсутствовали. У юношей с ПЛ в группах УрПА «А», «ЭЛ», «ГР» и «ДА» доля лиц с СР в своей группе составила 5,2; 33,7; 63,7 и 87,5 % соответственно. У юношей с ЛЛ в группах УрПА «А», «ЭЛ», «ГР» и «ДА» доля лиц с СР в своей группе составила 4,5; 8,4; 12,9 и 18,5 % соответственно.

У юношей с ПЛ установлена особая закономерность наличия показателей СР: СР выявлялся только у тех лиц, у которых исходный УрПА был

¹ Перечень поручений по итогам заседания Координационного совета по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей, Пр-285, п. 2 б, 2017 [Электронный ресурс]. — Февраль 2017 г. — Доступ: <http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/copy/53899> (дата обращения 20.02. 2017).

«дезадаптивным», а также у лиц, которые в динамике дезадаптировались до этой группы из групп с более высокой психической адаптацией, даже при условии, что эта дезадаптация была промежуточной с последующим улучшением. У лиц с ЛЛ такая закономерность не наблюдалась.

Статистическая оценка наличия связи с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона у лиц с ПЛ по методикам МЛЮ «Адаптивность 200 плюс» и «Видикор-М» показала наличие значимой связи между оценками групп СР и групп УрПА, а для юношей с ЛЛ не показала наличия значимой связи. Для юношей с ПЛ в 14 лет Хи-квадрат составил 150,6 при $df=9$ и $p < 0,001$, в 17 лет — 279 при $df=9$ и $p < 0,001$, а для этих же юношей в 18 лет — 174,9 при $df=9$ и $p < 0,001$. Для юношей с ЛЛ в 14 лет Хи-квадрат составил 13,1 при $df=9$ и $p < 0,05$, в 17 лет — 32,7 при $df=9$ и $p < 0,21$, а для этих же юношей в 18 лет — 13,4 при $df=9$ и $p < 0,04$.

Статистическая оценка у юношей с ПЛ показала наличие прямой умеренной значимой корреляционной связи ($\tau(k)=0,49$ при $p < 0,001$) в возрасте 14 лет; прямой сильной значимой корреляционной связи ($\tau(k)=0,7$ при $p < 0,001$) в возрасте 17 лет и прямой средней значимой корреляционной связи ($\tau(k)=0,54$ при $p < 0,001$) у этих же юношей в 18-летнем возрасте; у подростков с ЛЛ в возрасте 14 лет $\tau(k)=0,14$ при $p < 0,05$; в возрасте 17 лет $\tau(k)=0,09$ при $p < 0,21$ и в 18-летнем возрасте у этих же подростков $\tau(k)=0,15$ при $p < 0,04$, что расценивалось как очень слабая корреляционная связь.

Немаловажным является и тот факт, что результат обследования как в статике, так и в динамике понятен и для неспециалистов. Это предусматривает активное участие родителей (опекунов) в диагностике УрПА у детей и подростков с соблюдением всех юридических норм. Кроме того, полученные результаты диагностики можно интерпретировать и обсуждать с целью коррекции психического состояния с родителями (опекунами) ребенка и с самим обследуемым. Такой подход позволяет значительно улучшить эффективность первичной и вторичной психопрофилактики СР, так как и сами обследуемые и их родители (опекуны) наглядно видят, что собой представляет обследуемый на уровне проявления и выраженности эмоций, а не только в числовом, количественном выражении.

Исходный УрПА следует определять и контролировать в динамике с помощью экспресс-методики нейровизуализации «Видикор-М» начиная с 1 класса школы.

Периодичность повторных диагностических обследований обучающихся ГР и ДА с целью контроля составляет не реже 1 раза в месяц. Повторную диагностику обучающихся с более высокой психической адаптацией можно проводить по мере необходимости. Результаты повторной диагностики и свое решение по результатам обследования предлагается вносить в журнал динамического наблюдения за психическим состоянием обучающихся и проведенных психокоррекционных мероприятий (далее — журнал), где на каждого обучающегося вносятся сведения о показателях СР, об УрПА в динамике, проставляется дата контрольного обследования, кратко излагаются необходимые анамнестические сведения, вид психопрофилактики суицида (первичная или вторичная психопрофилактика; если проводится вторичная профилактика, то указывается, когда совершались суицидальные действия и в связи с чем); ценности и ориентиры, эмоциональные точки приложения, индивидуальные адресные психопрофилактические и психокоррекционные мероприятия, записываются индивидуальные рекомендации обучающемуся, его родителям (опекунам), классному руководителю; отмечаются результаты проведенных превентивных мероприятий и другие сведения. Первыми в журнал вносят лица группы ДА, вторыми — группы ГР, третьими — группы ЭЛ. Вид профилактики указывают в выделенной графе. Для вторичной профилактики в этой графе отмечают, когда и в связи с какими событиями совершались суицидальные действия. Пятыми в журнал вносят лица адаптивной и высокоадаптивной групп. В период между повторными диагностическими обследованиями необходимую и полезную информацию о ребенке необходимо получать от классного руководителя.

ВЫВОДЫ

Суицидальный риск подростков коррелирует с латерализацией полушарий головного мозга, уровнями психической адаптации и их динамикой, что позволяет оперативно выявлять потенциальных суицидентов. Количество лиц с тестовыми показателями суицидального риска в группе юношей с левосторонней латерализацией головного мозга оказалось незначительным по сравнению с юношами с правосторонней латерализацией. Показателями суицидального риска могут служить исходные низкие уровни психической адаптации и их снижение в динамике из более высоких групп. Наиболее суицидоопасными являются подростки с правосторонней латерализацией головного мозга и низким уровнем психической адаптации, особен-

но в 17-летнем возрасте. Определение исходного уровня психической адаптации и его динамический контроль дают возможность проводить адресные мероприятия, направленные на предупреждение самоубийств у подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюхов И.П., Шульмин А.В., Козлов В.В., и др. Современные подходы к оценке медико-демографических потерь среди населения подросткового возраста // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 70. – № 4. – С. 89–94. [Artjuhov IP, Shul'man AV, Kozlov VV, et al. Modern approaches to estimate medical and demographic loss among teenagers. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2011;70(4):89-94. (In Russ.)]
2. Всемирная организация здравоохранения. Политика и планы в области охраны психического здоровья детей и подростков: Свод методических рекомендаций по вопросам политики и оказания услуг в области психического здоровья. – Женева: ВОЗ, 2006. [World Health Organization. Child and adolescent mental health policies and plans. Geneva: World Health Organization; 2005. (In Russ.)]
3. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика самоубийств: Руководство для врачей. – Одесса: ВОЗ, 2005. [World Health Organization. Preventing suicide: a resource for primary health care worker. Odessa: World Health Organization; 2005. (In Russ.)]
4. Лаврова О.В. Статистика и некоторые медико-социальные аспекты самоубийств // Главный врач. – 2015. – № 2. – С. 50–65. [Lavrova OV. Statistics and some medico-social aspects of suicide. *Glavnyj vrach*. 2015;(2):50-65. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Виталий Витальевич Конончук – старший преподаватель, кафедра физиологии и патологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: terebovlya1974@mail.ru.

Алексей Трофимович Давыдов – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Минтруда и соцзащиты России, Санкт-Петербург. E-mail: alexdoctor@inbox.ru.

Александр Иванович Тюкавин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра физиологии и патологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: atuykavin@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vitaly V. Kononchuk – Senior Teacher, Department of Physiology and Pathology. Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (SPCPU), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: terebovlya1974@mail.ru.

Alexey T. Davydov – MD, Dr Med Sci, Leading Researcher. Saint Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexdoctor@inbox.ru.

Aleksandr I. Tyukavin – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department, Department of Physiology and Pathology. Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (SPCPU), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: atuykavin@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9172-76

ВОЗМОЖНОСТИ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ В ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

© М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, Г.О. Багатурия, О.В. Лисовский, А.Н. Завьялова, И.В. Карпатский, А.В. Косулин, И.А. Гостимский, Е.Е. Аладьева

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

Для цитирования: Гавщук М.В., Гостимский А.В., Багатурия Г.О., и др. Возможности импортозамещения в паллиативной медицине // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 72–76. doi: 10.17816/PED9172-76

Поступила в редакцию: 11.12.2017

Принята к печати: 07.02.2018

Важная проблема паллиативной помощи — организация питания. При невозможности перорального питания методом выбора является чрескожная эндоскопическая гастростома (ЧЭГ). Широкое применение методики ограничено стоимостью одноразовых наборов для наложения ЧЭГ, которые производятся за рубежом. Целью нашей работы стало изучение методики ЧЭГ и поиск возможности снизить ее стоимость. В ходе исследования разработано многоразовое устройство для наложения ЧЭГ с помощью катетера Пеццера. Проведено моделирование ЧЭГ в эксперименте на 10 кроликах. Двое из 10 животных погибли на 5-е и 6-е сутки после операции от острой пневмонии и энтероколита, осложнений со стороны операционной раны и гастростомы не было. Остальные 8 кроликов были выведены из опыта на 10–13-и сутки после операции. В трех случаях выявлены осложнения в виде нагноения послеоперационной раны и формирования абсцессов брюшной полости, при этом гастростома была состоятельна. У 5 кроликов осложнений не было. Наложенная в стороне от лапаротомной раны гастростома была состоятельна во всех случаях. Поэтому осложнения расценены как следствие лапаротомии с гастротомией и обусловлены особенностями послеоперационного периода у животных. Разработанный отечественный аналог ЧЭГ позволит существенно сократить расходы и повысить экономическую эффективность малоинвазивной эндоскопической гастростомии, снизить зависимость от иностранных производителей. Обнадеживающие результаты, полученные в экспериментах на животных, позволяют провести апробацию методики в клинических условиях.

Ключевые слова: паллиативная помощь; чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ); импортозамещение.

IMPORT SUBSTITUTION POSSIBILITIES IN PALLIATIVE MEDICINE

© M.V. Gavschnik, A.V. Gostimsky, G.O. Bagaturiya, O.V. Lisovsky, A.N. Zavyalova, I.V. Karpatsky, A.V. Kosulin, I.A. Gostimsky, E.E. Alad'eva

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

For citation: Gavschnik MV, Gostimsky AV, Bagaturiya GO, et al. Import substitution possibilities in palliative medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):72-76. doi: 10.17816/PED9172-76

Received: 11.12.2017

Accepted: 07.02.2018

Nutrition is an important problem of palliative care. If oral feeding is not possible, percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is the method of choice. The wide application of the procedure is limited by the cost of single-use sets produced in other countries. The aim of the study was to review methodic of the PEG and to find an opportunity to reduce its cost. A reusable device was developed for the application of the PEG with use of a Pétzzer catheter. Approbation of the device and methodic was carried out in experiment with 10 rabbits. In 2 cases animals died on the 5th and 6th day after the operation because of acute pneumonia and enterocolitis, complications from the operating wound and gastrostomy were absent. Remaining 8 rabbits were withdrawn from the experiment on the 10-13 day after the operation. In 3 cases purulent infection of the postoperative wound and formation of abscesses of abdominal cavity were revealed, while the gastrostomic fistula was without any signs of failure. In 5 cases were no complications. The gastrostomic fistula was placed next to laparotomic wound and was not complicated in all cases. All the described complications are considered to features of laparotomy and postoperative period in animals. The constructed analogue of the PEG allow significantly reduce costs and increase the economic efficiency of minimally invasive gastrostomy, reduce dependence on foreign materials. Encouraging results obtained in animal experiments allow testing of the technique in clinical settings.

Keywords: palliative care; percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG); import substitution.

ВВЕДЕНИЕ

Одна из важнейших проблем паллиативной помощи — организация адекватного питания

больных, которые не могут принимать пищу через рот [3]. Фактически решением этой проблемы занимаются врачи хирургических стацио-

наров, которые накладывают гастростомы для питания.

Тяжесть состояния этой группы больных требует применения малоинвазивных инновационных вмешательств, которые более дорогостоящие. Расходные материалы для малоинвазивной гастростомии и питательные смеси для кормления, как правило, производятся за рубежом. Таким образом, наложение малоинвазивных гастростом и последующее питание этой группы больных ведет к значительному расходованию ресурсов системы ОМС в России и стимулирует зарубежных производителей.

В сложившейся экономической ситуации важно изучить имеющиеся инновационные зарубежные технологии малоинвазивной гастростомии и разработать их отечественные аналоги.

Целью нашей работы стало изучение методики чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ) и поиск путей снижения ее стоимости.

ЧЭГ разработана и успешно применена в 1979 г. американским детским хирургом M.W. Gauderer и эндоскопистом J.L. Ponsky [5, 7].

В настоящее время активно используются различные варианты этой малоинвазивной гастростомии. Первоначальная методика заключалась в пункции и введении через переднюю брюшную стенку под контролем эндоскопа проводника, который выводили эндоскопом через рот. Далее к проводнику фиксировали гастростомическую трубку и вытягивали ее через просвет желудка и переднюю брюшную стенку наружу. Затем фиксировали стенку желудка к передней брюшной стенке прижимными дисками. Эта методика получила название pull-метода [4].

Впоследствии были разработаны модификации ЧЭГ: push-метод (Sacks-Vine), при котором гастростомическая трубка может быть втянута или вставлена в желудок извне, и методика Russell с использованием проводника и ряда расширителей для увеличения размера гастростомического свища, дающая возможность установки более толстой гастростомической трубки [1, 2, 6].

Принципиально необходимо отметить две отличительные черты методик. При pull-методе гастростомическую трубку протаскивают из просвета желудка через переднюю брюшную стенку наружу, стенку желудка к передней брюшной стенке фиксируют за счет внутреннего и наружного прижимных колец, дополнительное подшивание стенки желудка к брюшной стенке не производят. При введении гастростомической трубки извне в просвет желудка (push-метод) кроме фиксации гастростомы прижимными кольцами выполняют дополнительную

фиксацию стенки желудка к передней брюшной стенке якорными швами.

Методика ЧЭГ считается оптимальной для ослабленных больных в паллиативной медицине. Это обусловлено следующими преимуществами: малоинвазивностью, простотой выполнения, отсутствием необходимости общей анестезии, экономической выгодой и возможностью выполнения в домашних и амбулаторных условиях.

Вне зависимости от вида ЧЭГ обязательным компонентом фиксации является прижатие стенки желудка к передней брюшной стенке с помощью внутреннего и наружного прижимного диска. Сдавление тканей должно быть таким, чтобы произошло сращение и формирование свища, но не было бы ишемии и некроза тканей. При этом объективного способа контроля степени сдавления тканей в литературе не выявлено. Это обуславливает такие осложнения, как бампер-синдром, кровотечения и несостоятельность гастростомы.

Другой недостаток методики — необходимость правильного ухода за гастростомой с периодическим изменением давления и поворачиваниями трубки вокруг оси для профилактики пролежня. Большая часть пациентов и их родственники не в состоянии адекватно ухаживать за гастростомой, что требует тщательного обучения и регулярного наблюдения со стороны патронажной службы.

Экономические преимущества ЧЭГ вызывают сомнения. Первоначально для гастростомии использовали модифицированные катетеры Пеццера [7], которые редко применяются в настоящее время. Сейчас для наложения ЧЭГ используют одноразовые наборы, которые не производятся в России, поэтому стоимость их варьирует в зависимости от курса валют и превышает сумму, выделяемую в системе обязательного медицинского страхования. Кроме того, в России чаще всего гастростомы накладывают в условиях стационаров, где есть операционная с необходимыми наборами многообразных инструментов и возможностью их стерилизации, поэтому все дополнительные элементы одноразовых наборов (одноразовый пинцет, скальпель и т. д.) повышают стоимость набора, но не являются необходимыми для стационарных условий.

Таким образом, методика ЧЭГ имеет перспективы для усовершенствования и снижения общей стоимости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа по усовершенствованию методики ЧЭГ выполнена на базе кафедр общей медицинской практики, оперативной хирургии и топографиче-

ской анатомии СПбГПМУ. Исследование проводилось в двух направлениях. С целью снижения количества послеоперационных осложнений ЧЭГ разработан и опробован в клинических условиях метод объективной оценки усилия, прилагаемого при проведении и фиксации гастростомической трубки через стенку желудка и переднюю брюшную стенку. Для количественной оценки данного параметра впервые использован измерительный прибор — безмен.

Вторым направлением стало снижение стоимости ЧЭГ, для чего разработано многоразовое устройство, конструктивно отличающееся от западных аналогов. Устройство прошло апробацию в экспериментальных условиях на десяти лабораторных животных (кролики). Все вмешательства произведены в условиях экспериментальной операционной кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. После операции кролики находились на пероральном естественном питании и на 10-е–13-е сутки после операции выводились из эксперимента с последующим вскрытием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый путь усовершенствования методики ЧЭГ — это способ объективной регистрации силы компрессии тканей стенки желудка прижимными кольцами гастростомы. Это позволяет эмпирическим путем определить показатели адекватного сдавления тканей стенки желудка и передней брюшной стенки при формировании прижимной (кнопочной) гастростомы.

На кафедре общей медицинской практики СПбГПМУ разработан способ объективной регистрации силы прижатия стенки желудка к передней брюшной стенке при наложении чрескожных эндоскопических свищей для питания (гастростом, энтеростом) при помощи прижимного метода фиксации (приоритетная заявка 2017113480 от 18.04.2017).

Суть способа заключается в том, что после проведения гастростомической трубки сквозь стенку желудка и переднюю брюшную стенку к наружному концу трубки присоединяют с помощью нитки измерительный прибор (безмен). Через него осуществляют тракцию гастростомической трубки наружу для прижатия стенки желудка внутренним прижимным диском, при этом регистрируют прилагаемое усилие, далее производят фиксацию тканей наружным прижимным диском.

Заявляемый способ доступен врачам любой специальности, не требует дорогостоящего обо-

рудования. В качестве измерительного прибора может использоваться безмен. Способ позволяет объективно регистрировать силу прижатия стенки желудка к передней брюшной стенке, что при накоплении опыта позволит выработать рекомендации по необходимой силе компрессии стенки желудка и передней брюшной стенки. Это упростит приобретение навыка установки ЧЭГ и уменьшит количество осложнений, обусловленных неадекватной силой компрессии.

Второе направление работы — удешевление методики за счет возврата к применению в качестве гастростомической трубки катетера Пещера, который хорошо зарекомендовал себя при лапаротомных гастростомиях и первоначально использовался авторами методики.

С учетом юридических нюансов и физических особенностей материала, из которого сделаны катетеры Пещера, разработано многоразовое устройство для наложения чрескожной эндоскопической гастростомы, конструктивно отличающееся от западных аналогов (приоритетная заявка 2017122439 от 26.06.2017). Устройство представляет собой полый металлический конусовидный наконечник с металлической петлей, внутри которого фиксируется гастростомическая трубка (катетер Пещера).

Изобретения апробованы в эксперименте на десяти кроликах. С учетом анатомических особенностей выполнить все этапы ЧЭГ на кроликах невозможно. Этапы пункции желудка через переднюю брюшную стенку с введением проводника и пероральным проведением гастростомической трубки не вызывают интереса, так как не отличаются от первоначальной методики. Поэтому решено выполнять кроликам лапаротомию и гастротомию с последующей имитацией под контролем глаза пункции желудка, введения через просвет иглы проводника и вытягивания гастростомической трубки из просвета желудка через переднюю брюшную стенку. В качестве гастростомической трубки использован катетер Пещера № 24 с разработанным металлическим конусовидным наконечником, для формирования петли на конце наконечника использован трос из нержавеющей стали с диаметром поперечного сечения 1 мм. При этом с помощью безмена контролировали натяжение гастростомической трубки и силу прижатия стенки желудка к передней брюшной стенке. После завершения имитации ЧЭГ и фиксации гастростомической трубки к коже гастротомическое отверстие ушивали двухрядным швом. Далее проводили ушивание лапаротомной раны, наложение повязки и бандажа.

На 5-е и 6-е сутки после операции от острой пневмонии и энтероколита погибли 2 из 10 лабора-

торных животных, причем осложнений со стороны операционной раны и гастростомы у них выявлено не было. Остальные 8 кроликов были выведены из эксперимента на 10–13-и сутки после операции. В трех случаях обнаружены осложнения в виде нагноения послеоперационной раны и формирования абсцессов брюшной полости, при этом гастростома была состоятельна. У 5 кроликов осложнений не отмечалось.

Наложенная в стороне от лапаротомной раны гастростома была состоятельна во всех случаях, поэтому осложнения расценены как следствие лапаротомии с гастротомией и обусловлены особенностями послеоперационного периода у животных.

ВЫВОДЫ

Методика ЧЭГ является оптимальной для ослабленных больных в паллиативной медицине. Разработанный отечественный аналог ЧЭГ позволит существенно сократить расходы и повысить экономическую эффективность малоинвазивной гастростомии, снизит зависимость от иностранных производителей. Обнадёживающие результаты, полученные в экспериментах на животных, позволяют провести апробацию методики в клинических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балалыкин А.С., Козин С.М., Саввин В.Ю., и др. Чрескожная эндоскопическая гастростомия // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – Т. 13. – № 1. – С. 115–116. [Balalykin AS, Kozin SM, Savvin VYu, et al. Chreskozhnaja endoskopicheskaja gastrostomija. *Endoskopicheskaja khirurgija*. 2007;13(1):115-116. (In Russ.)]
2. Дикарева Е.А., Ценципер Л.М., Назаров Р.В. Опыт использования чрескожной эндоскопической гастростомии у нейрореанимационных больных // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17. – № 3. – С. 27–28. [Dikareva EA, Tsentsiper LM, Nazarov RV. Opyt ispol'zovaniya chreskozhnoj endoskopicheskoy gastrostomii u nejroreanimacionnyh bolnyh. *Efferentnaja terapija*. 2011;17(3):27-28. (In Russ.)]
3. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В., и др. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 105–113. [Zavyalova AN, Gostimskii AV, Lisovskii OV, et al. Enteral nutrition in palliative medicine in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):105-113. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED86105-113.
4. Евреш М.А., Багина Е.А. Методика чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ) – новая технология обеспечения доступа для энтерального питания // Интенсивная терапия. – 2007. – Т. 16. – № 1. – С. 20–22. [Evresh MA, Bagina EA. Metodika chreskozhnoj endoskopicheskoy gastrostomii (ChEG) – novaja tehnologija obespechenija dostupa dlja jenteralnogo pitaniya. *Intensivnaja terapija*. 2007;16(1):20-22. (In Russ.)]
5. Лященко Ю.Н. Энтеральное питание: история, современное состояние и перспективы развития. Ч. 1. История энтерального питания // Клиническое питание. – 2004. – № 3. – С. 38–40. [Lyashchenko YuN. Enteralnoe pitanie: istorija, sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija. Part 1. Istorija enternalnogo pitaniya. *Klinicheskoe pitanie*. 2004;(3):38-40. (In Russ.)]
6. Слесаренко С.С., Лысенко В.Г. Чрескожные эндоскопически контролируемые гастростомии – высокотехнологичное хирургическое вмешательство для проведения энтерального питания // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 83. – № 8. – С. 92–96. [Slesarenko SS, Lysenko VG. Percutaneous endoscopic gastrostomy-advanced intervention for enteral nutrition. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;83(8):92-96. (In Russ.)]
7. Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy. A percutaneous endoscopic technique. *Journal of Pediatric Surgery*. 1980;15(6):872-875. doi: 10.1016/S0022-3468(80)80296-X.

◆ Информация об авторах

Максим Владимирович Гавшук – ассистент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gavshuk@mail.ru.

Александр Вадимович Гостимский – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gostimsky@mail.ru.

◆ Information about the authors

Maksim V. Gavshuk – MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gavshuk@mail.ru.

Aleksander V. Gostimskii – MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Георгий Отарович Багатурия — д-р мед. наук, заведующий кафедрой, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: geobag@mail.ru.

Олег Валентинович Лисовский — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru.

Анна Никитична Завьялова — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: anzavjalova@mail.ru.

Игорь Владимирович Карпатский — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ikar122@post.ru.

Артем Владимирович Косулин — ассистент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: hackenlad@mail.ru.

Иван Александрович Гостимский — студент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vanekgostim@icloud.com.

Екатерина Евгеньевна Аладьева — студент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: katya951@gmail.ru.

◆ Information about the authors

Georgiy O. Bagaturiya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: geobag@mail.ru.

Oleg V. Lisovskii — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru.

Anna N. Zavyalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anzavjalova@mail.ru.

Igor V. Karpatskii — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ikar122@post.ru.

Artem V. Kosulin — Assistant Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: hackenlad@mail.ru.

Ivan A. Gostimskiy — Student, Pediatric Faculty. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vanekgostim@icloud.com.

Ekaterina E. Aladjeva — Student, Pediatric Faculty. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: katya951@gmail.ru.



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ И ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

© Ю.П. Успенский¹, Н.В. Барышникова²

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

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 77–83. doi: 10.17816/PED9177-83

Поступила в редакцию: 05.12.2017

Принята к печати: 21.01.2018

Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта представляют собой крайне распространенную патологию и имеют не только медицинскую, но и социальную значимость, так как часто манифестируют в молодом трудоспособном возрасте. Актуальным для оптимизации ведения пациентов с диспепсией является разделение понятий «функциональная диспепсия» (ФД) и «диспепсия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*». В статье представлен обзор современных зарубежных и российских рекомендаций по ведению пациентов с диспепсией в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *Helicobacter pylori* (рекомендации Пятого Маастрихтского соглашения, Киотского консенсуса, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного общества гастроэнтерологов России). При постановке диагноза функциональной диспепсии рекомендуется руководствоваться Римскими критериями IV пересмотра, в которых подчеркивается не только важность исключения органической патологии желудочно-кишечного тракта как причины вторичной диспепсии, но и необходимость обследования с целью верификации *Helicobacter pylori* для исключения этиологической роли микроорганизма в развитии диспепсии. Выделение двух клинических вариантов функциональной диспепсии также обосновано с точки зрения подходов к терапии этого заболевания. В статье представлены алгоритмы ведения пациентов с различными вариантами диспепсии, которые включают в себя различные схемы эрадикационной терапии в случае диспепсии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, прокинетики или антисекреторные препараты в случае функциональной диспепсии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия; хронический гастрит; *Helicobacter pylori*.

FUNCTIONAL DYSPESIA AND CHRONIC GASTRITIS

© Yu.P. Uspenskiy¹, N.V. Baryshnikova²

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

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

For citation: Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV. Functional dyspepsia and chronic gastritis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):77-83. doi: 10.17816/PED9177-83

Received: 05.12.2017

Accepted: 21.01.2018

Diseases of upper parts of digestive tract are extremely widespread pathology and have not only the medical, but also social importance since often occur at young working-age people. It is actual to separate the items: functional dyspepsia (FD) and a dyspepsia associated with *Helicobacter pylori* because it is important for optimization of patient's treatment. The review of modern foreign and Russian references about treatment of dyspeptic patients depending on existence or absence of an infection of *Helicobacter pylori* is presented in article (recommendation of V Maastricht consensus, Kyoto consensus, Russian gastroenterological association, Science society of Russian gastroenterologists). At diagnosis of a functional dyspepsia, it is recommended to be guided by the Roman criteria of the IV revision. In with document not

only importance of an exception of organic pathology of digestive tract as the reasons of a secondary dyspepsia, but also need of inspection for the purpose of verification of *Helicobacter pylori* for an exception of an etiological role of a microorganism in development of a dyspepsia is emphasized. Allocation of two clinical options of a functional dyspepsia is also proved from the point of view of approaches to therapy of this disease. Algorithms of treatment of patients with various options of a dyspepsia are presented in article. These algorithms include different schemes of eradication therapy in case of dyspepsia associated with *Helicobacter pylori* and prokinetics/acid suppressors in case of functional dyspepsia.

Keywords: functional dyspepsia; chronic gastritis; *Helicobacter pylori*.

Функциональная диспепсия (ФД) и хронический гастрит (ХГ) — два понятия, характеризующие патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Эти термины могут употребляться вместе, так как каждый по-своему отражает особенности течения заболеваний пищеварительной системы. Широкая распространенность, а также определенные сложности в лечении этих заболеваний, например трудность достижения стойкой ремиссии, делает крайне актуальным их подробное и разностороннее изучение. Большое число вопросов возникает в отношении лечения гастрита и диспепсии, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, а также разграничения понятий: *Helicobacter pylori*-ассоциированная диспепсия и ФД.

Хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*

Хронический гастрит — это сборное понятие, классификация которого по многообразию возможных этиологических факторов максимально полно отражена в адаптированной классификации, предложенной согласно Киотскому консенсусу [8].

1. Аутоиммунный гастрит.
2. Инфекционный гастрит.
 - 2.1. *Helicobacter pylori*-индуцированный гастрит.
 - 2.2. Бактериальные нехеликобактерные гастриты.
 - 2.2.1. Гастрит, ассоциированный с *Helicobacter heilmannii*.
 - 2.2.2. Гастрит, вызванный энтерококками.
 - 2.2.3. Микобактериальный гастрит.
 - 2.2.4. Вторичный сифилитический гастрит.
 - 2.3. Флегмона желудка.
 - 2.4. Вирусные гастриты.
 - 2.4.1. Энтеровирусный гастрит.
 - 2.4.2. Цитомегаловирусный гастрит.
 - 2.5. Грибковые гастриты.
 - 2.5.1. Гастрит вследствие мукомикоза.
 - 2.5.2. Кандидоз желудка.
 - 2.5.3. Желудочный гистоплазмоз.
 - 2.6. Паразитарные гастриты.
 - 2.6.1. Гастрит, вызванный криптоспоридиями.
 - 2.6.2. Стронгилоидоз желудка.
 - 2.6.3. Анизакиаз желудка.

3. Гастрит вследствие действия внешних причин.
 - 3.1. Лекарственно индуцированный гастрит.
 - 3.2. Алкогольный гастрит.
 - 3.3. Радиационный гастрит
 - 3.4. Химический гастрит.
 - 3.5. Гастрит вследствие дуоденального рефлюкса.
 - 3.6. Гастрит вследствие действия других специфических внешних причин.
4. Гастрит как следствие действия специфических причин.
 - 4.1. Лимфобластный гастрит.
 - 4.2. Болезнь Менетрие.
 - 4.3. Аллергический гастрит.
 - 4.4. Эозинофильный гастрит.
5. Гастрит, вызванный другими заболеваниями, классифицируемыми в других рубриках.
 - 5.1. Гастрит вследствие саркоидоза.
 - 5.2. Гастрит вследствие васкулита.
 - 5.3. Гастрит вследствие болезни Крона.

Из вышеперечисленных вариантов гастрита одним из наиболее актуальных является *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит. Согласно международным консенсусам *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит — это инфекционное заболевание, в качестве основного варианта лечения которого рекомендуется эрадикационная терапия. Кроме того, поскольку данный микроорганизм считается канцерогеном первого порядка, своевременно и адекватно проведенная антихеликобактерная терапия может рассматриваться как способ ранней профилактики рака желудка [6, 8].

На сегодняшний день основными рекомендациями по лечению инфекции *Helicobacter pylori* являются рекомендации Пятого Маастрихтского консенсуса, Киотского консенсуса, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного общества гастроэнтерологов России [2, 3, 6, 8].

Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует следующие основные схемы эрадикационной терапии [2].

Терапия первой линии:

1. Тройная стандартная терапия:
 - 1.1. Ингибитор протонной помпы (ИПП) 20–40 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 р/д + амоксициллин 1000 мг 2 р/д.

1.2. ИПП 20–40 мг 2 р/д + кларитромицин 500 мг 2 р/д + метронидазол 500 мг 2 р/д с возможным дополнением (для повышения эффективности терапии):

- назначение удвоенной дозы ИПП;
- увеличение продолжительности терапии до 14 дней;
- добавление к терапии висмута трикалия дицитрата;
- добавление к терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii*;
- подробное инструктирование пациента о правилах приема препаратов.

2. Квадротерапия на основе препарата висмута трикалия дицитрата: ИПП 20–40 мг 2 р/д + висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/д + тетрациклин 500 мг 4 р/д + метронидазол 500 мг 3 р/д (10 дней).

Терапия второй линии:

1. Квадротерапия на основе висмута трикалия дицитрата.

2. Тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП 20–40 мг 2 р/д + левофлоксацин 500 мг 2 р/д + амоксициллин 1000 мг 2 р/д (10 дней).

Альтернативные схемы терапии:

1. Последовательная терапия (альтернативная схема): ИПП 20–40 мг 2 р/д + амоксициллин 1000 мг 2 р/д (5 дней), затем ИПП 20–40 мг 2 р/д + кларитромицин 500 мг 2 р/д + метронидазол 500 мг 2 р/д (5 дней).

2. Квадротерапия без препаратов висмута трикалия дицитрата.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам.

Согласно Пятому Маастрихтскому соглашению предлагаются различные варианты схем терапии для регионов с низкой и высокой устойчивостью *Helicobacter pylori* к кларитромицину (табл. 1, 2) [6].

Продолжение приема ИПП после завершения курса антибактериальных препаратов обосновано в случае язвы желудка и осложненной язвы и не рекомендовано в случае неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки. Актуально использование пробиотиков и пребиотиков в схемах эрадикации, так как некоторые из них продемонстрировали многообещающие результаты при использовании в качестве адъювантной терапии (снижают частоту побочных эффектов).

Согласно рекомендациям Шестого Московского соглашения основными схемами эрадикационной терапии являются следующие [3].

Первая линия терапии:

1. ИПП в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 р/д с кларитромицином 500 мг 2 р/д или джозамицином 1000 мг 2 р/д, или нифуроксазидом 400 мг 2 р/д в течение 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

2. Препараты, используемые при первом варианте, с добавлением висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 р/д или 240 мг 2 р/д.

3. При аллергии к препаратам пенициллинового ряда проводится классическая квадротерапия: ИПП в стандартной дозе, висмута трикалия дици-

Таблица 1 (Table 1)

Схемы лечения инфекции *Helicobacter pylori*: алгоритм терапии первой линии
Eradication of *Helicobacter pylori* infection: first line therapy

Низкая резистентность к кларитромицину (менее 15 %)	Высокая резистентность к кларитромицину (более 15 %)		
	Низкая резистентность к метронидазолу (менее 15 %)	Низкая полирезистентность к кларитромицину и метронидазолу (менее 15 %)	Высокая полирезистентность к кларитромицину и метронидазолу (менее 15 %)
Тройная терапия на основе кларитромицина, в качестве альтернативы схема на основе висмута (квадротерапия)			
	ИПП + амоксициллин + метронидазол	Схема на основе висмута (квадротерапия) или квадротерапия без висмута	Схема на основе висмута (квадротерапия)

Таблица 2 (Table 2)

Схемы лечения инфекции *Helicobacter pylori*: алгоритм терапии второй линии
Eradication of *Helicobacter pylori* infection: second line therapy

Неэффективна терапия ИПП + амоксициллин + кларитромицин	Неэффективна квадротерапия на основе висмута	Неэффективна квадротерапия без висмута
Тройная терапия на основе фторхинолонов или квадротерапия на основе висмута	Тройная/квадротерапия на основе фторхинолонов	Тройная/квадротерапия на основе фторхинолонов или квадротерапия на основе висмута

трат по 120 мг 4 р/д, нифуроксазид 400 мг 2 р/д, тетрациклин 500 мг 4 р/д в течение 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

4. Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 р/д (или 240 мг 2 р/д) за 30–40 минут до приема пищи и на ночь в течение 28 дней или один из ИПП в стандартной дозировке в сочетании с 30 % водным раствором прополиса (100 мл два раза в сутки натощак) в течение 14 дней.

5. При атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией (подтвержденной при внутрижелудочной рН-метрии): амоксициллин 1000 мг 2 р/д в сочетании с кларитромицином 500 мг 2 р/д или джозамицином 1000 мг 2 р/д или нифуроксазидом 400 мг 2 р/д и висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/д (или 240 мг 2 р/д) продолжительностью 10–14 дней.

Вторая линия терапии (10–14 дней):

1. Классическая квадротерапия.

2. ИПП в стандартной дозе, амоксициллин 1000 мг 2 р/д, левофлоксацин 500 мг 2 р/д или нифуроксазид 400 мг 2 р/д и висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 р/д.

3. ИПП в стандартной дозе, амоксициллин 1000 мг 2 р/д, нифуроксазид 400 мг 2 р/д и висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 р/д.

Третья линия терапии:

При отсутствии эрадикации *Helicobacter pylori* после лечения препаратами второй линии рекомендуется подбор терапии только после определения чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам.

Диспепсия, функциональная диспепсия и инфекция *Helicobacter pylori*

Другая важная проблема — это разделение понятий «функциональная диспепсия» и «диспепсия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*».

Согласно положениям Киотского консенсуса алгоритм ведения пациентов с диспепсией можно представить следующим образом (рис. 1).

Помимо данного алгоритма, понятие ФД определяют Римские критерии IV пересмотра [1]. Согласно данным критериям все пациенты с диспепсией могут быть разделены на две группы.

1. **Вторичная диспепсия.** Пациенты с органической, системной, метаболической причиной развития симптомов, которая может быть идентифицирована с помощью традиционных диагностических методов, а состояние пациента улучшается после устранения причинного фактора или улучшения течения заболевания (например, язвенная болезнь, онкологические заболевания, заболевания панкреатобилиарной системы, эндокринные расстройства, прием лекарственных препаратов и др.). *Helicobacter pylori*-ассоциированная диспепсия рассматривается как вид диспепсии, по поводу которой пациенты с жалобами получали эрадикационную терапию.

2. **Функциональная диспепсия.** Пациенты, у которых не удается выявить причину развития симптомов с помощью традиционных методов обследования.

К диагностическим критериям ФД (B1) относятся следующие:

1. Основные (должен присутствовать как минимум один критерий):

- a. приносящее беспокойство чувство тяжести после еды;
- b. приносящее беспокойство раннее насыщение;
- c. приносящая беспокойство боль в эпигастрии;
- d. приносящее беспокойство чувство жжения в эпигастрии.

2. Отсутствие органических заболеваний (в том числе по данным ФГДС), которые могли бы объяснить появление симптомов.

Вышеперечисленные жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних

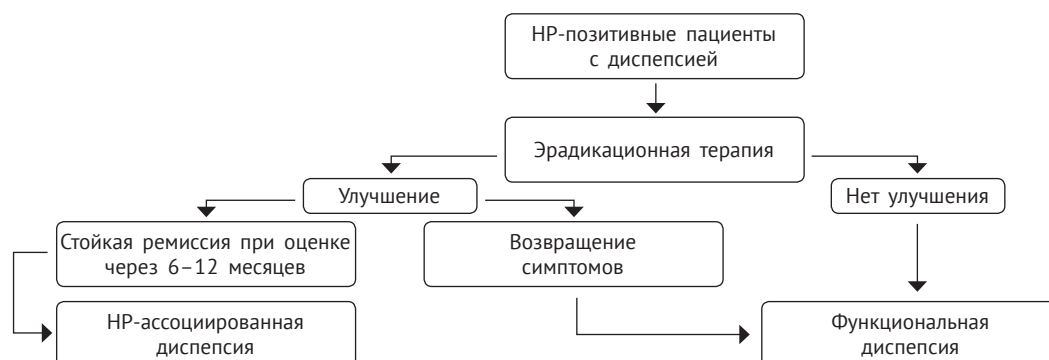


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с диспепсией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* [8]

Fig. 1. Algorithm of treatment for patients with *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia [8]

3 месяцев и должны появляться как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза.

Варианты функциональной диспепсии

Постпрандиальный дистресс-синдром (B1a).

Диагностические критерии: жалобы должны беспокоить не менее 3 дней в неделю. Должен присутствовать один или оба критерия: беспокоящее чувство тяжести после еды (достаточно выраженное, чтобы влиять на ежедневную активность человека) и/или беспокоящее раннее насыщение (достаточно выраженное, приводящее к уменьшению объема потребляемой пищи). Также не должно быть доказательств наличия органических, системных или метаболических заболеваний, способных объяснить появление жалоб (на основании рутинных обследований, включая ФГДС).

Жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних 3 месяцев и должны начаться как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза.

Синдром боли в эпигастрии (B1b). Диагностические критерии должны включать как минимум один из следующих признаков, сохраняющихся

ся не менее одного дня в неделю: беспокоящая боль в эпигастрии (достаточно выраженная, чтобы влиять на ежедневную активность человека) и/или беспокоящее чувство жжения в эпигастрии (достаточно выраженное, чтобы влиять на ежедневную активность человека). Также не должно быть доказательств наличия органических, системных или метаболических заболеваний, способных объяснить появление жалоб (на основании рутинных обследований, включая ФГДС). Жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних 3 месяцев и должны появляться как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза.

Важным моментом является то, что в Римских критериях IV пересмотра постулируется наличие связи между психосоциальными факторами и ФД [4, 5]. Это еще раз подчеркивает актуальность психосоматического компонента в патогенезе ФД и объясняет необходимость использования противотревожных препаратов и антидепрессантов.

Алгоритм диагностических действий при выявлении у пациента симптомов диспепсии представлен на рис. 2. Алгоритм лечения ФД представлен на рис. 3.

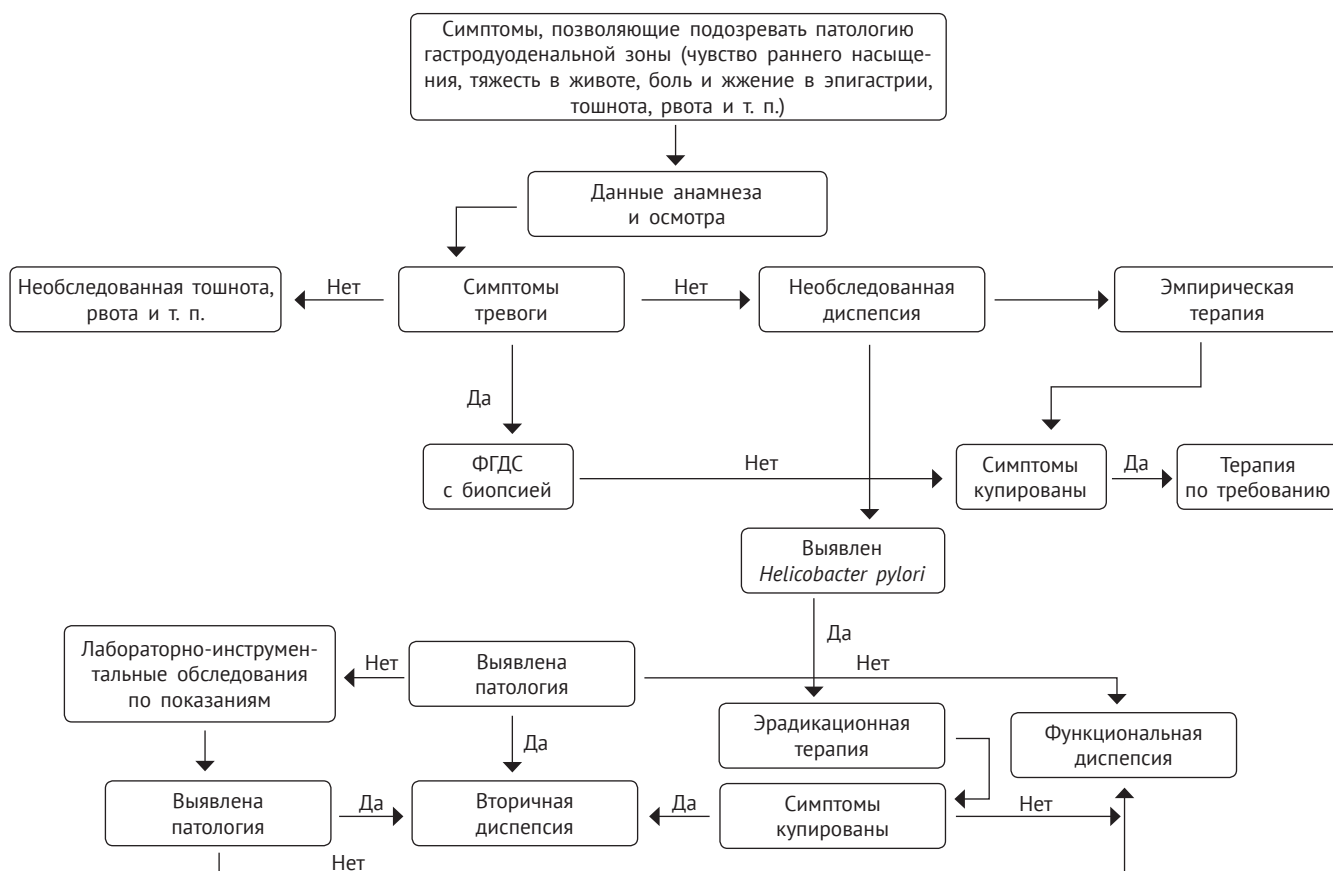


Рис. 2. Алгоритм диагностики при диспепсии [7]

Fig. 2. Diagnostic algorithm for dyspeptic patients [7]

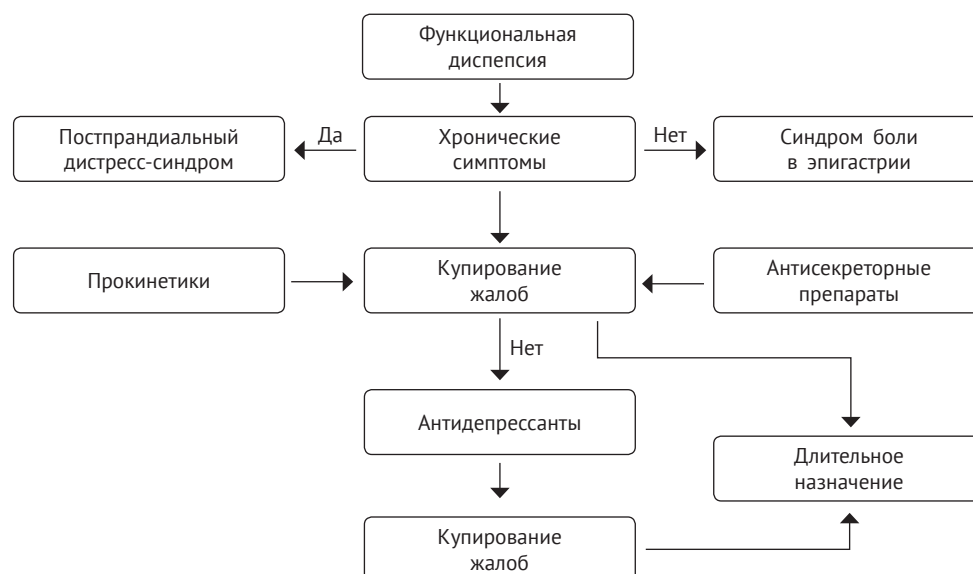


Рис. 3. Алгоритм лечения функциональной диспепсии [2, 7]

Fig. 3. Treatment algorithm of functional dyspepsia [2, 7]

Прогноз в отношении наступления стойкой ремиссии при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите несколько лучше, чем при функциональной диспепсии, которая у большинства пациентов протекает длительно, с чередованием эпизодов обострения и ремиссии. У части больных с ФД симптомы длительно не купируются, в связи с чем пациенты часто обращаются за медицинской помощью, а большинство лекарственных препаратов при лечении пациентов этой категории недостаточно эффективны. При *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите существует другая проблема — опасность реинвазии инфекции, что приведет к возобновлению жалоб [2]. Таким образом, вопрос оптимизации подходов к лечению данных категорий больных остается крайне актуальным и злободневным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 1. – С. 50–61. [Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2017;27(1):50-61. (In Russ.)]
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению
- язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 6. – С. 40–54. [Ivashkin VA, Sheptulin AA, Maev IV, et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016;26(6):40-54. (In Russ.)]
3. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2. – С. 3–21. [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, et al. VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental & clinical gastroenterology*. 2017;(2):3-21. (In Russ.)]
4. Gathaiya N, Locke GR, Camilleri M, et al. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(9):922-e969. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01320.x.
5. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically Unexplained Physical Symptoms, Anxiety, and Depression. *Psychosom Med*. 2003;65(4):528-533. doi: 10.1097/01.psy.0000075977.90337.e7.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V. Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

7. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
8. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.

◆ Информация об авторах

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

Наталья Владимировна Барышникова — канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

Natalia V. Baryshnikova — MD, PhD, Associate Professor. Department of Internal Diseases of Stomatological Faculty. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9184-89

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА С ТЯЖЕЛЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

© А.В. Сизов¹, А.С. Сергеев², Е.А. Шлойдо², В.К. Сухов², В.В. Зверева²¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;² СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург

Для цитирования: Сизов А.В., Сергеев А.С., Шлойдо Е.А., и др. Лечение пациентов высокого риска с тяжелым аортальным стенозом с помощью транскатетерной имплантации аортального клапана // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 84–89. doi: 10.17816/PED9184-89

Поступила в редакцию: 05.12.2017

Принята к печати: 07.02.2018

Аортальный стеноз представляет собой наиболее распространенное заболевание из группы приобретенных пороков сердца. Частота и степень поражения аортального клапана увеличивается с возрастом. Вследствие общего роста продолжительности жизни популяции повышается распространенность данного заболевания. Стеноз аортального клапана, вызванный кальцинозом, представляет собой патологию с прогрессирующим течением, характеризующуюся неблагоприятным прогнозом на этапе развернутой симптоматики. Пятилетняя выживаемость у больных с развернутой клинической картиной аортального стеноза без операции, по некоторым оценкам, снижается до 15 %. Это худший показатель даже по сравнению с большинством потенциально неизлечимых онкологических заболеваний. В лечении аортального стеноза протезирование аортального клапана является «золотым стандартом» и дает положительные результаты во всех возрастных группах больных. Однако на протезирование аортального клапана направляется всего лишь треть больных из-за высокого риска, обусловленного возрастом, сниженной сократимостью левого желудочка, легочной гипертензией и другой сопутствующей патологией. Протезирование аортального клапана у пациентов старшей возрастной группы с различной сопутствующей патологией сопряжено с высоким уровнем госпитальной летальности. Одна из попыток снизить частоту осложнений и летальность в этой группе пациентов – это проведение менее травматичной операции – транскатетерного протезирования аортального клапана. К настоящему времени в нашей клинике успешно выполнено более 70 операций по транскатетерному протезированию аортального клапана. Транскатетерная имплантация аортального клапана является хорошей альтернативой стандартному протезированию аортального клапана у пациентов с высоким риском операций на открытом сердце.

Ключевые слова: аортальный стеноз; транскатетерная имплантация аортального клапана.

TREATMENT OF HIGH-RISK PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS BY THE USE OF TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION

© A.V. Sizov¹, A.S. Sergeev², E.A. Shloydo², V.K. Suchov², V.V. Zvereva²¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;² St. Petersburg State City Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sizov AV, Sergeev AS, Shloydo EA, et al. Treatment of high-risk patients with severe aortic stenosis by the use of transcatheter aortic valve implantation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):84-89. doi: 10.17816/PED9184-89

Received: 05.12.2017

Accepted: 07.02.2018

Aortic stenosis is the most common disease from the group of acquired heart diseases. The frequency and degree of damage of the aortic valve increases with age. The prevalence of this disease increases due to the general extension in life expectancy of the population. Aortic valve stenosis caused by calcification is the pathology with progressive course characterized by a poor prognosis at the stage of expanded symptoms. Five-year survival of patients with developed clinical picture of aortic stenosis without surgery, according to some estimates, is reduced to 15%, which is the worst figure, even in comparison with most potentially incurable cancer. In the treatment of aortic stenosis aortic valve replacement is the “gold standard” and gives positive results in all age groups of patients. Only one third of patients are sent for aortic valve replacement owing to high risk caused by the age, severity of the defect, reduced contractility of the left ventricle, pulmonary hypertension and other comorbidities. Aortic valve replacement in patients of the older age groups with concomitant diseases is associated with high level of hospital mortality. One of the attempts to reduce the frequency of complications and mortality in this group of

patients is the implementation of a less traumatic surgery – transcatheter aortic valve implantation. At present our clinic has successfully performed more than 70 operations of transcatheter aortic valve implantation. Transcatheter aortic valve implantation is a good alternative to standard aortic valve replacement in patients with high risk of open-heart surgery.

Keywords: aortic stenosis; transcatheter aortic valve implantation.

Аортальный стеноз — наиболее распространенное заболевание из группы приобретенных пороков сердца в Европе и Северной Америке [15, 22]. Частота и степень поражения аортального клапана увеличивается с возрастом [16, 24]. Вследствие общего роста продолжительности жизни популяции повышается распространенность данного заболевания [3]. Начальные эхокардиографические признаки склероза и кальциноза аортального клапана у пациентов старше 60 лет диагностируют приблизительно в 40 % случаев, тогда как среди больных старше 80 лет аналогичные изменения выявляют уже с частотой 75 % [8, 32]. Эти данные свидетельствуют о значении возраста в изменениях клапанного аппарата [4, 14]. В 80–85 % случаев стеноз устья аорты развивается вследствие атеросклеротических и дегенеративных изменений створок аортального клапана [11, 14]. Более редким этиологическим фактором считают ревматическое поражение [15]. Среди других причин выделяют семейную гиперхолестеринемию, гиперурикемию, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, охроноз (накопление в соединительной ткани гомогентизиновой кислоты), болезнь Фабри, системную красную волчанку и медикаментозные заболевания [3, 12].

Патогенез аортального стеноза включает хроническое воспаление, отложение липопротеинов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, остеобластическую трансформацию интерстициальных клеток клапана и активную кальцификацию [19, 21, 23, 31, 37].

Многие авторы связывают развитие данного заболевания с традиционными атерогенными факторами кардиоваскулярного риска, такими как гипертензия, длительное курение, сахарный диабет, повышенная концентрация холестерина. Это привело к созданию гипотезы о том, что аортальный стеноз в первую очередь представляет собой атеросклерозоподобный процесс [3, 21, 31, 35, 37]. Тем не менее существуют исследования, свидетельствующие о более сложных механизмах развития заболевания [3]. Есть данные об участии в процессе некоторых специфических клеточных сигнальных путей, регулирующих кальцификацию клапана. Существуют предположения, что генетические факторы также могут оказывать влияние на патогенез поражения клапанов [29]. Эти данные

указывают на то, что термин «дегенеративный» в отношении этого процесса неточен, хотя его используют до настоящего времени [3].

Стеноз аортального клапана, вызванный кальцинозом, — это патология с прогрессирующим течением, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом на этапе развернутой симптоматики. Особенностью клинической картины данного порока является длительный бессимптомный период, продолжительность которого весьма различна у каждого пациента [2]. Тем не менее, по данным различных исследований, у 80 % пациентов с бессимптомным течением и выраженным аортальным стенозом в течение 4 лет наблюдается развитие клинических проявлений [33], причем с момента возникновения клинических симптомов прогноз заболевания резко ухудшается [25]. Так, если в бессимптомный период двухлетняя выживаемость составляет не менее 50 % [26], то пятилетняя выживаемость у больных с развернутой клинической картиной аортального стеноза без операции, по некоторым оценкам, снижается до 15 % [34]. Это худший показатель даже по сравнению с большинством потенциально неизлечимых онкологических заболеваний [2].

Классификация аортального стеноза по степени выраженности базируется на данных эхокардиографии. Наибольшее распространение получила классификация тяжести аортального стеноза по Н. Baumgartner et al., включенная в обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (2012) [33], в объединенные рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [9, 25]. В соответствии с данными рекомендациями тяжелым считается аортальный стеноз с площадью отверстия менее 1 см² и скоростью потока через аортальный клапан более 4 м/с [26], тогда как критическим — при площади отверстия аортального клапана менее 0,8 см² [20, 34].

В лечении аортального стеноза протезирование аортального клапана является «золотым стандартом» и дает положительные результаты во всех возрастных группах [1, 3]. Однако на протезирование аортального клапана направляется всего лишь треть больных из-за высокого риска, обусловленного возрастом, тяжестью порока, сниженной со-

кратимостью левого желудочка, легочной гипертензией и другой сопутствующей патологией [7]. Часто риск стандартной операции у таких больных чрезвычайно высок [13, 27, 28].

Текущие процедурные оценки риска при кардиохирургических вмешательствах включают: Европейскую систему для оценки оперативных сердечных рисков (EuroSCORE) и алгоритм Общества торакальных хирургов по прогнозированным рискам смертности (STS-PROM) [18].

Многочисленные исследования показали, что операция протезирования аортального клапана у пациентов старшей возрастной группы с различной сопутствующей патологией сопряжена с высоким уровнем госпитальной летальности, которая, по данным разных авторов, достигает 11–15 % [21, 23].

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) является разумной альтернативой стандартному протезированию аортального клапана у пациентов с высоким риском [30]. В настоящее время высокий хирургический риск определяется STS как более 8 %, EuroSCORE — более 20 % или наличием необратимого заболевания средней или тяжелой степени двух и более других органов и систем [31]. Исследование PARTNER показало долгосрочные сравнительные клинические результаты ТИАК и стандартного протезирования аортального клапана. Через пять лет смертность в группе ТИАК была 67,8 % по сравнению с 62,4 % в группе открытой хирургии. Эхокардиография после ТИАК продемонстрировала преимущество гемодинамики в течение пяти лет. Признаков структурного ухудшения клапана не выявлено, средний градиент составил 10,6 мм рт. ст. [18, 36].

Впервые ТИАК была проведена французскими хирургами во главе с А. Cribier в апреле 2002 г. [10]. В настоящее время в мире выполнено более 100 тысяч ТИАК [2]. Разработаны и апробированы различные модели протезов аортального клапана, среди которых наибольшее распространение и доказательную базу получили два вида транскатетерных клапанов: Edwards SAPIENXTM (Edwards Life Sciences Inc., USA) и Core Valve TM Revalving System (Medtronic Core Valve Inc., USA) [17].

Основоположниками внедрения технологии ТИАК в Санкт-Петербурге являются В.К. Сухов и Е.А. Шлойдо. В 2011 г. впервые в отделении рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения Городской многопрофильной больницы № 2 (ГМПБ № 2) Санкт-Петербурга были выполнены 5 операций ТИАК пациентам с критическим аортальным стенозом в возрасте 78 ± 8 лет [5].

С тех пор в различных клиниках Российской Федерации произведено более 300 процедур ТИАК [2]. В ГМПБ № 2 к настоящему времени выполнено 90 операций ТИАК. Возраст пациентов составил 81 ± 6 лет. У всех больных имели место тяжелый аортальный стеноз и выраженная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III–IV функционального класса по NYHA). Площадь аортального клапана по данным эхокардиографии составляла $0,6 \pm 0,2$ см², средний градиент на аортальном клапане — 67 ± 22 мм рт. ст. Риск традиционного хирургического вмешательства у всех пациентов был очень высок (EuroSCORE 37 ± 13 и STS 16 ± 4). Большинство операций были выполнены трансфеморальным доступом под местной анестезией с последующим ушиванием пункционного отверстия бедренной артерии устройством Prostar Abbott. После ТИАК у 66 пациентов из 70 (94 %) достигнуто клиническое улучшение с уменьшением функционального класса ХСН (до II). Средний градиент давления на протезе аортального клапана составил 12 ± 5 мм рт. ст., площадь аортального клапана — $1,8 \pm 0,3$ см² [6].

На данный момент реальная потребность в подобных операциях постоянно возрастает, что обусловлено высокой распространенностью случаев со сформированной систолической дисфункцией левого желудочка и тяжелой декомпенсацией кровообращения у пациентов с аортальным стенозом, находящихся под наблюдением кардиологов. Кроме того, по данным Комитета по социальной политике Санкт-Петербурга, на 1 января 2016 г. в Санкт-Петербурге насчитывается около 5 млн жителей, а ожидаемая продолжительность жизни постоянно растет: с 69,27 в 2006 г. до 74,57 года в 2015 г. [38]. Это также свидетельствует о необходимости обеспечения возможности проведения таких операций в специализированных учреждениях.

Таким образом, транскатетерная имплантация аортального клапана — альтернативный метод коррекции тяжелого аортального стеноза у пациентов с высоким хирургическим риском традиционных операций на открытом сердце. Транскатетерная имплантация аортального клапана является эффективным способом лечения пациентов с таким тяжелым пороком сердца, как выраженный аортальный стеноз, у которых возможности консервативной терапии ограничены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бураковский В.А., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. — М.: Медицина, 1989. [Burakovskiy VA, Bokeriya LA. *Cardiovascular surgery*. Moscow: Meditsina; 1989. (In Russ.)]

2. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11. – № 1. – С. 53–59. [Imaev TE, Komlev AE, Akchurin RS. Implantation of the aortic valve. State problems and prospects In Russia. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015;11(1):53-59. (In Russ.)]
3. Кэмм А.Д., Люшер Т.Ф., Серриус П.В. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Kemm AD, Lyusher TF, Serrius PV. Diseases of the heart and blood vessels. Guide of the European society of cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
4. Подзолков В.П., Зеленикин М.М. Особенности течения врожденных пороков сердца у взрослых больных // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 2. – С. 41–45. [Podzolkov VP, Zelenikin MM. The specific features of congenital heart disease in adult patients. *Grud Serdechnososudistaiia Khir*. 2009;(2):41-45. (In Russ.)]
5. Сухов В.К., Шлойдо Е.А., Шубенок Д.А., и др. Методические и клинические аспекты двухлетнего применения транскатетерных аортальных биопротезов Core Valve Medtronic и Edwards SAPIEN // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 74–75. [Sukhov VK, Shloydo EA, Shubenok DA, et al. Methodological and clinical aspects of application of the two-year transcatheter aortic bioprotheses Medtronic CoreValve and Edwards SAPIEN. *International journal of interventional cardiology*. 2013;(35):74-75. (In Russ.)]
6. Сухов В.К., Шлойдо Е.А. Осложнения транскатетерной имплантации аортального клапана / VI ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Междисциплинарный подход к лечению»; Октябрь 23–24, 2015; Санкт-Петербург. [Sukhov VK, Shloydo EA. Complications of transcatheter aortic valve implantation. In: Proceedings of the 6th Annual Scientific and Practical Conference with International Participation “Current issues of interventional radiology. Interdisciplinary approach to treatment”; 2015 Oct 23-24; Saint Petersburg. (In Russ.)]
7. Шлойдо Е.А., Пятериченко И.А., Зверева В.В., и др. Эндоваскулярные методы лечения у пациента с сочетанной патологией // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 123–128. [Shloydo EA, Pyaterichenko IA, Zvereva VV, et al. Endovascular treatment in patients with combined pathology. *Pediatr*. 2015;6(3):123-128. (In Russ.)]
8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):1-25. doi: 10.1093/ejehocardi/jen303.
9. American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1-148. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.021.
10. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-3008. doi: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8.
11. Dimarakis I, Rehman SM, Grant SW, et al. Conventional aortic valve replacement for highrisk aortic stenosis patient not suitable for transcatheter aortic valve implantation: feasibility and outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(30):743-748. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.12.036.
12. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437(7056):270-274. doi: 10.1038/nature03940.
13. Kaneko T, Loberman D, Gosev I, et al. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians-minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):155-162. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.076.
14. Langanay T, Verhoye JP, Ocampo G, et al. Current hospital mortality of aortic valve replacement in octogenarians. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(5):630-637; discussion 637.
15. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-1243. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
16. Iung B. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart*. 2008;94(4):519-524. doi: 10.1136/hrt.2007.122804.
17. Mack MJ, Holmes DR, Webb J, et al. Patient selection for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17 Suppl):S1-10. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.707.
18. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-2484. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.

19. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(3):642-648. doi: 10.1161/01.ATV.0000255952.47980.c2.
20. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2008;29(8):1043-1048. doi: 10.1093/eurheartj/ehm543.
21. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103(11):1522-1528. doi: 10.1161/01.CIR.103.11.1522.
22. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
23. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation.* 2002;106(17):2224-2230. doi: 10.1161/01.CIR.0000035655.45453.D2.
24. Otto CM, Bonow RO. Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
25. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95(9):2262-70. doi: 10.1161/01.CIR.95.9.2262.
26. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005;111(24):3290-3295. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903.
27. Phan K, Zhou JJ, Niranjana N, et al. Minimally invasive reoperative aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(1):15-25. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.02.
28. Potter DD, Sundt TM, Zehr KJ, et al. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(1):94-103. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.023.
29. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation.* 2006;113(6):856-860. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.569467.
30. Rashedi N, Otto CM. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2015;23(2):59-69. doi: 10.4250/jcu.2015.23.2.59.
31. Rajamannan NM. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart.* 2008;94(9):1111-1112. doi: 10.1136/hrt.2007.130971.
32. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;111(7):920-925. doi: 10.1161/01.CIR.0000155623.48408.C5.
33. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343(9):611-617. doi: 10.1056/NEJM200008313430903.
34. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121(1):151-156. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.
35. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38(1 Suppl):61-67. doi: 10.1161/01.CIR.38.1S5.V-61.
36. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-2198. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
37. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-634. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00563-3.
38. gov.spb.ru [интернет]. Официальный сайт администрации Санкт-Петербурга [доступ от 01.02.2017]. Доступ по ссылке <http://gov.spb.ru/gov/otrasl/trud/demogr/>. [gov.spb.ru [Internet]. Official website of the administration of Saint Petersburg [cited 2017 Feb 1]. Available from: <http://gov.spb.ru/gov/otrasl/trud/demogr/>. (In Russ.)].

◆ Информация об авторах

Алексей Викторович Сизов — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alexey V. Sizov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after professor. V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Алексей Сергеевич Сергеев — хирург, отделение рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург. E-mail: 3125155@gmail.com.

Евгений Антонович Шлойдо — канд. мед. наук, заведующий отделением, отделение рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург.

Валентин Константинович Сухов — д-р мед. наук, профессор, отделение рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург.

Виктория Валентиновна Зверева — врач-кардиолог, отделение кардиологии № 1. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург. E-mail: vvzvereva@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alexey S. Sergeev — Surgeon, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment. St. Petersburg State City Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 3125155@gmail.com.

Evgeny A. Shloydo — MD, PhD, Chief, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment. St. Petersburg State City Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia.

Valentin K. Suchov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment. St. Petersburg State City Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia.

Victoria V. Zvereva — Cardiologist, Department of Cardiology No 1. St. Petersburg State City Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vvzvereva@mail.ru.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

© Т.Ш. Моргошия

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

Для цитирования: Моргошия Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: от теории к практическим рекомендациям // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 90–99. doi: 10.17816/PED9190-99

Поступила в редакцию: 15.12.2017

Принята к печати: 19.02.2018

В статье показано, что значительная часть нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы является нефункционирующими, то есть не секретируют в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды и вследствие этого не сопровождаются характерными клиническими проявлениями. К сожалению, нередко диагностический поиск начинается при выявлении отдаленных метастазов нейроэндокринных опухолей и развитии раковой кахексии. Отмечено, что диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы – крайне сложная задача, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты. В настоящее время единственным радикальным методом лечения функционирующих гормональных опухолей поджелудочной железы является хирургический. Симптоматическая терапия может рассматриваться лишь как этап предоперационной подготовки больного. Показанием к хирургическому лечению в этой ситуации наряду с неэффективностью консервативного лечения считается размер обнаруживаемых образований 2 см и более, что выступает фактором риска отдаленных метастазов. Подчеркнуто, что согласно современным воззрениям пациенты с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в 70–92 % случаев такие опухоли злокачественные, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию. Отмечено, что большие размеры опухолей не служат противопоказанием к операции, а если новообразование нефункционирующее и размером до 1 см, возможно кратковременное наблюдение. Любые опухоли, обнаруженные в области поджелудочной железы, должны быть вылущены либо, если это возможно, широко иссечены. В статье анализируется рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических методов, которые дают возможность значительно продлить жизнь, улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа; нейроэндокринные опухоли; желудочно-кишечный тракт; инсулинома; гастринома; ВИПома; клиническая картина; диагностика; дифференцировка; хирургическое лечение; консервативные методы лечения.

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS: FROM THEORY TO PRACTICAL RECOMMENDATIONS

© T.Sh. Morgoshiia

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

For citation: Morgoshiia TSh. Neuroendocrine tumors of the pancreas: from theory to practical recommendations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):90-99. doi: 10.17816/PED9190-99

Received: 15.12.2017

Accepted: 19.02.2018

The article shows that a significant proportion of neuroendocrine tumors of the pancreas are non-functional, i.e., not secreting into the blood a variety of gastrointestinal hormones and polypeptides and as a result, not accompanied by typical clinical manifestations. Unfortunately, often the scan search starts in the detection of distant metastases of neuroendocrine tumors and development of cancer cachexia. Noted that the diagnosis of neuroendocrine tumors of the pancreas is a highly complex task, the solution of which depends on the choice of treatment and its remote results. Currently, the only radical method of treatment of hormonally functioning tumors of the pancreas is surgical. It is indicated that symptomatic therapy can be considered as a stage of preoperative preparation of the patient. The indication for surgical treatment in this situation, along with the ineffectiveness of conservative treatment is the size of detectable formations of 2 cm or more, which is a risk factor of distant metastases. Stressed that according to modern views of patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas are subject to surgical treatment. Given that in 70-92% of cases they are malignant, most often used distal or extensive pancreatoduodenal resection. Currently, noted that the large size of the tumors are

not a contraindication to surgery and if the tumor dormant, to 1 cm, the possibility of a short observation. Any tumors found in the pancreas, needs to be taken out of the context, or if it is possible – is widely excised. The article examines the rational and integrated use of modern Arsenal of surgical and therapeutic methods, which enable significantly prolong life, improve its quality in patients with metastatic forms of neuroendocrine tumors of the pancreas.

Keywords: pancreas; neuroendocrine tumor; gastrointestinal tract; insulinoma; gastrinoma; Vipoma; clinical picture; diagnosis; differentiation; surgical treatment; conservative methods of treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) на сегодняшний день являются одними из наиболее сложных и актуальных в современной онкологической эндокринологии. Возрастающий интерес к НЭО связан с тем, что показатель заболеваемости данной патологией значительно повысился в мире за последние 30–35 лет. I.M. Modlin et al. [39] показали увеличение заболеваемости НЭО за 30 лет более чем в 5 раз (от 1,09 случая на 100 000 населения в 1973 г. до 5,25 случая на 100 000 в 2004 г.), что, вероятно, связано с улучшением диагностических возможностей вследствие применения иммуногистохимических исследований и совершенствованием методов визуализации. Панкреатические НЭО представляют собой гетерогенную группу эпителиальных злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы (островков Лангерганса) [42, 44]. На их долю приходится примерно 2–5 % от общего числа опухолей поджелудочной железы (ПЖ), а частота развития составляет менее 1 случая на 100 тыс. населения в год [5]. Опухоли не обнаруживают различий в частоте развития в зависимости от пола пациентов и наблюдаются в различном возрасте с пиком заболеваемости в 30–60 лет. Следует отметить, что панкреатические НЭО имеют выраженную нейроэндокринную дифференцировку, которая проявляется особенностями морфологической структуры и иммуногистохимической экспрессией синаптофизина, а также в большинстве случаев хромогранина А. На сегодняшний день данная группа опухолей включает злокачественные высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН), которые называются «панкреатические нейроэндокринные опухоли» (ПанНЭО) и низкодифференцированные НЭН, которые объединяет термин «панкреатический нейроэндокринный рак» (карцинома) (ПанНЭР). ПанНЭО — это в основном медленно растущие новообразования с показателями общей 5-, 10- и 20-летней выживаемости 33, 17 и 10 % соответственно [5]. Подчеркнем, что хирургическое вмешательство на поджелудочной железе при НЭО значительно улучшает эти показа-

тели. Напротив, при агрессивном и быстрорастущем ПанНЭР продолжительность жизни пациентов редко превышает один год [3, 5]. Значительная часть НЭО ПЖ являются нефункционирующими, то есть не секретируют в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды и вследствие этого не сопровождаются характерными клиническими проявлениями. Опухоли, ассоциированные с клиническими синдромами, вызванными аномальной продукцией гормонов, рассматривают как функционирующие (синдромальные) ПанНЭО. К ним относятся инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, ВИПомы и другие более редкие новообразования. В ряде случаев нефункционирующие опухоли обнаруживают случайно, и, по сути дела, они являются инциденталомой [7, 27]. Нефункционирующие (несиндромальные) ПанНЭО не ассоциированы с клиническими синдромами гормональной гиперпродукции, но при этом могут секретировать пептидные гормоны или биогенные амины в количестве, недостаточном для того, чтобы вызвать соответствующие симптомы и паранеопластические синдромы. Образования, имеющие диаметр менее 5 мм, обычно являются нефункционирующими и обозначаются как нейроэндокринные микроаденомы. По последним данным, нефункционирующие ПанНЭО составляют более 60 % от числа всех нейроэндокринных новообразований ПЖ [5].

История изучения НЭО продолжается более 110 лет. В 1907 г. S. Oberndorfer впервые предложил термин «карциноид» для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением. Эндокринная природа этих опухолей была доказана Мерлингом в 1938 г. В 1969 г. A. Pearse предложил использовать аббревиатуру APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation — означает захват и декарбоксилирование предшественников аминов) для клеток, способных продуцировать нейронспецифические полипептидные гормоны и биогенные амины.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Считается, что определение биологического потенциала злокачественности НЭО представляет со-

бой наиболее сложную диагностическую проблему. В соответствии с современными представлениями, отраженными в классификациях WHO/ENETS/AJCC (2010) [33, 40], различная степень злокачественности этих опухолей (G1, G2, G3) основана на оценке морфологии и определении пролиферирующей фракции (уровня митотической активности и индекса Ki-67) [38].

В настоящее время опубликована четвертая редакция классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2017) эндокринных опухолей, в которую включена новая информация в отношении основных категорий ПанНЭН, системы градации, а также стадирования этих опухолей [35]. Система TNM-стадирования ПанНЭО, представленная в классификации ВОЗ (2017), соответствует 8-й редакции руководства по определению стадий злокачественных опухолей Американского объединенного комитета по онкологии (AJCC) / Международного противоракового союза (UICC) и согласуется с классификацией TNM, разработанной Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) [45, 46]. Добавим, что TNM-классификация ПанНЭР соответствует критериям для стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ [21].

Приводим международную классификацию ВОЗ 2010 года.

Международная классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по ВОЗ (2010) (D. Klimstra et al.) [32]

- Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома
- Нейроэндокринная опухоль (NET)
- NET G1
- NET G2
- Нефункционирующая NET G1, G2
- Нейроэндокринная карцинома (NEC)
- Крупноклеточная NEC
- Мелкоклеточная NEC
- Серотонинпродуцирующая NET (карциноид)
- Гастронома
- Глюкагонома
- Инсулинома
- Соматостатинома
- ВИПома

В этой классификации дополнительно введена градация (G1, G2 и G3) степени злокачественности панкреатических опухолей, основанная на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности (индекса пролиферации Ki-67) опухоли. Соответственно были выделены высокодифференциро-

ванные НЭО низкой степени злокачественности (NET G1 и G2) [23] и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточные и крупноклеточные) высокой степени злокачественности (NEC G3) [22]. Следует подчеркнуть, что карциноидные опухоли на сегодняшний день выделены в отдельную группу как серотонинпродуцирующие НЭО [11, 18]. В настоящее время термин «карциноид» используется для образований желудочно-кишечного тракта только как синоним высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1 вне зависимости от продукции серотонина [4, 17]. Приводим современную классификацию ВОЗ 2017 г. и градацию НЭН поджелудочной железы (табл. 1) [35].

Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по системе TNM по ENETS (G. Rindi et al., 2006) [45]

- TX — Опухоль не может быть оценена
- T0 — Нет признаков первичной опухоли
- T1 — Опухоль ограничена железой и менее 2 см

Таблица 1 (Table 1)

Классификация Всемирной организации здравоохранения (2017) и градация панкреатических нейроэндокринных новообразований
Classification of WHO (2017) and graduation of PAN of pancreas

Градация	Индекс Ki-67, %	Митотический индекс
Высокодифференцированные ПанНЭН: панкреатические НЭО		
ПанНЭО G 1	менее 3	менее 2
ПанНЭО G 2	3–20	от 2 до 20
ПанНЭО G 3	более 20	более 20
Низкодифференцированные ПанНЭН: панкреатический НЭР		
ПанНЭР G3	более 20	более 20
Мелкоклеточный тип	–	–
Крупноклеточный тип	–	–
Смешанные нейроэндокринные и не нейроэндокринные новообразования		
Примечание. Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке более 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения; митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (0,2 квадратного мм) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2 квадратных мм). Градация определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения. ПанНЭН — панкреатические нейроэндокринные новообразования; НЭО — нейроэндокринные опухоли; НЭР — нейроэндокринный рак		

- T2 — Опухоль ограничена железой и размером 2–4 см
- T3 — Опухоль ограничена железой и более 4 см или прорастает в двенадцатиперстную кишку или желчные протоки
- T4 — Опухоль распространяется на другие органы или магистральные сосуды
- NX — Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
- N0 — Нет метастазов в лимфоузлы
- N1 — Имеются метастазы в регионарных лимфоузлах
- M0 — Нет отдаленных метастазов
- M1 — Имеются отдаленные метастазы

Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по стадиям согласно ENETS (G. Rindi et al., 2006) [45]

Стадия	T	N	M
• I	T1	N0	M0
• IIА	T2	N0	M0
• IIВ	T3	N0	M0
• IIIА	T4	N0	M0
• IIIВ	Любое T	Любое N	M1

Согласно современным воззрениям все нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, имеющие клинические проявления (в виде синдромов, обусловленных продукцией специфических гормонов; повышения уровня гормонов в крови пациентов без клинических проявлений; в виде признаков наличия объемного образования в различных отделах ПЖ) и/или обнаруживаемые при помощи лучевых методов исследования (более 5 мм), являются злокачественными по своей биологии, так как они имеют высокий потенциал к метастазированию. Уместно подчеркнуть, что клиническое течение, проявления НЭО ПЖ могут быть более или менее злокачественными в зависимости от наличия продукции биологически активных веществ (гормонов и пептидов) и развития соответствующих синдромов. Более того, отметим, что высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли и низкодифференцированные (нейроэндокринные раки), согласно современным данным, имеют различный механизм развития, и поэтому НЭО в процессе прогрессии не могут дедифференцироваться до карцином. Принято считать, что доброкачественными являются только те нейроэндокринные микрокарциномы — гормонально неактивные опухоли размером менее 5 мм, которые, как правило, обнаруживают случайно при аутопсии [27], то есть в клинической практике врачи с ними не сталкиваются. НЭО ПЖ также могут быть гормонально активными и нефункционирующими.

Этиология и патогенез злокачественных НЭО, как и других карцином, связаны с накоплением со-

матических мутаций в онкогенах и антионкогенах. Многие характерные для карцином нарушения, в частности, делеции участков хромосом («потери гетерозиготности»), метилирование регуляторных областей генома, аномалии экспрессии генов, обнаруживаются и в новообразованиях нейроэндокринного происхождения, однако следует отметить, что в последнем случае подавляющая часть известных на сегодняшний день геномных дефектов не проявляет какой-либо специфичности [7]. В настоящее время наиболее заметны успехи в области идентификации генетических детерминант множественных эндокринных неоплазий наследственного характера. В 10–20 % случаев высокодифференцированные ПанНЭО могут быть ассоциированы с генетически детерминированными наследственными синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазия первого типа (МЭН-I), синдром Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз первого типа, туберозный склероз, глюкагонклеточная дисплазия и неоплазия [5]. Нейроэндокринные опухоли могут возникать спорадически или как проявление наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН). Наибольшую известность получили мутации гена *МЭН-I*, лежащие в основе синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа (МЭН-I). Данный синдром является наследственным аутосомно-доминантным заболеванием с высокой степенью пенетрантности и характеризуется развитием аденом щитовидной железы, нейроэндокринных опухолей гастропанкреатодуоденальной зоны, а также опухолей гипофиза [6]. Например, в случае обнаружения мутации индивидуальный риск поражения паращитовидных желез составляет около 90 %, то есть в данном случае наблюдается исключительно высокая пенетрантность мутантного гена [7]. Отметим, что такие новообразования, как гастриномы, инсулиномы, пролактиномы, наблюдаются менее чем у половины носителей дефектов гена *МЭН-I* [4]. Отметим, что ген *МЭН-I* кодирует белок, участвующий в регуляции целостности клеточного генома.

Согласно последним данным для ПанНЭО характерны специфичные генетические нарушения, такие как мутации генов *MEN 1*, *DAXX* и *ATRX*, а также генов сигнального пути *mTOR TSC2*, *PTEN* и *PIK3CA*. Также добавим, что генетические нарушения в ПанНЭР значительно отличаются от тех, которые наблюдаются в ПанНЭО, и представлены в основном мутациями генов, вовлеченных в клеточный цикл, таких как *TP53*, *RBI* и *CDKN2A (p16)* [5]. Причиной синдрома множественных эндокринных неоплазий второго типа (МЭН-II), как правило, служит активация гена *RET*. Необходимо обратить внимание на необычность подобной си-

туации: известно, что в основе патогенеза наследственных опухолевых синдромов лежит не стимуляция функции онкогена, как в данном случае, а инактивирующее действие, мишенью которого выступает ген-супрессор.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Как правило, немалые трудности возникают при диагностике синдрома МЭН, частью которого является НЭО ПЖ [6]. Диагностические возможности большинства современных методов дооперационной топической диагностики превышают 50–60 %, а различные сочетания их комбинированного применения позволяют локализовать до 80–95 % НЭО и их отдаленных метастазов [12].

На сегодняшний день рекомендуют следующий алгоритм диагностики НЭО [19]:

1-я ступень — анамнез, физикальное обследование, предположение о вероятности заболевания на основании клинических данных;

2-я ступень — лабораторная диагностика: исследование гормонального профиля — биохимическое исследование крови для определения уровня хромогранина А, серотонина, нейроспецифической энolahзы, кальцитонина, а также специфических маркеров для различных типов НЭО (сывороточный кальций, паратгормон, панкреатический полипептид, пролактин у женщин, гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин и др.) и эктопических гормонов (адренокортикотропный гормон, соматостатин, нейротензин и др.). Исследование суточной мочи для определения экскреции метаболита серотонина 5-гидроксииндол-уксусной кислоты;

3-я ступень — инструментальная диагностика: для визуализации опухолей используют ультразвуковое исследование (УЗИ) [31], компьютерную (КТ) [1, 17] и магнитно-резонансную (МРТ) томографию [9], радиоизотопные методы исследования (в ряде сложных случаев рекомендуют селективную ангиографию надпочечников и позитронно-эмиссионную томографию), гастроскопию, колоноскопию, биопсию очагов поражения или операционную биопсию для получения образцов ткани опухоли. Топическая диагностика на предмет выявления аденом или гиперплазии эндокринной части возможных органов-мишеней (гипофиз, парашитовидные и поджелудочная железы, надпочечники);

4-я ступень — морфологическое изучение тканей опухоли и обязательное иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии маркеров нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин А и синаптофизин) и экзокринной дифференцировки (общий цитокератин 19, эпителиально-мембранный антиген). Для гормонально активных НЭО

определяют специфические маркеры (гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин, соматостатин и др.). Пролиферативный потенциал НЭО необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67. Более подробная морфологическая диагностика представлена ниже.

Отдельно отметим методы диагностики, основанные на определении гормональной активности НЭО ПЖ. Чресочно-чреспеченочная катетеризация воротной вены (ЧЧКВВ) была разработана в 70-х гг. XX в. Чувствительность метода достигает 85–100 %, и на него не влияют ни размер, ни расположение опухоли [13]. Как альтернатива ЧЧКВВ в 90-е гг. прошлого столетия разработали метод определения локализации инсулином — забор крови из печеночных вен после внутриаrтериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида. Артериально стимулированный забор крови (АСЗК) выполняют одновременно с проведением селективной артериографии ПЖ (контрастное вещество вводят поочередно в гастродуоденальную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии). Чувствительность данной методики достигает 80–100 % [12]. Однако, в отличие от ЧЧКВВ, она лишена осложнений, которые могут возникнуть при пункции печени (кровотечение, гематома, повреждение внутрпеченочных протоков и др.). Для постановки синдромного диагноза наряду с изучением клинической картины заболевания исследуют уровень гормонов, которые может секретировать опухоль (инсулин, С-пептид, проинсулин, гастрин, глюкагон и ВИП). У больных с нефункционирующими или злокачественными опухолями определяют уровень хромогранина А. В целях исключения синдрома МЭН-1 необходимо изучать гормональный профиль возможных органов-мишеней — гипофиза и парашитовидных желез (СТГ, АКТГ, пролактин, паратгормон).

В настоящее время функционирующие опухоли ПЖ принято делить на две группы: *ортоэндокринные*, секретирующие гормоны, свойственные физиологической функции островков, и *параэндокринные*, выделяющие гормоны, несвойственные им. К параэндокринным относятся также некоторые редкие опухоли, секретирующие другие пептиды и простагландины [17, 29].

Ортоэндокринные опухоли. *Инсулинома* — опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина и проявляющаяся гипогликемическим симптомокомплексом [2]. Ее типичные признаки характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 г.:

а) развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натощак или после физической нагрузки; б) снижение уровня сахара крови (ниже 2,2 ммоль/л) во время приступа; в) быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы. Примерно у 70 % пациентов наблюдается увеличение массы тела, вплоть до развития ожирения, обусловленное необходимостью частого приема углеводной пищи в качестве «лекарства» [12]. *Глюкагонома (опухоль Маллисона)* — опухоль из альфа-клеток островков Лангерганса, секретирующих глюкагон. Глюкагономы обычно достигают значительных размеров. В подавляющем большинстве случаев альфа-клеточные образования злокачественны. При глюкагономах развивается сложный симптомокомплекс, наиболее часто включающий дерматит, диабет, анемию и похудание [13].

Соматостатинома (дельта-клеточная опухоль островков Лангерганса) встречается крайне редко [12]. При ней часто отмечаются холелитиаз, сахарный диабет, диарея или стеаторея, гипохлоргидрия, анемия, похудание. По-видимому, многие проявления опухоли представляют собой результат блокирующего действия соматостатина на ферментативную функцию ПЖ и секрецию других гормонов островками Лангерганса, вследствие чего этот симптомокомплекс иногда называют «ингибирующий синдром» [13].

Параэндокринные опухоли. *Гастронома (синдром Золлингера–Эллисона)* — опухоль из G-клеток, которые в физиологических условиях в ПЖ либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольших количествах только в слизистой оболочке крупных выводных протоков. В 1955 г. американскими хирургами Золлингером и Эллисоном был описан синдром, который получил название синдрома Золлингера–Эллисона (СЗЭ) с наличием характерного комплекса симптомов: тяжелой рецидивирующей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, гиперсекреторной активности слизистой оболочки желудка и эндокринных гастринпродуцирующих опухолей (ПЖ или иной локализации) [3, 43]. Характерным признаком для СЗЭ является диарея (до 30 раз в сутки), которая наблюдается примерно у половины пациентов. Если pH желудочного сока более 2,5, диагноз гастриномы можно исключить. Возникающие при этом осложнения (перфорации, кровотечения, стеноз пилорического отдела) — основная причина летальности [12].

ВИП-ома (синдром Вернера–Моррисона) — опухоль поджелудочной железы, которая продуцирует вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и составляет около 5 % всех гормонопродуцирующих опухолей *pancreas*. В 1958 г. Вернер и Моррисон описали синдром водной диареи у больного с не-

бета-клеточной опухолью ПЖ. Иногда заболевание называют панкреатической холерой [3].

Кортикотропинома — гормональная опухоль поджелудочной железы. Эктопическая секреция АКТГ-подобного гормона может наблюдаться во многих органах и тканях, в том числе и в ПЖ. Клинический симптомокомплекс при этом выражается глюкокортикоидным гиперкортицизмом [12].

Паратиринома — опухоль поджелудочной железы. Гиперкальциемия как ведущий признак эндокринных опухолей поджелудочной железы — явление редкое. Эктопическая секреция паратгормона при апудомах ПЖ окончательно не доказана, поскольку трудно решить, выступают ли проявления гиперпаратиреоза результатом опухоли ПЖ, или это составная часть множественной эндокринной неоплазии, которая нередко наблюдается при островковоклеточных новообразованиях [13].

В настоящее время морфологическая диагностика НЭО ПЖ невозможна без выполнения ИГХ-анализа, который позволяет подтвердить эпителиальную и нейроэндокринную природу опухоли, различить отдельные подтипы НЭО, уточнить гормональный статус, а также определить место развития первичной опухоли при исследовании метастазов без обнаруженного первичного очага [4]. Для подтверждения нейроэндокринной природы опухоли рекомендованы два основных маркера: **хромогранин А** — один из наиболее характерных неспецифических маркеров, связанный с плотными секреторными гранулами, и **синаптофизин** — маркер мелких везикул. Важно отметить, что экспрессия хромогранина А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных формах, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза НЭН [4]. Для подтверждения эпителиальной природы НЭО используют ИГХ-окрашивание на кератины. Большинство НЭН демонстрируют положительную экспрессию при окрашивании антителами к панцитокератину (AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (CK8, CK18, CAM 5.2) [36]. При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без установленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных ИГХ-маркера: CDX2 и TTF1 [34, 36]. В ряде последних работ представлены диагностические маркеры, которые дают возможность дифференцировать первичные опухоли органов желудочно-кишечного тракта и ПЖ: ISL1, PDX1, PAX6 и NESP55 [24, 36]. ИГХ-анализ белковых маркеров в настоящее время открывает широкие возможности не только для точной диагностики НЭО ПЖ, но и для изучения молекулярных особенностей данных новообразований, которые лежат в основе индиви-

дуального подхода к оценке прогноза заболевания и возможностей лекарственной терапии на основе препаратов направленного действия [24, 25].

Таким образом, клиническая диагностика НЭО основана на лабораторном подтверждении специфических для данных новообразований эндокринных синдромов и использовании современных методов визуализации для обнаружения первичного очага опухоли и метастазов. В сложных случаях применяют эндоваскулярные методы (ангиографию, исследование проб регионарной венозной крови, эффективность которых составляет 80–90 %), сцинтиграфию рецепторов соматостатина с индием-111-октреотидом (эффективность — 90 %, специфичность — 100 %), Somatostatin-Receptor-PRT: 68-Gallium-DOTATOK-PET/PETCT, позитронно-эмиссионную томографию C-11-5-HTP или C-11-L-dopa (PET); FDG-PET [18]. Во время проведения интраоперационной ревизии, А.Ф. Черноусов и др. [20] обязательно выполняют УЗИ (ИОУЗИ), а при необходимости — эндоскопическую трансиллюминацию. При неопределенности диагноза проводят биопсию образований ПЖ и печени под контролем УЗИ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Для исключения синдрома МЭН целесообразно наряду с гормональными исследованиями использовать лучевые методы диагностики органов-мишеней, а также изучить семейный анамнез. Для этой цели ряд авторов применяют МРТ гипофиза, УЗИ паращитовидных желез, при необходимости их сцинтиграфию и КТ надпочечников [20]. По данным А.Ф. Черноусова и др. [20], у большинства пациентов (92 %) с гормонально активными НЭО при изучении клинической картины был поставлен тот или иной синдромный диагноз. Чувствительность пробы с голоданием, проводимой при органическом гиперинсулинизме, составила 99 %. У 87 % пациентов с упорно рецидивирующей язвой вследствие синдрома Золлингера–Эллисона тест с кальциевой нагрузкой позволил подтвердить диагноз гастриномы. Чувствительность неспецифического маркера НЭО хромограния А составила 77 %, специфичность — 90 %.

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время единственным радикальным и адекватным методом лечения при всех типах НЭО поджелудочной железы является хирургический [1, 8, 14, 26, 28, 41]. Терапия НЭО заключается в удалении первичного очага опухоли и метастазов [37]. Исключения могут составлять множественные гастриномы и нефункционирующие опухоли до 2 см [6]. Учитывая высокую частоту множественного поражения и незидиобластома ПЖ,

хирурги чаще вынуждены выполнять расширенные вмешательства при синдроме МЭН-I по сравнению со спорадическими опухолями. При необходимости хирургического лечения двух эндокринных органов многие авторы [2, 6, 12, 47] считают целесообразным первым этапом выполнять операцию по поводу либо клинически наиболее выраженного синдрома, либо более злокачественного новообразования. Следующий важный вопрос — это объем оперативного вмешательства на ПЖ при МЭН-I, принимая во внимание множественный характер поражения и незидиобластома. Большинство авторов отдают предпочтение резекции [1, 6, 8, 11, 12], которая составила 61 % от всех вмешательств [6]. Частота послеоперационных осложнений равнялась 30 %, общая летальность — 4,7 % [20]. Пятилетняя выживаемость пациентов с НЭО ПЖ составляет приблизительно 60–100 % при локализованных формах, 40 % — при местнораспространенном процессе, 25 % — при метастатическом процессе и 80 % — при всех стадиях заболевания [19]. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированными НЭО — около 10 мес. [19]. В случае МЭН-I рецидив клинических симптомов был отмечен у 16 % пациентов, 5-летняя выживаемость больных после радикальных и циторедуктивных вмешательств — 100 и 64 % соответственно [20]. Согласно современным воззрениям пациенты с нефункционирующими НЭО ПЖ подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев НЭО ПЖ являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию [6, 10, 19, 20]. Большие размеры опухолей не служат противопоказанием к операции и при необходимости выполняют панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), центральную резекцию или дистальную резекцию поджелудочной железы. При нефункционирующих злокачественных НЭО показана расширенная и даже комбинированная резекция ПЖ (с удалением соседних органов) [14, 17].

При распространенных опухолевых процессах, наличии метастазов и рецидивах НЭО для уменьшения массы опухоли используют циторедуктивные методы лечения: хирургическую резекцию опухоли, радиочастотную абляцию, эмболизацию и химиоэмболизацию метастазов в печени. При высокодифференцированных НЭО с индексом пролиферативной активности Ki-67 менее 3 % применяют аналоги соматостатина (АСС) и препараты интерферона. При высокодифференцированных эндокринных карциномах с Ki-67 от 3 до 20 % рекомендуются химиотерапия стрептозоцином с доксорубицином либо темодалом с капецитабином и применение

аналогов соматостатина для купирования карциноидного синдрома [15]. Перспективным направлением является изучение комбинированной терапии химиотерапевтическими и таргетными препаратами: темозоломид + эверолимус, FOLFOX + бевацизумаб, XELOX + бевацизумаб, циклофосфамид + сорафениб. Изучаются комбинации двух таргетных препаратов, например, сорафениб + эверолимус, пасиреотид + эверолимус, эверолимус + эрлотиниб и циксутумумаб + октреотид. В настоящее время проводятся исследования по применению фактора некроза опухолей (ФНО) и интерферона-гамма [16, 30]. Необходимо добавить, что для усиления антипролиферативного и антисекреторного эффекта НЭО с карциноидным синдромом используют комбинацию аналогов соматостатина и препаратов интерферона [19]. В процессе канцерогенеза нарушается регуляция этой системы и клетка подвергается злокачественной трансформации [19, 25]. На сегодняшний день химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО, а также при опухолях, резистентных к другим видам лечения [15, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение на сегодняшний день остается методом выбора и единственным способом, дающим возможность добиться выздоровления. Перспективы лечения больных с нерезектабельными НЭО связаны в первую очередь с применением препаратов таргетного действия. Они позволят разрабатывать программы своевременной ранней активной персонифицированной терапии НЭО ПЖ. Итак, рациональное и комплексное использование современного арсенала оперативных и терапевтических методов дает возможность значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева Н.Н., Савинов И.П., Коханенко Н.Ю. Трудности дифференциальной диагностики рака головки поджелудочной железы и хронического псевдотуморозного панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2003. – Т. 8. – № 2. – С. 181. [Artem'yeva NN, Savinov IP, Kokhanenko NYu. Trudnosti differentsial'noy diagnostiki raka golovki podzheludchnoy zhelezy i khronicheskogo psevdotumornoznogo pankreatita. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2003;8(2):181. (In Russ.)]
2. Бойко Н.И., Павловский М.П., Кеминь Р.В. Апудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных // *Современные аспекты хирургической эндокринологии*. – Харьков, 2011. – С. 51–55. [Bojko NI, Pavlovskij MP, Kemin' RV. Apudomy podzheludchnoy zhelezy. *Sovremennye podhody k metodam diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh. Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii*. Har'kov; 2011. P. 51-55. (In Russ.)]
3. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М.: Литтера, 2007. – 104 с. [Gorbunova VA, Orel NF, Egorov GN, Kuz'minov AE. Vysoкодифференциrovannye nejroehndokrinnye opuholi (karcinoidy) i nejroehndokrinnye opuholi podzheludchnoy zhelezy. Moscow: Littera; 2007. 104 p. (In Russ.)]
4. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 52–60. [Delektorskaya VV. Neuroendocrine tumors of the digestive system: pathologic and molecular characteristics. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2015;2(1):52-60. (In Russ.)]
5. Делекторская В.В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017) // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 104–108. [Delektorskaya VV. Pancreatic neuroendocrine tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2017;4(3):104-108. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-104-108.
6. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А., и др. Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15. – № 3. – С. 25–30. [Egorov AV, Musaev GK, Kondrashin SA, et al. Diagnostika i lechenie bol'nykh s neyroendokrinnyimi opukholyami podzheludchnoy zhelezy pri syndrome mnozhestvennoy endokrinnoy neoplazii 1-go tipa. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010;15(3):25-30. (In Russ.)]
7. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // *Практическая онкология*. – 2005. – Т. 6. – № 4. – С. 202–205. [Imyanitov EN. Ehpideimiologiya i biologiya nejroehndokrinnykh opuholej. *Prakticheskaya onkologiya*. 2005;6(4):202-205. (In Russ.)]
8. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н., Черемисин В.М., и др. Трудности дифференциальной диагностики нефункционирующих нейроэндокринных опухолей и экзокринного рака поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15. – № 3. – С. 31–38. [Kokhanenko NYu, Artem'eva NN,

- Cheremisin VM, et al. Difficulties in differential diagnosis of non-functioning neuroendocrine tumors and exocrine carcinoma of the pancreas. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2010;15(3):31-38. (In Russ.)]
9. Коханенко Н.Ю., Луговой А.Л., Данилов С.А., и др. Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 62–68. [Kohanenko NYu, Lugovoj AL, Danilov SA, et al. Features of pathogenesis, clinical course and diagnosis of acute cholecystitis of patients with decompensated cardiovascular diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(4):62-68. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED6462-68.
 10. Коханенко Н.Ю., Павелец К.В., Радионов Ю.В., и др. Исследование качества жизни пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции и панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника в разные сроки после операции // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 48–51. [Kohanenko NYu, Pavelec KV, Radionov YuV, et al. Quality of life after Whipple pancreatoduodenectomy and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a comparative study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(3):48-51. (In Russ.)]
 11. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование // Хирургия. – 2012. – № 6. – С. 4–8. [Kubyshkin VA, Kochatkov AV, Konstantinova MM, Kriger AG. Neyroendokrinnyaya neoplaziya podzheludochnoy zhelezy: terminologiya, klassifikatsiya i stadirovaniye. *Khirurgiya*. 2012;(6):4-8. (In Russ.)]
 12. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М.: Медицина, 2010. – 208 с. [Kuzin NM, Egorov AV. Neyroehndokrinnyye opukholi podzheludochnoy zhelezy. Moscow: Medicina; 2010. 208 p. (In Russ.)]
 13. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей. – М.: Практическая медицина, 2011. – 224 с. [Kehplin M, Kvols L. Handbook of Neuroendocrine Tumors: Their Current and Future Management. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2011. 224 p. (In Russ.)]
 14. Майстренко Н.А., Ромашенко Л.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С. 262–265. [Majstrenko NA, Romashchenko LN, Lysanyuk MV. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya nejroehndokrinnykh opukholej podzheludochnoy zhelezy. *Sovremennyye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii*. Har'kov; 2011: P. 262-265. (In Russ.)]
 15. Маркович А.А., Орел Н.Ф., Полозкова С.А., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Принципы системной терапии (опыт лечения) // Современная онкология. – 2011. – № 3. – С. 37–44. [Markovich AA, Orel NF, Polozkova SA, Gorbunova VA. Neyroendokrinnyye opukholi zheludochno-kishechnogo trakta i podzheludochnoy zhelezy. Printsipy sistemnoy terapii (opyt lecheniya). *Sovremennaya onkologiya*. 2011;(3):37-44. (In Russ.)]
 16. Орел Н.Ф., Маркович А.А. Возможности таргетной терапии при лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Современная онкология. – 2010. – № 3. – С. 57–61. [Orel NF, Markovich AA. Vozmozhnosti targetnoy terapii pri lechenii neyroendokrinnykh opukholej zheludochno-kishechnogo trakta i podzheludochnoy zhelezy. *Sovremennaya onkologiya*. 2010;(3):57-61. (In Russ.)]
 17. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 120. – № 5. – С. 12–17. [Pinskiy SB, Beloborodov VA, Batoroyev YuK, Dvornichenko VV. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Sib medits zhurnal*. 2013;120(5):12-17. (In Russ.)]
 18. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с. [Simonenko VB, Dulin PA, Makanin MA. Neyroendokrinnyye opukholi. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 240 p. (In Russ.)]
 19. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 8. – С. 5–14. [Simonenko VB, Dulin PA, Makanin MA. Possibilities for targeted therapy of neuroendocrine tumours. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(8):5-14. (In Russ.)]
 20. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко // Хирургия. – 2013. – № 7. – С. 13–19. [Chernousov AF, Egorov AV, Musaev GH. Neyroehndokrinnyye opukholi podzheludochnoy zhelezy: 30-letnij opyt kliniki fakul'tetskoj hirurgii im. N.N. Burdenko. *Hirurgiya*. 2013;(7):13-19. (In Russ.)]
 21. Bergsland EK, Woltering EA, Rindi G, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8th end. FJCC Cancer Staging Manual. Chicago: Springer; 2017. P. 407–419.
 22. Bosman F. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
 23. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for NETs. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):153-162.
 24. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(9). pii: 201359.

25. De Dosso S, Grande E, Barriuso J, et al. The targeted therapy revolution in neuroendocrine tumors: in search of biomarkers for patient selection and response evaluation. *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32(3-4):465-477.
26. Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(3):299-311. doi: 10.1007/s00423-011-0741-7.
27. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):153-163. doi: 10.1530/ERC-13-0125.
28. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):8-21.AL.
29. Halperin DM, Kulke MH. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(1):119-131.
30. Hobday TJ, Qin R, Reidy DL, et al. Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumor: Results of a planned interim efficacy analysis. *J Clin Oncol.* 2012;33(14):1551-1556. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2082.
31. Kim MK. Endoscopic Ultrasound in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gut Liver.* 2012;6(4):405-410. doi: 10.5009/gnl.2012.6.4.405.
32. Klimstra D, Arnold R, Capella C. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon; 2010. P. 322-326.
33. Kloppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virch Arch.* 2010;456(6):595-597. doi: 10.1007/s00428-010-0924-6.
34. Leteurtre E. Pathologic diagnostic for a primary of metastatic neuroendocrine tumor. *Ann Pathol.* 2011;31(5 Suppl):79-80.
35. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
36. Marchevsky AM, Gupta R, Balzer B. Diagnosis of metastatic neoplasms: a clinicopathologic and morphologic approach. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(2):194-206.
37. Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D, et al. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: Role of liver-directed and systemic therapies. *J Am Coll Surg.* 2013;216(1):123-34. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027.
38. McCall CM, Shi C, Cornish TC, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(11):1671-7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000089.
39. Modlin IM, Lye KD, Kidd MA. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-959. doi: 10.1002/cncr.11105.
40. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17:909-918. doi: 10.1677/ERC-10-0152.
41. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl7):124-130.
42. Ohmoto A, Rokutan H, Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):143. doi: 10.3390/ijms18010143.
43. Ojeaburu JV, Ito T, Crafa P, et al. Mechanism of acid hypersecretion postcurative gastrinoma resection. *Dig Dis Sci.* 2011;56:139-154. doi: 10.1007/s10620-010-1234-1.
44. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol.* 2014;25(1):65-79. doi: 10.1007/s12022-013-9295-2.
45. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449:395-401. doi: 10.1007/s00428-006-0250-1.
46. Rindi G, Falconi M, Klersy C. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: Staging Manual. Chicago: Springer; 2017. P. 407-419.
47. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103:169-174. doi: 10.1002/jso.21773.

◆ Информация об авторе

Темури Шакроевич Моргошия — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: temom1972@mail.ru.

◆ Information about the author

Temuri Sh. Morgoshia — MD, PhD, Assistant Professor, Professor A.A. Roussanov Department, Faculty of Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: temom1972@mail.ru.



ВРОЖДЕННАЯ ВЕТРЯНАЯ ОСПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ ШЕСТИ ДНЕЙ

© В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, С.Л. Баннова, М.Д. Субботина, В.Ф. Суховецкая, О.В. Булина
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Баннова С.Л., и др. Врожденная ветряная оспа: клинический случай у ребенка в возрасте шести дней // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 100–105. doi: 10.17816/PED91100-105

Поступила в редакцию: 12.12.2017

Принята к печати: 30.01.2018

Ветряная оспа может быть как приобретенной, так и врожденной. В статье представлены сведения о заболеваемости ветряной оспой по Санкт-Петербургу. Показано, что среди детского населения наиболее часто болеют дети в возрасте от 3 лет до 6 лет, а также рассмотрены краткая этиология вируса ветряной оспы, клиническая картина с описанием типичной и атипичных форм болезни. Воздушно-капельный путь передачи и высокая контагиозность ветряной оспы увеличивают риск заражения серонегативных беременных, который составляет 50 %. Установлено, что на 1000 родов приходится от 1 до 5 случаев ветряной оспы. Описаны особенности инфекции у беременных и плода, тяжесть внутриутробного заражения, зависящие от сроков инфицирования. Кроме того, течение ветряной оспы и летальность зависят от возможности передачи от матери к ребенку защитных специфических материнских антител. Представлены характеристика синдрома ветряной оспы и неонатальной ветряной оспы, а также неспецифические клинические проявления инфекционного процесса у новорожденного. Описано собственное клиническое наблюдение врожденной ветряной оспы у 6-дневного ребенка, который родился от матери, заболевшей за четыре дня до родов. Включение в комплексную терапию детей с врожденной ветряной оспой рекомбинантного интерферона- $\alpha 2\beta$ с антиоксидантами (виферон суппозитории ректальные) способствует быстрой положительной динамике клинических симптомов, более легкому течению, предупреждает наложение острых респираторных инфекций, снижает материальные затраты на лечение.

Ключевые слова: заболеваемость; новорожденные дети; беременные; врожденная ветряная оспа.

CONGENITAL CHICKEN POX: A CLINICAL CASE OF A CHILD AT THE AGE OF 6 DAYS

© V.N. Timchenko, T.A. Kaplina, S.L. Bannova, M.D. Subbotina, V.F. Sukhovetskaya, O.V. Bulina
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Timchenko VN, Kaplina TA, Bannova SL, et al. Congenital chicken pox: a clinical case of a child at the age of 6 days. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):100-105. doi: 10.17816/PED91100-105

Received: 12.12.2017

Accepted: 30.01.2018

Chicken pox can be both acquired and congenital. The information is presented in the form of a diagram on the incidence of chickenpox in St. Petersburg, which shows that among children, the most common are children aged 3 to 6 years. A brief etiology of the varicella virus, a clinical picture, describing the typical and atypical forms of the disease. Due to the airborne pathway and the high infectivity of the infection, there is a risk of contracting seronegative pregnant women, which is 50%. It has been established that for 1,000 deliveries there are from 1 to 5 cases of chicken pox. In addition, the flow of chicken pox and lethality depends on the possibility of transmitting from mother to child protective specific maternal antibodies. Features of infection in pregnant women and fetus, the severity of intrauterine infection, depending on the timing of infection are described. The characteristics of varicella and neonatal chickenpox syndrome, as well as nonspecific clinical manifestations of the infectious process in the newborn are presented. We describe our own clinical observation of congenital varicella in a 6-day-old child, born from a mother who fell ill four days before the birth. The inclusion in the complex therapy of children with congenital chickenpox recombant interferon- $\alpha 2\beta$ with antioxidants (viferon rectal suppositories) contributes to the rapid positive dynamics of clinical symptoms, easier flow, prevents the layering of acute respiratory infections, reduces the material costs of treatment.

Keywords: morbidity; newborn children; pregnant women; congenital chicken pox.

ВВЕДЕНИЕ

Ветряная оспа (*Varicella*) — острое инфекционное заболевание, передающееся воздушно-ка-

пельным путем, характеризующееся лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией и распространенной пятнисто-везикулезной сыпью [8].

Возбудителем ветряной оспы является ДНК-содержащий вирус *Varicella Zoster (VZV)*, который принадлежит семейству α -герпесвирусов и вызывает ветряную оспу и опоясывающий герпес [1, 4, 6, 8, 10, 12, 16].

Ветряная оспа — типичная детская инфекция. Большинство населения переболевает ею до 14 лет. Заболеваемость ветряной оспой до сих пор сохраняется на стабильно высоком уровне, болеют дети различного возраста, в том числе новорожденные, а также взрослые [7, 11]. Заболеваемость ветряной оспой у детей дошкольного возраста, по данным Роспотребнадзора, по Санкт-Петербургу представлена на рис. 1.

В большинстве случаев заболевание протекает в легкой и среднетяжелой формах и заканчивается клиническим выздоровлением. Однако существуют атипичные формы ветряной оспы (геморрагическая, гангренозная, рудиментарная, пустулезная, буллезная, висцеральная), при которых возможен неблагоприятный прогноз. Атипичные формы ветряной оспы встречаются у новорожденных, детей старшего возраста с тяжелыми иммунодефицитными состояниями и/или соматическими заболеваниями (нарушение свертывающей системы крови, гемобластозы), кахексией, которые нередко протекают достаточно тяжело и заканчиваются летальным исходом [6, 8–11, 16].

В связи с высокой контагиозностью инфекции существует риск заражения серонегативных беременных, он составляет около 50 %. Установлено, что на 1000 родов приходится от 1 до 5 случаев заражения ветряной оспы [8]. В то же время

трансплацентарная передача VZV может приводить к спонтанному прерыванию беременности и/или гибели плода [18]. При инфицировании с 8-й по 20-ю неделю гестации вероятность развития фетального ветряночного синдрома составляет до 2 %, который проявляется поражением центральной нервной системы (пороки развития, ДЦП, микроцефалия, судорожный синдром, эпилепсия и др.), нейросенсорной тугоухостью, поражением органа зрения (хориоретинит, увеит, помутнение хрусталика, катаракта и др.), пороками развития кожи (кожные дефекты, гипопигментация, рубцы), поражением конечностей (аномалии развития, гипоплазия, атрофия мышц) [5, 8, 10, 13–15, 17, 19].

Особую актуальность ветряная оспа представляет у новорожденных детей. Различают синдром врожденной ветряной оспы (ветряночная фетозембриопатия) в случае инфицирования с 5-й по 24-ю неделю беременности и неонатальную ветряную оспу при заболевании беременной за несколько дней до родов (4–5 дней) и за несколько дней после родов (1–2 дня) [1–3, 17, 18].

В случае заболевания матери ветряной оспой за 4–5 дней до родов и в течение 1–2 дней после родов риск неонатальной ветряной оспы составляет 20 %, риск летального исхода новорожденного — 20–25 %, так как ребенок не успевает получить трансплацентарно материнские антитела. При заболевании матери ранее 5 дней до родов риск инфекции для новорожденного составляет 20–50 %, однако риск летального исхода и тяжести ветряной оспы у новорожденного отсутствует, так

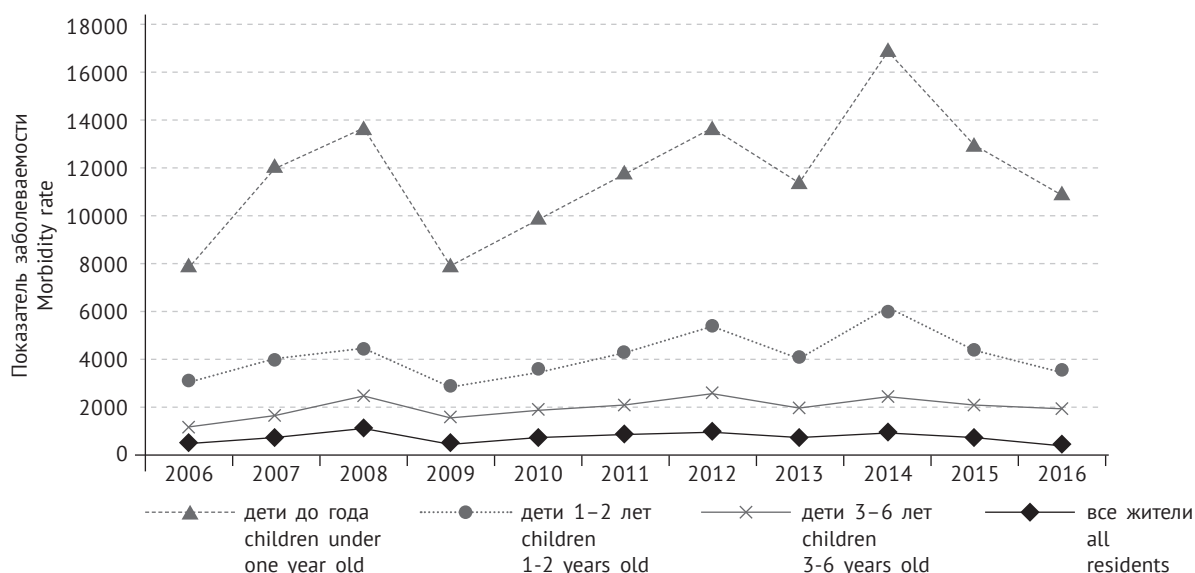


Рис. 1. Заболеваемость ветряной оспой у детей дошкольного возраста в Санкт-Петербурге (на 100 тыс. чел.)

Fig. 1. The incidence of chicken pox in preschool children in St. Petersburg (per 100,000 people)

как ребенок получает специфические антитела от матери [2, 3, 6, 14, 15].

Клиника врожденной ветряной оспы появляется в течение 11 дней периода новорожденности. Инкубационный период укорачивается до 6–16 дней. Чаще заболевание протекает в среднетяжелой и тяжелой формах, возможно развитие генерализованного течения с поражением висцеральных органов (легких, миокарда, кишечника и др.) и развитием бактериальных осложнений [5]. Реже встречаются легкие формы болезни. При инфицировании матери более чем за 5–10 дней до родов у новорожденных первые клинические признаки ветряной оспы появляются сразу после рождения, в этом случае течение болезни более легкое за счет трансплацентарной передачи специфических антител от матери [7, 9–11].

При инфицировании ребенка в первые двое суток после родов развивается типичная клиническая картина ветряной оспы различной степени тяжести. Летальность при этом достигает 30 % [2, 3, 6, 15, 19].

Неспецифическими клиническими проявлениями инфекционного процесса у новорожденного могут быть снижение аппетита, вялость, задержка прибавки массы тела, гипотрофия, бледность или иктеричность кожи, респираторные нарушения, желудочно-кишечная симптоматика, кардиоваскулярные расстройства, признаки поражения ЦНС, гематологические отклонения [2, 14, 18].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка А., 6 дней (20.05.2017 г. р.), переведена из СПб ГУЗ (роддом № 9), доставлена скорой медицинской помощью с диагнозом «ВИА (внутриутробная антенатальная инфекция) с поражением кожи» в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова. Заключительный диагноз: «Врожденная ветряная оспа от 21.05.17 с вторичным инфицированием элементов. Неонатальная желтуха».

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне гипотиреоза, кандидозного кольпита, вагинита, ОРВИ на 34-й неделе беременности. Роды первые на 39-й неделе, самостоятельные, масса тела при рождении — 2800 г, длина — 50 см, окружность головы — 36 см, окружность груди — 37 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вакцинация против вирусного гепатита В и туберкулеза не проводилась. В биохимическом анализе крови (25.05.17) общий билирубин — 224 мкмоль/л. Ребенка планировали выписать из роддома, но мать обнаружила элементы сыпи на волосистой части головы.

Из анамнеза болезни матери известно, что 17.05.17 на фоне нормальной температуры тела

появился зуд в области волосистой части головы, затем мать заметила единичные элементы сыпи на лице и животе размером до 5 мм, на слизистых оболочках полости рта элементы сыпи отсутствовали. Со слов матери, контактов с инфекционными больными не было. После амбулаторного обращения к дерматологу был поставлен диагноз «Дерматит беременных». При дальнейшем лабораторном обследовании у матери выявлены антитела класса IgM к VZV.

Из анамнеза болезни ребенка известно, что 21.05.17 появились единичные высыпания на лице. 22.05.17 мать заметила обильные элементы (пятна, папулы, везикулы) на волосистой части головы. В динамике элементы сыпи распространились на туловище и конечности. Температура тела — 36,6 °С. Катаральных явлений (ринит, кашель) не отмечалось. Ребенок находился на грудном вскармливании, сосал активно, в весе прибавлял.

26.05.17 ребенок поступил по переводу из роддома № 9 в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова на 6-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 37,4 °С, с обильными высыпаниями на волосистой части головы, туловище и конечностях. Масса тела при поступлении — 2980 г, состояние средней степени тяжести. Большой родничок размером 1,5 × 1,5 см на уровне костных краев. Сознание ясное, рефлексы новорожденных живые. Кожные покровы иктеричные, на волосистой части головы, туловище, конечностях полиморфные ветряные элементы (папулы, везикулы, единичные корочки), шелушение кожи стоп и кистей. На слизистой оболочке полости рта и половых органов элементов не выявлено. Язык умеренно обложен беловатым налетом. Периферические лимфатические узлы мелкие, эластичные, подвижные, до 0,5 см. ЧСС — 150 ударов в минуту, тоны сердца звучные, ритмичные. ЧД — 46 ударов в минуту, дыхание пуэрильное, проводится во всех отделах легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации, печень +1,0 см, селезенка не увеличена. Пупочный остаток отпал, под сухой геморрагической корочкой. Диурез не нарушен, стул до 6 раз кашицеобразный, желтый.

27.05.17 (7-й день болезни) самочувствие удовлетворительное, не лихорадит. У ребенка на всех участках тела отмечались обильные элементы ветряночной сыпи в виде папул, везикул, на лице и руках появились единичные пустулезные элементы. При этом на слизистых оболочках полости рта и половых органах высыпаний не обнаружено.

28.05.17 (8-й день болезни) состояние и самочувствие прежние, не лихорадит (температура — 36,6 °С). Обильные элементы ветряночной сыпи

Таблица 1 (Table 1)

Клинический анализ крови ребенка
Clinical blood test

Показатели	Дата исследования		
	22.05	24.05	27.05
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,6	5,7	6,5
Гемоглобин, г/л	224	189	234
Гематокрит	63	62	64
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,6	4,9	12,0
Нейтрофилы: палочкоядерные, %	2	1	5
сегментоядерные, %	64	41	18
Лимфоциты, %	26	34	67
Моноциты, %	6	10	9
Эозинофилы, %	2	3	1
Билирубин, мкмоль/л	241	248	234

Таблица 2 (Table 2)

Биохимический анализ крови ребенка
Blood chemistry

Дата	Общий билирубин, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, мкмоль/л
26.05	282	6,1	23	57,6	28	3
29.05	193,6	4,3	20,5	55	27,4	1,6

(папулы, везикулы) отмечались на всех участках тела, выросли инфицированные элементы (пустулы). Высыпаний на слизистых оболочках полости рта и половых органах не обнаружено.

29.05.17 (9-й день болезни) самочувствие удовлетворительное, ребенок активный, сосет хорошо, в весе прибавил 126 г.

31.05.17 (11-й день болезни) состояние и самочувствие девочки удовлетворительное, не лихорадит. Наблюдались подсыхающие элементы ветряночной сыпи на всех участках тела.

Вторичные элементы сыпи (корочки) отмечались на 12-е сутки болезни.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 13-е сутки под наблюдение участкового педиатра. Клинический анализ крови ребенка представлен в табл. 1.

Результаты лабораторного обследования

В роддоме (25.05.17): ПЦР крови на вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, ЦМВ — отрицательно. АТ к VZV класса IgM, IgG — отрицательно.

В ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова (29.05.17): ПЦР крови на ДНК VZV — положительно, посев из носа и зева — *St. aureus* (++), общий анализ мочи — без патологии. В посеве из пустул на флору — *St. aureus*, посев из пупочной ранки — *St. epidermalis*.

Биохимический анализ крови ребенка представлен в табл. 2.

В инфекционном стационаре ребенок получал комплексную терапию: этиотропную — ацикловир (в течение 7 дней) в сочетании с вифероном суппозитории ректальные (5 дней), антибактериальную (цефтазидим), инфузионную, гемостатическую (викасол) и симптоматическую (обработка элементов сыпи, туалет глаз и пупочной ранки).

ВЫВОДЫ

Анализ данного клинического случая ветряной оспы у ребенка шести дней свидетельствует об отсутствии настороженности врачей различных специальностей по ветряной оспе при ведении беременных и рожениц.

Врожденная ветряная оспа у ребенка протекала с типичной клинической картиной в среднетяжелой форме с присоединением вторичной бактериальной инфекции. Включение в комплексную терапию детей с врожденной ветряной оспой рекомбинантного интерферона- $\alpha 2\beta$ с антиоксидантами (виферон суппозитории ректальные) способствует быстрой положительной динамике клинических симптомов, более легкому течению, предупреждает наложение острых респираторных инфекций, снижает материальные затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анненкова И.Д., Бабаченко И.В., Быстрыкова Л.В., и др. Инфекционные болезни у детей. Учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. – 2-е изд. – СПб., 2006. [Annenkova ID, Babachenko IV, Bystryakova LV, et al. Infectious diseases at children. The textbook for pediatric faculties of medical schools. 2nd ed. Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)]
2. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Погорелова Л.В. Внутритробные инфекции, диагностика и лечение: учебное пособие. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. [Golubeva MV, Barycheva LJ, Pogorelova LV. Intra-uterine infections, diagnosis and treatment: a tutorial. Rostov-on-Don: Feniks; 2012. (In Russ.)]
3. Лобзин Ю.В., Скрипченко Е.Ю., Карев Е.В., Пальчик А.Б. Врожденная ветряная оспа: актуальность, проблемы и клинический случай // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57. – № 2. – С. 64–70. [Lobzin JuV, Skripchenko EV, Karev EV, Pal'chik AB. Congenital chicken pox: relevance, problems and clinical case. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(2):64-70. (In Russ.)]
4. Львов Д.К. Медицинская вирусология: руководство / Под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. [Medical virology: a guide. Ed. by D.K. Lvov. Moscow: MIA; 2008. (In Russ.)]
5. Самодова О.В., Кригер Е.А., Титова Л.В. Бактериальные осложнения ветряной оспы у детей // Детские инфекции. – 2015. – № 3. – С. 56–59. [Samodova OV, Kriger EA, Titova LV. Bacterial complications of chicken pox in children. *Detskie infekcii*. 2015;(3):56-59. (In Russ.)]
6. Скрипченко Н.В. Ветряная оспа у детей: Руководство для врачей / Под. ред. проф. Н.В. Скрипченко. – СПб.: Тактик-Студио, 2015. [Skripchenko NV. Chicken pox in children: A guide for doctors. Ed. by Prof. N.V. Skripchenko. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2015. (In Russ.)]
7. Таточенко В.К. Ветряная оспа – клиническая картина // Бюллетень «Вакцинация». – 2009. – № 1. – С. 5–6. [Tatochenko VK. Chicken pox – clinical picture. *Bjulleten' "Vakcinacija"*. 2009;(1):5-6. (In Russ.)]
8. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / Под ред. проф. В.Н. Тимченко. – СПб.: СпецЛит, 2012. [Timchenko VN. Infectious diseases in children: a textbook for pediatric faculties of medical schools. Ed by prof. V.N. Timchenko. Saint Petersburg: SpecLit; 2012. (In Russ.)]
9. Тимченко В.Н., Сергеева С.А., Булина О.В., и др. Лечение и профилактика ветряной оспы у детей в современных условиях: методические рекомендации. – СПб., 2008. [Timchenko VN, Sergeeva SA, Bulina OV, et al. Treatment and prophylaxis of chicken pox in children in modern conditions. Guidelines. Saint Petersburg; 2008. (In Russ.)]
10. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Uchajkin VF, Shamsheva OV. Infectious diseases in children. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
11. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Течение ветряной оспы у взрослых и детей // Детские инфекции. – 2017. – № 1. – С. 56–60. [Kharchenko GA, Kimirilova OG. The course of chicken pox in adults and children. *Detskie infekcii*. 2017;(1):56-60. (In Russ.)]
12. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Аничков Н.М. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – 2-е изд. – СПб., 2002. [Tsinzerling AV, Tsinzerling VA, Anichkov NM. Modern infections. Pathological anatomy and questions of pathogenesis. 2nd ed. Saint Petersburg; 2002. (In Russ.)]
13. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., и др. Основы перинатологии: Учебник для студентов медицинских вузов. – 3-е изд. – М., 2004. [Shabalov NP, Tselev YuV, Kira EF, et al. Fundamentals of perinatology. The textbook for students of medical schools. 3rd ed. Moscow; 2004. (In Russ.)]
14. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – Т. 2. [Shabalov NP. Neonatology. Tutorial. Moscow: MEDpress-inform; 2004. Vol. 2. (In Russ.)]
15. Auriti C, Piersigilli F, De Gasperis MR, Seganti G. Congenital varicella syndrome: still a problem? *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(2):224-229. doi: 10.1159/000220602.
16. Maria A. Nagel, Don Gilden. *Varicella Zoster Complications. Curr Treat Options in Neurology*. 2013;15(4):439-453. doi: 10.1007/s11940-013-0246-5.
17. National Advisory committee on Immunization (NACI) update on *Varicella*. *Can Commun Dis Rep*. 2004;30:1-26.
18. Nathwani D, Maclean A, Conway S, et al. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review

prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect.* 1998;36(Suppl 1):59-71.

19. Smith CK, Arvin AM. *Varicella* in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(4):209-217. doi: 10.1016/j.siny.2008.11.008.

◆ Информация об авторах

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

Татьяна Анатольевна Каплина — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Светлана Леонидовна Баннова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Мария Дмитриевна Субботина — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Вера Федотовна Суховецкая — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Оксана Владимировна Булина — канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

◆ Information about the authors

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

Tatyana A. Kaplina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Svetlana L. Bannova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Maria D. Subbotina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Vera F. Sukhovetskaya — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. after Prof. M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Oksana V. Bulina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation of the AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА БИОТИНИДАЗЫ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОЛОГА

© О.В. Потешкина^{1, 2}, Ю.Н. Артюшкина², Л.М. Щугарева^{1, 2}, А.А. Повзун², Е.А. Савельева², Д.В. Иванов²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург

Для цитирования: Потешкина О.В., Артюшкина Ю.Н., Щугарева Л.М., и др. Диагностика и лечение дефицита биотинидазы в практике детского невролога // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 106–111. doi: 10.17816/PED91106-111

Поступила в редакцию: 12.12.2017

Принята к печати: 05.02.2018

Дефицит биотинидазы — наследственная болезнь обмена из группы органических ацидурий с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено мутациями в гене *BTD*, кодирующем фермент биотинидазу. Дефицит биотинидазы приводит к недостаточности внутриклеточного биотина, который представляет собой кофермент четырех карбоксилаз, участвующих в глюконеогенезе, метаболизме лейцина и биосинтезе жирных кислот. При нарушении функции карбоксилаз накапливаются субстраты, токсичные для организма человека. Дефицит биотинидазы проявляется в первую очередь нейрокожными расстройствами. Особенно уязвима центральная нервная система, так как активность биотинидазы в головном мозге человека очень низкая, и поэтому для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. При его дефиците неврологические нарушения в течение определенного периода могут быть единственным признаком заболевания. Симптомы могут исчезнуть или быть предотвращены в результате введения фармакологических доз биотина. В статье представлены два клинических наблюдения детей раннего возраста с дефицитом биотинидазы, основным проявлением которой в первом клиническом случае были неврологические нарушения, во втором — дыхательные расстройства. Для подтверждения диагноза проводилась энзимодиагностика, выявившая низкий уровень биотинидазы. Показана быстрая и выраженная эффективность терапии биотином с прекращением приступов, возможностью отмены антиконвульсантов, регрессом неврологических, кожных и дыхательных нарушений.

Ключевые слова: дефицит биотинидазы; биотин; энзимодиагностика; судорожные приступы у младенцев; задержка психомоторного развития.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT THE DEFICIENCY OF BIOTINIDASE IN PRACTICE OF THE CHILDREN'S NEUROLOGIST

© O.V. Poteshkina^{1, 2}, Yu.N. Artyushkina², L.M. Shchugareva^{1, 2}, A.A. Povzun², E.A. Savelyeva², D.V. Ivanov²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Child State Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia

For citation: Poteshkina OV, Artyushkina YuN, Shchugareva LM, et al. Diagnostics and treatment the deficiency of biotinidase in practice of the children's neurologist. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):106-111. doi: 10.17816/PED91106-111

Received: 12.12.2017

Accepted: 05.02.2018

Biotinidase deficiency is a hereditary metabolic disease from the group of organic acidurias with an autosomal recessive type of inheritance. The disease is caused by mutations in the *BTD* gene, which encodes an enzyme biotinidase. Deficiency of biotinidase leads to insufficiency of intracellular Biotin, which is the coenzyme of four carboxylases involved in gluconeogenesis, leucine metabolism and biosynthesis of fatty acids. At infringement of function of carboxylase accumulate substrates that are toxic to the human body. Deficiency of biotinidase is manifested primarily by neurocutaneous disorders. The Central nervous system is particularly vulnerable, since the activity of biotinidase in the human brain is very low and therefore, for the normal functioning of neurons, it is necessary to receive enough biotin through the blood-brain barrier. With its deficiency, neurological disorders for a certain period may be the only sign of the disease. Symptoms can be successfully cured or prevented by the introduction of pharmacological doses of biotin. The article presents two clinical observations of young children with biotinidase deficiency, the main manifestation of which in the first clinical case were neurological disorders, in the second – respiratory disorders. To confirm the diagnosis, an enzyme diagnosis was carried out, which revealed a low

level of biotinidase. The rapid and pronounced efficacy of biotin therapy with cessation of attacks, the possibility of cancellation of anticonvulsants, regression of neurological, skin and respiratory disorders.

Keywords: biotinidase deficiency; biotin; enzymodiagnosis; seizures in infants; psychomotor development delay.

Дефицит биотинидазы — наследственная болезнь обмена из группы органических ацидурий с аутосомно-рецессивным типом наследования [4, 11]. Заболевание — панэтническое и встречается в европейских странах с частотой 1 : 60 000 живорожденных [16]; обусловлено мутациями в гене *BTBD*, кодирующем фермент биотинидазу. Биотинидаза — фермент, участвующий в обмене биотина, водорастворимого витамина группы В. Дефицит биотинидазы приводит к недостаточности внутриклеточного биотина. Биотин — важный витамин для организма, он является коферментом четырех карбоксилаз, которые участвуют в глюконеогенезе, метаболизме лейцина и катализируют биосинтез жирных кислот [7, 18]. Нарушение функции карбоксилаз приводит к снижению уровня протективных жирных кислот, лактатацидозу, гипераммониемии, снижению усвоения лейцина и изолейцина, накоплению 3-гидроксиизовалериановой кислоты [3]. Центральная нервная система особенно уязвима при дефекте биотинидазы, так как активность биотинидазы в головном мозге человека очень низкая, и для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. Неврологические нарушения в течение определенного периода могут быть единственным признаком заболевания, другие признаки могут манифестировать позже.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БИОТИНИДАЗЫ

Возраст дебюта составляет от 1 до 6 месяцев. В редких случаях заболевание развивается на первых неделях жизни или в подростковом возрасте [16]. Степень тяжести клинических проявлений заболевания зависит от уровня активности биотинидазы. Существует два вида дефицита биотинидазы: глубокое (менее 10 % от нормальной активности в сыворотке) и частичное (10–30 % от средней нормальной активности в сыворотке). Дети с глубокой недостаточностью биотинидазы, которые не получают лечения биотином, могут иметь различные признаки и симптомы. Первыми проявлениями, как правило, бывают неврологические нарушения — мышечная гипотония и полиморфные судорожные приступы. Другими симптомами могут быть прогрессирующая задержка психомоторного развития, дыхательные нарушения (ларингеальный стридор,

одышка, апноэ), экзематозные высыпания на коже, выпадение волос [4, 8]. В дальнейшем, при отсутствии лечения, развиваются такие осложнения, как нейросенсорная тугоухость, атрофия дисков зрительных нервов, угнетение сознания [15]. Тем детям, которым проведена своевременная диагностика и назначено лечение биотином, удастся избежать этих осложнений [1, 2, 17, 18]. Лица с частичным дефицитом биотинидазы имеют мягкую форму заболевания. Симптомы обычно возникают только во время инфекционных заболеваний и стрессе. Эти симптомы могут включать мышечную гипотонию, кожные высыпания, выпадение волос. В случае поздней манифестации заболевания в клинической картине на первый план выступают атаксия, синдром мышечной дистонии в сочетании с дерматитом и алопецией [9].

Основные методы диагностики. К основным методам диагностики недостаточности биотинидазы относятся биохимические и молекулярно-генетические [5, 6, 12]. Биохимические методы: метаболический ацидоз, низкая активность биотинидазы в сыворотке крови (в норме — 4,4–12 нмоль/мин/мл) и органическая ацидурия (повышение 3-гидроксиизовалериановой кислоты). ДНК-диагностика: при глубокой недостаточности биотинидазы — мутации в гене *Q456H*, при парциальной недостаточности — мутации в гене *D444H* [10, 13].

Лечение. Лечение базируется на пероральном приеме биотина в дозе 5–30 мг/сут. При отсутствии эффекта дозу повышают до 30 мг/сут. Лечение биотином проводится непрерывно в течение всей жизни.

Прогноз. При ранней диагностике и своевременно начатом лечении все симптомы обратимы. Отсутствие лечения или его позднее начало приводят к исчезновению лишь некоторых симптомов, но неврологические нарушения полностью купировать не удастся. Атрофия зрительного нерва и потеря слуха также могут быть устойчивы к терапии, особенно если прошло много времени между их появлением и назначением терапии биотином.

В качестве демонстрации клинического случая биотинидазной недостаточности приводим выписки из истории болезни двух наблюдавшихся нами больных. В первом случае на первый план вышли неврологические нарушения, во втором — дыхательные.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик В., 1,5 месяца, поступил в экстренном порядке в отделение патологии детей раннего возраста ДГБ 1 с жалобами на судороги, выраженное шелушение кожи, гнойное отделяемое из глаз. Из анамнеза известно, что ребенок от первой нормально протекавшей беременности. Роды срочные, экстренное кесарево сечение (клинически узкий таз), вес при рождении — 4300 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписан на 7-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. С рождения на грудном вскармливании. Весовая прибавка — 1200 г с рождения.

В возрасте двух недель появились распространенный дерматит, гнойное отделяемое из глаз. На фоне симптоматического лечения эффекта не отмечалось. С 1,5 месяца наблюдались судорожные приступы в виде замиранья с тоническим напряжением конечностей, с нарастанием частоты в динамике до 10 раз в сутки, серийное течение. Был госпитализирован.

При поступлении: состояние средней тяжести. Кожные покровы сухие, с проявлениями дерматита в виде крупнопластинчатого шелушения. Видимые слизистые чистые. Очень редкие волосы на голове. Гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень, селезенка не увеличены.

Неврологический статус: ориентировочные реакции снижены — взгляд фиксирует коротковременно, не следит. Нет начального гуления. Окружность головы — 38 см. Лицо симметричное. Глазные щели $D=S$. Зрачки округлой формы, $D=S$, ФТР (+). Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. Сухожильные рефлексы повышены, симметричные. Спонтанные клonusы стоп. Тракция, защитный рефлекс ослаблены. Опора на ноги снижена. Оживлены АШТР (асимметричный шейно-тонический рефлекс) и рефлекс Моро.

Были проведены следующие обследования: МРТ головного мозга — диффузное поражение белого вещества, симметрично снижен МР-сигнал от подкорковых ядер; ЭЭГ — легкие диффузные изменения в виде угнетения корковых структур без очаговой и эпилептиформной активности; УЗИ брюшной полости — гепатоспленомегалия; зрительные и акустические вызванные потенциалы головного мозга — признаки нарушения проведения зрительной и слуховой афферентации по трактам с двух сторон.

Клинический анализ крови, общий анализ мочи — без патологии. Кровь на ВУИ отрицатель-

ная. В биохимическом анализе крови повышение АЛТ до 97 ед/л (норма — 78). Лактат крови натощак — 4,9 ммоль/л (норма — 2,3), соотношение лактат/пируват — 1/35 (норма 1/20). Анализ крови на ТМС (тандемная масс-спектрометрия) без изменений. Анализ мочи на органические ацидурии — повышена концентрация 2-оксоглутаровой кислоты (852,49 мМ/М при норме 0–152 мМ/М) и 3-гидроксиизовалериановой кислоты (1428 мМ/М при норме 0–46 мМ/М).

Был проведен подбор антиконвульсантной терапии с наращиванием терапевтических доз до максимальных (депакин, кеппра) — без существенного эффекта. Учитывая выраженные проявления дерматита, отсутствие роста волос, сохраняющиеся, несмотря на антиконвульсантную терапию, судорожные приступы, задержку психомоторного развития, метаболические нарушения, была заподозрена недостаточность биотинидазы.

По результатам энзимодиагностики — активность биотинидазы в плазме крови резко снижена (0,001 нмоль/мин/мл при норме 4,4–15 нмоль/мин/мл).

В ходе обследования исключены GM1-ганглиозидоз, нейрональный липофусциноз 1-го типа. Диагностирована наследственная болезнь обмена — недостаточность биотинидазы. Ребенку назначен биотин в дозе 30 мг/сут.

Катамнез заболевания: с первых дней после назначения биотина состояние ребенка улучшилось — прекратились судорожные приступы, мальчик стал активнее, появилось зрительное сосредоточение, начал улыбаться. В динамике уменьшилась выраженность мышечной гипотонии, резко уменьшились явления дерматита, начали расти волосы. В 8 месяцев противосудорожная терапия была отменена. В дальнейшем приступы не возобновлялись. В 1 год 1 месяц начал ходить. По просьбе «дай» находит и дает знакомые предметы. Начало сложной игры — катает машинки. Речь — единичные слова.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка Я., 1 год 3 месяца, поступила в ДГБ 1 с жалобами на затрудненное дыхание в течение 6 месяцев. Из анамнеза известно, что девочка от первой нормально протекавшей беременности. Родилась доношенная, весом 3500 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана на 5-е сутки жизни. С рождения находилась на грудном вскармливании. Наблюдалась неврологом до 6 месяцев по поводу установочной кривошеи. В возрасте 9 месяцев на фоне полного здоровья появились затрудненное стридорозное дыхание, одышка. Через 2 недели от начала жалоб — признаки ОРВИ. На фоне

симптоматического лечения катаральных явлений отмечалась положительная динамика, при этом сохранялся умеренный ларингеальный стридор, наблюдались признаки аллергодерматита. Через 2 месяца вновь явления ОРВИ — субфебрильная лихорадка, гнойное отделяемое из глаз, насморк, шумное дыхание, кашель, впервые эпизод генерализованных тонико-клонических судорог. На фоне лечения стридорозное дыхание сохранялось, нарастали признаки аллергодерматита, появились нарушение глотания (поперхивание), выпадение волос, снижение веса.

При поступлении: состояние средней тяжести. Кожные покровы сухие, с проявлениями аллергодерматита. Видимые слизистые чистые. Очаговая алопеция. Дыхание шумное, ларингеальный стридор. В легких дыхание везикулярное, проводные хрипы. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 1 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена.

Неврологический статус: окружность головы — 46 см. Лицо симметричное, гипомимия. Глазные щели $D=S$. Зрачки округлой формы, $D=S$, ФТР (+). Диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. Задержка психомоторного развития — речь на уровне лепета, сидит, не ползает, сама не стоит, не ходит.

Проводилось обследование: МРТ головного мозга — признаки субатрофии коры головного мозга. Признаки демиелинизации мозолистого тела. Диагностическая бронхоскопия — без патологии; ЭЭГ — умеренные диффузные изменения, без очаговой и эпилептиформной активности. Клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без патологии. Лактат крови натощак — 7,9 ммоль/л (норма — 2,3). Анализ крови на ТМС — без патологии. Анализ мочи на органические ацидурии — повышена концентрация 3-гидроксиизовалериановой кислоты (450 мМ/М при норме 0–46 мМ/М).

Учитывая клиническую картину, метаболические нарушения, была заподозрена недостаточность биотинидазы. По результатам энзимодиагностики активность биотинидазы в плазме крови снижена (0,9 нмоль/мин/мл при норме 4,4–15 нмоль/мин/мл). После постановки диагноза девочка начала получать биотин в дозе 15 мг/сут. В течение 2 суток купирован стридор, в течение последующих дней стала более активна, уменьшились симптомы дерматита. Через 6 месяцев после начала терапии (1 год 8 месяцев): кожа чистая, стридора нет, волосы растут. Произносит около 5 слов, повторяет новые слова, улучшился мышечный тонус, начала ходить.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исход данного заболевания напрямую зависит от своевременной постановки диагноза и назначения специфической терапии [11, 14]. При своевременно начатом лечении все симптомы обратимы [16, 17]. При ранней диагностике заболевания и назначении патогенетической терапии биотином у пациентов в обоих клинических случаях удалось быстро купировать нейрокожные синдромы, дыхательные нарушения, добиться значимой положительной динамики психомоторного развития. В некоторых странах выявление биотинидазной недостаточности включено в программы неонатального скрининга новорожденных. В настоящее время он проводится в США, многих странах Европы и Японии. Скрининг новорожденных на недостаточность биотинидазы — это одна из самых успешных программ обследования новорожденных [8, 13, 18]. Он позволяет обнаружить заболевание и начать лечение на доклинической стадии и тем самым предотвратить необратимые осложнения [8, 17]. В дальнейшем таким пациентам необходимо ежегодное обследование, включающее оценку зрения, слуха, контроль биотина в плазме крови и гидроксизовалериановой кислоты в моче.

ВЫВОДЫ

В данных наблюдениях вовремя заподозрить дефицит биотинидазы помогли характерные для данного заболевания симптомы: острое начало, фармакорезистентные судорожные приступы, задержка психомоторного развития, явления дерматита, иммунодефицит, дыхательные нарушения и яркий симптом биотинидазной недостаточности — алопеция. Также в этих случаях типичным был быстрый и выраженный терапевтический эффект биотина в дозе 15–30 мг/сут с прекращением судорог и возможностью отмены антиконвульсантов, регрессом неврологических, кожных, дыхательных расстройств.

Введение исследования на биотинидазную недостаточность в национальную программу неонатального скрининга в Российской Федерации могло бы стать эффективным методом профилактики жизнеугрожающих осложнений данного заболевания и снижения детской инвалидности, так как от своевременной постановки правильного диагноза и назначения специфической терапии зависит исход заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малов А.Г., Овчинникова Е.С., Серебренникова Э.Б. Проблемы нозологической диагностики эпилепсии при врожденных нарушениях метаболизма // Невро-

- логический журнал. – 2013. – Т. 18. – № 5. – С. 31–33. [Malov AG, Ovchinnikova ES, Serebrennikova EB. The problems of nosological diagnosis of epilepsy in inborn metabolic diseases. *Neurological Journal*. 2013;18(5): 31-33. (In Russ.)]
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Ильина Е.С., Петрухин А.С. Диагностика и лечение недостаточности биотинидазы у детей раннего возраста // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 79–82. [Mikhailova SV, Zakharova EY, Il'ina ES, Petrukhin AS. Diagnosis and treatment of biotinidase deficiency in young children. *Lechaschi Vrach Journal*. 2005;(6):79-82. (In Russ.)]
 3. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. – М., 2017. [Mikhaylova SV, Zakharova EY, Petrukhin AS. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches. Moscow; 2017. (In Russ.)]
 4. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей / Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. – М., 2001. – С. 193–217. [Temin PA, Kazantseva LZ, editors. Hereditary disorders of the neuropsychological development of children. Moscow; 2001. P. 193-217. (In Russ.)]
 5. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B, Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance C. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med*. 2010;12(7):464-470. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181e4cc0f.
 6. Gannavarapu S, Prasad C, DiRaimo J, et al. Biotinidase deficiency: Spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007-2014). *Mol Genet Metab*. 2015;116(3):146-151. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.08.010.
 7. Monnot S, Serre V, Chadeaux-Vekemans B, et al. Structural insights on pathogenic effects of novel mutations causing pyruvate carboxylase deficiency. *Hum Mutat*. 2009;30(5):734-740. doi: 10.1002/humu.20908.
 8. Moslinger D, Stockler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr*. 2001;160(5):277-282. doi: 10.1007/s004310100740.
 9. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. *Pediatr Res*. 1997;42(6):840-848. doi: 10.1203/00006450-199712000-00020.
 10. Rahman S, Standing S, Dalton RN, Pike MG. Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(12):830-831. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07552.x.
 11. Roger G, Bureau M, Dravet Ch, et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Montreux: John Libbey Eurotext; 2005.
 12. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001.
 13. Bradford L, Therrel BL. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab*. 2001;74(1-2):64-74. doi: 10.1006/mgme.2001.3238.
 14. Wiznitzer M, Bangert BA. Biotinidase deficiency: clinical and MRI findings consistent with myelopathy. *Pediatr Neurol*. 2003;29(1):56-58. doi: 10.1016/s0887-8994(03)00042-0.
 15. Wolf B. Biotinidase deficiency: “if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have”. *Genet Med*. 2012;14(6):565-575. doi: 10.1038/gim.2011.6.
 16. Wolf B. Biotinidase Deficiency: New Directions and Practical Concerns. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(4): 321-8. doi: 10.1007/s11940-003-0038-4.
 17. Wolf B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. *Genet Med*. 2017;19(4):396-402. doi: 10.1038/gim.2016.135.
 18. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):27-34. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.06.001.

◆ Информация об авторах

Оксана Васильевна Потешкина — канд. мед. наук, доцент, кафедра детской невропатологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: ovpoteshkina@gmail.com.

Юлия Николаевна Артюшкина — невролог. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: karaulova_u@mail.ru.

◆ Information about the authors

Oksana V. Poteshkina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Neurology and Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ovpoteshkina@gmail.com.

Julia N. Artyushkina — Neurologist. City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karaulova_u@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Людмила Михайловна Щугарева — д-р мед. наук, доцент, кафедра детской невропатологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: neurodoctor@mail.ru.

Андрей Александрович Повзун — невролог. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: a.a.povzun@gmail.com.

Екатерина Алексеевна Савельева — педиатр. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: Katya_sav85@mail.ru.

Дмитрий Владимирович Иванов — педиатр. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: Idv68@list.ru.

◆ Information about the authors

Ludmila M. Shchugareva — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of pediatric neurology and neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: neurodoctor@mail.ru.

Andrei A. Povzun — Neurologist. City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.a.povzun@gmail.com.

Ekaterina A. Savelyeva — Pediatrician. City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Katya_sav85@mail.ru.

Dmitri V. Ivanov — Pediatrician. City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Idv68@list.ru.

DOI: 10.17816/PED91112-117

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО КИФОЗА НА ФОНЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОЗВОНКОВ

© А.В. Косулин, Д.В. Елякин, Е.И. Охлопкова, О.Г. Придатко, Ю.В. Клыбанская, В.С. Дворецкий

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

Для цитирования: Косулин А.В., Елякин Д.В., Охлопкова Е.И., и др. Хирургическое лечение врожденного кифоза на фоне множественных пороков развития позвонков // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 112–117. doi: 10.17816/PED91112-117

Поступила в редакцию: 08.12.2017

Принята к печати: 07.02.2018

Представлен клинический случай успешного хирургического лечения врожденного кифоза на фоне множественных пороков развития тел позвонков нижнегрудного и поясничного отделов в сочетании с расщеплением задних структур, гидромиелией и диастематомиелией. По данным предоперационной компьютерной томографии выявлено отсутствие опороспособных костных структур в зоне порока. В связи с технической невозможностью установки металлоконструкции выполнен передний спондилодез без внутренней фиксации. В качестве пластического материала использована комбинация аутогенного реберного трансплантата, сульфата кальция (остеоиндуктивная среда), аллогенного деминерализованного костного матрикса (остеоиндуктивная среда), пунктата костного мозга пациента (остеогенная среда). Через 18 месяцев после операции отмечено формирование сплошного костного блока, а также улучшение со стороны неврологического дефицита. Врожденный кифоз на фоне множественных пороков развития позвонков представляет собой малоизученную клиническую проблему, требующую индивидуализации лечебной тактики, тщательного планирования оперативного вмешательства, регулярных контрольных обследований до окончания костного роста. Отсутствие в зоне предполагаемой артродезирующей операции пригодных для установки опорных элементов металлоконструкции костных структур не является препятствием для успешного спондилодеза. Комбинация нескольких разнородных материалов, обладающих опорными, остеоиндуктивными, остеоиндуктивными и остеогенными свойствами, позволяет получить костно-пластический материал с оптимальными характеристиками и обеспечить формирование костного блока в сложной клинической ситуации.

Ключевые слова: врожденный кифоз; передний спондилодез; костная пластика; костно-пластический материал.

SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL KYPHOSIS CAUSED BY MULTIPLE VERTEBRAL MALFORMATIONS

© A.V. Kosulin, D.V. Elyakin, E.I. Okhlopkova, O.G. Pridatko, Yu.V. Klybankskaya, V.S. Dvoretzkiy

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

For citation: Kosulin AV, Elyakin DV, Okhlopkova EI, et al. Surgical treatment of congenital kyphosis caused by multiple vertebral malformations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):112-117. doi: 10.17816/PED91112-117

Received: 08.12.2017

Accepted: 07.02.2018

Clinical case of successful operative treatment of congenital kyphosis is reported. Deformation was caused by multiple lower thoracic and lumbar vertebral body abnormalities. Associated spinal abnormalities were outspread absence of laminae, hydromyelia, and diastematomyelia. Preoperative computed tomography analysis revealed absence of instrumentable bony structures within malformed lower thoracic and lumbar spine. As instrumented fusion procedure was technically impossible anterior fusion without internal fixation was performed. Autogenous rib was used as a bone graft. Bone graft was extended with calcium sulphas (osteoconductive media), demineralized allograft bone matrix (osteoinductive media), and patient's bone marrow aspirate (osteogenic media). Resulting combined bone grafting material possessed osteoconductivity, osteoinductivity, osteogenicity, and mechanical strength. At 18 months post-operation follow-up computed tomography revealed solid bony fusion formation. Some neurologic improvement also was noticed. Congenital kyphosis caused by multiple outspread vertebral malformations remains insufficiently studied clinical problem. Affected children need individual multidisciplinary surgical approach, meticulous surgical planning, and regular neurological, imaging, and orthopedic follow-up until the end of bone growth. Absence of instrumentable bony structures in desired spinal arthrodesis does not preclude successful fusion. Combination of several heterogeneous bone grafting materials with different properties provides fusion in difficult clinical setting.

Keywords: congenital kyphosis; anterior fusion; bone grafting; bone graft substitute.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная П., 2 года, поступила в клинику СПбГПМУ с кифотической деформацией пояснич-

ного отдела позвоночника. При рождении обнаружены гемангиома поясничной области, дермальный синус. При обследовании выявлен порок развития

позвоночника и спинного мозга — диастематомиелия, фибролипома терминальной нити. Ранее оперирована: в возрасте 3 месяцев были удалены костная перегородка позвоночного канала и фибролипома терминальной нити. В дальнейшем отмечена прогрессия кифотической деформации. Ходит с 12 месяцев. При неврологическом осмотре обращает на себя внимание нижний парапарез (больше справа; Frankel D). Нарушений функции тазовых органов нет. По данным компьютерной томографии деформация позвоночника обусловлена множественными пороками развития нижнегрудного, поясничного и крестцового отделов позвоночника. На уровне Th1-Th7 тела позвонков грудного отдела сформированы типично, нарушена сегментация задних структур. Ниже уровня Th7 счет позвонков затруднен, имеют место множественные дефекты формирования, слияния и сегментации тел позвонков, задние структуры расщеплены. Обращает на себя внимание полный поперечный дефект передних структур на уровне условной середины поясничного отдела позвоночника (рис. 1).

По данным магнитно-резонансной томографии имеют место гидромиелическая киста на уровне Th5-Th6, расщепление спинного мозга на два гемикорда ниже уровня Th7 (рис. 2). Прямых данных за компрессию спинного мозга нет. Деформация обладает значительным потенциалом прогрессии за счет поперечного дефекта передних структур. Первоочередной задачей хирургического лечения в настоящей ситуации является стабилизация позвоночника с дальнейшим рассмотрением вопроса о мобилизации и/или декомпрессии спинного мозга. Инструментальная фиксация не представляется возможной, так как на уровне порока отсутствуют пригодные к установке опорных элементов металлоконструкции как передние, так и задние структуры. Единственным применимым вариантом стабилизации является передний спондилодез без фиксации металлоконструкцией. Учитывая обусловленный отсутствием ригидной внутренней фиксации высокий риск несостоятельности костного блока, предпочтительно использование пластического материала, обладающего оптимальными прочностными, osteoconductive, osteoinductive и osteogenic характеристиками. Принято решение выполнить спондилодез аутогенным реберным трансплантатом в сочетании с композитным материалом, состоящим из сульфата кальция (osteoconductive среда), деминерализованного костного матрикса (osteoinductive среда) и аутогенного пунктата костного мозга (osteogenic среда).

Ребенок подготовлен к операции. В положении на правом боку выполнена левосторонняя френо-

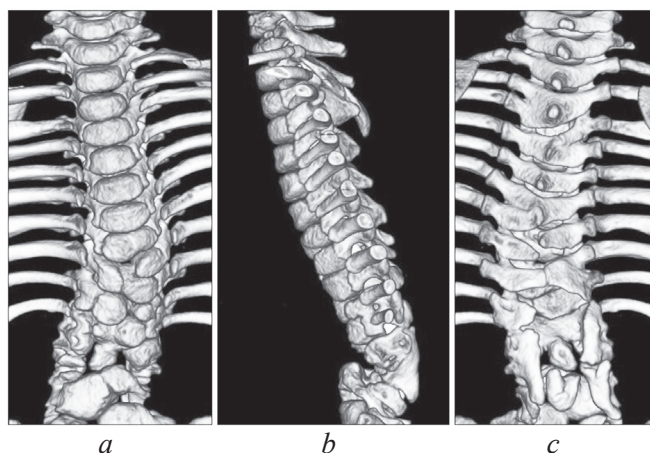


Рис. 1. Предоперационная компьютерная томография: *a* — множественные дефекты формирования, слияния и сегментации тел позвонков (вид спереди); *b* — полный поперечный дефект передних структур на уровне условной середины поясничного отдела (вид слева); *c* — расщепление задних структур нижнегрудного и поясничного отделов (вид сзади)

Fig. 1. Preoperative computed tomography: *a* — multiple vertebral formation, fusion, and segmentation failure (anterior view); *b* — complete transverse defect of lumbar spine anterior structures (left view); *c* — split posterior structures of lower thoracic and lumbar spine (posterior view)

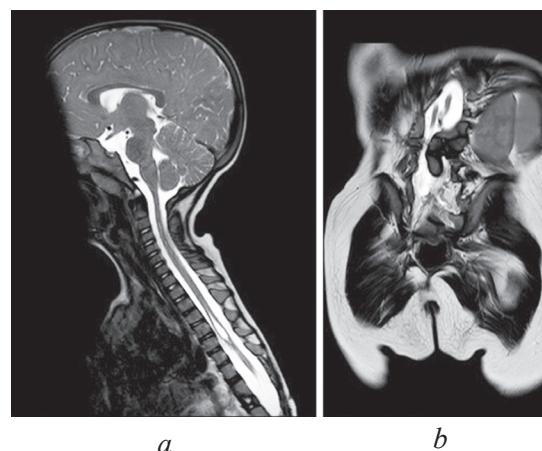


Рис. 2. Предоперационная магнитно-резонансная томография: *a* — гидромиелическая киста на уровне Th5-Th6; *b* — расщепление спинного мозга на два гемикорда ниже уровня Th7

Fig. 2. Preoperative magnetic resonance imaging: *a* — Th5-Th6 hydromyelia; *b* — split cord below Th7

люботомия с поднадкостничной резекцией 10-го и 11-го ребер. Осуществлен забрюшинный доступ к нижнегрудному и поясничному отделам позвоночника с мобилизацией подвздошно-поясничной мышцы. Поперечный дефект передних структур выполнен фиброзной тканью. Передняя продольная связка рассечена Н-образно. Скелетированы

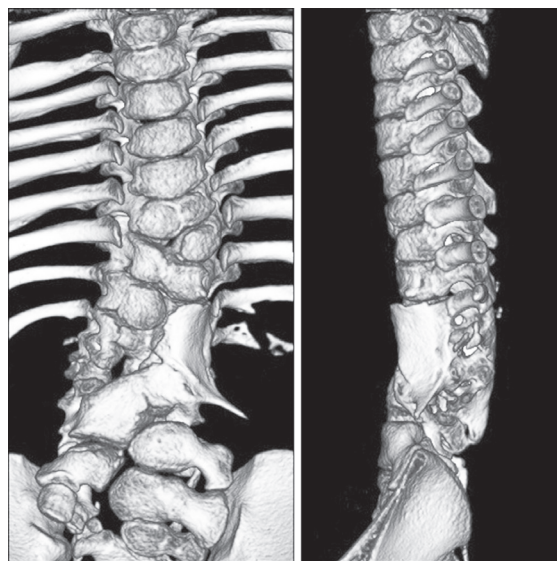


Рис. 3. Компьютерная томография через 18 месяцев после операции. Сформирован костный блок в зоне оперативного вмешательства: а — вид спереди; б — вид слева
Fig. 3. Computed tomography at 18 months postoperative follow up. Solid bone fusion: a – anterior view; b – left view

передние структуры выше и ниже зоны дефекта передних структур. Выполнен спондилодез аутогенным реберным трансплантатом в сочетании с композитным пластическим материалом. Наложен послойный шов на рану. Течение послеоперационного периода без особенностей. На 23-й день вертикализована в жестком экстензионном корсете.

При контрольной компьютерной томографии через 18 месяцев выявлено приживание трансплантата и формирование сплошного костного блока в зоне вмешательства, обеспечивающее стабильность поясничного отдела позвоночника и низкий потенциал прогрессии кифоза (рис. 3). С точки зрения неврологического дефицита отмечено некоторое улучшение с сохранением нижнего парапареза (больше справа; Frankel D). По данным магнитно-резонансной томографии через 25 месяцев после операции признаков компрессии невралных структур не получено. Оперативное лечение, в том числе декомпрессия и/или мобилизация спинного мозга, в настоящее время не показано. Вместе с тем, учитывая возраст ребенка (5 лет) и потенциал роста, необходимы медицинское сопровождение и регулярные контрольные неврологические и лучевые обследования до окончания костного роста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденный кифоз представляет собой порок развития позвоночного столба, сопровождающийся формированием соответствующей деформации

в сагиттальной плоскости. Общепринятая классификация подразделяет сколиозогенные и кифозогенные пороки развития позвонков на три типа: тип 1 — нарушение формирования тел позвонков; тип 2 — нарушение сегментации; тип 3 — смешанный [10, 14]. Данная классификация не лишена недостатков: она в большей мере предназначена для описания пороков, протяженность которых не превышает нескольких смежных сегментов, и не учитывает нарушений развития задних структур позвонков [11, 17]. Первый и третий типы обладают наибольшим потенциалом прогрессии [9]. По сравнению с врожденными сколиозами врожденные кифозы встречаются более редко и характеризуются значительно более высоким риском развития компрессии спинного мозга с исходом в нижнюю параплегию [12, 14, 15]. Сочетаемость врожденных кифозов с дефектами формирования невралной трубки (фиксация спинного мозга, диастематомиелия, гидромиелия, миеломенингоцеле) достигает 20–40 % [8, 21]. В представленном наблюдении протяженный порок развития относится к третьему (смешанному) типу в сочетании с диастематомиелией и гидромиелией.

Эффективного консервативного лечения врожденного кифоза не существует [9, 14, 17]. Вопросы хирургического лечения протяженных пороков развития позвоночника мало освещены в литературе, публикации преимущественно рассматривают кифозы на фоне нарушений нескольких смежных сегментов [1–7, 14, 16, 18, 21]. Для определения хирургической тактики при множественных пороках предложен принцип выделения ведущего порока [5], предполагающий значительную индивидуализацию подхода при протяженных аномалиях.

Задачами оперативного лечения врожденного кифоза являются стабилизация позвоночника, коррекция деформации, при необходимости декомпрессия спинного мозга. Для стабилизации позвоночника, как правило, необходимы передний и задний спондилодез, блокирование только задних структур менее эффективно [9, 20]. Применение ригидной внутренней фиксации зоны формирующегося костного блока снижает частоту несостоятельности спондилодеза [12]. В случае невозможности установки металлоконструкции необходимо учитывать и использовать иные факторы, влияющие на вероятность успеха артродезирующей операции.

Эти факторы могут быть подразделены на следующие группы: факторы, связанные с хирургической подготовкой реципиентного ложа; факторы, связанные с пластическим материалом; системные факторы; местные факторы.

Техника подготовки тел позвонков к спондилодезу предполагает полное удаление малокровоснабжаемой фиброзной ткани в пределах зоны планируемой костной пластики; минимальную механическую и термическую травматизацию; предотвращение высыхания тканей в зоне вмешательства; обнажение кровоснабжаемого спонгиозного вещества тел позвонков, минимальное использование гемостатического воска. После окончания костно-пластического этапа рекомендуется тщательное ушивание мягких тканей над пластическим материалом [19].

Основными характеристиками костно-пластического материала являются остеокондуктивность (способность служить основой для врастания новообразующейся костной ткани), остеоиндуктивность (способность к стимуляции остеогенеза, опосредованная биологически активными молекулами) и остеогенность (содержание в материале живых остеогенных клеток). В определенных ситуациях (отсутствие ригидной фиксации) значение также имеет опороспособность материала. Костный ауто-трансплантат из гребня подвздошной кости, обладающий выраженными остеогенными свойствами, считается «золотым стандартом» костно-пластического материала в хирургии позвоночника [19]. Принципиальные недостатки данного материала связаны с процедурой забора трансплантата и ее последствиями (болезни донорской зоны) [4]. Аутогенный кортикальный трансплантат (ребро) обладает меньшей остеогенной емкостью [19], однако характеризуется высокой опороспособностью и оптимален, если доступ к зоне пластики предполагает резекцию ребра. Для увеличения объема пластического материала возможно применение разнообразных синтетических материалов, обладающих остеоиндуктивными свойствами [19], в том числе сульфата кальция [13]. Остеоиндуктивные свойства зависят от наличия в материале костных морфогенных белков. Наиболее широко применяемой остеоиндуктивной средой служит аллогенный деминерализованный костный матрикс. Добавление к синтетическому или аллогенному пластическому материалу пунктата костного мозга реципиента обеспечивает насыщение его живыми аутогенными клетками и придает материалу остеогенные свойства [19]. Комбинация различных сред, обладающих остеоиндуктивными, остеоиндуктивными и остеогенными свойствами, позволяет получить композитный материал с оптимальными характеристиками.

К управляемым системным факторам, влияющим на вероятность несостоятельности костного блока, относятся состояние питания пациента,

железодефицитная анемия, применение нестероидных противовоспалительных препаратов [19]. При наличии у больного гипотрофии и/или железодефицитной анемии эти состояния должны быть скорректированы до оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде необходимо контролировать показатели красной крови и избегать, насколько возможно, применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевым управляемым местным фактором, не связанным с техникой подготовки реципиентного ложа, является механическая стабильность [19]. При невозможности обеспечить стабильность ригидной внутренней фиксации необходимо использовать опороспособный трансплантат и жесткий корсет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный кифоз на фоне множественных пороков развития позвонков представляет собой малоизученную клиническую проблему, требующую индивидуализации лечебной тактики, тщательного планирования оперативного вмешательства, регулярных контрольных обследований до окончания костного роста.

Отсутствие в зоне предполагаемой артродезирующей операции пригодных для установки опорных элементов металлоконструкции костных структур не является препятствием для успешного спондилодеза.

Комбинация нескольких разнородных материалов, обладающих опорными, остеоиндуктивными, остеоиндуктивными и остеогенными свойствами, позволяет получить костно-пластический материал с оптимальными характеристиками и обеспечить формирование костного блока в сложной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианов В.Л., Баиров Г.А., Садофьева В.И., Райе Р.Э. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и подростков. – М., 1985. [Andrianov VL, Bairov GA, Sadofeva VI, Raje RJ. Diseases and injuries of the spine in children and adolescents. Moscow; 1985. (In Russ.)]
2. Баиров Г.А., Горенштейн А.И., Баиндурашвили А.Г., и др. Детская травматология. – 2-е изд. – СПб., 2000. [Bairov GA, Gorenshitejn AI, Baindurashvili AG, et al. Pediatric traumatology. 2nd ed. Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
3. Баиров Г.А. Срочная хирургия детей: Руководство для врачей. – СПб., 1997. [Bairov GA. Urgent surgery in children. Handbook for physicians. Saint Petersburg; 1997. (In Russ.)]

4. Косулин А.В., Елякин Д.В. Болезни донорской зоны как проблема хирургической вертебрологии: систематический обзор // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 45–51. [Kosulin AV, Elyakin DV. Donor site morbidity as a problem of spinal surgery: systematic review. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2016;13(2):45-51. (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2016.2.45-51.
5. Рябых С.О. Выбор хирургической тактики при врожденных деформациях позвоночника на фоне множественных пороков позвонков // Хирургия позвоночника. – 2014. – Т. 11. – № 2. – С. 21–28. [Ryabykh SO. The choice of surgical approach for congenital spinal deformity caused by multiple vertebral malformations. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2014;(2):21-28. (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2014.2.21-28.
6. Ульрих Э.В. Аномалии позвоночника у детей. – СПб., 1995. [Ul'rih JeV. Vertebral anomalies in children. Saint Petersburg; 1995. (In Russ.)]
7. Ульрих Э.В. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. – СПб., 2002. [Ul'rih JeV. Vertebrology in terms, numbers, pictures. Saint Petersburg; 2002. (In Russ.)]
8. Bradford DS, Heithoff KB, Cohen M. Intraspinal abnormalities and congenital spine deformities: a radiographic and MRI study. *J Pediatr Orthop*. 1991;11(1):36-41. doi: 10.1097/01241398-199101000-00009.
9. Harwant S. Factors influencing the outcome of arthrodesis for congenital kyphosis and kyphoscoliosis. *Med J Malaysia*. 2001;56(1):18-24.
10. Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine J*. 2005;5(5):564-76. doi: 10.1016/j.spinee.2004.10.044.
11. Kawakami N, Tsuji T, Imagama S, et al. Classification of congenital scoliosis and kyphosis: a new approach to the three-dimensional classification for progressive vertebral anomalies requiring operative treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(17):1756-65. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ac0045.
12. Kim YJ, Otsuka NY, Flynn JM, et al. Surgical treatment of congenital kyphosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(20):2251-7. doi: 10.1097/00007632-200110150-00017.
13. Kumar CY, Nalini KB, Menon J, et al. Calcium sulfate as bone graft substitute in the treatment of osseous bone defects, a prospective study. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):2926-8. doi: 10.7860/JCDR/2013/6404.3791.
14. Marks DS, Qaimkhani SA. The natural history of congenital scoliosis and kyphosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(17):1751-5. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181af1caf.
15. McMaster MJ, Singh H. Natural history of congenital kyphosis and kyphoscoliosis. A study of one hundred and twelve patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(10):1367-83. doi: 10.2106/00004623-199910000-00002.
16. McMaster MJ, Singh H. The surgical management of congenital kyphosis and kyphoscoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(19):2146-54. doi: 10.1097/00007632-200110010-00021.
17. Nakajima A, Kawakami N, Imagama S, et al. Three-dimensional analysis of formation failure in congenital scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(5):562-7. doi: 10.1097/01.brs.0000256386.26757.ed.
18. Noordeen MH, Garrido E, Tucker SK, Elsebaie HB. The surgical treatment of congenital kyphosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(17):1808-14. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ab6307.
19. Siemionow KB, Muschler GF. Principles of Bone Fusion. In: Rothman-Simeone. The Spine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. P. 1130-1158.
20. Winter RB, Moe JH, Lonstein JE. The surgical treatment of congenital kyphosis. A review of 94 patients age 5 years or older, with 2 years or more follow-up in 77 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1985;10(3): 224-31. doi: 10.1097/00007632-198504000-00006.
21. Zeng Y, Chen Z, Qi Q, et al. The posterior surgical correction of congenital kyphosis and kyphoscoliosis: 23 cases with minimum 2 years follow-up. *Eur Spine J*. 2013;22(2):372-8. doi: 10.1007/s00586-012-2463-0.

◆ Информация об авторах

Артём Владимирович Косулин — ассистент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: hackenlad@mail.ru.

Дмитрий Викторович Елякин — детский хирург, хирургическое отделение № 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dimaelkins@mail.ru.

◆ Information about the authors

Artem V. Kosulin — Assistant Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: hackenlad@mail.ru.

Dmitriy V. Elyakin — Pediatric Surgeon, Surgical Department No 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dimaelkins@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Екатерина Игоревна Охлопкова — студент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: oket2008@rambler.ru.

Олеся Геннадиевна Придатко — студент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: seventhseeker@yandex.ru.

Юлия Владимировна Клыбанская — студент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: julieklyban@gmail.com.

Владислав Сергеевич Дворецкий — студент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: butler4@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ekaterina I. Okhlopkova — Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oket2008@rambler.ru.

Olesya G. Pridatko — Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: seventhseeker@yandex.ru.

Yuliya V. Klybanskaya — Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julieklyban@gmail.com.

Vladislav S. Dvoretzkiy — Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: butler4@mail.ru.



НОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИИ СИНДРОМА ЭЛЕРСА – ДАНЛО

© В.Г. Арсентьев¹, Т.И. Кадурина², Л.Н. Аббакумова³

¹ ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академии им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

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

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса – Данло // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 118–125. doi: 10.17816/PED91118-125

Поступила в редакцию: 07.12.2017

Принята в печать: 05.02.2018

Синдром Элерса – Данло (СЭД) – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма коллагена, структуры и функции миомаатрикса, синтеза протеогликанов. Патология характеризуется гиперэластичностью кожи, подкожными сферами, переразгибанием суставов, ранимостью тканей и геморрагическим синдромом. СЭД – одно из семи наследственных нарушений соединительной ткани, для которых созданы международные диагностические критерии. Более 30 лет назад была составлена так называемая Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани (1986). Длительное время врачи использовали Вильфраншскую классификацию СЭД, принятую в 1998 г. и разделявшую заболевание на шесть типов. Новые критерии были опубликованы Международным комитетом экспертов в 2017 г. В клинической классификации СЭД описано 13 типов с разными типами наследования, клиническими особенностями и биохимическими дефектами. Истинная распространенность неизвестна вследствие сложности верификации большого числа легких форм, частота диагностированных случаев у новорожденных составляет 1 : 5000, тяжелые формы встречаются в популяции редко (1 : 100 000). Несколько чаще (7 типов) наследуется по аутосомно-рецессивному, реже (6) – по аутосомно-доминантному типу. Верификация диагноза базируется на результатах молекулярно-генетического исследования, что связано с перекрываемостью фенотипических и гистоморфологических признаков. В статье представлены новые данные о генетической гетерогенности, классификационных диагностических критериях СЭД, полиморфизме клинической картины и основных принципах лечения заболевания. Новые критерии учитывают в основном особенности клинической картины, они не упростили диагностику, но увеличили специфичность и повысили значимость клинико-анамнестических признаков. Объем обследования определяется наличием ведущих клинических признаков. Решающее значение имеют генеалогическое обследование и молекулярно-генетические методы диагностики.

Ключевые слова: синдром Элерса – Данло; наследственные нарушения соединительной ткани; диагностические критерии; новая классификация.

NEW PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF THE EHLERS-DANLOS SYNDROME

© V.G. Arsentev¹, T.I. Kadurina², L.N. Abbakumova³

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Arsentev VG, Kadurina TI, Abbakumova LN. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):118-125. doi: 10.17816/PED91118-125

Received: 07.12.2017

Accepted: 05.02.2018

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a heterogeneous group of monogenic diseases caused by a violation of collagen metabolism, the structure and function of myomatrix and the synthesis of proteoglycans. This pathology is characteri-

zed by hyperelasticity of the skin, subcutaneous globules, overextension of the joints, tissue vulnerability and hemorrhagic syndrome. EDS is one of the seven hereditary connective tissue disorders for which international diagnostic criteria are met. More than 30 years ago, the so-called Berlin nosology of hereditary connective tissue disorders was first compiled and approved (1986). For a long time, doctors used the "Villefranche Nosology" classification of EDS, adopted in 1998 and divided the disease into 6 types. The new criteria were published by the International Committee of Experts in 2017. In the clinical classification of EDS, 13 types with different inheritance, clinical features and biochemical defects are described. In most cases, it is inherited by an autosomal dominant type. True prevalence is unknown due to the complexity of verification and a large number of light forms, the frequency of diagnosed cases is 1 : 5000 births, severe forms are rare (1 : 100 000). Diagnosis of this syndrome is also based on the diagnostic criteria of the international classification. The lecture presents new data on classification diagnostic criteria of EDS, polymorphism of the clinical picture, genetic heterogeneity, the main principles of treatment of the disease. The new classification criteria take into account, in the main, the features of the clinical picture, they did not simplify the diagnosis, but they increased the specificity and increased the significance of the clinical and anamnestic features. The scope of the examination is determined by the presence of leading clinical signs. The genealogical examination and molecular genetic methods of diagnostics are of great importance.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome; hereditary connective tissue disorders; diagnostic criteria; new classification.

Синдром Элерса–Данло (Ehlers-Danlos, СЭД, Q79.6) — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма коллагена, структуры и функции миоматрикса, синтеза протеогликанов. Данная патология характеризуется гиперэластичностью кожи, подкожными сферулами, переразгибанием суставов, ранимостью тканей и геморрагическим синдромом. Истинная распространенность СЭД неизвестна вследствие сложности верификации и большого числа легких форм, частота диагностированных случаев у новорожденных составляет 1 : 5000, тяжелые формы встречаются в популяции редко (1 : 100 000) [1, 2]. В большинстве случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу [5, 6].

СЭД — одно из семи наследственных нарушений соединительной ткани, для которых созданы международные диагностические критерии. Более 30 лет назад впервые была составлена и утверждена так называемая Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани (1986). Длительное время врачи использовали уже вторую по счету международную Вилльфраншскую нозологическую классификацию, принятую в 1998 г. и разделявшую СЭД на шесть типов [5]. Новые классификационные критерии были опубликованы обновленным Международным комитетом экспертов в 2017 г. [6]. В интернациональной клинической классификации описано 13 типов с разным наследованием, клиническими особенностями и биохимическими дефектами, для каждого из которых разработаны большие и малые критерии, диагностически значимые клинические, молекулярно-генетические и биохимические маркеры, которые обобщены нами в табл. 1 [6].

Новые классификационные критерии, учитывающие в основном особенности клинической кар-

тины, не упростили диагностику, но увеличили специфичность и повысили значимость клинико-анамнестических признаков. Объем обследования определяется наличием ведущих клинических признаков. Существенное значение имеют генеалогическое обследование и молекулярно-генетические методы диагностики.

Дальнейшее развитие получают также геномные исследования СЭД и элерсоподобных фенотипов [4, 7]. В 2016 г. на большой группе больных СЭД, а также элерсоподобным и марфаноподобным фенотипами было проведено таргетное (экзомное) секвенирование 5 коллагеновых генов, гена фибриллина, 5 генов, ассоциированных с аортопатиями, а также 8 генов внеклеточного матрикса. Выявлен ряд новых патологических вариантов [8].

Лечение. Богатая белком диета, костные бульоны, студни, заливные блюда. Курсы массажа, физиотерапии, лечебная физкультура. Синдромная терапия, зависящая от выраженности органических изменений. Медикаментозное лечение с использованием аминокислотных (L-карнитин), витаминных (витамины D, C, E, B₁, B₂, B₆), минеральных комплексов (витамины B₆ с магнием, D₃ с кальцием), хондропротекторов перорально и местно, оссеингидроапатитных комплексов, трофических препаратов (АТФ, инозин, лецитин, кофермент Q₁₀). Указанные препараты принимают сочетанными курсами 2–3 раза в год продолжительностью 1–1,5 мес.

Прогноз зависит от типа и тяжести заболевания, серьезнее при классическом (вследствие артропатий) и сосудистом (вследствие кровотечений и разрывов сосудов) типах. Детей следует ориентировать на выбор профессии, не связанной с физическими нагрузками, работой стоя [2, 3].

Таблица 1 (Table 1)

Клиническая классификация синдрома Элерса – Данло
Clinical classification of Ehlers-Danlos syndrome

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
1. Классический тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130000		
1. Гиперрастяжимость кожи, атрофические рубцы. 2. Генерализованная гипермобильность суставов	1. Легкость образования экхимозов. 2. Мягкая рыхлая кожа. 3. Хрупкость или травматическое расслаивание кожи. 4. Моллюскоподобные псевдоопухоли. 5. Подкожные сферулы. 6. Грыжи в наличии или в анамнезе. 7. Эпикантоподобные складки кожи. 8. Осложнения суставной гипермобильности (растяжения, вывих/подвывих, плоскостопие, боль). 9. Аналогичная клиническая симптоматика у родственника первой степени родства	<i>COL5A1</i> (90 %) коллаген V типа, 5 α_1 -цепь; реже I типа (<i>COL1A1</i>), 1 α_1 -цепь
Для постановки диагноза необходимо наличие первого из больших критериев либо второго большого критерия и/или как минимум трех малых критериев		
2. Классически-подобный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 600985		
1. Гиперрастяжимость, бархатистость и атрофические рубцы кожи. 2. Генерализованная гипермобильность суставов с вывихами или без них. 3. Легко травмируемая кожа/спонтанные экхимозы	1. Деформированные стопы: широкая/пухляя передняя часть стопы, брахидактилия с избытком кожи; <i>pes planus</i> , <i>hallux valgus</i> , пьезогенные папулы. 2. Отеки стоп/голеней в отсутствие сердечной недостаточности. 3. Умеренная проксимальная и дистальная мышечная слабость. 4. Аксональная полинейропатия. 5. Мышечные атрофии на руках и ногах. 6. Акрогерия (атрофия кожи на пальцах стоп и кистей), клинодактилия, брахидактилия. 7. Пропалсы влагалища/матки/прямой кишки	<i>TNXB</i> , тенасцин XB
Для постановки диагноза необходимо наличие трех больших критериев и аутосомно-рецессивного типа наследования. Малые критерии демонстрируют особенности клинической картины, отличающие данный тип от классического		
3. Клапанно-сердечный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225320		
1. Прогрессирующие нарушения аортального, митрального клапанов. 2. Вовлечение кожи: повышенная эластичность, атрофические рубцы, истончение, легкость образования синяков. 3. Гипермобильность (генерализованная или ограниченная небольшими суставами)	1. Паховая грыжа. 2. Деформация грудной клетки (чаще воронкообразная). 3. Вывихи суставов. 4. Деформации стоп: плоскостопие, плосковальгусные стопы, <i>hallux valgus</i>	<i>COL1A2</i> — коллаген I типа, α_2 -цепь
Для постановки диагноза необходимо наличие первого большого критерия и семейного анамнеза, либо двух больших критериев, либо одного большого и двух малых критериев		
4. Сосудистый тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130050		
1. Наследственный анамнез, отягощенный по сосудистому типу с зарегистрированными изменениями гена <i>COL3A1</i> . 2. Разрыв аорты в молодом возрасте. 3. Спонтанная перфорация сигмовидной кишки в отсутствие дивертикулов или другой патологии. 4. Спонтанный разрыв матки/промежности. 5. Формирование каротидно-кавернозного соустья в отсутствие травмы	1. Синяки, не связанные с травмой и/или в необычных местах, таких как щеки и спина. 2. Тонкая, полупрозрачная кожа с видимым венозным рисунком. 3. Характерный внешний вид лица. 4. Спонтанный пневмоторакс. 5. Акрогерия (атрофия кожи на пальцах стоп и кистей). 6. Эквиноварусная деформация стоп. 7. Врожденный вывих бедра. 8. Гипермобильность мелких суставов. 9. Разрыв сухожилий и мышц. 10. Кератоконус. 11. Рecessия, хрупкость десен. 12. Раннее возникновение варикозной болезни	<i>COL3A1</i> , коллаген III типа, α_1 -цепь; реже <i>COL1A1</i> , коллаген I типа, α_1 -цепь
Наличие семейной истории заболевания, разрывов или расслоений артерий, спонтанной перфорации сигмовидной кишки или спонтанного пневмоторакса в присутствии других малых признаков должны стать поводом для молекулярно-генетического исследования		

Продолжение табл. 1 (Table 1 (continued))

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
5. Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130020		
1. Генерализованная гипермобильность суставов. 2. Пять признаков системного вовлечения соединительной ткани ^I либо один или более признаков в сочетании с отягощенным семейным анамнезом. 3. Мышечно-скелетные осложнения ^{II}	—	Ген, белок неизвестны
Критерии исключения ^{III} . Для постановки диагноза необходимо сочетание трех больших критериев		
6. Артрохалазийный тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130060		
1. Врожденный двусторонний вывих бедра. 2. Тяжелая гипермобильность суставов с множественными вывихами/подвывихами. 3. Гиперрастяжимость кожи	1. Мышечная гипотония. 2. Кифосколиоз. 3. Незначительная остеопения по данным рентгеновской остеоденситометрии. 4. Хрупкость тканей, включая атрофические рубцы. 5. Легко травмируемая кожа	<i>COL1A1</i> , коллаген I типа, α_1 -цепь; <i>COL1A2</i> , коллаген I типа, α_2 -цепь
Для постановки диагноза необходимо сочетание первого и третьего больших критериев либо сочетание второго и третьего больших плюс не менее двух малых критериев		
7. Дерматоспараксисный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225410		
1. Чрезвычайная хрупкость кожи с врожденными или приобретенными разрывами. 2. Характерные черепно-лицевые особенности, которые проявляются при рождении, в раннем младенчестве или развиваются позже. 3. Избыточная слабая кожа со складками на запястьях и щиколотках. 4. Морщинистые ладони. 5. Выраженная синячковость с подкожными гематомами и кровоизлияниями. 6. Пупочная грыжа. 7. Задержка роста. 8. Короткие руки и ноги. 9. Перинатальные осложнения из-за хрупкости соединительной ткани	1. Мягкая и рыхлая текстура кожи. 2. Повышенная эластичность кожи. 3. Атрофические рубцы. 4. Гипермобильность суставов. 5. Висцеральные осложнения (разрыв мочевого пузыря, диафрагмальный разрыв, пролапс прямой кишки). 6. Нарушения моторного развития. 7. Остеопения. 8. Гирсутизм. 9. Аномалии зубов. 10. Аномалии рефракции (миопия, астигматизм). 11. Страбизм	<i>ADAMTS2</i> — проколлаген-I-N-протеиназа
Для постановки диагноза необходимо сочетание первого и второго больших критериев либо сочетание одного большого критерия и трех малых		
8. Кифосколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225400		
1. Врожденная мышечная гипотония. 2. Врожденный или ранний кифосколиоз (прогрессирующий или непрогрессирующий). 3. Гипермобильность суставов с нестабильностью/подвывихами (в плечевых, тазобедренных, коленных суставах)	1. Гиперэластичность кожи. 2. Легкость образования экхимозов. 3. Разрыв/аневризма артерий среднего калибра. 4. Остеопения/остеопороз. 5. Голубые склеры. 6. Грыжа (пупочная или паховая). 7. Деформация грудной клетки. 8. Марфаноподобная внешность. 9. Эквиноварусные стопы. 10. Нарушения рефракции (близорукость, гиперметропия)	<i>PLOD1</i> — лизил-гидроксилаза 1; <i>FKBP14</i> — FKBP22, член семейства F-506-связывающих пептидил-пролилцистранизомераз
Для постановки диагноза необходимо сочетание первого и второго больших критериев либо третьего большого критерия и трех малых		

Продолжение табл. 1 (Table 1 (continued))

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
9. Синдром хрупкой роговицы, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 229200		
1. Тонкая роговица с или без разрыва (толщина центральной части роговицы < 400 мкм). 2. Раннее начало прогрессирующего кератоконуса. 3. Ранний дебют прогрессирующего кератоглобуса. 4. Синие склеры	1. Энуклеация или рубцевание роговицы как результат предыдущего разрыва. 2. Прогрессирующая потеря глубины стромы роговицы, особенно в центре. 3. Высокая степень близорукости с нормальной или умеренно увеличенной осевой длиной. 4. Отслойка сетчатки. 5. Глухота, часто со смешанными проводящими и сенсорными компонентами, прогрессирующая, нередко с выпадением более высоких частот («наклонная» звуковая тональность сигнала). 6. Избыточно податливая барабанная перепонка. 7. Дисплазия тазобедренного сустава. 8. Мышечная гипотония в младенчестве, обычно умеренная. 9. Сколиоз. 10. Арахнодактилия. 11. Гипермобильность периферических суставов. 12. Плоскостопие, <i>hallux valgus</i> . 13. Мягкие контрактуры пальцев (особенно 5-го). 14. Мягкая, бархатистая, полупрозрачная кожа	<i>ZNF469</i> — цинк-проводящий белок с неизвестной функцией; <i>PRDM5</i> — ДНК-транскрипционный фактор семейства PR/SET
Для постановки диагноза необходимо наличие первого или любого большого и трех малых критериев		
10. Спондилодиспластический тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 612350		
1. Прогрессирующая задержка физического развития. 2. Тяжелая врожденная мышечная гипотония. 3. Перерастяжение конечностей	1. Повышенная эластичность, мягкость, истончение, полупрозрачность кожи. 2. Плоскостопие. 3. Задержка моторного развития. 4. Остеопения. 5. Задержка когнитивного развития	<i>B4GALT7</i> — галактозилтрансфераза I; <i>B3GALT6</i> — галактозилтрансфераза II; <i>SLC39A13</i> — гомодимерный трансмембранный белок 13 (ZIP13)
Ген-специфические малые критерии		
<i>B4GALT7</i> 1. Радикулярный синостоз. 2. Двусторонние контрактуры локтевого сустава с ограничением движения. 3. Гипермобильность суставов. 4. Односторонняя поперечная складка ладони. 5. Характерные черепно-лицевые изменения ^{IV} . 6. Характерные рентгенологические изменения ^V . 7. Гиперметропия тяжелой степени. 8. Помутнение роговицы	<i>B3GALT6</i> 1. Кифосколиоз (врожденный или прогрессирующий с ранним развитием). 2. Гипермобильность суставов, генерализованная, или ограничивающаяся дистальными суставами, с вывихами. 3. Суставные контрактуры (врожденные или прогрессирующие), особенно на руках. 4. Характерные пальцы (тонкие, суженные, арахнодактилия, с широкими, лопаткообразными дистальными фалангами). 5. Эквиноварусная деформация стоп. 6. Характерные черепно-лицевые изменения ^{VI} . 7. Изменение цвета, диспластический рост зубов. 8. Характерные рентгенологические изменения ^{VII} . 9. Остеопороз с множественными спонтанными переломами. 10. Аневризма восходящей аорты. 11. Гипоплазия легких, рестриктивные изменения	<i>SLC39A13</i> 1. Экзофтальм, голубоватые склеры. 2. Морщинистые ладони. 3. Атрофия мышц тенара и конусообразные пальцы. 4. Гипермобильность периферических суставов. 5. Характерные рентгенологические изменения ^{VIII}
Для постановки диагноза необходимо сочетание первого и второго больших критериев либо наличие характерных рентгенологических изменений и любых трех малых критериев (общих или ген-специфических)		

Продолжение табл. 1 (Table 1 (continued))

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
11. Мышечно-контрактурный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 615539		
1. Врожденные множественные контрактуры, приводяще-сгибательная и/или эквиноварусная деформация стоп. 2. Характерные черепно-лицевые особенности, проявляющиеся при рождении или в раннем возрасте ^{IX} . 3. Характерные кожные изменения: гиперэластичность кожи, легкая травмируемость, хрупкость, атрофические рубцы, морщинистые ладони	1. Периодические/хронические вывихи. 2. Деформации грудной клетки (плоская, воронкообразная). 3. Деформации позвоночника (сколиоз, кифосколиоз). 4. Характерные пальцы (конусовидные, тонкие, цилиндрические). 5. Прогрессирующие деформации стоп (плоские, вальгусные, полые). 6. Большие подкожные гематомы. 7. Хронический запор. 8. Дивертикулы толстой кишки. 9. Пневмоторакс/гемопневмоторакс. 10. Нефролитиаз/цистолитиаз. 11. Гидронефроз. 12. Крипторхизм. 13. Косоглазие. 14. Нарушения (близорукость, астигматизм). 15. Глаукома/повышенное внутриглазное давление	<i>CHST14</i> — карбогидратсульфотрансфераза; <i>DSE</i> — дерматансульфатэпимераза
Для постановки диагноза необходимо: при рождении и в периоде раннего детства сочетание первого и второго больших критериев; в подростковом периоде — сочетание первого и третьего больших критериев		
12. Миопатический тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 616471		
1. Врожденная мышечная гипотония и/или атрофия, улучшающаяся с возрастом. 2. Проксимальные суставные контрактуры (колено, бедро, локоть). 3. Гипермобильность периферических суставов	1. Мягкая рыхлая кожа. 2. Атрофические рубцы. 3. Задержка моторного развития. 4. Миопатия по данным биопсии мышц	<i>COL12A1</i> — коллаген XII типа
Для постановки диагноза необходимо наличие первого большого критерия в сочетании с другим большим; наличие первого большого критерия в сочетании с тремя малыми		
13. Периодонтальный (зубной) тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130080		
1. Тяжелый периодонтит с ранним началом. 2. Слабость закрепления зубов в деснах. 3. Бляшки на передней поверхности голени. 4. Аналогичная клиническая симптоматика у родственника первой степени родства	1. Синячковость. 2. Гипермобильность суставов, в основном периферическая. 3. Гиперрастяжимость, хрупкость кожи, аномальные рубцы (широкие или атрофические). 4. Увеличение частоты инфекций. 5. Грыжи. 6. Марфаноподобные черты лица. 7. Акрогерия (атрофия кожи на пальцах стоп и кистей). 8. Рельефная сосудистая сеть	<i>C1R</i> или <i>C1S</i> — субъединицы C1g и C1s первого компонента классического пути комплемента
Для постановки диагноза необходимо наличие первого или второго большого или двух больших и одного малого критериев		
^I Признаки системного вовлечения соединительной ткани для диагностики гипермобильного типа [6]: 1) мягкая или бархатистая кожа; 2) легкая гиперрастяжимость кожи; 3) стрии в паху, на бедрах, груди и/или животе у подростков без предыдущего значительного увеличения или потери массы тела; 4) двусторонние псевдогенные папулы; 5) повторные или множественные абдоминальные грыжа/грыжи (пупочная, паховая, бедренная); 6) атрофические рубцы как минимум в двух регионах без формирования рубцов по типу папиросной бумаги; 7) тазовый, ректальный и/или маточный пролапс у детей; 8) скудность роста зубов и высокое или узкое нёбо; 9) арахнодактилия, положительный признак запястья (Штейнберга) с обеих сторон; положительный признак большого пальца (Уолкера) с обеих сторон; 10) соотношение размаха рук к длине тела > 1,05; 11) пролапс митрального клапана, основанный на строгих эхокардиографических критериях; 12) дилатация корня аорты более 2STD по Z-критерию. ^{II} Мышечно-скелетные осложнения: 1) боль в двух и более конечностях, повторяющаяся ежедневно в течение как минимум 3 месяцев; 2) хроническая распространенная боль в течение 3 месяцев; 3) повторные суставные вывихи и нестабильность, не связанные с травмой: а) три и более атравматических вывиха в одном суставе или два и более вывиха в двух разных суставах в разное время; б) медицинское подтверждение нестабильности суставов в двух различных областях, не связанных с травмой.		

Окончание табл. 1 (Table 1 (continued))

^{III} Критерии исключения: 1) отсутствие необычной хрупкости кожи; 2) исключение других наследуемых и приобретенных заболеваний соединительной ткани, в том числе ревматологических; 3) исключение альтернативных диагнозов (гипермобильного синдрома, других типов СЭД, синдромов Марфана, Лоеса–Дитца, скелетных дисплазий). Диагнозы могут быть исключены по данным анамнеза, осмотра или молекулярно-генетического тестирования.
^{IV} Характерные черепно-лицевые изменения, ассоциированные с мутациями <i>B4GALT7</i> : треугольное лицо, телекант, экзофтальм, маленький рот, низко расположенные уши, редкие волосы, аномалии зубного ряда, плоское лицо, широкий лоб, голубые склеры, расщелины нёба, раздвоенный нёбный язычок.
^V Характерные рентгенологические изменения, ассоциированные с мутациями <i>B4GALT7</i> : синостоз лучелоктевого сустава, расширение метафизов (браслеты), остеопения, вывих или подвывих головки лучевой кости, короткие ключицы с широкими медиальными концами.
^{VI} Характерные черепно-лицевые изменения, ассоциированные с мутациями <i>B3GALT6</i> : гипоплазия средней зоны лица, шишковатый лоб, экзофтальм или выпученные глаза, голубые склеры, косые морщины век, вдавленная переносица, длинная верхняя губа, низко расположенные уши, микрогнатия, аномалии зубов, расщелины нёба, редкие волосы.
^{VII} Характерные рентгенологические изменения, ассоциированные с мутациями <i>3GALT6</i> : увеличение поперечных размеров тел позвонков, передний клюв тела позвонка, короткая подвздошная кость, выступающий малый вертел бедра, дисплазия тазобедренного сустава, выступающие метафизы, метафизарная дисплазия головки бедренной кости, смещение локтя, вывих головки лучевой кости, перекут или искривление длинных костей, генерализованный остеопороз, излеченные переломы.
^{VIII} Характерные рентгенологические изменения, ассоциированные с мутациями <i>SLC39A13</i> : увеличение поперечных размеров тел позвонков от легкой до умеренной, остеопения тел позвонков от легкой до умеренной, маленькая подвздошная, короткая подвздошная кость, плоские проксимальные эпифизы бедра, короткие/широкие шейки бедра.
^{IX} Характерные черепно-лицевые особенности включают: большой родничок, гипертелоризм, короткие и косые морщины век, голубые склеры, короткий нос с гипоплазией столбика, низко расположенные и перекрученные уши, высокое нёбо, удлинённый фильтр носа, тонкая верхняя губа, маленький рот, незначительный сдвиг верхней челюсти кзади (микроретрогнатия)

Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 5–39. [Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF, et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(2): 5-39. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED725-39.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia: guidelines for doctors. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2009. (In Russ.)]
3. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Ч. 2 // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 5. – № 3. – С. 53–79. [Polyorganic disorders in dysplasia of connective tissue in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. Part 2. *Problems of pediatric nutritiology*. 2017;15(3):53-79. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79.
4. Alazami AM, Al-Qattan SM, Faqeih E, et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue. *Hum Genet*. 2016;135(5):525-540. doi: 10.1007/s00439-016-1660-z.
5. Beighton P, Paepe AD, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1998;77(1):31-37. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o.
6. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
7. Singh RR, Luthra R, Routbort MJ, et al. Implementation of next generation sequencing in clinical molecular diagnostic laboratories: advantages, challenges and potential. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2016;1(1): 109-120. doi: 10.1080/23808993.2015.1120401.
8. Weerakkody RA, Vandrovicova J, Kanonidou C, et al. Targeted next-generation sequencing makes new molecular diagnoses and expands genotype-phenotype relationship in Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med*. 2016;18(11):1119-1127. doi: 10.1038/gim.2016.14.

◆ Информация об авторах

Вадим Геннадиевич Арсентьев — д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академии им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: rainman63@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vadim G. Arsentev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Childhood Illness. Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rainman63@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Тамара Ивановна Кадурина — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tikadurina@mail.ru.

Лариса Николаевна Аббакумова — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии имени проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Tamara I. Kadurina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of Department of Medical Genetics. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tikadurina@mail.ru.

Larisa N. Abbakumova — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: v-abbakoumov@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 онлайн-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 претен-

- зий 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 сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф.

авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

• **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

• В списке все работы перечисляются не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования.

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

• В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

• Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий

базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

– англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

– русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилизового 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 пла-

стики 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. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.**

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

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. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.