

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. Байров — 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. N. 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.)*

Выходит 6 раз в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

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. 17,75.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106,
Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.
Заказ 76. Подписано в печать 29.06.2018.

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

- Д.О. Иванов, В.П. Новикова, А.А. Похлебкина*
Врожденные нарушения гликозилирования5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Д.О. Иванов,
Ю.В. Свирыев*
Особенности апноэ у детей первого года жизни, родившихся
недоношенными и страдающих бронхолегочной дисплазией
и легочной гипертензией16

- Ю.В. Петренко, В.П. Новикова, А.В. Полунина*
Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста24

- А.А. Повзун, Л.М. Щугарева, А.С. Иова*
Повышение эффективности клинично-неврологической
оценки в выявлении травматических внутричерепных
осложнений у детей при легкой черепно-мозговой травме28

- Р.Д. Даудова, Е.М. Богатырёва*
Детский травматизм в Дагестане34

- В.Н. Тимченко, М.Д. Субботина, Т.А. Каплина,
О.В. Булина, В.Ф. Суховецкая, Ж.К. Хакизимана,
М.А. Шакмаева*
Клинико-лабораторная эффективность
препарата Виферон® при вирусных поражениях
желудочно-кишечного тракта у детей41

- А.П. Трашков, Н.А. Верлов, М.Р. Артеменко,
В.А. Печатникова, М.А. Зелененко, М.А. Пахомова,
А.Г. Васильев*
Динамика VEGF у лабораторных грызунов
с трансплантированными экспериментальными
новообразованиями различного гистологического типа49

- И.П. Буткевич, В.А. Михайленко, Т.Н. Шимараева,
А.В. Кочубеев*
Коррекция болевого и аффективного поведения комбинацией
флуоксетина и бупирона у пренатально стрессированных
самок крыс57

- И.А. Клубкова, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова,
Д.Р. Кирьянова, М.Ю. Ерина*
Функциональное состояние сердечно-сосудистой
системы у подростков и юношей призывного возраста
с брадиаритмиями64

- В.К. Юрьев, П.Г. Жирков*
Самооценка здоровья и готовности к воинской службе
старшеклассниками Якутска72

◆ ОБЗОРЫ

- А.М. Ахматов, И.С. Тарбаев, Д.И. Василевский*
История развития хирургии грыж пищеводного отверстия
диафрагмы77

◆ EDITORIAL

- D.O. Ivanov, V.P. Novikova, A.A. Pokhlebkina*
Congenital disorders of glycosylation5

◆ ORIGINAL STUDIES

- A.Yu. Solomakha, N.A. Petrova, D.O. Ivanov,
Yu.V. Sviryaev*
Apnoe in first year of life infants, born premature
with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary
hypertension16

- Yu.V. Petrenko, V.P. Novikova, A.V. Polunina*
Maternal obesity and child health at different ages24

- A.A. Povzun, L.M. Schugareva, A.S. Iova*
Increasing of assessment effectiveness of neurological
evaluation in detection traumatic intracranial injuries
in children with clinical criteria of mild traumatic brain injury28

- R.D. Daudova, E.M. Bogatyreva*
Children injuries in Dagestan34

- V.N. Timchenko, M.D. Subbotina, T.A. Kaplina,
O.V. Bulina, V.F. Sukhovetskaya, J.K. Hakizimana,
M.A. Shakmaeva*
Clinico-laboratory efficacy
of the drug Viferon® in viral lesions
of the gastroin-testinal tract in children41

- A.P. Trashkov, N.A. Verlov, V.R. Artemenko,
V.A. Pechatnikova, M.A. Zelenenko, M.A. Pahomova,
A.G. Vasiliev*
C-VEGF dynamical changes in laboratory rodents
with transplanted experimental tumors of various
histological types49

- I.P. Butkevich, V.A. Mikhailenko, T.N. Shimaraeva,
A.V. Kochubeev*
Correction of pain-related and affective behavior
by combination of fluoxetine and bupirone in prenatally
stressed rats57

- I.A. Klubkova, M.V. Avdeeva, L.V. Shcheglova,
D.R. Kiryanova, M.Yu. Erina*
Functional state of the cardiovascular system
in adolescents and young men of military age with
bradyarrhythmia64

- V.K. Iurev, P.G. Zhirkov*
Self-assessment of health and readiness for military service
of senior pupils of Yakutsk72

◆ REVIEWS

- A.M. Akhmatov, I.S. Tarbaev, D.I. Vasilevsky*
The history of development of hiatal hernias'
surgery77

<i>А.В. Калинин, Д.Ю. Бутко, Л.А. Даниленко, М.В. Артамонова, В.С. Терехин</i> Модель центра медико-биологического сопровождения спортивно одаренных детей и подростков81		<i>A.V. Kalinin, D.Y. Butko, L.A. Danilenko, M.V. Artamonova, V.S. Teryohin</i> The model of medical and biological support center for sports-gifted children and adolescents 81	
<i>Р.А. Насыров, В.Ф. Мельникова, О.Л. Красногорская, Е.Д. Попова, Т.А. Наркевич, Н.А. Сидорова, М.Б. Панеях, Е.П. Федотова</i> Принципы проведения патоморфологических исследований в случаях перинатальной смерти85		<i>R.A. Nasyrov, V.F. Melnikova, O.L. Krasnogorskaia, E.D. Popova, T.A. Narkevich, N.A. Sidorova, M.B. Paneiakh, E.P. Fedotova</i> Principles autopsy in cases of perinatal death 85	
◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		◆ CLINICAL OBSERVATION	
<i>К.А. Анисимова, Д.И. Василевский, Л.И. Давлетбаева, Д.Ю. Семенов, А.С. Лапшин, С.Г. Баландов, И.И. Фадеева</i> Лапароскопическая продольная резекция желудка при синдроме Прадера–Вилли–Лабхарта (клиническое наблюдение)106		<i>K.A. Anisimova, D.I. Vasilevsky, L.I. Davletbaeva, D.Y. Semenov, A.S. Lapshin, S.G. Balandov, I.I. Fadeeva</i> Laparoscopic sleeve gastrectomy in the Prader-Willi-Labhart syndrome (case report)106	
<i>М.А. Канева, К.В. Боровлева, В.С. Передереева, Е.П. Федотова, Л.Н. Мельникова, Д.В. Филиппов, Т.В. Яковлева, М.М. Костик</i> «Необычное» течение лимфаденопатии у пациента с болезнью Кавасаки: описание клинического случая и данные литературы 111		<i>M.A. Kaneva, K.V. Borovleva, V.S. Peredereeva, E.P. Fedotova, L.N. Melnikova, D.V. Filippov, T.V. Yakovleva, M.M. Kostik</i> “Unusual” course of lymphadenopathy in patients with Kawasaki disease: clinical case and literature data 111	
<i>А.В. Косулин, Д.В. Елякин, Н.Н. Дмитриева, А.Д. Абзалиева, А.А. Блаженко, Л.В. Волченко</i> Случай хирургического лечения запущенного врожденного кифосколиоза 118		<i>A.V. Kosulin, D.V. Elyakin, N.N. Dmitrieva, A.D. Abzalieva, A.A. Blazhenko, L.V. Volchenko</i> Surgical treatment of advanced congenital kyphoscoliosis: a case report118	
◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ		◆ CLINICAL PSYCHOLOGY	
<i>О.В. Александрова, А.Е. Ткаченко, И.В. Кушнарева</i> Психологические особенности детей и подростков в восприятии ими болезни на разных этапах ее течения124		<i>O.V. Alexandrova, A.E. Tkachenko, I.V. Kushnareva</i> Psychological features of children and adolescents in their perception of the disease at different stages of its course124	
◆ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ		◆ HYSTORY OF MEDICINE	
<i>А.С. Ткаченко, Д.О. Иванов, Е.Н. Березкина</i> Философско-антропологический аспект учения А.А. Ухтомского о доминанте128		<i>A.S. Tkachenko, D.O. Ivanov, E.N. Berezkina</i> Philosophical and anthropological aspect of A.A. Ukhtomsky's teaching about the dominant 128	
◆ ИНФОРМАЦИЯ		◆ INFORMATION	
Правила для авторов137		Rules for authors137	



ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

© Д.О. Иванов¹, В.П. Новикова¹, А.А. Похлебкина²

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

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. Врожденные нарушения гликозилирования // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 5–15. doi: 10.17816/PED935-15

Поступила в редакцию: 15.05.2018

Принята к печати: 20.06.2018

Врожденные нарушения гликозилирования (CDG) представляют собой генетически гетерогенную и клинически полиморфную группу болезней, обусловленных дефектами различных ферментов, синтеза и процессинга N-сцепленных гликанов или олигосахаридов в гликопротеины. Приблизительно половина всех белков, экспрессируемых в клетках, подвергается гликозилированию для достижения их полной функциональности. В основном существует два варианта гликозилирования: N-гликозилирование и O-гликозилирование. N-гликаны связаны с амидной группой аспарагина, тогда как O-гликаны – с гидроксильной группой серина или треонина. Синтез N-гликанов происходит в три этапа: образование нуклеотидсвязанных сахаров, сборка (в цитозоле и эндоплазматическом ретикулуме) и обработка (в аппарате Гольджи). Синтез O-гликанов происходит, главным образом, в аппарате Гольджи. Наиболее часто идентифицируемые типы CDG связаны с дефектом в пути N-гликозилирования. Поражение печени является признаком почти всех N-связанных CDG. Болезнь может проявляться гепатомегалией, холестазом или печеночной недостаточностью. Гистологически может быть обнаружен фиброз печени, мальформация протоков, цирроз и стеатоз. Нередки тяжелые психомоторные нарушения, гипотония, судороги, черепно-лицевой дисморфизм и желудочно-кишечные расстройства. Мультиорганные и мультисистемные расстройства проявляются уже в первые месяцы жизни, и около 20 % пациентов не доживает до 5 лет. Первая линия скрининга CDG основана на анализе N-гликозилирования трансферрина. Для диагностики применяется секвенирование экзона с использованием фильтра для генов или целенаправленного секвенирования группы генов. Несколько подтипов CDG поддаются лечению с помощью маннозы и галактозы.

Ключевые слова: врожденные нарушения гликозилирования; N-гликозилирование; O-гликозилирование.

CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION

© D.O. Ivanov¹, V.P. Novikova¹, A.A. Pokhlebkina²

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

²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Ivanov DO, Novikova VP, Pokhlebkina AA. Congenital disorders of glycosylation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):5-15. doi: 10.17816/PED935-15

Received: 15.05.2018

Accepted: 20.06.2018

Congenital disorders of glycosylation (CDG) is a genetically heterogeneous and clinically polymorphic group of diseases caused by defects in various enzymes, the synthesis and processing of N-linked glycans or oligosaccharides into glycoproteins. Approximately half of all proteins expressed in cells are glycosylated to achieve their full functionality. Basically there are 2 variants of glycosylation: N-glycosylation and O-glycosylation. N-glycans are bound to the amide group of aspartine, whereas O-glycans are bonded to the hydroxyl group of serine or threonine. Synthesis of N-glycans occurs in 3 stages: the formation of nucleotide-linked sugars, assembly (in the cytosol and endoplasmic reticulum) and treatment (in the Golgi apparatus). Synthesis of O-glycans occurs mainly in the Golgi apparatus. The most frequently identified types of CDG are associated with a defect in the N-glycosylation pathway. CDGs are typically multisystem disorders with varying clinical manifestations such as hepatomegaly, cholestasis, liver failure, developmental delay, hypotonia, convulsions, facial dysmorphism and gastrointestinal disorders. Also histological findings showed liver fibrosis, malformation of the ducts, cirrhosis, and steatosis. CDGs typically present in the first months of life, and about 20% of

patients do not survive to 5 years. The first line of CDG screening is based on the analysis of N-glycosylation of transferrin. Exome sequencing or targeted gene panel is used for diagnosis. Several CDG subtypes are amenable to therapy with mannose and galactose.

Keywords: congenital disorders of glycosylation; N-glycosylation; O-glycosylation.

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика врожденных наследственных заболеваний и своевременная их терапия в случае курабельности способны снизить перинатальные потери и детскую смертность. Особый интерес вызывают врожденные нарушения гликозилирования (CDG) в силу их многочисленности и трудности диагностики [8]. Нераспознанная причина и отсутствие адекватного лечения могут быстро привести к смерти новорожденного, тогда как лечение определяет хороший прогноз [43].

Цель данного обзора — описать современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении врожденных нарушений гликозилирования и их особенностях у новорожденных.

ИСТОРИЯ

Первоначально CDG были описаны Jaak Jaeken в 1980 г. в статье под названием «Семейная психомоторная отсталость с колеблющимися уровнями пролактина, ФСГ и ЛГ, частичным дефицитом ТТГ в сыворотке, повышение сывороточной арилсульфатазы А и белка CSF: новый синдром?» [20].

В настоящее время выявлено более 130 врожденных нарушений метаболизма с участием N- и O-гликозилирования. Исследования CDG получили огромный толчок с 1999 г. благодаря совместной работе проектов EUROGLYCAN и EUROGLYCANET (европейская сеть для продвижения исследований, диагностики и лечения растущей группы редких заболеваний), которые первоначально финансировались из European Commission's Framework Programmes. В результате проекта EURO-CDG были разработаны улучшенные диагностические методы, которые позволили выявить большое число CDG, сократить время на постановку диагноза и диагностировать CDG у пациентов, которые оставались «неизвестными» в течение многих лет [16].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Как правило, нарушения гликозилирования могут быть либо врожденными, либо приобретенными. Врожденные нарушения гликозилирования первоначально назывались синдромами гликопротеинов с дефицитом углеводов, а после 2000 г. были переименованы во врожденные нарушения

гликозилирования. В 2009 г. была предложена классификация CDG в зависимости от типа дефекта гликозилирования, в которой выделено четыре варианта [8]: 1) дефекты N-гликозилирования; 2) дефекты O-гликозилирования; 3) дефекты гликозилирования липидов и гликозилирования гликозилфосфатидил-инозитола (GPI); 4) дефекты в других путях гликозилирования. Различают два основных типа CDG: I тип включает дефекты сборки и переноса молекулы олигосахаридов на процессируемый белок, II тип — нарушения процессинга. Так как несколько дефектов влияют на множественные пути гликозилирования, искусственное различие между CDG I и II типов было заменено плоской номенклатурой, просто связывающей гены [14].

CDG I типа включает нарушение синтеза предшественников олигосахаридов, связанного с липидом, и его перенос в полипептидную цепь белка: 15 подтипов (*OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man updated 1 March 2013): PMM2-CDG (CDG-Ia), PMI-CDG (CDG-Ib), ALG6CDG (CDG-Ic), ALG3-CDG (CDG-Id), ALG12-CDG (CDG-Ig), ALG8-CDG (CDG-Ih), ALG2-CDG (CDG-Ii), DPAGT1-CDG (CDG-Ij), ALG1-CDG (CDG-Ik), ALG9-CDG (CDG-Il), RFT1-CDG (CDG-In), ALG11CDG (CDG-Ip), DDOST-CDG (CDG-Ir): TUSC3CDG, MAGT1-CDG.

CDG II типа подразделяют на два подтипа: MGAT2-CDG (CDG-IIa) и GCS1CDG (CDG-IIb). С учетом того что на сегодняшний день активно используется молекулярная диагностика в изучении CDG, в ближайшее время можно ожидать изменения и дополнения данной классификации. И уже сегодня известны несколько новых типов CDG II, не вошедшие в эту классификацию.

ПАТОГЕНЕЗ

Правильное гликозилирование имеет большое значение для поддержания нормальной биологической активности белков, а его нарушение приводит к синтезу гликопротеинов с измененной функцией [7]. Гликозилирование составляет основу гетерогенности белков [39]. Это означает, что определенный гликопротеин может существовать во многих молекулярных вариантах, которые различаются по структуре углеводов (гликоформы). У здоровых людей гликопротеины имеют нормальную структуру изоформы белков, которая может изменяться

при многих заболеваниях. При этом возникают генетические дефекты, приводящие к дефициту или потере активности ферментов, участвующих в синтезе и обработке гликанов, или к дефициту конкретных транспортеров. Генетические дефекты вызывают тяжелые мультиорганные и мультисистемные расстройства, которые проявляются уже в первые месяцы жизни. Около 20 % пациентов не доживают до 5 лет. Важная информация была получена на моделях, тем самым установлены многочисленные вклады гликанов в регуляции функций клеток и органов [29]. Функциональные нарушения могут быть сгруппированы на основе их вклада в реакции гликозилирования.

1. Гены, кодирующие гликозилтрансферазные ферменты

Геном человека включает около 200 генов гликозилтрансфераз [46]. Большинство гликозилтрансфераз представляют собой трансмембранные белки, закрепленные на мембранах эндоплазматического ретикулума (ER) и аппарате Гольджи [2]. Дефекты гликозилтрансферазы, участвующей в сборке липидсвязанного олигосахарида, ограничивают доступность субстрата для переноса его на акцепторные белки [17]. Такие дефекты N-гликозилирования приводят к образованию гликопротеинов, не имеющих целых N-гликановых цепей. В результате возникают нарушения сборки белка, секреции, а на уровне организма такие дефекты приводят к многочисленным дисфункциям органов. Часто встречаются неврологические симптомы, поражение печени и сердца, эндокринологические расстройства [48]. Например, O-маннозилирование является модификацией α -дистрогликана, который обеспечивает правильное взаимодействие между сарколеммой и внеклеточным матриксом [24]. Такое взаимодействие необходимо для сохранения целостности мышечных волокон, миграции нейронов в коре и для построения архитектуры сетчатки [1]. Поскольку α -дистрогликаны служат основными носителями цепей O-маннозы, нарушение O-маннозилирования приводит к мышечной дегенерации, аномалиям мозга и скелета. Клинически эти расстройства относятся к врожденным мышечным дистрофиям (синдром Уокера–Варбурга, синдром Фукуямы). На сегодняшний день известны 12 генов, вызывающих врожденные мышечные дистрофии, хотя функции некоторых из этих генов не ясны. Другая форма O-связанного гликозилирования характеризуется добавлением фукозы (Fuc) к серину и треонину. Недостаток основных O-фукозилтрансфераз *POFUT1* и *POFUT2* еще не описан, но гетерозиготные мутации

в гене *POFUT1* были идентифицированы в случае болезни Delort-Degos [23].

2. Гены, участвующие в биосинтезе донорского субстрата

Несмотря на сотни гликозилтрансфераз, только 11 из них используется в качестве субстратов для сборки всех гликанов. Эти субстраты включают 9 активированных нуклеотидами сахаров и 2 связанных с долихофосфатами сахаров. Донорские субстраты биосинтезируются в цитозоле или в ядре при помощи сиаловой кислоты (Sia) в несколько стадий, включая взаимопревращение между изомерами моносахаридов. Донорские субстраты используют по классам гликозилирования, что означает, что дефекты в образовании отдельных активированных нуклеотидами сахаров оказывают большое влияние на структуры гликанов и приводят к тяжелым мультиорганным поражениям. Однако клиническая тяжесть данного дефекта гена широко варьирует в зависимости от уровня мутации. Например, было описано около 100 мутаций гена *PMM2* (фосфоманномутаза), который представляет собой наиболее частую форму CDG и встречается в основном в Северной Европе [14]. В Дании 1 из 60 человек и 1 из 79 людей в Голландии являются носителями одной копии мутации. Фосфоманномутаза II встречается в цитоплазме и катализирует превращение маннозо-6-фосфата (Man-6-P) в маннозо-1-фосфат (Man-1-P), который является предшественником, необходимым для синтеза маннозы (GDP-Man) и долихол-P-маннозы (Dol-PMan) [4]. Оба донора представляют собой субстраты для маннозилтрансфераз, участвующих в синтезе липидсвязанного олигосахарида (LLO). Мутации, полностью отключающие активность *PMM2*, приводят к эмбриональной летальности, тогда как точечные мутации, которые оказывают минимальное влияние на ферментативную активность, будут вызывать только умеренные интеллектуальные нарушения [45]. В цитоплазме происходит превращение фруктозо-6-фосфата (Fru-6-P) в маннозо-6-фосфат (Man-6-P), который превращается в маннозо-1-фосфат (Man-1-P). Man-1-P служит субстратом для GDP-Man, который имеет решающее значение для правильного N-гликозилирования. *PMI-CDG* является результатом мутаций в гене *PMI*, что приводит к дефициту фосфоманноизомеразы.

3. Гены, опосредующие транспорт донорских субстратов

Нуклеотид-активированные сахара синтезируются в цитозоле и ядре, но их необходимо транс-

портировать в просвет ER и аппарат Гольджи для реакций гликозилирования. Большинство антипортеров специфичны для данного активированного нуклеотидами сахара, хотя также описаны мульти-специфические транспортеры. Например, SLC35D1 переносит UDP-GlcA и UDP-GalNa в ER и, наоборот, возвращает UMP в цитозоль. Эти два нуклеотид-активированных сахара участвуют в биосинтезе хондроитин-сульфата, основного компонента протеогликанов, секретируемых хондроцитами. Мутации в гене *SLC35D1* вызывают нарушение скелета, называемое дисплазией Schneckenbecken, которая характеризуется тяжелыми аномалиями костей, приводящими к летальности новорожденных [35]. Мутация в гене *SLC35C1*, кодирующая перенос CDP-Fuc в аппарат Гольджи, препятствует адгезии лейкоцитов и приводит к увеличению бактериальных инфекций [26]. Мутации в гене *CMP-Sia SLC35A1* были обнаружены у пациентов с задержкой психомоторного развития, судорогами, атаксией, тромбоцитопенией, нарушениями со стороны почек и сердца [27]. Белок MPDU1 необходим для того, чтобы сделать доступными долихол-P-Man и долихол-P-Glc для маннозилтрансферазы. Механизм действия *MPDU1* до сих пор неизвестен, но мутации в этом гене приводят к форме CDG с симптомами, характерными для нарушений N-гликозилирования, включая психомоторную задержку, гипотонию, судороги. Недавно описан новый транспортер SLC39A8, необходимый для гомеостаза марганца в аппарате Гольджи, где марганец является кофактором β -1,4-галактозилтрансферазы. Мутации в *SLC39A8* характеризуются нарушением интеллекта, аномалиями скелета, рецидивирующими инфекциями.

4. Гены, регулирующие локализацию гликозилтрансфераз

Точная локализация гликозилтрансфераз необходима для образования гликанов в аппарате Гольджи. Некоторые гликозилтрансферазы концентрируются в цис-Гольджи, тогда как другие накапливаются в транс-Гольджи. Механизмы, лежащие в основе распределения гликозилтрансфераз, до конца неясны, но в процесс вовлечены белки, регулирующие перенос везикул. Комплекс Conserved Oligomeric Golgi (COG) организует циркуляцию белков в цис- и транс-Гольджи, являясь как бы тросом для связывания везикул с мембранами [45]. На сегодняшний день описаны мутации в семи из восьми генов субъединиц COG. Наиболее серьезные заболевания наблюдаются в мутациях COG6, COG7 и COG8, связанных

с тяжелыми неврологическими нарушениями, заболеваниями печени и приводящих к летальности в неонатальном периоде [47].

5. Гены, влияющие на гомеостаз секреторных органелл

Гликозилтрансферазы требуют дополнительных факторов, таких как ионы металла Mn^{2+} и другие условия окружающей среды, для осуществления реакций гликозилирования. Применение генетического подхода позволило выявить новые гены, которые влияют на гликозилирование путем подкисляющих и ионных составляющих. Ген *ATP6VOA2* кодирует субъединицу H-АТФ, локализованную в аппарате Гольджи, который, вероятно, регулирует pH в цис-Гольджи [18]. Мутации в гене *ATP6VOA2* изменяют структуру Гольджи, но также вызывают накопление аномальных везикул [8]. Мутации в гене *TMEM165* обуславливают нарушения гликозилирования с обширной клинической картиной. Пять пациентов, имеющих мутации в этом гене, имеют задержку роста, гипотонию, скелетные аномалии и гепатомегалию. TMEM165 представляет собой трансмембранный белок, локализованный на мембране аппарата Гольджи, но также он обнаружен на мембране эндосом и лизосом. Функция TMEM165 неясна, но, по-видимому, связана с переносом Ca, который обычно находится в высоких концентрациях в аппарате Гольджи [9]. Возможно, но еще достоверно не известно, что дисфункции TMEM165 могут также влиять на импорт Mn^{2+} , опосредуемый Ca^{2+} .

Секвенирование экзома продолжает раскрывать ранее неизвестные гены, вызывающие CDG. Это расширит наши знания о факторах, регулирующих гликозилирование, а также поставит новые вопросы относительно основных механизмов. Тот факт, что в первой половине 2017 г. были зарегистрированы пять новых CDG, иллюстрирует быстрое расширение этого семейства заболеваний: ATP6V1A-CDG, ATP6V1E1-CDG, PIGC-CDG, TRAPPC11-CDG и OGT-CD. Кроме того, была представлена новая мутация с дефектом в промоторе PMM2 [31].

ЧАСТОТА

Поскольку во всем мире нет реестров CDG, информация о частоте встречаемости случаев заболевания CDG отсутствует. Чтобы восполнить этот пробел, в ноябре 2016 г. различные лаборатории в Европе выполнили диагностику CDG и сформировали неофициальную таблицу, где i — фактическое количество пациентов для каждого типа молекулярно диагностированных CDG-I

и CDG-II; ii — для типов менее чем с 4 пациентами с указанием инициалов и гражданства пациентов, чтобы избежать двойного подсчета пациентов с очень редким CDG; и iii — число «нерешенных» пациентов. Таким образом, в это исследование были включены только CDG с аномальным трансферрином IEF. Согласились поделиться своими данными следующие лаборатории: Барселона, Катания, Гейдельберг, Левин, Лилль, Лион, Мадрид, Неймеген, Париж, Порто, Прага и Таллин. Число пациентов с молекулярным диагнозом составляло 1350, в том числе 94 % с CDG-I и 6 % с CDG-II. Сообщалось о 20 разных типах CDG-I и 15 CDG-II. Что касается CDG-I, то PMM2-CDG, как и ожидалось, был наиболее распространенным типом (62 %; $n = 834$). ALG6-CDG был вторым по частоте (8 %; $n = 101$), за которым следовали SRD5A3-CDG ($n = 43$), ALG1-CDG ($n = 41$) и MPI-CDG ($n = 36$). Что касается CDG-II, то MANB1-CDG был зарегистрирован у наибольшего числа пациентов ($n = 18$), а затем следовал COG7-CDG ($n = 10$). Различные дефекты COG (COG1-CDG, COG4-CDG) были представлены у 33 пациентов. Распределение некоторых конкретных типов было поразительно иным в разных лабораториях. Например, почти все пациенты TMEM165-CDG ($n = 5/6$) были зарегистрированы в Левине, пациенты с SRD5A3-CDG главным образом — в Неймегене. Важно отметить, что некоторые пациенты, возможно, были засчитаны дважды. Наконец, число зарегистрированных молекулярно не решенных случаев было относительно небольшим (менее 100). Общее число диагностированных пациентов с CDG в Европе может значительно превышать 2500 при добавлении пациентов из Соединенного Королевства, Ирландии и стран Северной и Восточной Европы. Распространенность CDG в Европе могла бы тогда приблизиться к 0,1–0,5/100 000 [30]. Таким образом, CDG по-прежнему недооценивается даже в Европе — наиболее активном регионе в отношении скрининга CDG во всем мире. Этот диагноз приводит к недооценке ситуации, поскольку некоторые CDG можно лечить [25].

КЛИНИКА

Поражение печени является признаком почти всех N-связанных CDG. В основном это обусловлено увеличением уровня трансаминаз (например, наиболее распространенные CDG, PMM2-CDG), но иногда может проявляться как гепатомегалия, холестаз или печеночная недостаточность. Гистологически могут быть обнаружены фиброз печени, мальформация протоков, цирроз и стеатоз.

- PMM2-CDG (CDG-Ia): дефицит фосфоманномутазы II

Классический фенотип этого заболевания включает следующие симптомы: психомоторную задержку, атаксию, косоглазие, некоторые дисморфические особенности и коагулопатию. Большинство детей страдают эпилепсией, а некоторые — инсультоподобными эпизодами. Было показано, что самая высокая смертность возникает в первые годы жизни и вызвана поражением многих органов и систем (пищеварительный тракт, система кровообращения, почки, печень) [19]. Примерно 20 % новорожденных не доживают до первого года жизни. PMM2-CDG был впервые описан в 1980 г. Jaeken у сестер-близнецов [20]. Это было первое обнаруженное генетическое мультисистемное расстройство, характеризующееся дефектами гликозилирования, но в течение следующих 15 лет основной дефект оставался неизвестным. Только в 1995 г. было показано, что этот дефект был вызван дефицитом фермента фосфоманномутазы. Этот дефект является наиболее частым типом CDG (70 % всех синдромов CDG), который встречается у людей во многих частях мира (Северная и Западная Европа, США, Латинская Америка, Иран, Япония), но почти половина пациентов — жители Скандинавии [24].

- PMI-CDG (CDG-Ib): дефицит фосфоманнозоизомеразы

Клинический фенотип PMI-CDG был впервые описан в 1986 г. у 4 детей, чьи родители были из Канады [32]. В отличие от PMM2-CDG, эти пациенты имеют нормальный интеллект, у них в основном присутствуют симптомы поражения печени и кишечника (рвота, хроническая диарея, желудочно-кишечные кровотечения и белковая энтеропатия, повышенный риск тромбоза) [36]. У некоторых пациентов были обнаружены нарушения коагуляции и гипогликемия. Гистологическая картина печени указывает на врожденный фиброз, стеатоз или цирроз. Диагноз этого дефекта подтверждается значительным дефицитом фосфоманнозоизомеразы в лейкоцитах или фибробластах (активность снижалась примерно до 7 % от значений у здоровых людей) [18]. Лабораторные исследования показывают снижение уровня глюкозы в сыворотке крови, концентрации холестерина и белка, повышение трансаминаз, выявление протеинурии и низкий уровень антитромбина III.

- DPAGT1-CDG (CDG-Ij): дефицит N-ацетилглюкозаминилтрансферазы I

Генетический дефект DPAGT1-CDG был впервые описан в 2003 г. у девочки, а в 2012 г. —

у мальчика [44]. Первый пациент имел тяжелую психомоторную задержку, гипотонию, судороги, дисморфию, экзотропию и микроцефалию, а у второго — имелось мультисистемное поражение, и он умер в возрасте 2,5 года.

- **ALG1-CDG (CDG-Ik):** дефицит β -1,4-маннозилтрансферазы I

Генетический дефект ALG1-CDG был впервые описан в 2004 г. [13]. Эти пациенты имели тяжелую психомоторную задержку с мышечной гипотонией, судорогами, микроцефалией и нефротическим синдромом, что привело к ранней смерти [10].

- **ALG2-CDG (CDG-Ii):** дефицит α -1,3-анназилтрансферазы II

Генетический дефект ALG2-CDG был впервые описан в 2003 г. у пациентки женского пола, и до сих пор не было выявлено новых случаев [33]. У этого пациента имела психомоторная задержка с гипомиелинизацией, судорогами, двусторонними колобомами радужки и гепатомегалией. В лабораторных исследованиях показана типичная картина изоформ трансферрина для CDG I типа, накопление ManGlcNAc2-PP-Dol, значительное снижение активности α -1,3-маннозилтрансферазы II и снижение уровня факторов свертывания [42].

- **ALG11-CDG (CDG-Ip):** дефицит α -1,2-маннозилтрансферазы IV/V

Генетический дефект ALG11-CDG был впервые описан в 2010 г. в Турции у двух братьев и сестер, рожденных от кровнородственных родителей [36]. Данный тип характеризуется нарушением питания, гипотонией, эпилепсией и двусторонней глухотой. Девочка имела тяжелую психомоторную задержку, лицевой дисморфизм и умерла в возрасте 2 лет. В 2012 г. были диагностированы еще 3 пациента с этим дефектом [44].

- **RFT1-CDG (CDG-In):** недостаток флиппазы

Генетический дефект RFT1-CDG был впервые идентифицирован в 2008 г. [19]. На сегодняшний день были диагностированы 6 пациентов из шести семей. Все эти пациенты имели тяжелый неврологический синдром, в том числе глухоту как неотъемлемую особенность этого дефекта. Кроме того, у них отмечались отставание в физическом развитии, гипотония, эпилепсия, нарушение зрения, проблемы с питанием, микроцефалия и дисморфические особенности.

- **ALG3-CDG (CDG-Id):** дефицит α -1,3-маннозилтрансферазы VI

Некоторые клинические симптомы с подозрением на новый подтип CDG были впервые описаны в 1995 г. у немецкого мальчика, но биохимическая и молекулярная диагностика и подтверждение этого дефекта были даны позже, в 1999 г. [41]. До сих пор диагностировано только шесть пациентов. У данных пациентов отмечаются психомоторная задержка, микроцефалия, колобома радужки, атрофия зрительного нерва, а также атрофия мозолистого тела [11].

- **ALG9-CDG (CDG-II):** дефицит α -1,2-маннозилтрансферазы VII/IX

Генетический дефект ALG12-CDG был впервые описан в 2004 г. [11]. До сих пор известно только 2 пациента. Они имеют умеренную психомоторную задержку, судороги, мышечную гипотонию, диффузную атрофию мозга с задержкой миелинизации, тяжелую макроцефалию и гепатомегалию.

- **ALG12-CDG (CDG-Ig):** ALG12-CDG (CDG-Ig): дефицит α -1,6-маннозилтрансферазы VIII

Генетический дефект ALG12-CDG впервые был зарегистрирован в 2002 г. у девочки, рожденной от близкородственных родителей [6]. До сих пор было описано только 6 пациентов. Пациенты характеризуются умеренно тяжелой психомоторной задержкой, мышечной гипотонией, лицевым дисморфизмом, прогрессирующей микроцефалией, судорогами и частыми инфекциями верхних дыхательных путей. Биохимические исследования показали снижение уровня иммуноглобулина в сыворотке крови (IgG) и снижение коагуляционных факторов.

- **ALG6-CDG (CDG-Ic):** дефицит α -1,3-глюкозилтрансферазы I

Генетический дефект ALG6-CDG был впервые описан в 1980 г. у четырех детей из двух семей [3]. Это второе наиболее частое нарушение N-гликозилирования белка, и до сих пор было диагностировано 30 пациентов. Пациенты имеют умеренную психомоторную задержку (по сравнению с пациентами с PMM2-CDG), мышечную гипотонию, косоглазие и судороги [5].

- **ALG8-CDG (CDG-Ih):** дефицит α -1,3-глюкозилтрансферазы II

Генетический дефект ALG8-CDG был впервые описан в 2003 г. [21]. До сих пор было описано только 5 пациентов из четырех семей. Один пациент имел нормальное психомоторное разви-

тие, и у него не отмечалось дисморфологических проявлений, но он имел тяжелую диарею и умеренную гепатомегалию. Из других клинических симптомов у пациентов наблюдались дисморфия, отеки, массивный асцит и почечная недостаточность. Накопление неполного промежуточного предшественника LLO — GlcMan9GlcNAc2-PP-Dol — в фибробластах является типичной особенностью этого заболевания. Комбинация аномалий коагуляционного фактора и энтеропатии указывают на CDG. Лабораторные данные включают анемию, тяжелую тромбоцитопению и первичный гипотиреоз. Обычные гематологические тесты показали, что фактор X, протеин C и антитромбин III были снижены.

- DDOST-CDG (CDG-Ir): дефицит комплекса олигосахарилтрансферазы (OST)

Генетический дефект DDOST-CDG был описан в 2012 г. у 6-месячного мальчика европейского происхождения [22]. Он имел гипотонию, расходящееся косоглазие, умеренную дисфункцию печени, задержку психомоторного развития и дизартрию. Лабораторные исследования выявили дефицит фактора коагуляции XI, антитромбина III, белка C и белка S.

- MAGT1-CDG: недостаток олигосахарилтрансферазы

Генетический дефект MAGT1-CDG был впервые описан в 2008 г. в австралийской семье с X-сцепленным типом наследования. Данный тип характеризуется умственной отсталостью [28]. У двух девочек была умеренная умственная отсталость, а у двух мальчиков серьезная умственная отсталость.

- GCS1-CDG (CDG-IIb): дефицит α -1,2-глюкозидазы I

Генетический дефект GCS1-CDG был впервые выявлен в 2000 г. у новорожденной девочки [33]. До сих пор был описан только один случай. У ребенка отмечались генерализованная гипотония, дисморфические особенности, гепатомегалия, гиповентиляция, проблемы с кормлением, судороги и смертельный исход в возрасте 74 дней.

- MGAT2-CDG (CDG-IIa): дефицит β -1,2-нацетилглюкозаминилтрансферазы II

Генетический дефект MGAT2-CDG был впервые описан в 1991 г. у иранского ребенка [34]. Это расстройство выявлено только у четырех пациентов. У них наблюдались тяжелые психомоторные нарушения, гипотония, судороги, черепно-лицевой

дисморфизм и желудочно-кишечные расстройства. Биохимические отличия от классического CDG-Ia: отсутствие протеинурии, отсутствие изменений в активности АЛТ, нормальный уровень сывороточного альбумина, дефицит факторов свертывания IX и XII, нормальная активность в сыворотке арилсульфатазы A и снижение активности β -глюкуронидазы.

- PGM1-CDG (CDG I/II): дефицит фосфоглюкомутазы I

Недавно описанный CDG, со смешанным типом гликозилирования. Характеризуется лицевым дисморфизмом, мультисистемными поражениями, включая кардиомиопатию, коагулопатию, эндокринопатию. Задержка роста связана с трудностями кормления. Интеллект сохранен. Лабораторно имеется гипогликемия, связанная с гиперинсулинизмом.

CDG представляют собой серьезную клиническую проблему из-за того, что вызывают тяжелые мультиорганные и мультисистемные расстройства, проявляющиеся уже в первые месяцы жизни, и около 20 % пациентов не доживают до 5 лет. Изменчивость клинического проявления затрудняет диагностику этих пациентов.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования для диагностики врожденных нарушений гликозилирования должны выполняться в качестве первого скрининга не только у пациентов с подозрением на генетические дефекты, но и в случае любых необъяснимых синдромов. В настоящее время первая линия скрининга CDG в большинстве лабораторий во всем мире основана на анализе N-гликозилирования трансферрина с помощью изоэлектрической фокусировки (TIEF), впервые представленной в 1984 г. Jaeken, методом HPLC или капиллярным электрофорезом (CE). Этот метод позволяет проводить разделение изоформ трансферрина на основе состояния заряда концевых остатков сиаловой кислоты. Нормальный плазматический трансферрин содержит два комплексных N-гликана, в общей сложности четыре конечных остатка сиаловой кислоты. Основное преимущество использования трансферрина в качестве биомаркера для CDG заключается в его высоком содержании в крови, что позволяет быстро, детально обнаружить N-гликозилирование в небольших объемах образцов.

На данный момент для диагностики применяется секвенирование экзона с использованием фильтра для генов или целенаправленное секвенирование группы генов [44]. В качестве альтернативы

прямое применение цельной последовательности экзона без предварительного скрининга CDG все чаще позволяет идентифицировать дефекты CDG, которые должны быть подтверждены секвенированием. Комбинация капиллярного электрофореза или LC с масс-спектрометрией в качестве быстрого и чувствительного теста может подтвердить генетический дефект [38]. Также для подтверждения CDG1, смешанных профилей CDG I/II и для дальнейшего подтипирования дефектов CDG1 можно использовать масс-спектрометрию с высоким разрешением интактного трансферрина.

Хотя трансферрин является очень полезным диагностическим биомаркером для большинства типов CDG с нарушением N-гликозилирования, известны несколько дефектов в пути N-гликозилирования с нормальным профилем трансферрина. К ним относятся подтипы CDG1 (TUSC3-CDG, ALG13-CDG, ALG14-CDG), дефекты в аппарате Гольджи (GCS1-CDG, SLC35A3-CDG, SLC35C1-CDG). Увеличивающийся список этих типов с нормальным гликозилированием трансферрина указывает на то, что для постановки правильного диагноза необходимо включать дополнительные белки. Недавние исследования показали, что, помимо нормального гликозилирования трансферрина, гликозилирование IgG было аномальным у пациентов с GCS1-CDG [37]. В заключение следует отметить, что к трансферрину необходимо добавлять биомаркеры гликопротеина для эффективной диагностики полного объема генетических дефектов гликозилирования.

ЛЕЧЕНИЕ

Только несколько подтипов CDG поддаются лечению с помощью маннозы и галактозы. PMM2-CDG является первым описанным типом CDG, при котором была описана терапия маннозой. *In vitro* при обработке фибробластов пациента маннозой наблюдалось явное улучшение [22–30]. Однако клинически, основываясь на нескольких отчетах, у пациентов не было подтверждено улучшения состояния или биохимических показателей. На сегодняшний день можно сделать вывод, что маннозная терапия неэффективна при PMM2-CDG. Оценка лабораторных данных у пациентов с PMM2-CDG также затруднительна, поскольку у пожилых пациентов изоформы трансферрина могут самостоятельно нормализоваться, а также у многих пациентов с течением времени происходит постепенное улучшение показателей трансаминаз параллельно с клинической стабилизацией [12]. Для окончательного прояснения вопроса необходимы дальнейшие испытания, идеально двойные рандомизированные контролируемые исследования.

PMI-CDG — самый известный излечимый тип CDG. Первоначальные исследования *in vitro* продемонстрировали успешное восстановление гликозилирования маннозой, за которым последовало использование маннозы у пациентов с PMI-CDG [15]. Это неудивительно, потому что манноза может быть фосфорилирована гексокиназой, а дефектную фосфоманнозизомеразу можно обойти. Была предложена дозировка 200 мг/кг 4–6 раз в сутки с целью поддержания уровня маннозы в сыворотке, достаточной для снижения эндокринных нарушений, дефектов коагуляции и энтеропатии [12]. У некоторых пациентов требовалась более высокая доза для полного выздоровления. У небольшого процента пациентов высокие дозы маннозы приводили к гемолизу и желтухе. Также могли возникнуть судороги [40]. Как при внутривенном, так и при пероральном приеме маннозы в течение нескольких недель улучшались показатели коагулограммы и уровень инсулина. Однако терапия маннозой не предотвращает дальнейшего повреждения печени, и у $1/3$ пациентов развивается цирроз печени, который требует трансплантации [25]. Но официальные плацебо-контролируемые клинические исследования по применению маннозы у пациентов до сих пор не проводились.

Также были предприняты попытки добавления марганца и галактозы при лечении SLC39A8-CDG, так как галактоза улучшает гликозилирование, а марганец в высокой дозе улучшает течение эпилепсии [24].

Недавно закончено перспективное пилотное исследование по применению D-галактозы при PGM1-CDG [47]. В течение 12 или 18 недель нормализовались лабораторные данные, включая снижение уровня АЛТ, АСТ. В этом исследовании предлагают использовать галактозу в дозировке до 1,5 мг/кг/день в течение 18 недель, что является безопасным и эффективным. Следует подчеркнуть, что необходимы дальнейшие исследования, плацебо-контролируемые испытания для оптимизации долгосрочной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoven E, Anclair M, Samuelsson U, et al. The influence of pediatric cancer diagnosis and illness complication factors on parental distress. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(11):807-814. doi: 10.1097/MPH.0b013e31818a9553.
2. Breton C, Fournel-Gigleux S, Palcic MM. Recent structures, evolution and mechanisms of glycosyltransferases. *Curr Opin Struct Biol.* 2012;22(5):540-549. doi: 10.1016/j.sbi.2012.06.007.
3. Burda P, Borsig L, de Rijk-van Andel J, et al. A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome

- characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide. *J Clin Invest.* 1998;102(4):647-652. doi: 10.1172/JCI2266.
4. Carchon H, Van Schaftingen E, Matthijs G, Jaeken J. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA (phosphomannomutase-deficiency). *Biochim Biophys Acta.* 1999;1455(2-3):155-165. doi: 10.1016/s0925-4439(99)00073-3.
 5. Chantret I, et al. A deficiency in dolichyl-P-glucose:Glc1Man9GlcNAc2-PP-dolichyl alpha3-glucosyltransferase defines a new subtype of congenital disorders of glycosylation. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9962-71. doi: 10.1074/jbc.M211950200.
 6. Chantret I, Dupre T, Delenda C, et al. Congenital disorders of glycosylation type Ig is defined by a deficiency in dolichyl-P-mannose:Man7GlcNAc2-PP-dolichyl mannosyltransferase. *J Biol Chem.* 2002;277(28):25815-22. doi: 10.1074/jbc.M203285200.
 7. Corfield A. Eukaryotic protein glycosylation: a primer for histochemists and cell biologists. *Histochem Cell Biol.* 2017;147(2):119-47. doi: 10.1007/s00418-016-1526-4.
 8. Cylik B, Naklicki M, Chrostek L, Gruszewska E. Congenital disorders of glycosylation. Part I. Defects of protein N-glycosylation. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(2):151-161.
 9. Demaegd D, Foulquier F, Colinet AS, et al. Newly characterized Golgi-localized family of proteins is involved in calcium and pH homeostasis in yeast and human cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(17):6859-64. doi: 10.1073/pnas.1219871110.
 10. Dupre T, Vuillaumier-Barrot S, Chantret I, et al. Guanosine diphosphate-mannose:GlcNAc2-PP-dolichol mannosyltransferase deficiency (congenital disorders of glycosylation type Ik): five new patients and seven novel mutations. *J Med Genet.* 2010;47(11):729-735. doi: 10.1136/jmg.2009.072504.
 11. Frank CG, Grubenmann CE, Eyaid W, et al. Identification and functional analysis of a defect in the human ALG9 gene: definition of congenital disorder of glycosylation type IL. *Am J Hum Genet.* 2004;75(1):146-150. doi: 10.1086/422367.
 12. Freeze HH, Schachter H. Genetic Disorders of Glycosylation. In: A Varki, RD Cummings, JD Esko, et al, editors. *Essentials of Glycobiology*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory; 2009.
 13. Grubenmann CE, Frank CG, Hulsmeier AJ, et al. Deficiency of the first mannosylation step in the N-glycosylation pathway causes congenital disorder of glycosylation type Ik. *Hum Mol Genet.* 2004;13(5):535-542. doi: 10.1093/hmg/ddh050.
 14. Haeuptle MA, Pujol FM, Neupert C, et al. Human RFT1 deficiency leads to a disorder of N-linked glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2008;82(3):600-606. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.12.021.
 15. Harms HK, Zimmer KP, Kurnik K, et al. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr.* 2007;91(10):1065-72. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb00101.x.
 16. Hennet T, Cabalzar J. Congenital disorders of glycosylation: a concise chart of glycolyx dysfunction. *Trends Biochem Sci.* 2015;40(7):377-384. doi: 10.1016/j.tibs.2015.03.002.
 17. Hiraoka S, Furuichi T, Nishimura G, et al. Nucleotide-sugar transporter SLC35D1 is critical to chondroitin sulfate synthesis in cartilage and skeletal development in mouse and human. *Nat Med.* 2007;13(11):1363-1367. doi: 10.1038/nm1655.
 18. Huchtagowder V, Morava E, Kornak U, et al. Loss-of-function mutations in ATP6V0A2 impair vesicular trafficking, tropoelastin secretion and cell survival. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2149-2165. doi: 10.1093/hmg/ddp148.
 19. Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, Freeze HH. CDG nomenclature: time for a change! *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(9):825-826. doi: 10.1016/j.bba-dis.2009.08.005.
 20. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res.* 1980;14(2):179-179. doi: 10.1203/00006450-198002000-00117.
 21. Jones MA, Ng BG, Bhide S, et al. DDOST mutations identified by whole-exome sequencing are implicated in congenital disorders of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2012;90(2):363-8. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.024.
 22. Kjaergaard S. Congenital disorders of glycosylation type Ia and Ib. Genetic, biochemical and clinical studies. *Dan Med Bull.* 2004;51(4):350-363.
 23. Li M, Cheng R, Liang J, et al. Mutations in POFUT1, encoding protein O-fucosyltransferase 1, cause generalized Dowling-Degos disease. *Am J Hum Genet.* 2013;92(6):895-903. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.022.
 24. Loibl M, Strahl S. Protein O-mannosylation: what we have learned from baker's yeast. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(11):2438-2446. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.02.008.
 25. de Lonlay P, Seta N. The clinical spectrum of phosphomannose isomerase deficiency, with an evaluation of mannose treatment for CDG-Ib. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(9):841-843. doi: 10.1016/j.bba-dis.2008.11.012.
 26. Lübke T, Marquardt T, Etzioni A, et al. Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet.* 2001;28(1):73-76. doi: 10.1038/ng0501-73.

27. Mohamed M, Ashikov A, Guillard M, et al. Intellectual disability and bleeding diathesis due to deficient CMP-sialic acid transport. *Neurology*. 2013;81(7):681-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f53.
28. Molinari F, Foulquier F, Tarpey PS, et al. Oligosaccharyl-transferase-subunit mutations in nonsyndromic mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2008;82(5):1150-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.03.021.
29. Moremen KW, Tiemeyer M, Nairn AV. Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(7):448-462. doi: 10.1038/nrm3383.
30. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose corrects altered N-glycosylation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome fibroblasts. *J Clin Invest*. 1996;97(6):1478-1487. doi: 10.1172/JCI118570.
31. Peanne R, de Lonlay P, Foulquier F, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet*. 2017. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012.
32. Peanne R, de Lonlay P, Foulquier F, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet*. 2017. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012.
33. De Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E, et al. A Novel Disorder Caused by Defective Biosynthesis of N-Linked Oligosaccharides Due to Glucosidase I Deficiency. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1744-1756. doi: 10.1086/302948.
34. Ramaekers VT, Stibler H, Kint J, Jaeken J. A new variant of the carbohydrate deficient glycoproteins syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 1991;14(3):385-388. doi: 10.1007/bf01811710.
35. Riley LG, Cowley MJ, Gayevskiy V, et al. A SLC39A8 variant causes manganese deficiency, and glycosylation and mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):261-9. doi: 10.1007/s10545-016-0010-6.
36. Rind N, Schmeiser V, Thiel C, et al. A severe human metabolic disease caused by deficiency of the endoplasmic mannosyltransferase hALG11 leads to congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum Mol Genet*. 2010;19(8):1413-1424. doi: 10.1093/hmg/ddq016.
37. Sadat MA, Moir S, Chun TW, et al. Glycosylation, hypogammaglobulinemia, and resistance to viral infections. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1615-1625. doi: 10.1056/NEJMoa1302846.
38. Sanz-Nebot V, et al. Characterization of transferrin glycoforms in human serum by CE-UV and CE-ESI-MS. *Electrophoresis*. 2007;28(12):1949-57. doi: 10.1002/elps.200600648.
39. Schengrund CL. Gangliosides: glycosphingolipids essential for normal neural development and function. *Trends Biochem Sci*. 2015;40(7):397-406. doi: 10.1016/j.tibs.2015.03.007.
40. Schroeder AS, Kappler M, Bonfert M, et al. Seizures and stupor during intravenous mannose therapy in a patient with CDG syndrome type 1b (MPI-CDG). *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S497-502. doi: 10.1007/s10545-010-9252-x.
41. Stibler H, Stephani U, Kutsch U. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome--a fourth subtype. *Neuropediatrics*. 1995;26(5):235-237. doi: 10.1055/s-2007-979762.
42. Thiel C, Schwarz M, Peng J, et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-Ii) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem*. 2003;278(25):22498-22505. doi: 10.1074/jbc.M302850200.
43. Thiel C, Lubke T, Matthijs G, et al. Targeted disruption of the mouse phosphomannomutase 2 gene causes early embryonic lethality. *Mol Cell Biol*. 2006;26(15):5615-20. doi: 10.1128/MCB.02391-05.
44. Timal S, Hoischen A, Lehle L, et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet*. 2012;21(19):4151-4161. doi: 10.1093/hmg/dds123.
45. Ungar D, Oka T, Brittle EE, et al. Characterization of a mammalian Golgi-localized protein complex, COG, that is required for normal Golgi morphology and function. *J Cell Biol*. 2002;157(3):405-415. doi: 10.1083/jcb.200202016.
46. Varki A, Marth J. Oligosaccharides in vertebrate development. *Semin Dev Biol*. 1995;6(2):127-138. doi: 10.1016/s1044-5781(06)80022-8.
47. Wu X, Rush JS, Karaoglu D, et al. Deficiency of UDP-GlcNAc:Dolichol Phosphate N-Acetylglucosamine-1 Phosphate Transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of Glycosylation Type Ij. *Hum Mutat*. 2003;22(2):144-150. doi: 10.1002/humu.10239.
48. de Zegher F, Jaeken J. Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 from birth through adolescence. *Pediatr Res*. 1995;37(4 Pt 1):395-401. doi: 10.1203/00006450-199504000-00003.

◆ Информация об авторах

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

◆ Information about the authors

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

◆ Информация об авторах

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Алевтина Алексеевна Похлебкина — клинический ординатор, кафедра детских болезней, Институт медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: apohlebkina@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valeriya P. Novikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Alevtina A. Pokhlebkina — Clinical Resident of the Department of Children's Diseases. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: apohlebkina@mail.ru.



ОСОБЕННОСТИ АПНОЭ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ И СТРАДАЮЩИХ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

© А.Ю. Соломаха¹, Н.А. Петрова¹, Д.О. Иванов², Ю.В. Свиряев^{1,3}

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

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

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

Для цитирования: Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Иванов Д.О., Свиряев Ю.В. Особенности апноэ у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и страдающих бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 16–23. doi: 10.17816/PED9316-23

Поступила в редакцию: 27.04.2018

Принята к печати: 15.06.2018

Дети с тяжелым и среднетяжелым течением бронхолегочной дисплазии (БЛД) характеризуются длительной персистенцией апноэ недоношенных и чаще имеют осложнение заболевания в виде развития вторичной легочной гипертензии (ЛГ). Однако для анализа и мониторингирования истинных респираторных пауз требуется проведение кардиореспираторного мониторингирования (КРМ), поскольку дыхательные паузы, сопровождающиеся интермиттирующей гипоксией, часто клинически себя не проявляют. Мы предположили, что наличие апноэ как причины эпизодов гипоксемии может быть ассоциировано с персистенцией ЛГ у детей с БЛД. **Целью исследования** была оценка динамики кардиореспираторных показателей и изучение взаимосвязи наличия апноэ и ЛГ у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и страдающих БЛД, осложненной ЛГ. **Материалы и методы.** Было проведено КРМ 58 детям, родившимся на 26 0/7–31 0/7 неделях гестации и с массой тела при рождении менее 1500 г, непосредственно перед выпиской из стационара (35–44 недели постменструального возраста). 14 детей не имели БЛД (группа без БЛД). У 44 детей была диагностирована БЛД, причем 17 из них имели осложнение в виде развития ЛГ (группа БЛД + ЛГ). Другие дети с БЛД не имели ЛГ (группа БЛД – ЛГ). Также восьми детям с БЛД было проведено КРМ в домашних условиях (в возрасте 9–10 скорректированных месяцев жизни). **Результаты.** У недоношенных детей с БЛД + ЛГ отмечалось более значимое снижение средней SpO_2 , большее значение индекса десатурации и числа эпизодов десатурации $< 10\%$ по сравнению с детьми с БЛД – ЛГ и без БЛД. Не получено различия по индексу апноэ/гипопноэ и частоте выявления разных видов апноэ между группами. При этом дети с БЛД + ЛГ чаще имели индекс обструктивных апноэ $> 1/4$ (диагностически значимое количество обструктивных апноэ), чем дети в других группах. Не получено различия в кардиореспираторных показателях у детей с БЛД + ЛГ по сравнению с детьми с БЛД – ЛГ в 9–10 скорректированных месяцев жизни. **Выводы.** Отмечается положительная динамика кардиореспираторных показателей у детей, страдающих БЛД + ЛГ, через 9–10 месяцев после выписки из стационара. Число детей с индексом ОА $> 1/4$ больше в группе с БЛД + ЛГ.

Ключевые слова: недоношенные дети; бронхолегочная дисплазия; легочная гипертензия; апноэ; кардиореспираторное мониторингирование.

APNOE IN FIRST YEAR OF LIFE INFANTS, BORN PREMATURE WITH BRONCHOPULMONARY DISPLASIA AND PULMONARY HYPERTENSION

© A.Yu. Solomakha¹, N.A. Petrova¹, D.O. Ivanov², Yu.V. Sviryaev^{1,3}

¹ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

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

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

For citation: Solomakha AY, Petrova NA, Ivanov DO, Sviryaev YuV. Apnoe in first year of life infants, born premature with bronchopulmonary displasia and pulmonary hypertension. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):16-23. doi: 10.17816/PED9316-23

Received: 27.04.2018

Accepted: 15.06.2018

Infants with severe and moderate bronchopulmonary dysplasia (BPD) are characterized by long-term persistence of apnea of prematurity and often have a pulmonary hypertension (PH). Respiratory pauses, accompanied by intermittent hypoxia, do not clinically manifest themselves, therefore cardiorespiratory monitoring (CRM) is required. We hypothesized that the persistent of apnea, as the cause of hypoxemia episodes, may be associated with the persistence of PH in infants with BPD. **The aim** of the study was to evaluate the dynamics of cardiorespiratory parameters and to study the relationship between obstructive apnea and PH during the first year of life of premature infants with BPD + PH. **Materials and methods.** CRM was performed in 58 infants were born at 26 0/7-31 0/7 weeks gestation and with birth weight less than 1500 grams, before discharge from the hospital (35-44 weeks of post menstrual age). 14 infants did not have BPD (group without BPD). 44 infants had BPD and 17 of them had a complication of this disease PH (BLD + PH group). Other infants with BPD did not have PH (BLD-PH group). Eight infants with BPD also underwent a study at home (aged 9 to 10 months of life). **Results.** Preterm infants with BPD + PH were more significant decrease in the average SpO₂, higher desaturation index and more a number of desaturation episodes of <10% compared to infants with BPD-PH and without BPD. There was no difference in the apnea/hypopnea index and frequency of occurrence of different types of apnea between groups. There was no difference in cardiorespiratory performance in infants with BPD+PH compared to infants with BPD-PH in 9-10 months of life. **Conclusions.** There was a positive dynamics of cardiorespiratory parameters in infants with BPD+PH in 9-10 months after discharge from the hospital. The number of infants with an index of OA > 1/hour is higher in the group BPD+LH.

Keywords: prematurity; bronchopulmonary dysplasia; pulmonary hypertension; apnea; cardiorespiratory monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное рождение является серьезной проблемой здравоохранения и ведет к значительному увеличению заболеваемости и смертности во всем мире. Осложнения, связанные с недоношенностью, признаны ведущими причинами неонатальной смертности и вторыми по значимости в качестве причин смерти детей в возрасте до 5 лет и уступают место лишь пневмонии [11].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается серьезным хроническим заболеванием легких у детей, родившихся недоношенными, и особенно часто встречается у детей с малым гестационным возрастом и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром и инфекции перинатального периода [16, 19].

Одним из серьезных осложнений БЛД является вторичная легочная гипертензия (ЛГ), встречающаяся у 4 % детей с легкой формой БЛД и 33 % детей со средней и тяжелой формами БЛД [5]. Летальность от данного заболевания в течение 2 лет от момента постановки диагноза достигает 33–48 % при отсутствии лечения [15]. Формирование ЛГ связано с нарушением роста и ремоделированием легочных сосудов и поддерживается наличием постоянных или интермиттирующих эпизодов гипоксии/гиперкапнии и вазоконстрикции, характерных для БЛД [6]. Незрелый контроль дыхания, предрасположенность к обструкции верхних дыхательных путей (ВДП) из-за развития мышечной гипотонии, малый диаметр просвета дыхательных путей, длительная интубация с последующим воспалением и сужением ВДП также способствуют развитию интермиттирующей гипоксии. По дан-

ным литературы, для анализа и мониторингирования истинных респираторных пауз требуется проведение одновременной записи нескольких параметров с возможностью анализа эпизодов специалистом, поскольку дыхательные паузы, сопровождающиеся интермиттирующей гипоксией, часто клинически себя не проявляют. Показано, что регистрация респираторных пауз с помощью прикроватных кардиомониторов или средним медицинским персоналом малоэффективна [7]. В настоящее время полисомнография (ПСГ) и кардиореспираторное мониторирование (КРМ) служат наиболее объективными методами для регистрации респираторных пауз и интермиттирующей гипоксии. Применение полной ПСГ у детей раннего возраста затруднено. Использование КРМ является приемлемым для данной категории пациентов. Мы предположили, что наличие апноэ как причины эпизодов гипоксии может быть ассоциировано с персистенцией ЛГ у детей с БЛД. Также мы проанализировали данные КРМ у пациентов с БЛД в возрасте 9–10 скорригированных месяцев жизни для оценки динамики кардиореспираторных показателей.

Цель исследования — оценить динамику кардиореспираторных показателей и изучить взаимосвязь между наличием апноэ и ЛГ у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и страдающих БЛД, осложненной ЛГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2017 г. на базе Перинатального центра и сомнологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России было проведено обследование 58 детей, родивших-

ся на 26 0/7–31 0/7 неделях гестации, с массой тела при рождении менее 1500 г. У 44 детей была диагностирована БЛД в соответствии с определением А. Jobe и Е. Bancalari (2001) [13] и определением Российского респираторного общества (2008) [1]. Пятидесяти восьми детям непосредственно перед выпиской из стационара (35–44 недели постменструального возраста (ПМВ)) было проведено дневное 4–6-часовое КРМ во время сна ребенка в отсутствие кислородной поддержки и рутинного мониторингирования SpO_2 . Родители детей, участвующих в исследовании, дали информированное согласие на проведение мониторингирования. В рамках нашего исследования было выполнено повторное КРМ в возрасте 9–10 скорректированных месяцев жизни восьми детям, страдающим БЛД. В этом случае мониторингирование проводилось в домашних условиях в ночное время суток в течение 8–10 ч.

В исследование не включали детей с пороками развития верхних и нижних дыхательных путей, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (за исключением данных об открытом артериальном протоке в анамнезе), диафрагмальной грыжей, фенотипическими признаками хромосомных аномалий, врожденной эндокринной патологией (врожденный гипотиреоз), наличием трахеостомы.

Исследование проводили с помощью аппарата Embletta (Natus, USA), оно включало регистрацию назального потока воздуха, пульсоксиметрию, одноотведение электрокардиографии (ЭКГ), движения грудной клетки и брюшной стенки. Результаты анализировали с помощью программы RemLogic в автоматическом режиме с последующей проверкой специалистом. Матери детей заполняли разработанный исследовательской группой дневник наблюдения за пациентом, где отмечали периоды сна, бодрствования и кормления ребенка. В последующем при расшифровке записей монитора специалист ориентировался на записи в дневнике. При расшифровке данных мониторинга периоды приема пищи, осмотра специалистов и бодрствования исключали из анализа. В день рутинного контрольного офтальмологического осмотра мониторингирование не проводили с целью исключения получения ложного результата вследствие увеличения частоты респираторных пауз после офтальмоскопии [8].

Апноэ определяли согласно критериям Американской академии медицины сна, разработанным для подсчета случаев нарушения дыхания во сне для детей вне зависимости от возраста (редакция 2012 г.) [9], таких как задержка дыхания про-

должительностью два и более пропущенных вдоха, сопровождающаяся снижением SpO_2 на 3 % и более, или пробуждение, за исключением эпизодов, регистрируемых после вдоха. Центральное апноэ (ЦА) — одновременное прекращение дыхательных движений и потока воздуха в дыхательных путях (ДП); обструктивное апноэ (ОА) — отсутствие потока воздуха в ДП при сохраненных дыхательных движениях; смешанное апноэ (СА) — нарушение потока воздуха в ДП в сочетании с периодами наличия и отсутствия дыхательных движений.

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 16,0). Были вычислены показатели описательной статистики с помощью непараметрических методов, используемых для работы с выборками, не соответствующими нормальному распределению: медиана (Me), минимум (min), максимум (max). Для сравнения количественных переменных применяли критерии Манна–Уитни, при повторных исследованиях — критерии Манна–Уитни, Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед выпиской из стационара было обследовано 44 ребенка с БЛД (из них у 31 ребенка кислородозависимость сохранялась в 36 недель ПМВ) и 14 детей без БЛД (группа без БЛД). Тридцать семь (84 %) детей, заболевших БЛД, и 3 (21 %) детей без БЛД находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в раннем неонатальном периоде в связи с синдромом дыхательных расстройств (СДР) и внутриутробной пневмонией. У 17 детей, имевших кислородозависимость в 36 недель ПМВ и развившуюся БЛД среднетяжелой или тяжелой степени, на основании данных эхокардиографии (систолическое давление в легочной артерии составило ≥ 35 мм рт. ст. и среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. [4]) и клинической картины была диагностирована ЛГ (пациенты получали терапию препаратом силденафил) (группа БЛД + ЛГ). В группе детей с БЛД, осложненной ЛГ, большую часть составили мальчики, и она характеризовалась меньшим гестационным возрастом, массой тела при рождении, более длительными периодами ИВЛ и кислородной поддержки по сравнению с детьми без БЛД и с БЛД, не осложненной ЛГ (группа БЛД – ЛГ) (табл. 1). В нашем исследовании процент детей с БЛД + ЛГ составил 38 %. Полученные данные согласуются с данными мировой литературы.

По результатам мониторингирования группа детей с БЛД, осложненной ЛГ, характеризовалась более

Таблица 1 (Table 1)

Клинические данные в зависимости от наличия бронхолегочной дисплазии и легочной гипертензии

Clinical data depending on BPD and PH presence

Параметры / Parameters Me (min-max)	Без БЛД / Without BPD (n = 14)	БЛД – ЛГ / BPD-PH (n = 27)	p^*	БЛД + ЛГ / BPD + PH (n = 17)	p^{**}
Мальчики, N (%) / Male, N (%)	7 (50 %)	15 (56 %)	0,75	13 (77 %)	0,05
Гестационный возраст (нед.) / Gestational age at birth (weeks)	29 (26–32)	28 (23–31)	0,01	26 (23–29)	0,001
Масса тела при рождении (г) / Birth weight (g)	1160 (750–1490)	970 (590–1370)	0,2	750 (540–1130)	0,003
Длительность ИВЛ (сут.) / ALV (days)	0 (0–1)	2 (0–33)	0,09	15 (0–53)	< 0,001
O ₂ -зависимость (сут.) / O ₂ suppl. (days)	0 (0–19)	41 (0–70)	< 0,001	84 (42–133)	< 0,001

Примечание: БЛД — бронхолегочная дисплазия; ЛГ — легочная гипертензия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; значимость различий: * $p < 0,05$ при сравнении групп БЛД без ЛГ и без БЛД; ** $p < 0,05$ при сравнении группы БЛД + ЛГ с группами с БЛД без ЛГ и без БЛД.

Note: the significance of differences; * $p < 0.05$ when comparing groups BPD-PH and without BPD; ** $p < 0.05$ when comparing the group of BPD + PH with groups with BPD-PH and without BPD

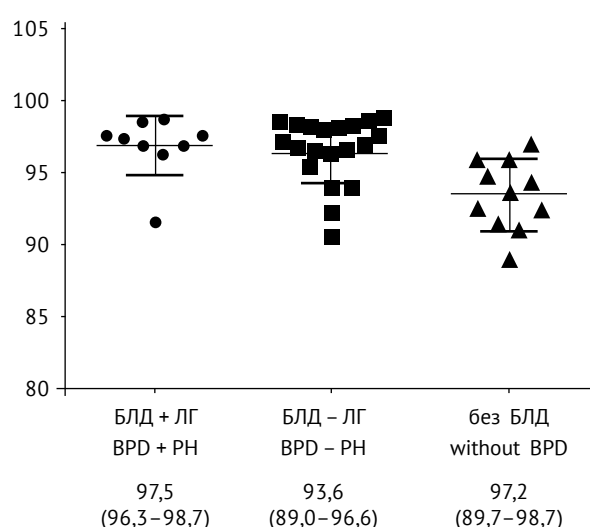


Рис. 1. Средняя сатурация кислорода у детей в группах в зависимости от наличия бронхолегочной дисплазии и легочной гипертензии ($p = 0,0003$): БЛД — бронхолегочная дисплазия; ЛГ — легочная гипертензия

Fig. 1. Average oxygen saturation in infants depending on BPD and PH presence ($p = 0.0003$)

низким уровнем средней SpO_2 (93,6 (89,0–96,6)%) по сравнению с детьми с БЛД, не осложненной ЛГ (97,2 (89,7–98,7)%), и без БЛД (97,5 (96,3–98,7)%) ($p = 0,0003$) (рис. 1).

Также дети с БЛД, осложненной ЛГ, имели более высокие значения индекса десатурации (ИД) и большее число эпизодов десатурации < 10 %, чем дети с БЛД, не осложненной ЛГ, и дети без БЛД.

Таблица 2 (Table 2)

Респираторные данные перед выпиской из стационара в зависимости от наличия бронхолегочной дисплазии и легочной гипертензии

Respiratory data before discharge from the hospital depending on BPD and PH presence

Параметры / Parameters Me (min-max)	Без БЛД / Without BPD (n = 14)	БЛД – ЛГ / BPD-PH (n = 27)	<i>p</i> *	БЛД + ЛГ / BPD + PH (n = 17)	<i>p</i> **
ИД (событий/ч) / Desaturation index (events/hour)	20 (1,1–58,8)	24,6 (1,0–104,5)	0,2	43 (13,3–133,5)	0,04
Десатурация 0–5 % (событий/ч) / Desaturation 0–5 % (events/hour)	13,6 (0,7–28,5)	14,4 (0,5–46,2)	0,2	22,5 (8,7–46,2)	0,009
Десатурация 5–9 % (событий/ч) / Desaturation 5–9 % (events/hour)	4,1 (0,2–26,4)	8 (0,3–64,8)	0,2	19 (3,8–72,3)	0,05
Десатурация 10–20 % (событий/ч) / Desaturation 10–20 % (events/hour)	0,1 (0–7,7)	0,8 (0–32,3)	0,2	1 (0–18,2)	0,2
ИАГ (событий/ч) / АHI (events/hour)	5,2 (0–42,3)	8,2 (0–38,6)	0,4	13,4 (0,4–95,2)	0,1
Гипопноэ (событий/ч) / Нурорнеа (events/hour)	4,2 (0–20,9)	1,5 (0–73,1)	0,7	2,2 (0–61,2)	0,6
ЦА (событий/ч) / Central apnea (events/hour)	0,5 (0–4,8)	1,1 (0–25,5)	0,2	3,1 (0–95,2)	0,1
ОА (событий/ч) / Obstructive apnea (events/hour)	0 (0–2)	0 (0–1,9)	0,9	0 (0–8,6)	0,6
СмА (событий/ч) / Mixed apnea (events/hour)	0 (0–0,3)	0 (0–0,8)	0,1	0 (0–5,9)	0,2

Примечание: значимость различий: БЛД — бронхолегочная дисплазия; ЛГ — легочная гипертензия; ИД — индекс десатурации; ЦА — центральное апноэ; ОА — обструктивное апноэ; * $p < 0,05$ при сравнении групп БЛД без ЛГ и без БЛД; ** $p < 0,05$ при сравнении группы БЛД + ЛГ с группами с БЛД без ЛГ и без БЛД.

Note: the significance of differences: * $p < 0.05$ when comparing groups BPD-PH and without BPD; ** $p < 0.05$ when comparing the group of BPD + PH with groups with BPD-PH and without BPD

В то же время мы не получили различий в значениях индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и встречаемости эпизодов апноэ между этими группами (табл. 2).

У недоношенных детей до 36 недель ПМВ закономерно выявление апноэ, более того, ЦА могут также определяться у детей первого года жизни. Патологией является наличие апноэ обструктивного генеза. В нашем исследовании обращает на себя внимание большое число гипопноэ и апноэ центрального генеза у отдельных детей в исследуемых группах, что связано с наличием у них эпизодов периодического дыхания и ЦА, которые в настоящее время рассматриваются как физиологические для данного возрастного периода и не требуют терапевтической коррекции [3]. По индексу ОА исследуемые группы не отличались ($p = 0,6$), но следует отметить тенденцию к выявлению ОА у детей с БЛД, осложненной ЛГ. У пяти из 17 детей с БЛД + ЛГ индекс ОА был больше 1 (диагностически значимое количество ОА), причем у троих наблюдались высокие значения данного показателя (2,5; 5,8 и 8,6/ч). В группе детей с БЛД и без ЛГ

ОА > 1/ч отмечено у троих из 27 детей. У всех детей без БЛД значения данного показателя были меньше 1. Различия в количестве детей с индексом ОА > 1/ч достигли статистических отличий между сравниваемыми группами ($p < 0,05$).

Ребенку с индексом ОА 5,8/ч при первом обследовании были проведены повторные обследования (через 1 и 3 месяца после выписки из стационара), в ходе которых ОА не зафиксированы.

Статистически значимой разницы по респираторным показателям между группами детей без БЛД и с БЛД, не осложненной ЛГ, получено не было.

Мы провели КРМ шести пациентам с БЛД и двум пациентам с БЛД + ЛГ в возрасте 9–10 скорригированных месяцев жизни в домашних условиях. Отмечалась положительная динамика в виде прироста значений средней SpO_2 до уровня 94 % и более, отсутствия апноэ обструктивного генеза, уменьшения значений ИД (6,5 (1,3–21,2/ч)) и ИАГ (2,3 (0–10,2/ч)), числа эпизодов десатурации 5–9 % (1,4 (0–7,5/ч)). Наши результаты перекликаются

с единичными данными, опубликованными в зарубежной литературе и посвященными изучению возрастных изменений легочного резерва у детей, родившихся недоношенными с хроническими заболеваниями легких [2]. У пяти детей отмечалось высокое значение ИАГ $> 1/4$ за счет ЦА (двое имели ЛГ). В настоящее время отсутствуют нормативы встречаемости ЦА у детей этой возрастной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании дети с БЛД, осложненной ЛГ, отличались от детей других групп более низкими значениями средней сатурации кислорода, более высоким значением ИД и большим числом эпизодов десатурации $< 10\%$, что, вероятно, обусловлено структурной и функциональной незрелостью легочной ткани с последующим постнатальным ухудшением ангиогенеза и альвеоляризации.

В ходе динамического обследования пациентов отмечалось улучшение кардиореспираторных показателей у детей с БЛД + ЛГ, но требуется проведение более масштабных проспективных исследований, позволяющих оценить данные КРМ у данной группы пациентов в более поздние возрастные периоды.

Поддержание должного уровня SpO_2 у недоношенных детей с БЛД (с 92 до 96 % [20]) способствует улучшению роста ребенка, уменьшает выраженность симптомов ЛГ и снижает риск внезапной смерти, связанной с гипоксемией [21]. Исследования, проведенные на грызунах, показали, что интермиттирующая гипоксия может оказывать пагубное влияние на когнитивную функцию из-за повышенного окислительного стресса и воспаления [18], а исследования недоношенных детей, находящихся в условиях реанимации, указывают на отрицательное воздействие гипоксемических событий на клинические исходы [12]. Мониторинг респираторных пауз, особенно у детей с БЛД, осложненной ЛГ, для которых важно поддержание должного уровня сатурации кислорода (95 % и выше [22]), играет важную роль в ходе наблюдения за ребенком с целью своевременной коррекции терапии.

В нашем исследовании прослеживается связь между наличием апноэ обструктивного генеза и ЛГ у недоношенных детей с БЛД. Так, число детей, имевших индекс ОА $> 1/4$, было больше в группе с БЛД, осложненной ЛГ. В настоящее время имеется ограниченная информация о встречаемости ОА у детей данной возрастной категории [14]. Ранее проведенные исследования, в которых изучалось обструктивное апноэ во сне, были сфокусированы на детях старше 2 лет [10]. Рекомендации Аме-

риканской академии педиатрии редакции 2012 г. рассчитаны на детей младше одного года [17]. Частично это связано со сложностью проведения ПСГ пациентам младше одного года и трудностью подбора терапии в отличие от детей старшего возраста.

Нами не было получено статистически значимой разницы по респираторным показателям между группами. В то же время обращает на себя внимание наличие более высоких показателей индекса ЦА у отдельных детей в группе с БЛД + ЛГ. Возможно, это связано с более незрелым контролем дыхания у таких детей вследствие рождения ребенка на сроках до 28 недель гестации.

Слабой стороной нашего исследования является малая выборка, обусловленная несколькими факторами. С одной стороны, строгими критериями отбора пациентов для включения в исследование, а с другой — отказом родителей от проведения мониторинга или с проживанием ребенка в другом регионе России. Также мы столкнулись с проблемой проведения мониторинга в домашних условиях, обусловленной невозможностью постоянного контроля ночного сна ребенка родителями, что приводило к периодическим затруднениям в интерпретации результатов.

ВЫВОДЫ

- У недоношенных детей с БЛД, осложненной ЛГ, отмечалось более значимое снижение средней SpO_2 , большее значение ИД и количества эпизодов десатурации $< 10\%$ по сравнению с детьми с БЛД, не осложненной ЛГ, и без БЛД. Не получено разницы по ИАГ и частоте встречаемости разных видов апноэ между группами.
- Число детей с индексом ОА $> 1/4$ больше в группе с БЛД + ЛГ.
- Отмечается положительная динамика кардиореспираторных показателей у детей, страдающих БЛД + ЛГ, в 9–10 скорректированных месяцев жизни.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей // Доктор.Ру. – 2009. – № 1. – С. 7–13. [Geppe NA, Rozinova NN, Volkov IK, et al. New working classification of bronchopulmonary diseases in children. *Doktor.ru*. 2009;(1):7-13. (In Russ.)]
2. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. [Ovsyannikov DY. Bronchopulmonary

- dysplasia in children of the first three years of life. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ.)]
3. Петрова Н.А. Особенности регуляции дыхания у новорожденных детей с формирующейся хронической бронхолегочной патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. [Petrova NA. Features of the regulation of respiration in newborn children with developing chronic bronchopulmonary pathology. [dissertation] Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]
 4. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132(21):2037-2099. doi: 10.1161/CIR.0000000000000329.
 5. Al-Ghanem G, Shah P, Thomas S, et al. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2017;37(4):414-419. doi: 10.1038/jp.2016.250.
 6. Ambalavanan N, Mourani P. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):240-246. doi: 10.1002/bdra.23241.
 7. Amin SB, Burnell E. Monitoring apnea of prematurity: validity of nursing documentation and bedside cardiorespiratory monitor. *Am J Perinatol*. 2013;30(8):643-8. doi: 10.1055/s-0032-1329694.
 8. Barrington K, Finer N. The natural history of the appearance of apnea of prematurity. *Pediatr Res*. 1991;29(4 Pt 1):372-375. doi: 10.1038/pr.1991.72500.
 9. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172.
 10. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep*. 2009;32(6):731-6. doi: 10.1093/sleep/32.6.731.
 11. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million pre-term births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
 12. Network SSGotEKSNNR, Carlo WA, Finer NN, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely pre-term infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1959-1969. doi: 10.1056/NEJMoa0911781.
 13. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-1729. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
 14. Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(8):805-816. doi: 10.1164/rccm.201108-1455Cl.
 15. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007;120(6):1260-9. doi: 10.1542/peds.2007-0971.
 16. Kicinski P, Kesiak M, Nowiczewski M, Gulczynska E. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants - analysis of selected risk factors. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;42(248):71-75.
 17. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-755. doi: 10.1542/peds.2012-1672.
 18. McCoy JG, McKenna JT, Connolly NP, et al. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional set-shifting in rats. *Behav Brain Res*. 2010;210(1):123-6. doi: 10.1016/j.bbr.2010.01.043.
 19. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, et al. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 3:S146-153. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-424LD.
 20. Montgomery-Downs HE, Young ME, Ross MA, et al. Sleep-disordered breathing symptoms frequency and growth among prematurely born infants. *Sleep Med*. 2010;11(3):263-267. doi: 10.1016/j.sleep.2009.06.007.
 21. Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD, et al. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1996;98(4 Pt 1):779-783.
 22. Venkata N, Buhary M, Munyard P. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) neonatal clinical guideline*. [Internet]. Treliske, UK: Royal Cornwall Hospital; 2015. Available from: <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/Neonatal/PERSISTENTPULMONARYHYPERTENSIONOFTHENEWBORN.pdf>.

◆ Информация об авторах

Анна Юрьевна Соломаха — педиатр, аспирант, кафедра детских болезней. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru

◆ Information about the authors

Anna Yu. Solomakha — MD, Post-Graduate Student, Pediatrician, Department of Pediatric Diseases. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Наталья Александровна Петрова — канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней, заведующая НИЛ физиологии и патологии новорожденных. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: natalja5@yandex.ru.

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

Юрий Владимирович Свиряев — д-р мед. наук, кардиолог, руководитель группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: yusvyr@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Natalia A. Petrova — MD, PhD, Neonatologist, Head of Physiology and Pathology of Newborns Laboratory. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: natalja5@yandex.ru.

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

Yurii V. Sviryaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Cardiologist, Head of Sleep Medicine Laboratory. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yusvyr@yandex.ru.

ОЖИРЕНИЕ У МАТЕРЕЙ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

© Ю.В. Петренко¹, В.П. Новикова¹, А.В. Полунина²

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

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 24–27. doi: 10.17816/PED9324-27

Поступила в редакцию: 14.05.2018

Принята к печати: 18.06.2018

В последние годы значительно увеличивается число женщин детородного возраста, страдающих ожирением. Цель настоящего исследования – выявить значение материнского ожирения для развития соматической патологии у детей разного возраста. На базе СПбГУЗ «Поликлиника № 23» г. Санкт-Петербурга обследовано 76 подростков в возрасте от 6 до 17 лет, имеющих хронические соматические заболевания. Средний возраст обследованных составил $12,67 \pm 3,19$ года; соотношение девочек и мальчиков было 6 : 7. Дети были разделены на две группы: группа 1 (основная) включала 26 подростков, матери которых страдали ожирением до и во время беременности, группа 2 (сравнения) состояла из 50 подростков от матерей с нормальным индексом массы тела во время беременности. Основная группа и группа сравнения не различались по возрасту и полу. Дети были осмотрены педиатром. Данные о перенесенных заболеваниях получены из амбулаторной карты. Установлено, что ожирение матерей может быть фактором риска угрозы прерывания беременности и рождения маловесных новорожденных и новорожденных с массой тела более 4 кг, а также фактором риска развития рахита, паратрофии и функциональных запоров на первом году жизни детей. В подростковом возрасте для детей, рожденных от матерей с ожирением, характерно ожирение, эутиреоидный зоб, гипоталамический синдром и другие эндокринопатии, а также заболевания, патогенетически связанные с ожирением: хронический панкреатит, хиатальная грыжа, железодефицитная анемия, патология стоп. Материнское ожирение связано с заболеваниями детей не только в периоде новорожденности, но и в подростковом возрасте.

Ключевые слова: материнское ожирение; полиморбидность; дети; наследственность.

MATERNAL OBESITY AND CHILD HEALTH AT DIFFERENT AGES

© Yu.V. Petrenko¹, V.P. Novikova¹, A.V. Polunina²

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

² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Petrenko YuV, Novikova VP, Polunina AV. Maternal obesity and child health at different ages. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):24-27. doi: 10.17816/PED9324-27

Received: 14.05.2018

Accepted: 18.06.2018

In recent years, the number of obese women of childbearing age has increased significantly. The aim of this study was to reveal the influence of maternal obesity during pregnancy on the longterm health of the offspring. This study was performed in the outpatient clinic in St. Petersburg with 76 adolescents with chronic diseases aged from 6 to 17 years. The mean age of the examined was 12.67 ± 3.19 years; the ratio of girls to boys was 6 : 7. Children were divided into 2 groups: the main group included 26 adolescents whose mothers were obese before and during pregnancy. 50 teenagers from mothers with normal BMI during pregnancy presented comparison group. The main group and the comparison group did not differ in age and sex. The children were examined by a pediatrician. Data on the transferred diseases are obtained from an outpatient card. It has been established that maternal obesity may be considered a risk factor for miscarriage, having low birth weight babies or babies weighing more than 4 kg, as well as a risk factor for rickets, parathrophies and functional constipation in the first year of life. In adolescents, obesity, euthyroid goiter, hypothalamic syndrome and other endocrinopathies are typical for children born from obese mothers. Several medical conditions related to obesity such as chronic pancreatitis, hiatal hernia, iron deficiency anemia and orthopaedic foot and ankle pathology are commonly seen in children of obese mothers. Maternal obesity is associated with diseases of children not only in the period of newborn, but also in adolescence.

Keywords: maternal obesity; polymorbidity; children; heredity.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение широко распространено как среди детского, так и среди взрослого населения [1, 5], причем также увеличивается число женщин детородного возраста, страдающих ожирением. Активно изучается влияние материнского ожирения на здоровье их детей [16]. Недавний метаанализ показал, что ожирение матерей сопровождается более высоким риском внутриутробной гибели плода, мертворождения, неонатальной смерти и различных внутриутробных аномалий [12]. Избыточный вес матери до беременности связан с удвоенным риском увеличения гестационного возраста новорожденных и веса при рождении [23]. Новорожденные от матерей с ожирением имеют более низкую оценку по шкале Апгар, более частую неонатальную гипогликемию и чаще попадают в отделение реанимации новорожденных [8, 24].

Доказано, что материнское ожирение связано с трехкратным повышением риска ожирения на протяжении всего детства [23]. Это может быть связано с генетическими факторами, вклад которых в развитие ожирения оценивают от 40 до 70 % в человеческой популяции. Так, степень наследования для индекса массы тела (ИМТ) колеблется от 16 до 85 %, для окружности талии (ОТ) — от 37 до 81 %, для отношения окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) — 6–30 %, для массовой доли жировой ткани в организме — 35–63 % [17]. Также известны гены, влияющие не только на ожирение, но и на процессы, входящие в понятие «метаболический синдром» [9, 11]. Дети от матерей с ожирением имеют более высокий уровень систолического артериального давления, большую массу левого желудочка, диаметр корня аорты, уровень инсулина и более низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — холестерина в возрасте 6 лет [22], повышение уровня триглицеридов, аполипопротеина А1 и интерлейкина-6 в возрасте 9 лет [19, 20], повышение уровня лептина на протяжении всего периода детства [20].

Метаанализ установил связь материнского ожирения и развития бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей в возрасте от 14 месяцев до 16 лет [14], причем наличие астмы у детей не было связано с их ИМТ на момент обследования. Это подчеркивает прямое влияние материнского ожирения, поскольку известно, что ожирение у детей взаимосвязано с бронхиальной астмой [15]. Имеются сообщения о взаимосвязи материнского ожирения и других атопических заболеваний, включая аллергический ринит, поллинозы, атопический дерматит [15].

Известно также об ассоциации ожирения матери во время беременности с когнитивными функциями детей [7, 10, 13], в том числе с расстройствами аутистического спектра [18], синдромом дефицита внимания и гиперактивности в детстве [21].

Помимо генетических факторов, механизм влияния ожирения связывают с эпигенетическими факторами (в первую очередь питанием беременной и кормящей женщины), объединяемыми в понятие «фетальное программирование» [6] и «пищевое программирование» [3, 4]. Нельзя исключить и неправильный характер питания в семье, особенно при проживании нескольких поколений вместе, что приводит к акцентированию внимания на питании, гиперопеке и перекармливанию ребенка [6].

Возможно, спектр ассоциированных с материнским ожирением заболеваний шире, что требует дальнейшего изучения проблемы.

Цель настоящего исследования — выявить значение материнского ожирения для развития соматической патологии у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе СПбГУЗ «Поликлиника № 23» г. Санкт-Петербурга обследовано 76 подростков в возрасте от 6 до 17 лет, имеющих хронические соматические заболевания. Средний возраст обследованных составил $12,67 \pm 3,19$ года; соотношение девочек и мальчиков было 6:7. Дети были разделены на две группы: группа 1 (основная) включала 26 подростков, матери которых страдали ожирением до и во время беременности, группа 2 (контрольная) состояла из 50 подростков от матерей с нормальным ИМТ во время беременности. Анамнестические сведения и спектр соматической патологии получены в результате опроса и выкопировки данных обследования из амбулаторной карты подростка. Основная группа и группа сравнения не различались по возрасту и полу. Антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность груди) оценивали с помощью таблиц центильного типа и таблиц ВОЗ. Вычисляли ИМТ — индекса Кетле II (масса тела, кг/рост, м²) и оценивали показатели по центильным таблицам по полу и возрасту [2] для определения нутриционного статуса детей.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 10.0 for Windows. В исследовании использовали пакеты прикладных программ: пакет статистических программ SAS, MS Office Excel 2013 для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Обработка категориальных данных проведена с использовани-

ем таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные исследования показали, что у матерей с ожирением в анамнезе достоверно чаще отмечалась угроза прерывания беременности (31 и 10 %, $p < 0,05$), что может быть обусловлено не только влиянием самого ожирения, но и большей частотой профессиональной вредности у матерей 1-й группы (15 и 6 %, $p < 0,05$). В то же время острые инфекционные заболевания (8 и 20 %, $p < 0,05$) и связанный с ними прием антибактериальных препаратов во время беременности у матерей с ожирением были реже (4 и 10 %, $p < 0,05$). Достоверно чаще у матерей с ожирением рождались как дети с массой тела более 4 кг (8 и 4 %, $p < 0,05$), так и дети с массой тела менее 2,5 кг (8 и 2 %, $p < 0,01$). На первом году жизни дети, рожденные от матерей с ожирением, чаще имели паратрофию (15 и 2 %, $p < 0,01$), рахит (35 и 16 %, $p < 0,05$) и функциональные запоры (19 и 4 %, $p < 0,05$). В анамнезе у детей, рожденных от матерей с ожирением, чаще имелись черепно-мозговые травмы (12 и 6 %, $p < 0,05$), глистно-протозойные инвазии (23 и 4 %, $p < 0,01$) и реже — операции в брюшной полости (4 и 12 %, $p < 0,05$).

В подростковом возрасте половина детей, рожденных от матерей с ожирением, также имела ожирение, что достоверно чаще, чем в группе сравнения (50 и 10 %, $p < 0,01$). Также достоверно чаще у них выявлены эутиреоидный зоб (15 и 6 %, $p < 0,05$), гипоталамический синдром (19 и 2 %, $p < 0,01$) и другие эндокринопатии (31 и 4 %, $p < 0,01$). Также достоверно чаще у подростков, рожденных от матерей с ожирением, диагностировали заболевания, патогенетически связанные с ожирением: хронический панкреатит (8 и 4 %, $p < 0,05$), хиатальную грыжу (8 и 2 %, $p < 0,01$), железодефицитную анемию (8 и 4 %, $p < 0,05$), патологию стоп (54 и 16 %, $p < 0,05$). Разницы в частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем нами не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ожирение матерей может быть фактором риска прерывания беременности и рождения маловесных новорожденных и новорожденных с массой тела более 4 кг, а также фактором риска развития рахита, паратрофии и функциональных запоров на первом году жизни детей.
2. В подростковом возрасте для детей, рожденных от матерей с ожирением, характерны ожирение,

эутиреоидный зоб, гипоталамический синдром и другие эндокринопатии, а также заболевания, патогенетически связанные с ожирением: хронический панкреатит, хиатальная грыжа, железодефицитная анемия, патология стоп.

3. Отсутствие различий в частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем у подростков, рожденных от матерей с ожирением, по данным амбулаторных карт, требует более активного обследования этих подростков на амбулаторном этапе для раннего выявления осложнений ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Е.И., Ахметов И.И., Барышникова Н.В., и др. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. — СПб.: СпецЛит, 2016. [Aleshina EI, Akhmetov II, Baryshnikova NV, et al. Gastrointestinal tract and obesity in children. Saint Petersburg: SpetsLit; 2016. (In Russ.)]
2. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М., и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. — СПб.: СпецЛит, 2014. [Aleshina EI, Andriyanov AI, Bogdanova NM, et al. Methods for investigating nutritional status in children and adolescents. Saint Petersburg: SpetsLit; 2014. (In Russ.)]
3. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. — СПб., 2000. [Baranovskiy AY, Kondrashina EA. Dysbacteriosis and dysbiosis of the intestine. Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., и др. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. — М.: Медпрактика, 2015. [Bel'mer SV, Khavkin AI, Novikova VP, et al. Food behavior and food programming in children. Moscow: Medpraktika; 2015. (In Russ.)]
5. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе // Вопросы детской диетологии. — 2014. — Т. 12. — № 3. — С. 36–45. [Gurova MM. Epidemiology of obesity in children at the modern stage. *Problems of pediatric nutritiology*. 2014;12(3):36-45. (In Russ.)]
6. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Леонова И.А. Фетальное программирование и ожирение у детей // Трансляционная медицина / Под ред. Е.В. Шляхто. — СПб., 2015. — С. 388–415. [Ivanov DO, Petrenko YV, Leonova IA. Fetal programming and obesity in children. In: EV Shlyakhto, editor. *Translational medicine*. Saint Petersburg; 2015. P. 388-415. (In Russ.)]
7. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных детей. — СПб., 2011. [Ivanov DO. Disorders of glucose metabolism in newborns. Saint Petersburg; 2011. (In Russ.)]
8. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Анализ антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндо-

- кринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С. 61–68. [Ivanov DO, Petrenko YV, Shemyakina OO, Fot AY. Analysis of antenatal risk factors of the formation of congenital defects of internal organs in children. *Biulleten' FTSSKE im. V.A. Almazova*. 2012;(1):61-68. (In Russ.)]
9. Синицын П.А., Щербак М.Ю., Ларионова В.И., Петрайкина Е.Е. Метаболический синдром у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87. – № 5. – С. 116–119. [Sinitsyn PA, Shcherbakova MY, Larionova VI, Petraykina EE. Metabolic syndrome in children. *Pediatrriia*. 2008;87(5):116-119. (In Russ.)]
 10. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. – СПб., 2006. [Tkachenko EI, Uspenskiy YP. Nutrition, microbiocenosis and human intelligence. Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)]
 11. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 2. – С. 3–11. [Tyrtova LV, Parshina NV, Skobeleva KV. Genetic and Epigenetic Aspects of Obesity and Metabolic Syndrom in Child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(2):3-11. (In Russ.)]
 12. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46. doi: 10.1001/jama.2014.2269.
 13. Bliddal M, Olsen J, Stovring H, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and intelligence quotient (IQ) in 5-year-old children: a cohort based study. *PLoS one*. 2014;9(4):e94498. doi: 10.1371/journal.pone.0094498.
 14. Ekstrom S, Magnusson J, Kull I, et al. Maternal body mass index in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):283-291. doi: 10.1111/cea.12340.
 15. Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134(2):e535-546. doi: 10.1542/peds.2014-0439.
 16. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):53-64. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
 17. den Hoed M, et al. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. *Diabetes*. 2010;59(11):2980-8. doi: 10.2337/db10-0370.
 18. Li YM, Ou JJ, Liu L, et al. Association Between Maternal Obesity and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(1):95-102. doi: 10.1007/s10803-015-2549-8.
 19. Perng W, Gillman MW, Mantzoros CS, Oken E. A prospective study of maternal prenatal weight and offspring cardiometabolic health in midchildhood. *Ann Epidemiol*. 2014;24(11):793-800 e791. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.08.002.
 20. Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, et al. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(3):550-557. doi: 10.1038/sj.ijo.0803741.
 21. Toemen L, Gishti O, van Osch-Gevers L, et al. Maternal obesity, gestational weight gain and childhood cardiac outcomes: role of childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(7):1070-8. doi: 10.1038/ijo.2016.86.
 22. Yu Z, Han S, Zhu J, et al. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2013;8(4):e61627. doi: 10.1371/journal.pone.0061627.
 23. Zhu T, Tang J, Zhao F, et al. Association between maternal obesity and offspring Apgar score or cord pH: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:18386. doi: 10.1038/srep18386.
 24. Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I, et al. Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):199-208. doi: 10.1093/ije/dyu260.

◆ Информация об авторах

Юрий Валентинович Петренко — канд. мед. наук, проректор по лечебной работе. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alez1964@yandex.ru.

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Анна Владимировна Полунина — клинический ординатор, кафедра детских болезней, Институт медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avril.91@mail.ru.

◆ Information about the authors

Yuri V. Petrenko — MD, PhD, Vice-Rector for Curative Work. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alez1964@yandex.ru.

Valeriya P. Novikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Anna V. Polunina — Clinical Resident, Department of Childhood Illnesses. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avril.91@mail.ru.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

© А.А. Повзун¹, Л.М. Шугарева¹, А.С. Иова²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Повзун А.А., Шугарева Л.М., Иова А.С. Повышение эффективности клинико-неврологической оценки в выявлении травматических внутричерепных осложнений у детей при легкой черепно-мозговой травме // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 28–33. doi: 10.17816/PED9328-33

Поступила в редакцию: 11.05.2018

Принята к печати: 18.06.2018

Цель исследования — повысить эффективность клинико-неврологической оценки в выявлении травматических внутричерепных осложнений у детей 0–18 лет при легкой черепно-мозговой травме. **Материалы и методы.** Проведена клиническая и клинико-сонографическая оценка 256 пострадавших в возрасте 0–18 лет, госпитализированных с клиническими критериями легкой черепно-мозговой травмы (ЛЧМТ). В зависимости от выявленных клинико-неврологических факторов риска и по результатам первичной клинико-сонографической оценки пострадавшие были распределены на две группы: группа I (высокая или средняя степень риска развития травматических структурных внутричерепных изменений) — 174 (67,9 %) наблюдений, группа II (низкая/отсутствует степень риска развития травматических структурных внутричерепных изменений) — 82 (32,1 %). Верификация выявленных при ультрасонографии (УС) внутричерепных изменений осуществлялась с помощью компьютерной томографии (КТ) головного мозга. **Результаты и заключение.** Выявление травматических внутричерепных осложнений по результатам клинико-неврологической оценки наиболее эффективно при наличии двух и более высоких или средних факторов риска. Применение клинико-сонографического осмотра повышает диагностическую эффективность клинико-неврологической оценки на 10,1 %, вероятность выявления значимых структурных внутричерепных изменений (СВИ) — на 57,1 %. В 7,0 % случаев определены показания для экстренного проведения КТ, в 22,7 % осуществлено динамическое наблюдение, в 3,6 % диагностированы значимые нетравматические заболевания головного мозга (кисты, гидроцефалия, врожденные пороки развития головного мозга).

Ключевые слова: дети; факторы риска; легкая черепно-мозговая травма; компьютерная томография; транскраниальная ультрасонография.

INCREASING OF ASSESSMENT EFFECTIVENESS OF NEUROLOGICAL EVALUATION IN DETECTION TRAUMATIC INTRACRANIAL INJURES IN CHILDREN WITH CLINICAL CRITERIA OF MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY

© А.А. Povzun¹, L.M. Schugareva¹, A.S. Iova²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Povzun AA, Schugareva LM, Iova AS. Increasing of assessment effectiveness of neurological evaluation in detection traumatic intracranial injures in children with clinical criteria of mild traumatic brain injury. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):28-33. doi: 10.17816/PED9328-33

Received: 11.05.2018

Accepted: 18.06.2018

Objective. To increase the effectiveness of neurological evaluation in detecting traumatic intracranial injures in children under 18 years old with clinical criteria of mild traumatic brain injury. **Materials and methods.** Clinical and clinical-sonographic evaluations of 256 patients aged 0-18 years with clinical criteria of mild traumatic brain injury were performed. Depending of detected clinical and neurological risk factors and the results of the primary clinical and sonographic examination, children were divided into two groups: group I (high or medium risk of traumatic intracranial injury) – 174 (67.9%), group II (low/no risk of traumatic intracranial injury) – 82 (32.1%). Verification of important traumatic and non-traumatic intracranial changes revealed by primary sonographic exam was confirmed by using computerized tomography. **Results and conclusion.** Identification of traumatic intracranial injures by results of primary clinical examination is most

effective when two or more higher or medium risk factors were detected. Application of primary clinical and sonographic examination increases diagnostic efficiency of neurological evaluation to 10.1% and the possibility of detecting traumatic intracranial injuries to 57.1%. In 7.0% of cases emergency computed tomography were determined, dynamic observation was performed in 32.1% of cases. Significant non-traumatic brain diseases (cysts, hydrocephalus, congenital malformations) were diagnosed in 3.6% of cases by results primary clinical and sonographic examination.

Keywords: children; risk factors; mild traumatic brain injury; computer tomography; transcranial ultrasonography.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным литературы, в 1–7 % случаев у детей с клиническими проявлениями легкой черепно-мозговой травмы (ЛЧМТ) выявляют травматические структурные внутричерепные изменения (СВИ), среди которых встречаются эпидуральные гематомы, субдуральные гематомы, субарахноидальные и parenхиматозные и сочетанные кровоизлияния [5, 6, 8]. Клинические методы оценки тяжести состояния недостаточно эффективны для выявления травматических СВИ, что особенно актуально для детей младшего возраста [1, 13]. Использование методов нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) повышает выявляемость значимых травматических СВИ, что снижает вероятность неблагоприятного исхода у детей при ЧМТ [1, 6]. Однако широкое применение КТ, МРТ в педиатрической практике имеет ряд существенных ограничений: негативное влияние ионизирующего излучения на детский организм, использование седации у пострадавших в состоянии психомоторного возбуждения, у детей младшего возраста, длительность проведения исследования [4, 9, 12]. Современные подходы к определению вероятности развития травматических СВИ у детей с клиническими критериями ЛЧМТ разработаны на основе выявления наиболее значимых клинко-неврологических факторов риска (ФР) [risk-factors] [10, 11]. В зарубежной литературе опубликованы результаты многочисленных исследований, посвященных изучению ФР и их значению в прогнозировании осложненного течения ЛЧМТ у детей [9, 10, 13]. Вместе с тем имеется существенная статистическая разница между показателями чувствительности и специфичности ФР у детей при осложненном течении ЧМТ [11]. В 3–7 % случаев травматические СВИ выявляют даже при нормальном неврологическом статусе [13].

Изучение возможностей ультрасонографии (УС) при церебральной патологии ведется с начала 80-х гг. прошлого столетия [2, 7]. Значение доклинической диагностики и минимально инвазивного мониторинга структурных внутричерепных изменений принципиально возросло с появлением новой технологии — транскраниальной ультрасо-

нографии (ТУС), запатентованной в РФ в 1999 г.¹ Одновременное сопоставление клинических и интраскопических изменений при патологии головного мозга в режиме реального времени привело к появлению термина «клинко-сонографическая оценка» [2]. Предложенная «педиатрическая модель» оказания медицинской помощи направлена на применение минимально инвазивной нейровизуализации (ТУС) всем детям при ЛЧМТ и снижение количества проводимых КТ головного мозга [3]. Диагностическая эффективность клинко-сонографического подхода в оценке тяжести неврологического состояния у детей при ЛЧМТ составляет 96 % [13]. Перспектива использования ТУС и клинко-сонографической оценки неврологического состояния пострадавшего при ЛЧМТ повышает эффективность диагностики травматических СВИ и обеспечивает персонализированный подход в определении показаний для выбора метода нейровизуализации [3, 4].

Цель исследования — повысить эффективность клинко-неврологической оценки в выявлении травматических внутричерепных осложнений у детей 0–18 лет при легкой черепно-мозговой травме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе нейрохирургических отделений Детской городской больницы № 19 и Детской городской больницы № 5 Санкт-Петербурга за период 2013–2014 гг. Объектом исследования являлись пострадавшие в возрасте от 0 до 18 лет, которые поступали по факту травмы головы с тяжестью состояния, соответствующей критериям ЛЧМТ [1]. Средний возраст пострадавших составил $8,10 \pm 5,56$ года (95 % ДИ 7,42–8,79). В исследование не включены дети с сомнительным фактом травмы головы, с сопутствующими соматическими и/или инфекционными заболеваниями.

Первичная клинко-неврологическая оценка тяжести состояния пострадавших включала: сбор анамнестических данных, неврологический осмотр по общепринятым правилам нейроредиагностики с использованием балльной оценки угнетения состояния

¹ Иова А.С., Гармашов Ю.А. Способ оценки состояния головного мозга / Патент на изобретение № 2125401, 1999.

шкалы комы Глазго (ШКГ) и ее возрастных модификаций [14]. Выявленные клиничко-неврологические нарушения рассматривали как ФР развития травматических СВИ. К высоким и средним анамнестическим и клиничко-неврологическим ФР относили: утрату или угнетение сознания по педиатрической ШКГ менее 14 баллов, ретроградную амнезию, острое развитие очаговой неврологической симптоматики, ранние посттравматические эпилептические припадки, нарастающую головную боль, многократную рвоту, клинические (обширные гематомы скальпа) и рентгенологические признаки перелома свода или основания черепа, сочетанную травму, высокоэнергетический механизм травмы [10]. К факторам низкой степени риска относили: ясное сознание (сумма по ШКГ — 15 баллов), кратковременную утрату сознания, однократную рвоту, легкую по интенсивности или ненарастающую головную боль, необширную травму мягких тканей головы (ссадины, гематомы, раны). Для проведения первичной сонографической оценки использовали транскраниально-чрезродничковую ультрасонографию (ТЧУС) у детей с открытым родничком и ТУС у детей с закрытым родничком [2]. Значимые СВИ, диагностированные при УС, верифицировали с помощью КТ головного мозга. По результатам первичной клиничко-неврологической оценки все пациенты были распределены на две группы с различными ФР развития травматических СВИ: группа I (высокая или средняя степень риска) — 174 (67,9 %) пострадавших; группа II (низкая/отсутствие степени риска) — 82 (32,1 %) пострадавших.

Определяли частоту диагностированных значимых СВИ (травматические, нетравматические, резидуально-органические) и статистическую вероятность развития травматических СВИ при сочетании ФР в исследуемых группах — отношение шансов (ОШ) [Odds ratio, OR]. Оценивали операционные характеристики клиничко-неврологического и клиничко-сонографического осмотров при выявлении травматических СВИ у детей при ЛЧМТ. Степень согласованности нейровизуализационных методик (УС, КТ) определяли с помощью коэффициента *каппа* (k). Статистические решения принимали на основании критерия Фишера. Результаты исследования обрабатывали с помощью пакетов программ SPSS13. Решения при анализе данных принимали на 5 % уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении у 218 (85,2 %) детей тяжесть клиничко-неврологического состояния была удовлетворительная (суммарная оценка по ШКГ — 15 баллов), у 38 (14,8 %) пострадавших — средней

тяжести (суммарная оценка по ШКГ — 14–13 баллов). В 142 (55,5 %) наблюдениях диагностировано сотрясение головного мозга, в 114 (44,5 %) случаях — ушиб головного мозга легкой и средней степеней тяжести, из них в 107 (41,7 %) случаях выявлены травматические повреждения костей черепа. У 13 (5,1 %) пострадавших по результатам дополнительных обследований (рентгенография, лабораторная диагностика, заключения смежных специалистов) диагностированы сочетанные интра- и экстракраниальные повреждения. По результатам первичной клиничко-неврологической оценки у 167 (65,2 %) пострадавших выявлены: клинические ФР — синдром внутримозговой гипертензии (рвота, головная боль), у 32 (12,5 %) детей — острое развитие очаговых неврологических симптомов, у 11 (18,9 %) — утрата сознания.

Всего значимые СВИ с помощью клиничко-сонографического осмотра диагностированы в 26 (10,2 %) наблюдениях. Распределение СВИ по результатам первичного клиничко-сонографического осмотра у пострадавших при ЛЧМТ представлено в табл. 1.

Таблица 1 (Table 1)

Распределение структурных внутримозговых изменений по результатам первичного клиничко-сонографического осмотра у пострадавших при легкой черепно-мозговой травме

Distribution of revealed structural intracranial changes according primary results of clinical-sonographic examination in patients with mild traumatic brain injury

Структурные внутримозговые изменения* / Structural intracranial changes	Количество / Numbers	
	Абс.	%
Возрастная норма / Age norm	148	57,8
Резидуально-органические изменения / Residual organic changes	81	31,6
Внутримозговые кровоизлияния / Intracranial hemorrhage	18	7,0
Врожденный порок развития головного мозга / Congenital brain abnormalities	1	0,4
Внутримозговая киста / Intracerebral cyst	2	0,8
Гидроцефалия / Hydrocephalus	4	1,6
Очаговые образования головного мозга / Focal brain formations	1	0,4
Кальцификаты / Calcifications	1	0,4
Всего / Total	256	100
Примечание / Note: * результаты верифицированы с помощью КТ / The results are verified by CT		

По результатам первичной клинико-сонографической оценки у 18 (7,0 %) пострадавших в группе I обнаружены значимые травматические СВИ: эпидуральная гематома — 6 (2,3 %), субдуральная гематома — 1 (0,4 %), субарахноидальное кровоизлияние — 6 (2,3 %), паренхиматозное кровоизлияние — 1 (0,4 %), сочетанное внутричерепное кровоизлияние — 4 (1,6 %). В группе II травматических внутричерепных осложнений выявлено не было. В 9 (3,6 %) случаях диагностированы нетравматические СВИ: у 4 (1,6 %) детей в группе I и у 5 (1,9 %) детей в группе II.

При проведении первичной оценки тяжести неврологического состояния у 119 (46,5 %) пострадавших в группе I определили по одному ФР. У 17 (6,6 %) и 32 (12,5 %) детей выявили по два и три значимых клинико-неврологических ФР соответственно, в 6 (2,4 %) наблюдениях — более трех. Статистически значимая вероятность развития травматических СВИ получена при наличии у детей двух и более высоких или средних ФР (ОШ 89,47; 95 % ДИ 11,93–1857,77). Значимой статистической вероятности развития внутричерепных травматических осложнений при сочетании факторов с низкой степенью риска в группе II установлено не было. Сравнение операционных характеристик клинико-неврологического и клинико-сонографического осмотров

в выявлении значимых травматических СВИ представлено в табл. 2.

Коэффициент *каппа* между методами УС и КТ составил 0,63 ($p < 0,01$), что свидетельствует о заметной согласованности методов УС, КТ в определении диагноза.

В качестве демонстрации приводим собственное наблюдение (рис. 1).

Мальчик А.Р., 7 месяцев. Получил травму головы в результате падения с высоты 50 см на деревянный пол. Ребенок госпитализирован в экстренном порядке и осмотрен через 8 часов с момента травмы. Родители предъявляли жалобы на вялость, многократную рвоту. Ребенок состоит на учете у невролога в связи с резидуально-органическим поражением ЦНС, задержкой моторного развития. Перинатальный анамнез отягощен: недоношенность 35 недель, асфиксия тяжелой степени, состояние при рождении — крайне тяжелое (оценка по шкале Апгар 5/6 баллов). Клинико-неврологическое состояние при поступлении расценено как средней степени тяжести (суммарная оценка по ШКТГ — 14 баллов). При проведении неврологического осмотра диагностированы миоз, симметричное оживление сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, повышение мышечного тонуса в нижних конечностях и наличие двусторонних патологических стопных знаков. При обзорной краниографии данных за травматическое повреж-

Таблица 2 (Table 2)

Сравнение операционных характеристик клинического и клинико-сонографического осмотров в выявлении значимых травматических структурных внутричерепных изменений
Comparison operational characteristics of clinical and clinical-sonographic examinations in the detection of significant traumatic structural intracranial changes

Операционные характеристики / Operational characteristics	Клинико-неврологическая оценка (два и более факторов риска) (%) / Clinical and neurological examination (two or more risk factors) (%)	Клинико-сонографическая оценка (%)* / Clinical-sonographic examination (%)
Чувствительность / Sensitivity	94,4	90,0
Специфичность / Specificity	84,0	97,0
Диагностическая эффективность / Accuracy	84,8	94,9
Прогностичность положительного результата / Positive predictive value	30,9	88,0
Прогностичность отрицательного результата (NPV) / Negative predictive value	99,5	99,1

Примечание / Note: * результаты верифицированы с помощью КТ головного мозга / The results are verified by CT of the brain

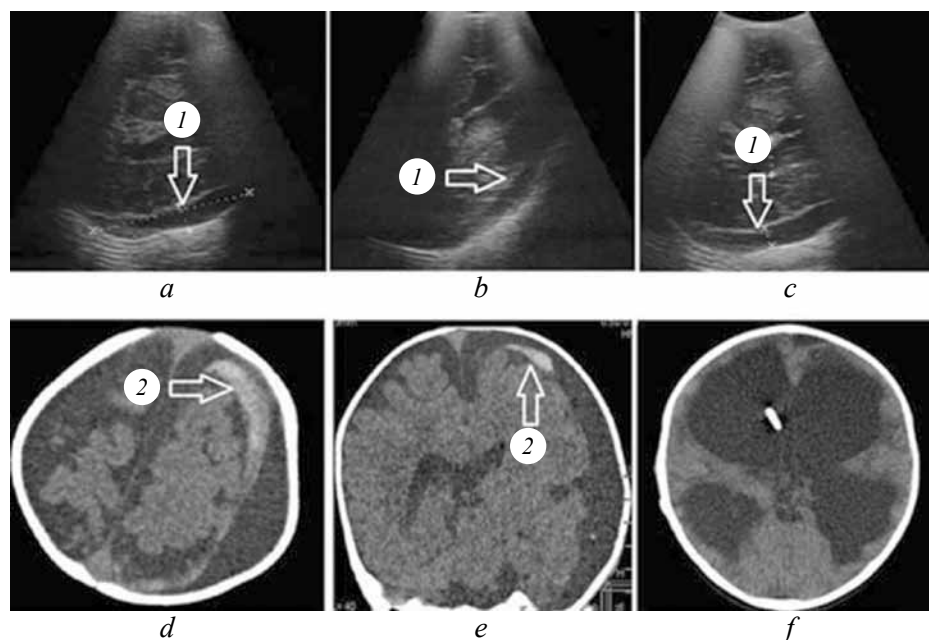


Рис. 1. Мальчик А.Р., 7 месяцев. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Субарахноидальное кровоизлияние. Органическое поражение ЦНС. Сообщающаяся тривентрикулярная гидроцефалия. Субдуральные скопления в лобно-теменно-височных областях с двух сторон: а – УС-изображение в режиме S3,5 (доступ через височную кость, H2) через 8 часов после травмы; б – УС-изображение в режиме S3,5 (доступ через лобную кость); с – УС-изображение в режиме S3,5 (H2) через 72 часа после травмы; д, е – КТ головного мозга через 10 часов после травмы; ф – КТ головного мозга через 16 дней. 1 – субдуральное скопление; 2 – участок кровоизлияния (указано стрелкой)

Fig. 1. Boy A.R., 7 months. Closed moderate head injury. Subarachnoid hemorrhage. Communicated triventricular hydrocephalus. Subdural congestion in frontotemporal areas on both sides: а – US image in S3.5 mode (access through the temporal bone, H2) after 8 hours; б – US image in S3.5 mode (access through the frontal bone); с – US-image in S3.5 (H2) mode after 72 hours; д, е – CT of the brain image after 10 hours; ф – CT of the brain after 16 days. 1 – subdural cluster; 2 – area of hemorrhage (indicated by an arrow)

дение костей свода и основания черепа не получено. Оценку СВИ проводили с помощью ТУС из-за раннего закрытия родничков. В режимах S3,5 (H0), S3,5 (H1), S3,5 (H2) выявлено расширение желудочков головного мозга ($Vt = 7$ мм, $VLD = 23$ мм, $VLD = 24$ мм) и гиперэхогенный объект «серповидной формы» с акустической тенью без масс-эффекта. По результатам клинко-сонографической оценки определены показания для проведения КТ головного мозга, при которой верифицирована атрофическая гидроцефалия и массивное кровоизлияние в субдуральное пространство. В течение последующих 72 часов наблюдали ухудшение состояния — угнетение сознания до 13 баллов по ШКТ, повторную рвоту. По результатам динамических клинко-сонографических осмотров диагностировано прогрессирование размеров внутричерепного кровоизлияния и признаков отека головного мозга. В дальнейшем, через 16 дней, по данным динамической клинко-сонографической оценки, отмечены стабилизация неврологического состояния и частичный регресс внутричерепной гематомы.

Таким образом, клинко-сонографический осмотр позволяет повысить эффективность неврологической оценки в сочетании с ФР при выявлении травматических СВИ и может быть эффективно использован для повышения эффективности диагностики нетравматических СВИ при ЛЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артарян А.А., Иова А.С., Гармашов Ю.А., Банин А.В. Черепно-мозговая травма у детей // Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство. Т. 2. – М.: Антидор, 2001. – С. 603–648. [Artaryan AA, Iova AS, Garmashov YA, Banin AV. Traumatic brain injury in children. In: Traumatic brain injury. Clinical guideline. Book 2. Moscow: Antidor; 2001. p. 603-648. (In Russ.)]
2. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрющенко Н.В., Паутницкая Т.С. Ультрасонография в нейрорпедии (новые возможности и перспективы). – СПб.: Петроградский и К°, 1997. [Iova AS, Garmashov YA, Andryushchenko NV, Pautnitskaya TS. Ultrasonography in neuropediatrics (new opportunities and prospects). Saint Petersburg: Petrogradskiy i K°; 1997. (In Russ.)]

3. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Крутеlev Н.А., Гармашов А.Ю. «Педиатрическая» модель оказания медицинской помощи – новый подход к решению основных проблем детской нейротравматологии / I Всероссийская конференция «Травма нервной системы у детей»; 1999; Санкт-Петербург. [Iova AS, Garmashov YA, Krutelev NA, Garmashov AY. "Pediatric" model of medical care – a new solving approach to the main problems of child neurotraumatology. In: Proceedings of the 1st All-Russian Conference "Trauma of the nervous system in children"; 1999; Saint Petersburg. (In Russ.)]
4. Щугарева Л.М., Иова А.С., Резнюк Е.А., Хоменко А.А. Педиатрическая модель оказания медицинской помощи детям с легкой травмой головы (обзор) // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 6. – С. 208–212. [Shchugareva LM, Iova AS, Reznuk EA, Khomenko AA. The pediatric model of medical help to children with light head trauma (review). *Meditinskiy al'manakh*. 2011;(6):208-212. (In Russ.)]
5. Щугарева Л.М., Иова А.С., Резнюк Е.А., и др. Совершенствование оказания медицинской помощи детям с легкой черепно-мозговой травмой в условиях многопрофильного стационара // *Скорая медицинская помощь*. – 2012. – Т. 13. – № 1. – С. 49–52. [Shchugareva LM, Iova AS, Reznuk EA. Improving the provision of medical care for children with mild traumatic brain injury in multidisciplinary hospital. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2012;13(1):49-52. (In Russ.)]
6. Case ME. Accidental traumatic head injury in infants and young children. *Brain Pathol*. 2008;18(4):583-589. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00203.x.
7. Grant EG, White EM. Pediatric neurosonography. *J Child Neurol*. 1986;1(4):319-337. doi: 10.1177/088307388600100403.
8. Greenberg JK, Stoev IT, Park TS, et al. Management of children with mild traumatic brain injury and intracranial hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(4):1089-1095. doi: 10.1097/TA.0000000000000155.
9. Guzel A, Hicdonmez T, Temizoz O, et al. Indications for brain computed tomography and hospital admission in pediatric patients with minor head injury: how much can we rely upon clinical findings? *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(4):262-270. doi: 10.1159/000228984.
10. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet*. 2009;374(9696):1160-1170. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61558-0.
11. Maguire JL, Boutis K, Ulerik EM, et al. Should a head-injured child receive a head CT scan? A systematic review of clinical prediction rules. *Pediatrics*. 2009;124(1):e145-154. doi: 10.1542/peds.2009-0075.
12. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
13. Schunk JE, Rodgerson JD, Woodward GA. The utility of head computed tomographic scanning in pediatric patients with normal neurologic examination in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(3):160-165. doi: 10.1097/00006565-199606000-00004.
14. Simpson D, Reilly P. Paediatric Coma Scale. *Lancet*. 1982;320(8295):450. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90486-x.

◆ Информация об авторах

Андрей Александрович Повзун — младший научный сотрудник, врач-невролог. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: a.a.povzun@gmail.com.

Людмила Михайловна Щугарева — д-р мед. наук, доцент. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: neurodoctor@mail.ru.

Александр Сергеевич Иова — д-р мед. наук, профессор, научно-исследовательская лаборатория «Перинатальная нейрохирургия». ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: a_iova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Andrey A. Povzun — Junior Researcher, Neurologist. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.a.povzun@gmail.com.

Lyudmila M. Shchugareva — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: neurodoctor@mail.ru.

Alexander S. Iova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Scientific Research Laboratory "Perinatal Neurosurgery". Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a_iova@mail.ru.

ДЕТСКИЙ ТРАВМАТИЗМ В ДАГЕСТАНЕ

© Р.Д. Даудова¹, Е.М. Богатырёва²

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный педагогический университет», Махачкала;

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

Для цитирования: Даудова Р.Д., Богатырёва Е.М. Детский травматизм в Дагестане // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 34–40. doi: 10.17816/PED9334-40

Поступила в редакцию: 11.05.2018

Принята к печати: 14.06.2018

Целью данной работы является изучение особенностей травматизма детей в Дагестане. **Методы.** Нами проведен анализ данных Государственного казенного учреждения Республики Дагестан «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» и данных статистической отчетности отделения травматологии Детской республиканской клинической больницы им. Н.М. Кураева г. Махачкалы. Изучены различные аспекты детского травматизма за 2012–2015 гг. с учетом причины, возраста, пола, вида травмы. **Результаты.** В структуре смертности населения Дагестана травматизм занимает по частоте 3-е место. По мере увеличения возраста детей число травм увеличивается. Наибольшее количество травм получают дети подросткового возраста, что составляет 47,7 % от общего количества детей, обратившихся в отделение травматологии. Уличный травматизм преобладает в летнее время года и составляет 67 % от всех видов травм в это время года. Количество бытовых травм в Дагестане неравномерно распределяется по времени года. Большинство травм происходит зимой – 31 % и весной – 28 %. Мальчики в 2 раза чаще становятся участниками несчастных случаев (68 %), чем девочки (32 %). Полученные данные позволяют разработать рекомендации по профилактике детского травматизма в Дагестане. **Выводы.** Преобладающим видом детского травматизма в Дагестане являются уличный и бытовой. На первом месте у детей находятся ушибы и переломы, а также ранения острыми, колющими, режущими предметами. Относительно реже отмечается травматизация детей при дорожно-транспортных происшествиях. Необходимо внедрить комплексную целевую программу по профилактике детского травматизма с привлечением к ее реализации всего общества (органов власти, учреждений образования, жилищно-коммунальных служб, ГИБДД, строительных организаций, средств массовой информации, родительских и дворовых комитетов и др.).

Ключевые слова: дети; травматизм; особенности; профилактика.

CHILDREN JURIES IN DAGESTAN

© R.D. Daudova¹, E.M. Bogatyreva²

¹ Dagestan State Pedagogical University, Makhachkala, Russia;

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

For citation: Daudova RD, Bogatyreva EM. Children juries in Dagestan. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):34-40. doi: 10.17816/PED9334-40

Received: 11.05.2018

Accepted: 14.06.2018

The aim of this work is to study the peculiarities of children's injuries in Dagestan. **Methods.** We analyzed the data of the State institution of the Republic of Dagestan Republican Medical Information and Analytical Center and the data of statistical reports of the Department of traumatology of the Republican Children's clinical hospital named after N.M. Ku-raev of the Makhachkala city. Various aspects of child's injuries had been studied within the 2012-2015 years, taking into account the cause, age, sex, type of injury. **Results.** The injury frequency takes up the 3rd place in the structure of Dagestan population' mortality. The numbers of injuries increase as the age of children increase. The greatest number of injuries are among teenage age children that makes 47.7% from the total number of children who applied to the Department of traumatology. Street injuries are prevalent in summer, and it is 67% of all types of injuries at this time of year. The pattern of domestic injuries in Dagestan is not evenly distributed across the time of year. Most injuries occur in winter – 31% and in spring – 28%. Boys are twice as likely to be involved in accidents (68%) as girls (32%). The data obtained allow us to work out recommendations for the prevention of child's injuries in Dagestan. **Conclusions.** The predominant types of child's injuries in Dagestan are street and household. Bruises and fractures, as well as wounds sharp, piercing, cutting objects are in the first place among children's injuries.

Keywords: children; traumatism; features; prevention.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Травматизм является серьезной проблемой общественного здравоохранения, оказывающей наи-

большее воздействие на детей и лиц пожилого возраста. В то же время масштабы данной проблемы для общественного здравоохранения зачастую не-

дооцениваются. Социальная значимость проблемы детского травматизма очевидна, и решение этой проблемы находится в пограничной зоне между традиционной медициной, знающей, что нужно предпринять, и педагогическими науками, знающими, кого и как следует обучать или предостеречь.

Цель исследования — изучить особенности травматизма детей в Дагестане.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ данных Государственного казенного учреждения Республики Дагестан «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» и данных статистической отчетности отделения травматологии Детской республиканской клинической больницы им. Н.М. Кураева г. Махачкалы. Изучены различные аспекты детского травма-

тизма за 2012–2015 гг. с учетом причины, возраста, пола, вида травмы. На основании полученных данных разработаны рекомендации по профилактике детского травматизма в Дагестане.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре смертности населения Дагестана травматизм, как и во всем мире, занимает 3-е место после сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний (табл. 1) [5].

За последние 4 года в Дагестане наблюдается небольшая тенденция к снижению количества смертей от травматизма. Среди всех видов травм, приведших к смерти, так же как и в других регионах России, в нашей республике смертельные случаи в результате ДТП характеризуются довольно высокими цифрами (табл. 2) [5].

Таблица 1 (Table 1)

Сведения о показателях (индикаторах) государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» по Республике Дагестан

Data indicators of the state program of the Russian Federation Development of Health Care in the Republic of Dagestan

Наименование показателя (индикатора) / Name of indicator	Значение показателя / Value of indicator			
	2012	2013	2014	2015
Смертность от всех причин на 100 тыс. населения / Mortality from all causes, per 100 thousand population	13,0	12,8	12,5	12,3
Младенческая смертность на 100 тыс. родившихся живыми / Infant mortality rate, per 100 thousand live births	8,2	8,1	8,0	7,8
Смертность от болезней системы кровообращения на 100 тыс. населения / Mortality from the circulatory system diseases, per 100 thousand population	721,7	706,6	691,7	677,2
Смертность от травматизма на 100 тыс. населения / Mortality from injuries, per 100 thousand population	16,1	15,5	14,9	14,1
Смертность от новообразований на 100 тыс. населения / Mortality from neoplasms, per 100 thousand population	201,2	199,4	197,8	196,1
Смертность от туберкулеза на 100 тыс. населения / Mortality from tuberculosis, per 100 thousand population	12,0	11,9	11,9	11,8

Таблица 2 (Table 2)

Общие показатели смертности населения от транспортных несчастных случаев, случайного отравления, преднамеренных самоповреждений в 2015 г.

General indicators of mortality from transport accidents, accidental poisoning, intentional self-harm in 2015

Субъект исследования / The subject of research	Смертность на 100 тыс. населения от: / Mortality rate per 100 thousand population from:		
	транспортных несчастных случаев / transport accidents	случайного отравления / accidental poisoning	преднамеренных самоповреждений / intentional self-harm
Российская Федерация / Russian Federation	20,0	10,7	18,5
Северо-Кавказский федеральный округ / North Caucasus Federal District	18,5	0,6	5,1
Республика Дагестан / The Republic of Dagestan	19,6	0,3	3,0

Таблица 3 (Table 3)

Смертность населения от транспортных несчастных случаев, случайного отравления, преднамеренных самоповреждений по возрастным группам в 2015 г.

Mortality from transport accidents, accidental poisoning, intentional self-harm by age groups in 2015

Субъект исследования / The subject of research	Смертность на 100 тыс. населения соответствующего возраста от: / Mortality rate per 100 000 population of corresponding age:					
	транспортных несчастных случаев / transport accidents		случайного отравления / accidental poisoning		преднамеренных самоповреждений / intentional self-harm	
	0–17 лет	трудоспособного возраста / working age	0–17 лет	трудоспособного возраста / working age	0–17 лет	трудоспособного возраста / working age
Российская Федерация / Russian Federation	5,1	26,6	0,1	13,7	1,9	23,5
Северо-Кавказский федеральный округ / North Caucasus Federal District	4,6	24,7	–	0,8	1,1	6,1
Республика Дагестан / The Republic of Dagestan	5,7	25,3	–	0,5	1,2	4,0

Таблица 4 (Table 4)

Анализ детского травматизма по видам травматизма за период 2012–2015 гг. по данным отделения травматологии Детской республиканской клинической больницы

Analysis of children's traumatism by types of traumatism for the period 2012–2015 according to the Department of Traumatology of Children's Republican Clinical Hospital

Вид травматизма / Type of injury (%)	2012	2013	2014	2015
Бытовой / Household	33,4	32,4	33,2	34
Уличный / Street	54,8	55,2	55,4	56,6
Школьный / School	4,6	5,4	3,8	4,2
Спортивный / Sport	6,2	6	4,6	4,3
Дорожно-транспортные травмы / Road traffic injuries	1,0	0,96	1,2	1,0

Проводя анализ по возрастным группам (табл. 3), необходимо отметить, что самая высокая смертность от дорожно-транспортного травматизма в Дагестане наблюдается у лиц трудоспособного возраста — 25,3 на 100 тыс. населения [5]. У детей — лишь 5,7 случая на 100 тыс. населения. Тем не менее этот показатель не удовлетворяет интересы населения и должен быть приближен к нулю. В большинстве случаев причиной ДТП, в котором пострадали дети, явился переход ребенка в неположенном месте и реже — нарушение водителем правил ДТП. Дети от ДТП чаще погибают не из-за тяжести повреждений, а из-за несвоевременности оказания первой медицинской помощи или неправильной диагностики тяжести травмы. Ошибки в диагностике вели к ошибкам в лечении, что, в свою очередь, обусловило неблагоприятный исход травмы [2].

Таким образом, проблема снижения детской смертности от несчастных случаев является ак-

туальной в современном обществе, и поэтому необходимо уделять особое внимание профилактическим мероприятиям по снижению количества несчастных случаев, проведению комплекса мероприятий по предупреждению смертельных случаев в дорожно-транспортных происшествиях.

Для изучения динамики и причин детского травматизма проведен анализ отчетной документации данных отделения травматологии Детской республиканской клинической больницы им. Н.М. Кураева г. Махачкалы по видам травматизма, составу больных, их возрасту за период 2012–2015 гг. (табл. 4). Дана характеристика различных аспектов травм по данным обращения в травмпункт и травматологическое отделение [2].

По данным табл. 4, на первом месте у детей за исследуемый период уличный травматизм составляет 54,8–56,6 % случаев. Очень часто также случается бытовой травматизм — 33,4–34,0 % слу-

чаев, куда относятся ожоги, электротравмы, ушибы, вывихи, отравления лекарственными препаратами и препаратами бытовой химии. Чаще всего причиной отравления детей являются лекарства из домашней аптечки (57 % всех случаев отравлений), причем в 70 % случаев — это дети до 5 лет. Отравления детей лекарственными препаратами происходят почти во всех случаях по халатности взрослых.

Школьный травматизм также довольно актуальная проблема для дагестанских детей — 4,6–5,4 % случаев. К ним относятся травмы, которые учащиеся получили на территории школы [4]. Эти повреждения в основном не связаны с учебным процессом, за исключением травм, полученных на уроке физкультуры и труда. $\frac{4}{5}$ школьных травм происходит на перемене, $\frac{1}{5}$ — на уроке физкультуры и еще реже — на уроке труда. На переменах могут быть падения с лестниц, парт, подоконников (на лестницах должны быть сетки). Также на переменах случаются столкновения детей, следствием чего становятся ушибы, переломы, сотрясения мозга и т. д. [3].

Относительно других видов травматизма в Дагестане реже происходит травматизация детей при дорожно-транспортных происшествиях. В этих случаях чаще всего виноваты дети, выбегающие на проезжую часть в неположенном месте, и реже водители, нарушающие правила дорожного движения. Но транспортный травматизм приводит к самым тяжелым последствиям, увечьям. Количество

случаев дорожно-транспортного травматизма резко возрастает по мере того, как ребенок становится более активным, самостоятельным, удлиняются маршруты его передвижения.

В последние годы участились случаи травм детей школьного возраста при контакте со взрывоопасными предметами (петарды, самодельные взрывные устройства и т. д.).

Более детально мы разобрали травматизм у детей, обратившихся в отделение травматологии Детской республиканской клинической больницы за 2015 г. по видам травм (табл. 5) [2].

Всего за 2015 г. в отделение травматологии Детской республиканской клинической больницы первично обратилось 23 027 детей. Данные табл. 5 демонстрируют, что на первом месте у детей находятся ушибы и переломы, получаемые на улице и реже в быту. Очень часто у детей также случаются ранения острыми, колющими, режущими предметами. Черепно-мозговые травмы составляют лишь 1 % от всех травм у детей за 2015 г. По сравнению с другой локализацией травм это невысокий процент, но такие травмы чаще имеют неблагоприятные исходы. Следует отметить, что многие травмы приводят к таким последствиям, как инвалидность, длительное пребывание в стационаре, затраты времени родителей на лечение и реабилитацию, психологические переживания ребенка и т. п.

К сожалению, нередко травмы у детей и при занятиях спортом, довольно часто у них происходят ушибы и переломы конечностей.

Таблица 5 (Table 5)

Состав первично обратившихся детей и виды травм за 2015 г.

The structure of the children addressed initially and the types of injuries for 2015

Виды травм / Types of injuries	Бытовые / Household	Уличные / Street	Школьные / School	Спортивные / Sport	Дорожно-транспортные травмы / Road traffic injuries	Итого / Total
Переломы / Brokenbone	2052	3397	310	224	49	6032
Раны / Wounds	1477	2279	218	218	14	4206
Укусы / Bites	117	356	—	—	—	473
Ушибы / Injuries	3488	5752	371	468	121	10 200
Ожоги / Burns	103	—	—	—	—	103
Вывихи / Dislocations	582	960	74	78	9	1703
Инопр. тела / Foreign objects	35	52	—	—	—	87
Черепно-мозговые травмы / Traumatic brain injury	68	103	6	7	39	223
Итого/ Total	7922	12 899	979	995	232	23 027

Частота и характер повреждений зависят от возраста детей, каждой возрастной группе присущи свои повреждающие агенты (табл. 6).

Проведенный анализ показал, что по мере увеличения возраста детей число травм увеличивается. Наибольшее количество травм (почти половина всех случаев) за 2015 г., по данным отделения травматологии Детской республиканской клинической больницы, получили дети подросткового возраста, особенно в возрасте от 7 до 15 лет, что составляет 47,7 %. Это связано с тем, что ребенок начинает ходить самостоятельно в школу, гуляет во дворе, посещает кружки, секции. Он более активен, самостоятелен. Причем в этом возрасте у подростков преобладает уличный травматизм.

На втором месте по уровню травматизма находятся дети дошкольного возраста, 3–7 лет — 26,7 %, так как для этого возраста характерна повышенная активность. Снижение детского травматизма у детей дошкольного возраста определяется комплексным подходом со стороны взрослых, предполагающим воспитание и личный пример. Важно в этом возрасте приучить детей к осторожности, разъясняя, что опрометчивые поступки могут привести к травмам.

Реже встречается травматизм у детей дошкольного возраста (1–3 года) — 15 % случаев [3]. Начальные проявления инициативы и любознательности, отсутствие жизненного опыта способствуют созданию новых ситуаций, которые могут привести к возникновению тяжелых ожогов, электротравм, ранениям острыми и колющими предметами, отравлениям химическими и лекарственными препаратами и т. д. Возрастает число травм опор-

но-двигательного аппарата, например подвывихи в суставах верхних конечностей (активные игры, тянут за ручку вверх, одевание и т. п.). Случаются и черепно-мозговые травмы: ушибы, сотрясения и т. д., а также попадание инородных тел в дыхательные пути, уши. Наиболее тяжелые травмы в этом возрасте — это падения из окон зданий (в 10 % случаев заканчиваются летальным исходом или множественными переломами и травмами черепа).

В связи с накоплением жизненного опыта уменьшается количество ожогов. Взрослым, имеющим детей этого возраста, необходимо быть крайне осторожными: прятать от детей спички, едкие кислоты, щелочи, лекарственные препараты и т. д. У детей 1–3 лет часто возникают травмы, причиной которых является безнадзорность детей со стороны родителей на улице и во дворе. Особенно опасен транспортный травматизм, отравления ядовитыми растениями, ягодами. Дети этого возраста беззащитны перед опасностями, так как еще не сформированы некоторые особенности мышления, позволяющие им предвидеть скрытую угрозу.

Наименьшее количество травм мы наблюдаем в Дагестане у детей грудного возраста — всего 0,97 %. В основном это бытовые травмы: ожоги — 35 %, переломы — 14 %, почти половина случаев — это серьезные повреждения. Причина травм в этом возрасте — неправильный уход, неблагоприятные условия окружающей среды, неудовлетворительный надзор, то есть небрежность взрослых.

В результате наших исследований выявлены возрастно-половые характеристики детей, получив-

Таблица 6 (Table 6)

Возрастной состав больных, первично обратившихся в отделение травматологии Детской республиканской клинической больницы за 2015 г.

Age structure of the patients who initially addressed to Department of Traumatology of Children's Republican Clinical Hospital for 2015

Возраст ребенка / Children's age	Количество больных / Number of patients	Процентное соотношение / % proportion
Новорожденные и дети до 1 года / Newborns and children up to 1 year	224	0,97
1–3 года / 1–3 years old	3452	15
3–7 лет / 3–7 years old	6154	26,7
7–15 лет / 3–7 years old	10978	47,7
15–18 лет / 15–18 years old	2219	9,6
Всего / Total	23 027	100

Таблица 7 (Table 7)

Возрастно-половая характеристика травмированных детей за 2015 г.
Age and sex characteristics of injured children in 2015

Пол ребенка / The sex of the baby	Количество детей / The number of children	%
Мальчики / Boys	15 459	67
Девочки / Girls	7568	33
Всего / Total	23 027	100

ших травму, установлены наиболее типичные ситуации травм по характеру и видам (табл. 7) [2].

Из общего количества травмированных детей за 2015 г. мальчиков было 15 459, девочек — 7 568. Мальчики в 2 раза чаще подвержены различным травмам в отличие от девочек, потому что они более активны, чаще занимаются подвижными играми, спортом, чаще попадают в ситуации, где есть потенциальная опасность получения травм (споры, драка, катание на велосипедах, роликах и т. д.).

Из исследованных детей, получивших травмы и обратившихся в отделение травматологии Детской республиканской клинической больницы за 2016 г., из сельской местности было 1704 ребенка, остальные 21 323 — жители города. Меньшее количество сельских детей, обратившихся за помощью в травматологическое отделение Детской республиканской клинической больницы, связано с их отдаленностью от данного медицинского учреждения [2].

Наши исследования показали, что почасовая нагрузка в травмпункте распределена неравномерно: наибольшее количество обращений детей по поводу травмы приходится на период с 14 до 18 часов; в утренние часы (с 10 до 13 часов) преобладают дети дошкольного возраста.

Заслуживает внимания и распределение травм по временам года и месяцам. Немаловажную роль играет погода, от которой зависит количество детей и транспорта на улице, характер игр детей и продолжительность времени, которое они проводят дома и на улице.

В весенне-осенний период преобладает уличный травматизм, а в зимнее время года увеличивается количество бытовых травм. Уличный травматизм преобладает в летнее время года и составляет 67 %. Эта тенденция зависит от продолжительности светового дня. Результаты показали, что наибольшее число травм, связанных с дорожно-транспортными происшествиями, отмечается осенью и составляет 2 %. Данный факт можно объяснить тем, что после каникул дети определенное время находятся под впечатлением летнего отдыха, поэтому особенно

подвижны, так как еще не вошли в обычный режим учебного года.

Выявлено, что количество травм растет с сентября к декабрю, затем в январе (время каникул) наступает снижение, далее количество травм постепенно возрастает. Уменьшение дорожно-транспортного травматизма наблюдается и в летнее время года.

Закономерность случаев возникновения бытовых травм в Дагестане, по данным нашего опроса, также неравномерно распределяется по времени года. Большинство травм происходит зимой — 31 % и весной — 28 %.

Полученные нами данные позволяют разработать рекомендации по профилактике детского травматизма в Дагестане. Учитывая, что наибольшее количество травм происходит у детей школьного возраста, школа с начальных классов должна заложить ученикам основы знаний о самосохранении, при этом важно сочетать развитие самостоятельности с воспитанием ответственности за безопасное поведение. В младших классах еще возможна переориентация личностных качеств детей, поскольку почти всегда в основе их опасных поступков лежат заниженные или деформированные представления о реальном уровне допустимого риска в различных жизненных ситуациях. Именно школа, как наиболее целостная система, может решать задачи по первичной профилактике травм. Наряду с преподаванием комплекса знаний по охране жизнедеятельности в традиционном профилактическом аспекте необходимо обосновывать средства и методы педагогического воздействия, направленные на переориентацию возрастнo-индивидуальных и личностных особенностей детей [1].

Организация профилактики детского травматизма должна быть построена на совместной работе учреждений образования, родительских комитетов, органов власти, ГИБДД, средств массовой информации и носить систематический и комплексный характер.

ВЫВОДЫ

1. В структуре смертности населения Дагестана травматизм, как и во всем мире, занимает

по частоте 3-е место после сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний.

2. Анализируя характер детского травматизма в Дагестане в целом, необходимо отметить, что структура его на протяжении последних лет в основном остается стабильной.
3. Преобладающим видом детского травматизма в Дагестане является уличный и бытовой. Первое место у детей занимают ушибы и переломы, очень часто у детей также случаются ранения острыми, колющими, режущими предметами.
4. Относительно других видов травматизма в Дагестане реже происходит травматизация детей при дорожно-транспортных происшествиях.
5. Установлены возрастнo-половые особенности детского травматизма в Дагестане. Наибольшее количество травм (47,7 %) за 2015 г., по данным отделения травматологии Детской республиканской клинической больницы, получили дети подросткового возраста. Мальчики в 2 раза чаще становятся участниками несчастных случаев (68 %), чем девочки (32 %).
6. Необходимо внедрить комплексную целевую программу по профилактике детского травматизма с привлечением к ее реализации всего общества [1]. Программа должна быть направлена на обеспечение активного и безопасного досуга детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимодействие семьи и школы в решении задач охраны здоровья детей / Республиканская научно-практическая конференция; 2009; Махачкала. [Interaction between family and school in solving problems of children's health. In: Proceedings of the Republican Scientific and Practical Conference; 2009; Makhachkala. (In Russ.)]
2. Данные статистической отчетности отделения травматологии Детской Республиканской клинической больницы им. Н.М. Кураева г. Махачкалы. [Data of statistical reporting of the Department of Traumatology of the Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev of Makhachkala. (In Russ.)]
3. Даудова Р.Д., Рабаданова П.М. Основы медицинских знаний и здорового образа жизни: Учебное пособие. – Махачкала, 2015. [Daudova RD, Rabadanova PM. Fundamentals of medical knowledge and healthy lifestyle. Makhachkala; 2015. (In Russ.)]
4. Даудова Р.Д., Салихова А.Б. Первая медицинская помощь при травмах и некоторых неотложных состояниях. – Махачкала, 2010. [Daudova RD, Salihova AB. First aid for injuries and certain medical emergencies. Makhachkala; 2010. (In Russ.)]
5. Министерство здравоохранения Республики Дагестан. Государственное казенное учреждение Республики Дагестан «Республиканский медицинский центр информационно-аналитический центр». Состояние здоровья населения Республики Дагестан в 2015 г. 2015. [Ministry of Health of the Republic of Dagestan. State Public Institution of the Republic of Dagestan "Republican Medical Center Information-Analytical Centre". The state of health of the population of the Republic of Dagestan in 2015. 2015. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Рабият Далгатовна Даудова — канд. биол. наук, доцент, заведующая, кафедра анатомии, физиологии и медицины, факультет биологии, географии и химии. ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный педагогический университет», Махачкала. E-mail: Daudova1@mail.ru.

Елена Магомедовна Богатырева — канд. мед. наук, ассистент кафедры, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Elen_bogat@mail.ru.

◆ Information about the authors

Rabiat D. Daudova — PhD, Associate Professor, Head, Department of Anatomy, Physiology and Medicine, Faculty of Biology, Geography and Chemistry. Dagestan State Pedagogical University, Makhachkala, Russia. E-mail: Daudova1@mail.ru.

Elena Magometovna Bogatyreva — MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Elen_bogat@mail.ru.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН® ПРИ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

© В.Н. Тимченко, М.Д. Субботина, Т.А. Каплина, О.В. Булина, В.Ф. Суховецкая, Ж.К. Хакизimana, М.А. Шакмаева

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

Для цитирования: Тимченко В.Н., Субботина М.Д., Каплина Т.А., и др. Клинико-лабораторная эффективность препарата Виферон® при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 41–48. doi: 10.17816/PED9341-48

Поступила в редакцию: 11.05.2018

Принята к печати: 20.06.2018

В последние годы в этиологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) вирусные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают ведущее место. Изучение особенностей клинического течения и лечения вирусных диарей у детей в современных условиях является актуальной задачей. Под наблюдением находилось 2568 детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпитализированных в ДГИБ № 3 г. Санкт-Петербурга в период 2016–2017 гг. Всем больным проводили стандартное лабораторное обследование. Этиологическую расшифровку осуществляли с помощью ПЦР, бактериологического и серологического методов. Из 2568 детей у 1502 (58,5 %) диагноз был подтвержден. Доля бактериальных диарей составила 31,8 %, вирусных поражений ЖКТ – 68,2 %. Среди расшифрованных вирусных поражений ЖКТ доля детей с ротавирусной инфекцией составила 52,8 %, норовирусной – 24,8 %, микстинфекцией – 19,6 %. Установлено преобладание вирусных поражений ЖКТ у детей до трех лет (71,7 %). Наибольшая частота госпитализации детей до 5 лет обусловлена ротавирусной инфекцией, с 5 до 12 лет – норовирусной. В большинстве случаев (87,6 %) вирусные диареи протекали в среднетяжелой форме, тяжелые формы достоверно чаще регистрировались у детей раннего возраста с микствирусной инфекцией. Включение Виферона® в виде ректальных свечей в комплексную терапию вирусных кишечных инфекций у детей в ранние сроки от начала заболевания достоверно сокращало выраженность и продолжительность синдромов интоксикации, лихорадки, диареи, катарального синдрома, длительность вирусовыделения, уменьшало сроки пребывания детей в стационаре.

Ключевые слова: дети; кишечные инфекционные; вирусные диареи; лечение; Виферон®.

CLINICO-LABORATORY EFFICACY OF THE DRUG VIFERON® IN VIRAL LESIONS OF THE GASTROIN-TESTINAL TRACT IN CHILDREN

© V.N. Timchenko, M.D. Subbotina, T.A. Kaplina, O.V. Bulina, V.F. Sukhovetskaya, J.K. Hakizimana, M.A. Shakmaeva

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

For citation: Timchenko VN, Subbotina MD, Kaplina TA, et al. Clinico-laboratory efficacy of the drug Viferon® in viral lesions of the gastroin-testinal tract in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):41-48. doi: 10.17816/PED9341-48

Received: 11.05.2018

Accepted: 20.06.2018

In recent years, viral lesions of the gastrointestinal tract take the leading place in the etiological structure of acute intestinal infections. The study of the clinical course and treatment of viral diarrhea in children is an urgent task in modern conditions. We analyzed the disease of 2568 children aged 1 month to 17 years who were hospitalized in a Hospital N 3 in St. Petersburg in the period of 2016-2017. All patients underwent a standard laboratory examination. The etiological interpretation was carried out with the help of polymerase chain reaction, bacteriological and serological methods of investigation. Of the 2568 children in 1502 (58.5%) patients, the diagnosis was confirmed. The share of bacterial diarrhea was 31.8%, viral lesions of the gastrointestinal tract – 68.2%. Among the decoded viral lesions of the gastrointestinal tract, the share of rotavirus infection was 52.8%, norovirus infection – 24.8%, mixed infection – 19.6%. A high proportion of viral lesions of the gastrointestinal tract was established in children under 3 years of age (71.7%). The main reason for hospitalization of children under 5 years of age is rotavirus infection, from 5 to 12 years – norovirus infection. Almost always (87.6%), viral diarrhea proceeded in a moderate form. In infants, mixed viral infection was recorded in severe form. The use of Viferon® in the form of rectal suppositories to supplement the basic therapy of viral

intestinal infections significantly reduces the duration of intoxication syndrome, fever, diarrhea, catarrhal syndrome, the duration elimination of viruses, and the length of stay in the hospital.

Keywords: children; intestinal infectious; viral diarrhea; treatment, drug Viferon®.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая только острым респираторным заболеваниям и гриппу. По данным экспертов ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 1,7 млрд случаев диарейных заболеваний и около 4 млн детей умирает от кишечных инфекций и их осложнений. ОКИ занимают третье место среди причин детской смертности [3, 9, 14].

В последние годы в этиологической структуре ОКИ произошли существенные изменения. Среди ОКИ бактериальной этиологии ведущие места стали занимать сальмонеллез, эшерихиозы, кампилобактериозы, ОКИ, обусловленные условно-патогенными микроорганизмами (УПМ). Возросла роль вирусных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4, 17].

Ведущее место в структуре вирусных поражений ЖКТ занимает ротавирусная инфекция (РВИ), удельный вес которой среди всех ОКИ установленной этиологии составляет 30–35 %, а в период эпидемического подъема заболеваемости достигает 50–70 % [12]. В то же время с середины 1990-х гг. наблюдается возрастание роли норовирусной инфекции (НВИ), для которой характерны вспышки в организованных детских коллективах. По данным системы эпиднадзора различных стран, до 90 % эпидемических вспышек небактериальных гастроэнтеритов вызваны норовирусами. При этом в развитых странах они являются наиболее распространенным возбудителем острых гастроэнтеритов у взрослых и у 12,5 % детей младше 5 лет [13]. По литературным данным, аденовирусы серогруппы F являются третьим по значимости этиологическим агентом вирусных поражений ЖКТ [6, 15, 18]. При изучении распространенности астровирусной инфекции у детей установлено, что в 92 % случаев вируснейтрализующие антитела выявлялись к серотипу 1, в 69 % случаев — к серотипу 3, в 50 % случаев — к серотипу 4, в 36 % случаев — к серотипу 5, у 31 % обследованных детей — к серотипу 2 [16].

В последние годы среди детей возросла доля заболеваний, сопровождающихся сочетанным вирусным поражением ЖКТ и респираторного тракта. Частота диарей, вызываемых группой респираторных и кишечных вирусов (рино-, рео-, корона-, энтеро-, бока- и парагриппозных вирусов), колеблется в широких пределах — от 7–9 % в межэпи-

демический период до 25–32 % во время сезонного подъема этих инфекций [10].

По данным отечественных авторов, в исходе вирусной диареи у детей практически в четверти случаев отмечается формирование патологии ЖКТ (вторичный синдром мальабсорбции, нарушения микробиоценоза кишечника, функциональные и хронические поражения ЖКТ, длительная персистенция и выделение возбудителя, формирования затяжных форм инфекции, иммунный дисбаланс) [2].

Важнейшим врожденным фактором противовирусной защиты является система интерферонов, продукция которых начинается сразу после проникновения вируса в клетку. Масштаб поражения окружающих тканей прежде всего зависит от скорости репликации вирусов и их способности подавлять синтез интерферонов пораженными клетками. При полноценном иммунном ответе происходит быстрая и эффективная элиминация возбудителей из организма человека [5, 7].

В условиях измененной реактивности детского организма, меняющейся этиологической структуры ОКИ, ростом доли микстинфекций большое значение приобретает тактика рационального лечения [1, 11]. Лечение ОКИ зачастую обусловлено отсутствием четко верифицированного возбудителя и имеет преимущественно неспецифический характер, включая в себя регидратационную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Назначение с первого дня лечения диареи антибактериальных препаратов, которые не действуют на вирусы, увеличивает антибиотикорезистентность. В то же время развивающийся при вирусных ОКИ транзиторный иммунный дисбаланс требует применения в составе комплексной терапии препаратов иммунопатогенетического механизма действия с широкой противовирусной активностью. Наиболее часто используют препараты интерферона (ИФН) I типа, которые оказывают системное действие без системных побочных эффектов [8].

Цель — изучить клинко-эпидемиологические особенности и оценить эффективность препарата Виферон® в комплексной терапии вирусных диарей у детей в современных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в 2016–2017 гг. находилось 2568 детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпи-

тализованных в ДГИБ № 3 г. Санкт-Петербурга с диагнозом «ОКИ неустановленной этиологии», из них у 58,5 % (1502 больных) диагноз был подтвержден. Доля бактериальных диарей составила 31,8 % (478 больных), у 68,2 % (1024 больных) установлена вирусная природа ОКИ.

Клиническое течение вирусных диарей оценивали в соответствии с принципом определения типа, тяжести, характера течения инфекционного процесса. Для расшифровки диагноза проводили бактериологическое исследование фекалий у всех детей на предмет энтеропатогенов (*Shigella* sp., *Salmonella* sp., патогенные *E. coli*, *Iersinia* sp., *Campilobakter* sp.) и оппортунистических бактерий (*gramnegativ bacteria*, *staphylococci*). Подтверждение условно-патогенной этиологии заболевания осуществляли полуколичественным методом в соответствии с критериями оценки этиологической значимости того или иного УПМ. В стандарт обследования также входили исследования с дизентерийным, сальмонеллезным и иерсиниозным эритроцитарными антигенными диагностикумами в реакции непрямой гемагглютинации с целью обнаружения специфических антител в динамике заболевания. Обнаружение вирусных агентов в кале (рота-, норо-, астровирусов) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) двукратно в образцах стула, собранного в первые сутки с момента поступления ребенка в стационар и при выписке. Рутинные клинические и биохимические тесты проводили по общепринятым методикам. Потерю воды со стулом свыше 10 мл/кг массы тела в сутки расценивали как диарейный синдром. Тяжесть дегидратации определяли клинически. В день поступления в стационар всем больным назначали базисную терапию, которая включала низколактозную диету, оральную регидратацию (регидрон), по показаниям инфузионную терапию (глюкозо-электролитными растворами), энтеросорбенты (смекта), пробиотики (лактобактерин).

С целью изучения эффективности различных видов терапии вирусного поражения ЖКТ были сформированы две группы по 40 больных, однородных по полу, возрасту и начальным клиническим проявлениям.

Больные I группы (основная) получали: регидрон, по показаниям глюкозо-электролитные растворы в/в, смекту, препарат Виферон® (суппозитории ректальные) — в возрастных дозировках в течение 5 дней.

Больные II группы (сравнения) получали: регидрон, по показаниям глюкозо-электролитные растворы в/в, смекту, лактобактерин — в возрастных дозировках в течение 5 дней.

Эффективность терапии определяли по срокам исчезновения клинических проявлений, нормализации показателей копрограммы и эрадикации вирусов из кишечника, а также по наличию и тяжести осложнений.

Статистическая обработка результатов проведена на ПК с помощью пакетов программ Statgraphics Centurion 18 и Microsoft Excel 2013. Для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов (M), стандартное отклонение (s). Различие средних величин считалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$, соответствующем достоверной вероятности 0,95 и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Из 478 детей с бактериальной диареей диагноз сальмонеллеза подтвержден у 168 детей (35,1 %), диареогенного эшерихиоза — у 118 детей (24,7 %), кампилобактериоза — у 96 (20,1 %), ОКИ, обусловленных УПМ, — у 82 детей (17,2 %), шигеллеза — у 9 (1,8 %), иерсиниоза — у 5 (1,1 %).

Среди расшифрованных вирусных диарей доля РВИ и НВИ составила 77,0 % (рис. 1).

Больные РВИ чаще поступали в стационар в зимне-весенний период, НВИ — в осенне-зимний, астровирусной — в летне-осенний. Анализ данных эпидемиологического статуса показал, что у больных ротавирусной диареей чаще (151 ребенок — 27,9 %) отмечался контакт с больными в детском учреждении, из семейных очагов — у 81 ребенка (15,1 %), после приема пищи — у 60 детей (11,2 %), после посещения торговых центров и поликлиник — у 32 (6,1 %). У больных с НВИ связь с приемом пищи отмечали 79 детей (32,1 %), посещение торговых центров — 60 детей (24,2 %), контакт с больными в ДУ — 55 детей (22,2 %), из семейного очага — 30 детей (12,1 %).

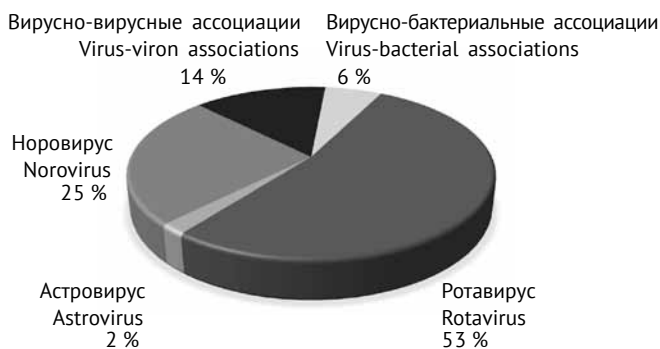


Рис. 1. Этиологическая структура вирусного поражения желудочно-кишечного тракта у детей

Fig. 1. Etiological structure of viral lesions of the gastrointestinal tract in children

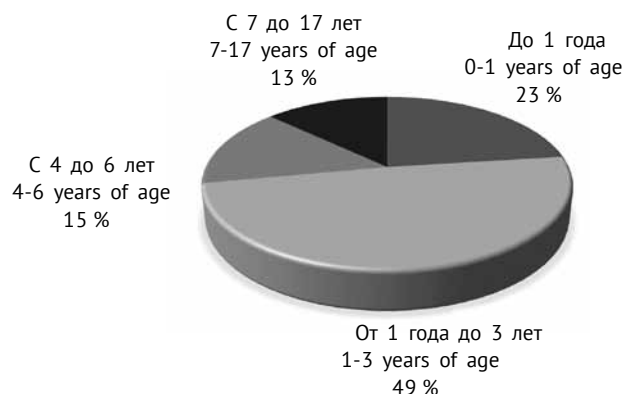


Рис. 2. Возрастная структура детей с вирусными поражениями желудочно-кишечного тракта

Fig. 2. Age structure of children with viral lesions of the gastrointestinal tract

При астровирусной диарее предполагаемого источника заражения у наблюдаемых пациентов выявить не удалось. Преморбидный фон у 839 детей (81,9 %) был отягощен ранним переходом на искусственное вскармливание, недоношенностью, перинатальной энцефалопатией, анемией, дисбактериозом кишечника, атопическим дерматитом, дискинезией желчевыводящих путей.

Возрастная структура детей с вирусными диареями представлена на рис. 2. У детей до 3 лет достоверно чаще регистрировалась микствирусная инфекция, с 6 мес. до 5 лет — ротавирусная, а у детей школьного возраста — норо- и астровирусная.

Больные с вирусными диареями по тяжести распределились следующим образом: легкая форма — 42 ребенка (4,1 %), среднетяжелая — 897 детей (87,6 %), тяжелая — 85 детей (8,3 %). Тяжелые формы достоверно чаще выявляли у детей раннего возраста с РВИ и микстинфекциями.

В клинической картине больных с вирусной диареей острое начало заболевания и раннее поступление в стационар (1–3 сут) отмечалось у 69,8 % больных, при этом достоверно чаще — у детей с моноинфекцией. Постепенное начало заболевания наблюдалось у 30,2 % больных, достоверно чаще — с сочетанной и астровирусной инфекцией.

У детей с РВИ лихорадку регистрировали у 479 детей (88,5 %), при этом повышение температуры тела до фебрильных цифр отмечали у половины пациентов, субфебрильных — у трети больных. У всех больных выявлялись признаки поражения ЖКТ, включающие срыгивания, рвоту, болевой синдром, метеоризм, диарею. Рвота возникала у 460 детей (85,1 %): с частотой от 1 до 3 раз/сут — у 162 (35,3 %), от 4 до 10 раз/сут — у 298 (64,7 %). Нелокализованные

абдоминальные боли наблюдались у половины больных, явления метеоризма — у 419 детей (77,5 %). Одновременно или через несколько часов после рвоты у всех больных появлялся жидкий обильный водянистый стул: с частотой до 5 раз/сут — у 192 детей (35,5 %); от 6 до 10 раз/сут — у 310 (57,3 %); свыше 10 раз/сут — у 39 (7,2 %). Синдром дегидратации различной степени выраженности установлен у 470 детей (86,9 %). Катаральный синдром отмечался у 314 детей (65,5 %): неяркая гиперемия задней стенки глотки — у 98 детей (20,5 %); гиперемия, зернистость задней стенки глотки — у 209 (43,6 %), необильные выделения из носа — у 46 (9,7 %), кашель — у 177 (37,3 %). У всех больных в копроцитограмме наблюдались различной степени выраженности признаки нарушения переваривания и всасывания. У всех детей с РВИ в посевах кала на УПМ обнаружено снижение роста полноценной кишечной палочки и активация *E. coli* с измененными свойствами. У 80,2 % детей высевалась УПМ (*St. aureus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *Kl. pneumoniae*, *Kl. oxytoca*, *C. freundii*, *E. cloacae*), превышающие допустимые концентрации в 1,5–2 раза. У трети больных одновременно высевалось несколько возбудителей.

В клинической картине НВИ отмечалась лихорадка у 228 детей (91,9 %) в течение трех суток, тошнота — у 244 (98,5 %), рвота — у 245 (98,9 %), с частотой 10 и более раз/сут — у четверти больных, с 5 до 10 раз/сут — у половины; боли в животе — у 212 детей (85,6 %), диарея — у 136 (54,8 %), с частотой 1–5 раз/сут — у 75,2 %. Синдром дегидратации различной степени выраженности выявлен у 118 детей (47,7 %). По данным копрологического исследования, у половины больных отмечались признаки нарушения переваривания и всасывания. У 81 ребенка (65,1 %) наряду с синдромом энтерита в копроцитограмме определялся колитический синдром (лейкоциты и эритроциты). У половины детей с НВИ в посевах кала на УПМ высевались *St. aureus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *Kl. pneumoniae*, *Kl. oxytoca*, *C. freundii*, *E. cloacae*, превышающие допустимые концентрации в 1,5 раза.

В клинической картине астровирусной инфекции отмечалась лихорадка у 5 детей (21,7 %) в течение суток, тошнота — у 2 (8,7 %), боли в животе — у 6 (26,1 %), диарея — у всех детей (100,0 %), с частотой 1–5 раз/сут общей продолжительностью 5–7 дней. По данным копрологического исследования, у всех больных выявлялись признаки нарушения переваривания и всасывания.

Эффективность и безопасность использования препарата Виферон® оценивали на основе анали-

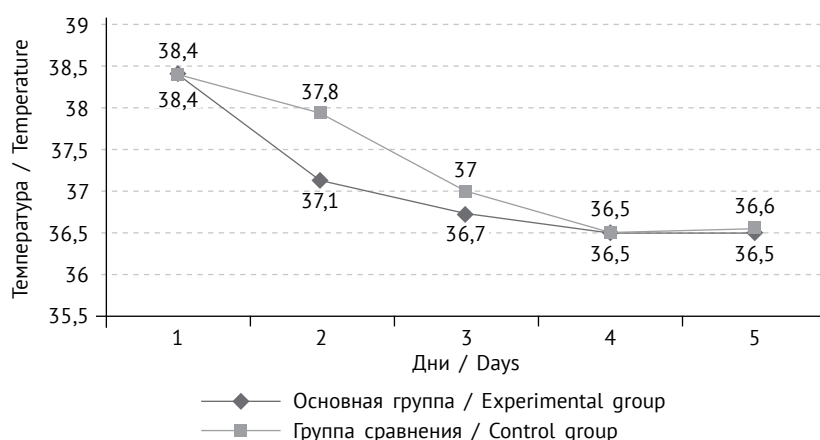


Рис. 3. Эффективность препарата Виферон® при вирусных диареях (динамика лихорадки)

Fig. 3. The effectiveness of the drug Viferon® in viral diarrhea (fever dynamics)

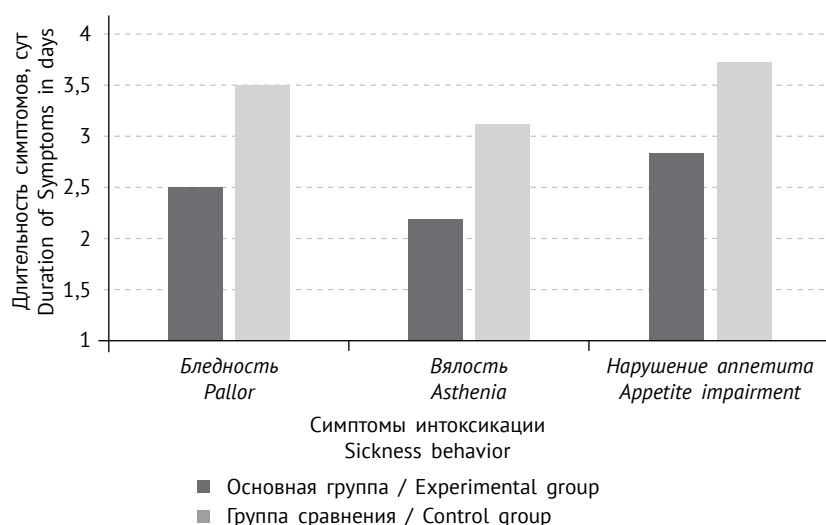


Рис. 4. Эффективность препарата Виферон® при вирусных диареях (динамика интоксикации)

Fig. 4. The effectiveness of the drug Viferon® in viral diarrhea (dynamics of intoxication)

за основных клинических симптомов заболевания и динамики лабораторных показателей в сравниваемых группах. В ходе исследования показано, что продолжительность рвоты и абдоминального синдрома не имела достоверных отличий в зависимости от вида проводимой терапии. Продолжительность болей в животе составила в основной группе $1,0 \pm 0,7$ дня, в группе сравнения — $1,4 \pm 0,8$ дня, метеоризм в основной группе — $1,3 \pm 0,9$ дня, в группе сравнения — $1,7 \pm 1,1$ дня, рвоты в основной группе — $2,1 \pm 0,7$ дня, в группе сравнения — $2,7 \pm 0,9$ дня.

Длительность лихорадки у детей, получавших препарат Виферон®, оказалась на 1,3 сут меньше, чем в группе сравнения (рис. 3). Продолжительность симптомов интоксикации (бледность, вялость, нарушение аппетита) в сравниваемых

группа представлены на рис. 4. В динамике диарейного синдрома также выявлены достоверные различия.

Продолжительность диареи в основной группе составила $3,9 \pm 0,9$ дня (рис. 5), в группе сравнения — $5,1 \pm 1,0$ дня ($p < 0,05$). Одновременно с нормализацией частоты и характера стула у больных, получавших препарат Виферон®, быстрее исчезали патологические примеси в стуле (слизь, зелень), что свидетельствовало о положительном влиянии препарата на процессы репарации кишечника.

Следует отметить быстрое, почти синхронное исчезновение к 3–4-му дню лечения катаральных явлений в носоглотке, в то время как в группе сравнения эти изменения сохранялись к этому сроку у 33 % детей.

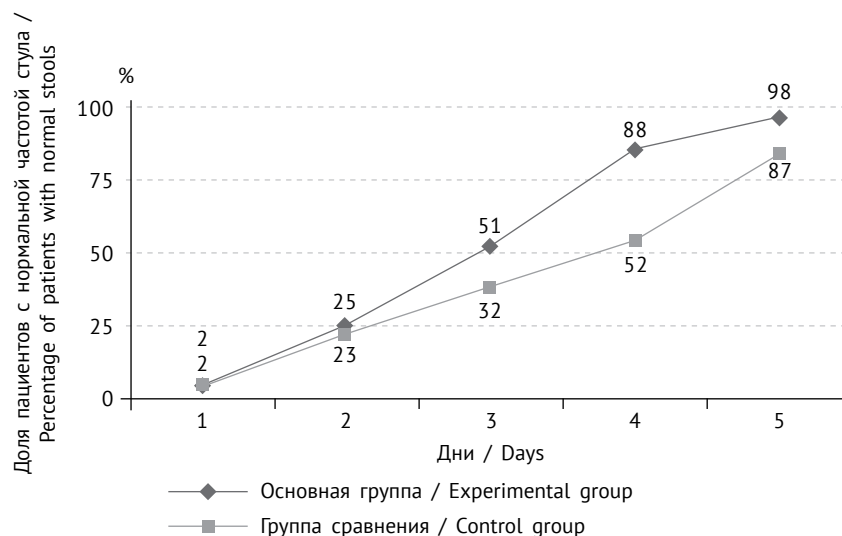


Рис. 5. Эффективность препарата Виферон® при вирусных диареях (динамика диареи)
Fig. 5. The effectiveness of the drug Viferon® in viral diarrhea (diarrhoea dynamics)

Таблица 1 (Table 1)

Эффективность препарата Виферон® при вирусных диареях (динамика вирусывыделения)
 The effectiveness of the drug Viferon® in viral diarrhea (dynamics of virus excretion)

Обнаружение вирусов в копрофильтрах на 5-й день заболевания / Detection of viruses in stool filtrates after 5 days of the disease	Основная группа / Experimental group		Группа сравнения / Control group	
	Ротавирусная инфекция / Rotavirus infection	Норовирусная инфекция / Norovirus infection	Ротавирусная инфекция / Rotavirus infection	Норовирусная инфекция / Norovirus infection
Не обнаружено / No detected	24,8 %	28,2 %	0,0 %	0,0 %
Обнаружено / Detected	75,2 %	81,8 %	100,0 %	100,0 %

При изучении количественного содержания УПМ установлено, что в обеих группах у больных повышалось количество ПКП до нормы и уменьшалось количество *E. coli* с измененными свойствами, имело место достоверное снижение УПМ, а у половины больных отмечалась полная санация от УПФ.

Установлено, что в основной группе имели место более высокие темпы элиминации кишечных вирусов. Так у детей, получавших препарат Виферон®, в периоде ранней реконвалесценции ротавирусы не обнаруживались в 24,8 % случаев, норovирусы — в 28,2 %. У детей в группах сравнения рота- и норovирусы обнаруживались у 100 % больных (табл. 1). Применение препарата Виферон® в стационарных условиях, снижающего длительность выделения вирусов в окружающую среду, приводит к уменьшению риска развития внутрибольничной вирусной кишечной инфекции.

Оценивая эффективность препарата Виферон® в комплексной терапии вирусных поражений ЖКТ

нужно отметить сокращение сроков пребывания в стационаре в среднем на 2,8 дня (длительность пребывания в стационаре больных основной группы составила $5,3 \pm 0,3$ дня, а группы сравнения — $8,1 \pm 0,5$ дня).

Побочных проявлений не зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусные поражения ЖКТ занимают 68,2 % в структуре ОКИ установленной этиологии с увеличением числа госпитализируемых больных в осенне-зимне-весенний период.

Среди госпитализируемых пациентов преобладают дети в возрасте до трех лет (71,7 %), преимущественно с ротавирусной инфекцией.

В большинстве случаев вирусные диареи у наблюдаемых детей протекали в среднетяжелой форме (87,6 %), чаще — по типу гастроэнтерита.

Включение Виферона®, обладающего противовирусным действием и иммуотропной активностью, в комплексную терапию вирусных поражений ЖКТ у детей в первые дни заболевания способствовало

сокращению продолжительности симптомов интоксикации, лихорадки, диареи, уменьшало дисбиотические нарушения, длительность вирусывыделения, сокращало сроки пребывания детей в стационаре.

Высокая клинико-лабораторная эффективность и существенное сокращение койко-дня при применении Виферона® позволяют рекомендовать включение данного препарата в стартовую базисную терапию вирусных диарей у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А.В., Феклисова Л.В., Плоскирева А.А., и др. Комплексная терапия вирусной диареи у детей – первые результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования препаратов интерферона // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 4. – С. 106–111. [Gorelov AV, Feklisova LV, Ploskireva AA, et al. Combined therapy of viral diarrhea in children: first results of an open comparative randomized clinical trial of interferon efficiency. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(4):106-111. (In Russ.)]
2. Григорович М.С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.: ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», 2011. [Grigorovich MS. Outcomes of acute intestinal infections in children, determining factors, optimization of rehabilitation routes. [dissertation] Moscow: FBUN "Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii"; 2011. (In Russ.)]
3. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / Под ред. В.Н. Тимченко. – СПб.: СпецЛит, 2012. [VN Timchenko, editor. Infectious diseases in children: textbook for pediatric faculties of medical schools. Saint Petersburg: SpetsLit; 2012. (In Russ.)]
4. Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 60–66. [Lukyanova AM, Bekhtereva MK, Ptichnikova NN. Clinical and epidemiological characteristic viral diarrhea in children. *Zhurnal infektologii*. 2014;6(1):60-66. (In Russ.)]
5. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. Современные подходы к совершенствованию иммунобиологической терапии при вирусных диареях у детей // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5. – № 5. – С. 116–120. [Mazankova LN, Chebotareva TA, Maykova ID. Up-to-date approaches to improving immunobiological therapy of viral diarrhea of children. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(5):116-120. (In Russ.)]
6. Малов В.А., Горобченко Е.А., Городнова Е.А. Вирусные гастроэнтериты // Лечащий врач. – 2002. – № 11. – С. 54–58. [Malov VA, Gorobchenko AN, Gorodnova EA. Viral gastroenteritis. *Practitioner*. 2002;(11):54-58. (In Russ.)]
7. Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Левин Д.Ю. Клинико-лабораторная характеристика вирусных диарей у детей и противовирусная терапия // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11. – № 5. – С. 44–48. [Mikhaylova EV, Danilov AN, Levin DY. Clinical and Laboratory Characteristics of Viral Diarrhea in Children and Antiviral Therapy. *Detskie infektsii*. 2012;11(5):44-48. (In Russ.)]
8. Нестеров И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 43–52. [Nesterov IV. Interferon-α in clinical practice. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2010;(2):43-52. (In Russ.)]
9. Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей / Под ред. В.Н. Тимченко, В.В. Левановича. – СПб.: Издательство Н-Л, 2011. [VN Timchenko, VV Levanovich, editors. Acute intestinal infections in the practice of a pediatrician and family doctor: manual for physicians of all specialties. Saint Petersburg: Izdatelstvo N-L; 2011. (In Russ.)]
10. Раздьяконова И.В. Клинико-иммунологическая характеристика калицивирусной инфекции у детей и тактика терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2007. [Razdyakonova IV. Clinical and immunological characteristics of calicivirus infection in children and tactics of therapy. [dissertation] Saint Petersburg; 2007. (In Russ.)]
11. Чернова Т.М., Субботина М.Д., Рубцова С.К. Эффективность препарата кагоцел при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей // Медицинский совет. – 2015. – № 1. – С. 40–44. [Chernova TM, Subbotina MD, Rubtsova SK. Effect of Kagocel on viral lesions of the gastrointestinal tract in children. *Meditinskiy sovet*. 2015;(1):40-44. (In Russ.)]
12. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Субботина М.Д. Особенности течения и лечения ротавирусной инфекции у детей // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С. 107–108. [Timchenko VN, Pavlova EB, Subbotina MD. Features of the clinic and treatment of rotavirus infection in children. *Practitioner*. 2011;(8):107-108. (In Russ.)]
13. Шестакова И.В. Норовирусная инфекция // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15. – № 12. – С. 34–37. [Shestakova IV. Norovirus infection. *Consilium Medicum*. 2013;15(12):34-37. (In Russ.)]
14. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(9):e72788. doi: 10.1371/journal.pone.0072788.

15. Dey RS, Ghosh S, Chawla-Sarkar M, et al. Circulation of a novel pattern of infections by enteric adenovirus serotype 41 among children below 5 years of age in Kolkata, India. *J Clin Microbiol.* 2011;49(2):500-505. doi: 10.1128/JCM.01834-10.
16. Matsumoto T, Wangchuk S, Tshering K, et al. Complete Genome Sequences of Two Astrovirus MLB1 Strains from Bhutanese Children with Diarrhea. *Genome Announc.* 2013;1(4). doi: 10.1128/genomeA.00485-13.
17. Wikswo ME, Desai R, Edwards KM, et al. Clinical profile of children with norovirus disease in rotavirus vaccine era. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(10):1691-1693. doi: 10.3201/eid1910.130448.
18. Matsushima Y, Shimizu H, Kano A, et al. Genome sequence of a novel virus of the species human adenovirus d associated with acute gastroenteritis. *Genome Announc.* 2013;1(1). doi: 10.1128/genomeA.00068-12.

◆ 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.

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: m.03@bk.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.

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: 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.

Жан-Клод Хакизимана — очный аспирант 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 Александровна Шакмаева — студентка, 6-й курс. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Infectious Diseases in Children named after prof. MG Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Maria D. Subbotina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after prof. MG Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: m.03@bk.ru.

Tatyana A. Kaplina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after prof. MG Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Oksana V. Bulina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Rehabilitation of the AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Vera F. Sukhovetskaya — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after prof. MG Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Jean-Claude Hakizimana — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after prof. MG Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Maria A. Shakmaeva — student of the 6th course. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

ДИНАМИКА VEGF У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА

© А.П. Трашков¹, Н.А. Верлов¹, М.Р. Артеменко¹, В.А. Печатникова¹, М.А. Зелененко², М.А. Пахомова³, А.Г. Васильев³

¹ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“, Санкт-Петербург;

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Трашков А.П., Верлов Н.А., Артеменко М.Р., и др. Динамика VEGF у лабораторных грызунов с трансплантированными экспериментальными новообразованиями различного гистологического типа // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 49–56. doi: 10.17816/PED9349-56

Поступила в редакцию: 14.05.2018

Принята к печати: 21.06.2018

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является одним из наиболее важных цитокинов, обеспечивающих пролиферацию, миграцию и дифференцировку эндотелиоцитов в норме и при патологии. Это обуславливает его вовлеченность в патогенез опухолевого процесса, в частности в механизмы неоангиогенеза – развитие сети кровеносных сосудов в опухоли и прилегающих к ней участках неизмененных тканей. Подавляющее большинство современных антиангиогенных препаратов имеют в качестве мишени VEGF и/или рецепторы к нему. Вместе с тем общепринятые, детально описанные и рекомендованные к внедрению в практику доклинических исследований модели онкологических заболеваний *in vivo* в настоящее время отсутствуют. В исследовании на экспериментальных опухолях различного гистологического типа, интенсивности опухолевого процесса и локализации была изучена динамика VEGF на различных стадиях заболевания. Продemonстрировано, что развитие экспериментальных трансплантируемых опухолей различного гистологического типа и локализации, как правило, сопровождается увеличением содержания VEGF в крови подопытных животных, динамика которого зависит от интенсивности опухолевого процесса. У мышей-самцов линии BALB/c с трансплантированной подкожно экспериментальной аденокарциномой толстой кишки на фоне активного развития опухоли на 45-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое снижение уровня VEGF по сравнению со значением в предыдущей контрольной точке исследования (30-е сутки). Полученные данные указывают на необходимость проведения специального исследования для уточнения механизмов такой динамики VEGF. Показано, что наиболее оптимальными для исследования фармакологической активности препаратов, нацеленных на элиминацию VEGF, являются лимфосаркома Плисса и лимфоцитарная лейкемия P-388.

Ключевые слова: неоангиогенез; факторы роста; VEGF; опухоль; лимфосаркома Плисса; АКАТОЛ; лимфоцитарная лейкемия P-388; опухоль яичника крыс; доклинические испытания.

VEGF DYNAMICAL CHANGES IN LABORATORY RODENTS WITH TRANSPLANTED EXPERIMENTAL TUMORS OF VARIOUS HISTOLOGICAL TYPES

© A.P. Trashkov¹, N.A. Verlov¹, V.R. Artemenko¹, V.A. Pechatnikova¹, M.A. Zelenenko², M.A. Pahomova³, A.G. Vasiliev³

¹ St. Petersburg Institute of Nuclear Physics named after B.P. Konstantinov, Saint Petersburg, Russia;

² Sechenov Institute of Ephysiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Trashkov AP, Verlov NA, Artemenko VR, et al. VEGF dynamical changes in laboratory rodents with transplanted experimental tumors of various histological types. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):49-56. doi: 10.17816/PED9349-56

Received: 14.05.2018

Accepted: 21.06.2018

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most important cytokines in charge of proliferation, migration and differentiation of endothelial cells in physiological and pathological processes. Because of this they are involved in pathogenesis of neoplastic process namely mechanisms of neoangiogenesis – development of blood-vessels' network in the tumor as well as adjoining intact tissues. Almost all contemporary antiangiogenic medicines are targeted at either

VEGF or its receptors. However, there are practically no conventional models of oncologic pathology nowadays described in detail and recommended for preclinical studies. The present study focuses at changes of VEGF concentrations at various stages of disease using experimental tumors of different histological types, intensity of neoplastic growth and localization. Development of experimental transplantable tumors of various histological types and locations has been demonstrated to be usually accompanied by increased VEGF blood serum concentration in experimental animals; the dynamic of this increase depending upon the intensity of the tumor growth. A statistically valid decrease of VEGF level in comparison with the previous control point of the study has been demonstrated in BALB/c male mice with subcutaneously transplanted colonic adenocarcinoma on the background of active development of the tumor at the 45th day of the study. Pliss' Lymphoma, and Lymphocytic Leukemia P-388 models have been demonstrated to be optimal for the assessment of medicines' aimed at VEGF elimination pharmacological activity.

Keywords: neoangiogenesis; growth factors; VEGF; tumor; Pliss Lymphosarcoma; lymphoma; Acatol; Lymphocytic Leukemia P-388; rat ovarian tumor; preclinical studies.

Развитие широкой сети кровеносных сосудов в тканях опухоли и перитуморальной области и поддержание высокой скорости этого процесса, эквивалентной темпу нарастания массы опухолевого узла, являются важными компонентами патогенеза злокачественных новообразований любых локализации и исходного гистологического типа. Накоплено большое количество результатов экспериментальных и клинических исследований, указывающих на большое значение неоангиогенеза в процессах роста и метастазирования опухолей и в развитии осложнений онкологических заболеваний (геморрагический и гиперкоагуляционный синдромы, анемия) [2, 3, 5, 15, 22].

Важная роль кровеносных сосудов в развитии новообразований прежде всего обусловлена внутренними метаболическими, пролиферативными и миграционными потребностями опухолей. Даже несмотря на способность опухолевых клеток длительное время существовать в условиях ограниченного притока кислорода и питательных соединений, обеспечивая синтез макроэргических молекул за счет активации анаэробных механизмов получения энергии, любая неопластическая клетка для быстрой и полной реализации программы клеточного цикла все-таки нуждается в адекватной доставке кислорода [4, 7, 8]. Неоангиогенез необходим для прогрессивного нарастания опухолевой массы, сдерживаемой естественными ограничениями, накладываемыми законами диффузии: без инициации прорастания кровеносных сосудов в формирующуюся опухоль последняя не сможет достичь размеров, превышающих 1–3 мм в диаметре, что было показано в изящных экспериментах Джудом Фолкманом более 45 лет назад [16].

В настоящее время выделены и достаточно подробно охарактеризованы несколько сотен различных про- и антиангиогенных факторов, оказывающих влияние на функциональную активность различных клеток, входящих в состав сосудистой стенки — эндотелиоцитов, фибробластов, глад-

комышечных клеток и перицитов, а также вызывающих деградацию или организацию базальной мембраны эндотелия и интерстициального матрикса [14, 19]. В значительной степени эти соединения продуцируются непосредственно опухолевыми клетками, но сходный спектр веществ, обладающих ангиогенной и провоспалительной активностью, характерен и для активированных клетками опухоли мигрирующих эндотелиоцитов, фибробластов, паравазальных макрофагов и клеток нейроглии, в результате чего формируется двойная система инициации и регуляции неоангиогенеза.

Несмотря на большое количество описанных ангиогенных соединений, в патофизиологии и клинической онкологии традиционно основное внимание уделяется цитокинам семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [1, 9, 11, 17]. VEGF был открыт в 1989 г. Наполеоном Фаррара (N. Ferrara) как селективный гепаринзависимый фактор пролиферации эндотелиоцитов. За это открытие, положившее начало целенаправленному поиску методов антиангиогенной терапии в онкологии, Н. Фаррара в 2010 г. был удостоен премии Ласкера–Дебейки в области клинических исследований. Следует отметить, что предшественником Н. Фаррара в вопросе изучения VEGF является профессор Гарольд Дворак (H. Dvorak), в 1983 г. описавший это соединение в качестве фактора, усиливающего проницаемость кровеносных сосудов.

VEGF, основной вклад в продукцию которого в норме вносят эндотелиоциты [12], стимулирует митоз, хемотаксис и локомоторную активность эндотелиоцитов и обладает возможностью блокировать механизмы апоптоза этих клеток [10]. Кроме того, одно из важных свойств этого соединения — способность усиливать транскапиллярный обмен, увеличивая проницаемость сосудов микроциркуляторного русла.

Ключевая роль неоангиогенеза в патогенезе онкологических заболеваний делает этот компонент опухолевого процесса привлекательной мишенью

для целенаправленного терапевтического воздействия. При этом подавляющее большинство разрабатываемых лекарственных препаратов направлены на элиминацию VEGF или блокирование его рецепторов [6, 18]. Вместе с тем, несмотря на большой объем проведенных исследований и детальное патогенетическое обоснование, использование антиангиогенных препаратов в онкологии до сих пор ограничено и в ряде случаев носит эмпирический характер. Ряд исследователей указывают также на недостаточную клиническую эффективность применения антиангиогенной терапии с одновременным увеличением токсичности химиопрепаратов при некоторых онкологических заболеваниях [21], сокращение длительности безрецидивного периода, усиление динамики развития новообразований и их инвазивного и метастатического потенциала [13, 20]. Очевидно, что эти вопросы требуют более глубокого изучения и пристального внимания к доклиническому этапу испытаний перспективных ангиогенных препаратов.

Учитывая все вышеизложенное, а также тот факт, что тест-системы *in vivo* для экспериментальных и доклинических исследований лекарственных средств, предназначенных для таргетной терапии опухоль-ассоциированного неангиогенеза, детально не описаны и не включены в соответствующие руководства и методические рекомендации, нам представлялось интересным изучить динамику содержания VEGF в крови подопытных животных при развитии злокачественных новообразований различного гистологического типа и скорости развития патологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 самцов-альбиносов и 42 самки-альбиноса серых крыс (*Rattus norvegicus*; John Berkenhout, 1769), массой тела 190–220 г, 48 самцов мышей линии BALB/c массой тела 22–24 г и 42 самца мышей CDF₁ (BALB/c (самка) × DBA/2 (самец)) массой тела 26–28 г. Животные были получены из специализированного питомника — ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область).

Содержание, питание, выведение животных из эксперимента и утилизация биологических отходов проводились в соответствии с российскими и международными нормативными актами, регламентирующими работу с лабораторными животными, и правилами биоэтики.

Для моделирования опухолевого процесса были использованы следующие штаммы злокачественных новообразований, полученные в лаборатории канцерогенеза и старения (НИИ он-

кологии им. проф. Н.Н. Петрова): лимфосаркома Плисса (ЛФС), перевиваемая асцитная опухоль яичника крыс (ОЯ), аденокарцинома толстой кишки (АКАТОЛ) и лимфоцитарная лейкемия Р-388 (Р-388). Выбор штаммов опухолей обусловлен их различным гистологическим типом, темпами развития и распространения в организме животного с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, а также высокой биологической эквивалентностью с онкологическими заболеваниями, регистрируемыми у человека (новообразования крови и кроветворных органов, рак яичника, колоректальный рак).

Воспроизведение опухолевого процесса осуществляли общепринятым способом путем прямой трансплантации злокачественных клеток, полученных от животных-опухоленосителей:

- 1) лимфосаркома Плисса — в объеме 10^3 клеток в 0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на животное, подкожно в область правого бока крыс;
- 2) перевиваемая асцитная опухоль яичника крыс — в объеме 0,5 мл смеси асцитной жидкости с 0,9 % раствором натрия хлорида в соотношении 1 : 4, интраперитонеально;
- 3) аденокарцинома толстой кишки — в объеме 0,2 мл взвеси опухолевой массы в 0,9 % растворе натрия хлорида в соотношении 1 : 10, подкожно в область правого бока;
- 4) лимфоцитарная лейкемия Р-388 — в объеме 0,2 мл смеси асцитной жидкости с 0,9 % раствором натрия хлорида в соотношении 1 : 4, интраперитонеально.

Были выделены следующие экспериментальные группы.

1. Контроль (крысы-самцы) — здоровые интактные животные ($n = 12$).
2. Контроль (крысы-самки) — здоровые интактные животные ($n = 12$).
3. Контроль (мыши линии BALB/c) — здоровые интактные животные ($n = 12$).
4. Контроль (мыши CDF₁ (BALB/c (самка) × DBA/2 (самец))) — здоровые интактные животные ($n = 12$).
5. Лимфосаркома Плисса — животные с трансплантированной лимфосаркомой Плисса ($n = 48$).
6. Опухоль яичника — животные с трансплантированной перевиваемой асцитной опухолью яичника крыс ($n = 30$).
7. АКАТОЛ — животные с трансплантированной аденокарциномой толстой кишки ($n = 36$).
8. Р-388 — животные с трансплантированной лимфоцитарной лейкемией Р-388 ($n = 30$).

Взятие крови производили путем транскутанной пункции сердца животных в условиях общего нар-

коза (золетил — 2,0 мл/кг массы тела) в вакуумные системы Monovette в объеме 6,0 и 1,5 мл для крыс и мышей соответственно. Обработку крови осуществляли сразу после ее взятия. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали с ускорением 240 g в течение 7 минут и последующим перенесением плазмы в другую пробирку. Обогащенную тромбоцитами плазму получали из обогащенной путем повторного центрифугирования с ускорением 1200 g в течение 15 минут. Полученный материал переносили в эпипендорф и замораживали при температуре минус 20–22 °C до проведения анализа. Максимальный срок криоконсервации не превышал 4 месяца.

Концентрацию VEGF в крови животных оценивали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов реактивов компании Cusabio (Китай) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Учитывая среднюю продолжительность жизни подопытных животных и динамику развития экспериментальных новообразований, установленных в ходе предварительных исследований, уровень VEGF определяли у животных с лимфосаркомой Плисса на 5, 10, 15 и 20-е сутки от момента трансплантации новообразования, с аденокарциномой толстой кишки — на 15, 30 и 45-е сутки, с перевиваемой опухолью яичника крыс — на 4-е и 8-е сутки и с лимфоцитарной лейкемией Р-388 — на 5-е и 8-е сутки.

Статистический анализ полученных результатов производили при помощи пакета программ SPSS. Характер распределения данных проверяли путем расчета критерия Колмогорова–Смирнова. Средние данные независимых выборок сравнивали при

помощи *t*-критерия Стьюдента (при нормальном характере распределения вариантов в выборочной совокупности) и *U*-критерия Манна–Уитни (при распределении вариантов, отличном от нормального). Средние данные зависимых выборок сравнивали при помощи χ^2 -критерия Фридмана. Точные доверительные интервалы (ДИ) для долей вычисляли по методу Клоппера–Пирсона с помощью программы CONFINT. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация всех изучаемых штаммов опухолей была успешной в 100 % случаев. Средняя продолжительность жизни крыс с лимфосаркомой Плисса составляла $27,4 \pm 1,15$ сут (медиана — 28,0 сут), у крыс с асцитной опухолью яичника — $11,3 \pm 2,02$ сут (медиана — 7,0 сут), у мышей с аденокарциномой толстой кишки — $62,4 \pm 4,45$ сут (медиана — 60 сут), у мышей с лимфоцитарной лейкемией Р-388 — $10,0 \pm 0,51$ сут (медиана — 9,0 сут).

Анализ содержания VEGF в крови подопытных животных установил существенные отличия динамики этого показателя при развитии опухолей различного гистологического типа и активности патологического процесса.

Уровень VEGF у крыс с солидной лимфосаркомой Плисса медленно нарастал по мере роста первичного опухолевого узла и распространения ЛФС в организме животного ($\chi^2 = 10,571$; $p = 0,005$; рис. 1). К 15-м суткам от момента перевивки новообразования концентрация VEGF

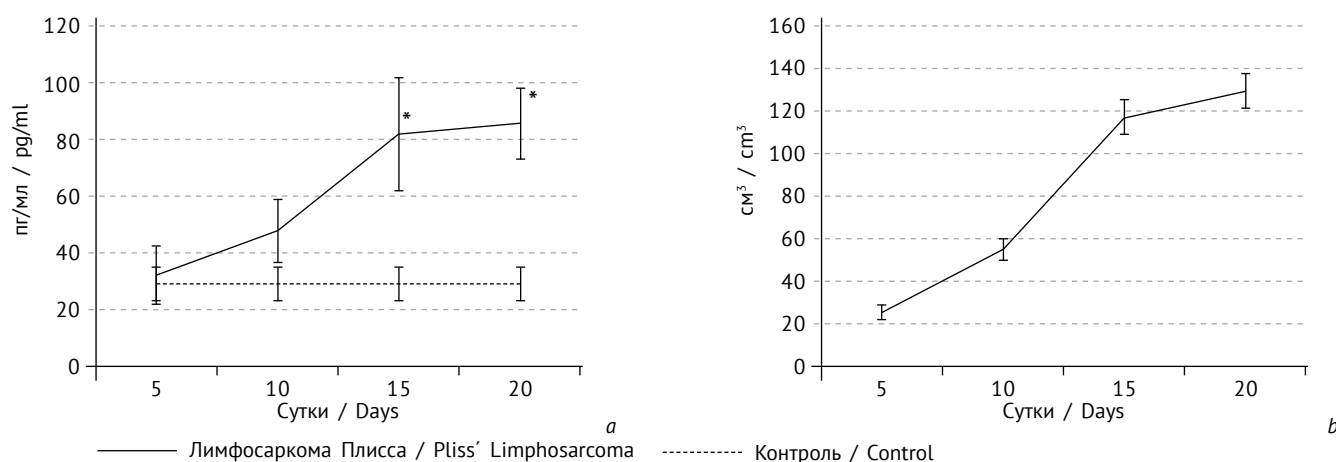


Рис. 1. Динамика содержания VEGF (а) в сыворотке крови крыс-самцов на различных этапах развития и увеличения размеров (б) трансплантированной подкожно лимфосаркомы Плисса. Примечание: *отличие от группы «Контроль» достоверно на принятом уровне значимости ($p < 0,05$)

Fig. 1. VEGF concentration dynamics (a) in blood serum of male rats at various stages of subcutaneously transplanted Pliss' Lymphoma growth (b). * valid distinction from control ($p < 0,05$)

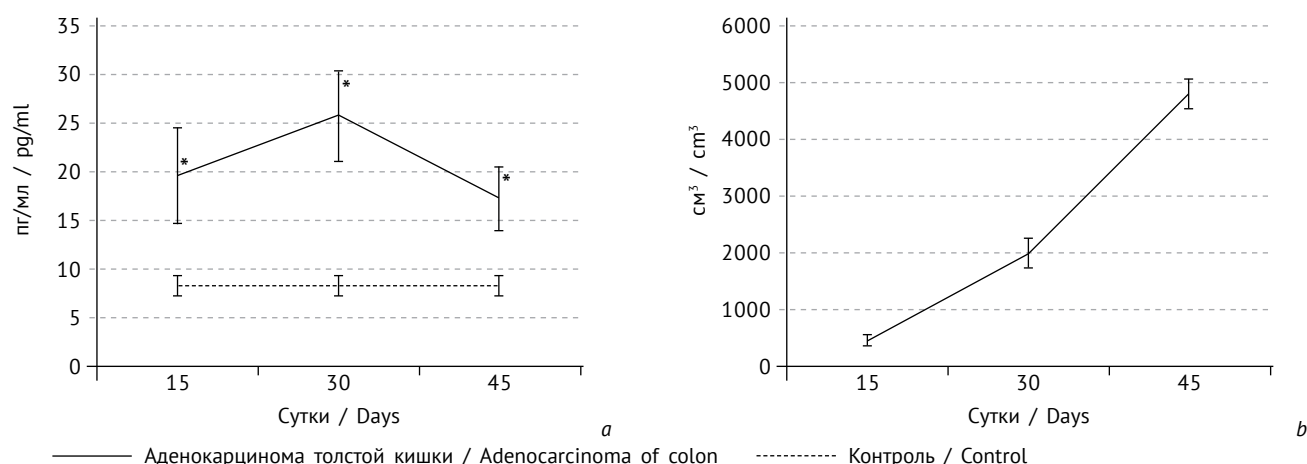


Рис. 2. Динамика содержания VEGF (а) в сыворотке крови мышей-самцов линии BALB/c на различных этапах развития трансплантированной подкожно экспериментальной аденокарциномы толстой кишки (b). *Примечание:* *отличия от группы «Контроль» достоверно на принятом уровне значимости ($p < 0,05$)

Fig. 2. VEGF concentration dynamics (a) in blood serum of BALB/c male mice at various stages of subcutaneously transplanted experimental colonic adenocarcinoma growth (b). * valid distinction from control ($p < 0,05$)

в крови крыс-опухоленосителей была достоверно в среднем в 2,6 раза выше, чем у контрольных животных ($p = 0,009$). В дальнейшем у крыс с ЛФС наблюдалось незначительное увеличение содержания VEGF, статистически значимо не отличающееся от показателей, регистрируемых на 15-е сутки (см. рис. 1). Такое резкое снижение темпов роста уровня исследуемого фактора может быть объяснено общим ухудшением состояния подопытных животных к 20-м суткам эксперимента вследствие опухолевой интоксикации.

Динамика VEGF в крови животных на модели аденокарциномы толстой кишки, медленно растущей солидной опухоли (рис. 2), имела существенно иной характер, чем в группе «Лимфосаркома Плисса» (см. рис. 1). Высокие, статистически значимо отличающиеся от контрольных показатели значения этого фактора регистрировались на всем протяжении исследования уже с 15-х суток — периода начала выявления единичных опухолевых узлов (у 11 % мышей; 4 из 36 особей). К 30-м суткам отмечалось максимальное содержание VEGF в крови мышей, которое затем резко снижалось к 45-м суткам от начала эксперимента ($p = 0,031$, рис. 2).

Причины такого изменения концентрации VEGF в крови мышей BALB/c с аденокарциномой толстой кишки в рамках нашего исследования остаются непонятными. На 45-е сутки от момента трансплантации АКТОЛ сохранялась достаточная, сопоставимая с аналогичным показателем на 30-е сутки эксперимента скорость увеличения объема опухолевого узла (см. рис. 2). При этом клинически значимых признаков опухолевой интоксикации у подопытных животных не отмечалось.

Уровень VEGF у животных с высокоинвазивными, исходно генерализованными (асцитными) опухолями быстро повышался и достигал максимальных значений к моменту их гибели. Кривые концентрации VEGF и у мышей CDF₁ с лейкозом P-388, и у крыс с опухолью яичника имели сходный вид (рис. 3, 4). При этом у мышей с перевитым лейкозом P-388 наблюдались статистически значимые отличия от контрольных значений изучаемого показателя на всем протяжении эксперимента (см. рис. 3). У животных с асцитной опухолью яичника отмечалась умеренная тенденция к нарас-

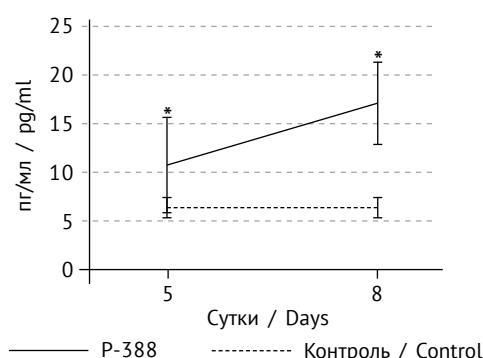


Рис. 3. Динамика содержания VEGF в сыворотке крови мышей самцов CDF₁ (BALB/c (самка) × DBA/2 (самец)) с трансплантированной внутрибрюшинно лимфоцитарной лейкозией P-388. *Примечание:* *отличия от группы «Контроль» достоверно на принятом уровне значимости ($p < 0,05$)

Fig. 3. VEGF concentration dynamics in blood serum of CDF₁ (BALB/c (female) × DBA/2 (male)) male mice at various stages of intraperitoneally transplanted lymphocytic leukemia. * valid distinction from control ($p < 0,05$)

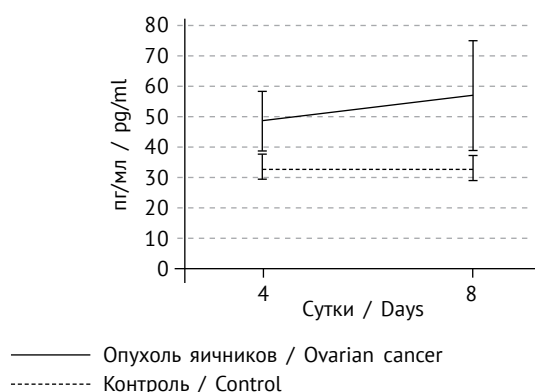


Рис. 4. Динамика содержания VEGF в сыворотке крови крыс самок с трансплантированной внутрибрюшинно опухолью яичников

Fig. 4. VEGF concentration dynamics in blood serum of female rats at various stages of subcutaneously transplanted ovarian tumor growth

танию содержания VEGF по мере развития новообразования (см. рис. 4).

Результаты исследования у крыс этой экспериментальной группы отличались большой вариативностью, особенно на поздних сроках наблюдения, что можно объяснить высокой инвазивностью и тропностью этой опухоли к кровеносным сосудам. В 93 % случаев непосредственной причиной гибели подопытных животных являлось массивное кровотечение в брюшную полость.

ВЫВОДЫ

1. Развитие экспериментальных трансплантируемых опухолей различного гистологического типа и локализации, как правило, сопровождается увеличением содержания VEGF в крови подопытных животных, динамика которого зависит от интенсивности опухолевого процесса.
2. У мышей-самцов линии BALB/c с трансплантированной подкожно экспериментальной аденокарциномой толстой кишки на фоне активного развития опухоли на 45-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое снижение уровня VEGF по сравнению со значением в предыдущей контрольной точке исследования (30-е сутки). Полученные данные указывают на необходимость проведения специального исследования для уточнения механизмов такой динамики VEGF.
3. Результаты исследования позволяют рекомендовать трансплантируемые опухоли «лимфосаркома Плисса» и «лимфоцитарная лейкемия Р-388» в качестве тест-систем для проведения экспериментальных и доклинических исследований таргетных антиангиогенных препаратов как наи-

более оптимальные по срокам развития новообразований и достоверным изменениям содержания VEGF, сопряженных с интенсивностью опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Щербаков А.М., Алиева С.К., и др. Фактор роста эндотелия сосудов в опухолях и сыворотке больных раком молочной железы: связь с клинимоρφологическими факторами // Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН. – 2005. – Т. 16. – № 1–2. – С. 26–30. [Gershteyn ES, Shcherbakov AM, Alieva SK, et al. Vascular endothelial growth factor in tumors and serum of breast cancer patients: relation to clinicomorphological factors. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2005;16(1-2): 26-30. (In Russ.)]
2. Жуков Б.Н. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении и реабилитации больных с острыми тромбозами глубоких вен нижних конечностей на фоне онкопатологии / Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Посттромботическая болезнь»; Санкт-Петербург; 2009 г. – СПб.: СПбГУ, 2009. – С. 14–16. [Zhukov BN. Photodynamic therapy in the complex treatment and rehabilitation of patients with lower extremities deep veins acute thrombosis on the background of oncopathology. In: *Proceedings of the All-Russian scientific-practical conference «Post-thrombotic disease»*; Saint Petersburg; 2009. Saint Petersburg: SPbGU; 2009. p. 14-16. (In Russ.)]
3. Зубаиров Д.М., Адрушко И.А., Зубаирова Л.Д., Свинтенюк Г.Ю. Пертурбация эндотелия – причина острой гиперкоагулемии // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83. – № 5. – С. 327–333. [Zubairov DM, Andrushko IA, Zubairova LD, Svintenyok GY, et al. Perturbation of endothelium the cause of acute hypercoagulemia. *Kazan Med Zh*. 2002;83(5):327-333. (In Russ.)]
4. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия в карциномах молочной железы: современное состояние проблемы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – № 2. – С. 152–161. [Mnihovich MV. Cell and cell-matrix interactions in breast carcinoma: the present state of problems. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2014;(2):153-162. (In Russ.)]
5. Степанова Е.В. Характеристика ангиогенной активности опухолей человека *in vivo* // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6. – № 1. – С. 6–7. [Stepanova EV. Characteristic of angiogenic activity of human tumors *in vivo*. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2007;6(1):6-7. (In Russ.)]

6. Степанова Е.В. Антиангиогенная терапия: новые возможности лечения злокачественных заболеваний // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – № 4. – С. 246–252. [Stepanova EV. Angiogenic therapy: novel opportunities in the treatment of malignancies. *Practical oncology*. 2002;3(4):246-252. (In Russ.)]
7. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П., и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке // Онкоурология. – 2008. – № 4. – С. 82–87. [Trapeznikova MF, Glybin PA, Morozov AP, et al. Angiogenic factors in renal cell carcinoma. *Onkourologiia*. 2008;(4):82-87. (In Russ.)]
8. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 3–19. [Trashkov AP, Vasiliev AG, Tsygan NV. Antithrombotic therapy in oncology: contemporary concepts and pending problems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2012;3(2):3-19. (In Russ.)]
9. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неопластического ангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 500–502. [Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. R-388 leukemia in CBA1 mice as tumor associated angiogenesis and hypercoagulation test system. *Biull Eksp Biol Med*. 2014;158(10):500-502. (In Russ.)]
10. Шурыгин М.Г., Шурыгин И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Acta biomedical scientifica. – 2008. – № 1. – С. 68–71. [Shurigin MG, Shurigina IA, Dremina NN. The influence of vessels endothelium growth factor on the cytolysis intensity at experimental cardiac infarction. *Acta biomedica scientifica*. 2008;(1):68-71. (In Russ.)]
11. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezinski MA, et al. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015;14(1):46-55. doi: 10.4161/15384101.2014.973308.
12. Cao Y, Ji WR, Qi P, et al. Placenta growth factor: identification and characterization of a novel isoform generated by RNA alternative splicing. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;235(3):493-498. doi: 10.1006/bbrc.1997.6813.
13. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell*. 2009;15(3):232-239. doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.021.
14. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett*. 2013;328(1):18-26. doi: 10.1016/j.canlet.2012.08.018.
15. Folberg R, Hendrix MJC, Maniotis AJ. Vasculogenic Mimicry and Tumor Angiogenesis. *Am J Pathol*. 2000;156(2):361-381. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64739-6.
16. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182-1186. doi: 10.1056/NEJM197111182852108.
17. García-Román J, Zentella-Dehesa A. Vascular permeability changes involved in tumor metastasis. *Cancer Lett*. 2013;335(2):259-269. doi: 10.1016/j.canlet.2013.03.005.
18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691.
19. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2001;61(3):253-270. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00529-3.
20. Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell*. 2009;15(3):220-231. doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.027.
21. Poveda A, Selle F, Hilpert F, et al. Weekly paclitaxel (PAC), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) or topotecan (TOP)+bevacizumab (BEV) in platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC): analysis by chemotherapy (CT) cohort in the GCIG AURELIA randomised phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 9):LBA26.
22. Takano S, Yoshii Y, Kondo S, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in the serum and tumor tissue of brain tumor patients. *Cancer Res*. 1996;56(9):2185-2190.

◆ Информация об авторах

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Alexander P. Trashkov — MD, PhD, Head, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Николай Александрович Верлов — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: virlov@gmail.com.

Маргарита Радиевна Артеменко — аспирант, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: shadow_ii@list.ru.

Валерия Антоновна Печатникова — научный сотрудник, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Мария Александровна Зелененко — научный сотрудник, отдел экспериментальной фармакологии. ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург. E-mail: magu56110@gmail.com.

Мария Александровна Пахомова — старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

◆ Information about the authors

Nikolay A. Verlov — PhD, Senior researcher, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: virlov@gmail.com.

Margarita R. Artemenko — Graduate, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: shadow_ii@list.ru.

Valeria A. Pechatnikova — Researcher, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Maria A. Zelenenko — MD, Researcher, Experimental Pharmacology Department. Sechenov Institute of Ephisiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. Saint Petersburg, Russia. E-mail: magu56110@gmail.com.

Mariya A. Pakhomova — Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head, Pathophysiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

КОРРЕКЦИЯ БОЛЕВОГО И АФФЕКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ КОМБИНАЦИЕЙ ФЛУОКСЕТИНА И БУСПИРОНА У ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМОК КРЫС

© И.П. Буткевич¹, В.А. Михайленко¹, Т.Н. Шимараева², А.В. Кочубеев²

¹ ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии наук, Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Буткевич И.П., Михайленко В.А., Шимараева Т.Н., Кочубеев А.В. Коррекция болевого и аффективного поведения комбинацией флуоксетина и бупирона у пренатально стрессированных самок крыс // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 57–63. doi: 10.17816/PED9357-63

Поступила в редакцию: 15.05.2018

Принята к печати: 14.06.2018

Ингибитор обратного захвата серотонина (5-HT) флуоксетин не у каждого пациента, страдающего депрессией, вызывает улучшение состояния, более того, флуоксетин в период беременности нарушает нормальное развитие плода. Клинические данные, полученные на взрослых пациентах, свидетельствуют о том, что лечение депрессий комбинацией флуоксетина и агонистов 5-HT_{1A}-рецептора имеет более высокий терапевтический эффект по сравнению с эффектом одного флуоксетина. В представленной работе исследовали влияние повторного введения беременным самкам комбинации ингибитора обратного захвата 5-HT антидепрессанта флуоксетина и агониста 5-HT_{1A}-рецептора анксиолитика бупирона с целью коррекции неблагоприятных последствий пренатального стресса на болевое и аффективное поведение у женского потомства в препубертатный период развития. Обнаружено, что иммобилизационный стресс самок крыс в последнюю треть беременности (стресс самок крыс в период беременности используют в качестве модели депрессии у человека) вызвал у потомства усиление функциональной активности болевой системы, повышение уровня выраженности депрессивноподобного поведения. Повторное введение беременным самкам флуоксетина, бупирона или их комбинации улучшило у женского потомства исследованные показатели. Полученные результаты указывают на то, что повторное введение комбинации флуоксетина и бупирона стрессированным в период беременности самкам крыс нивелировало негативное влияние пренатального стресса у женского потомства. Более эффективное действие комбинации препаратов по сравнению с действием флуоксетина было установлено в болевой чувствительности к термическому раздражителю и в первой острой фазе формалинового теста. Нежелательных отклонений в исследованных типах поведения у самок крыс, подвергнутых в пренатальном периоде фармакологическому воздействию каждого из препаратов, выявлено не было.

Ключевые слова: пренатальный стресс; комбинация флуоксетина и бупирона; развитие; женское потомство; поведение; крыса.

CORRECTION OF PAIN-RELATED AND AFFECTIVE BEHAVIOR BY COMBINATION OF FLUOXETINE AND BUSPIRONE IN PRENATALLY STRESSED RATS

© I.P. Butkevich¹, V.A. Mikhailenko¹, T.N. Shimaraeva², A.V. Kochubeev²

¹ I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Butkevich IP, Mikhailenko VA, Shimaraeva TN, Kochubeev AV. Correction of pain-related and affective behavior by combination of fluoxetine and buspirone in prenatally stressed rats. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):57-63. doi: 10.17816/PED9357-63

Received: 15.05.2018

Accepted: 14.06.2018

The inhibitor of serotonin (5-HT) reuptake fluoxetine does not cause any improvement in every patient suffering from depression; moreover, fluoxetine during pregnancy disrupts the normal development of the fetus. Clinical observations in adult patients suggest that treatment of depression with a combination of fluoxetine and 5-HT_{1A} receptor agonists has a higher therapeutic effect than the effect of a single fluoxetine. In the present study, the effect of chronic management of the combination of fluoxetine and a 5-HT_{1A} receptor agonist anxiolytic buspirone was examined in order to correct the adverse effects of prenatal stress on pain and affective behavior in the female offspring during the prepubertal period of development. It was found that the immobilization stress of rat dams in the last third of pregnancy (the stress of rat dams during pregnancy is used as a model of human depression) caused in the offspring the increased functional

activity of the pain system, an increase in the level of depressive-like behavior. Chronic administration to pregnant dams of fluoxetine, buspirone, or their combination has improved the characteristics under study in the female offspring. The results indicate that the chronic administration of a combination of fluoxetine and buspirone during the gestation of rat dams neutralized the negative effect of prenatal stress in female offspring. More effective action of the combination of the drugs compared with the action of fluoxetine was revealed in the pain sensitivity to thermal stimulus and in the first acute phase of pain behavior in the formalin test. Undesirable deviations in the investigated types of behavior in female rats subjected to pharmacological effects of each of the drugs during the prenatal period were not revealed.

Keywords: prenatal stress; combination of fluoxetine and buspirone; development; female offspring; behavior; rat.

ВСТУПЛЕНИЕ

Клинические данные, полученные на взрослых пациентах, свидетельствуют о том, что лечение депрессий комбинацией ингибитора обратного захвата серотонина (5-НТ) флуоксетина и агонистов серотонинергических рецепторов типа 1А (5-НТ1А-рецептор) имеет более высокий терапевтический эффект по сравнению с эффектом одного флуоксетина [13]. Действительно, флуоксетин не у каждого пациента, страдающего депрессией, вызывает улучшение состояния, более того, флуоксетин в период беременности нарушает нормальное развитие плода. Сообщается о деструктивном влиянии флуоксетина на развитие структур и функций мозга, что в дальнейшем онтогенезе проявляется в виде нервно-психических и соматических заболеваний [2, 7].

В лабораторных условиях стрессирование самок крыс в период беременности (пренатальный стресс) используют в качестве модели депрессии у человека. Пренатальный стресс снижает уровень серотонина (5-НТ), изменяет активность и плотность 5-НТ1А-рецепторов, нарушает механизм обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС), что приводит в дальнейшем к отклонениям разных типов адаптивного поведения [14]. Мишенью пренатального стресса является гиппокамп, его глюкокортикоидные и 5-НТ1А-рецепторы [12, 14].

Флуоксетин и буспирон оказывают свое действие через 5-НТ1А-рецепторы и ГГНС [1, 10]. Широко распространенный в мозге млекопитающих 5-НТ1А-рецептор, через который 5-НТ осуществляет ключевую регуляторную функцию в процессах раннего развития, вовлечен в тревожно-депрессивное поведение и служит мишенью для транквилизаторов и антидепрессантов [11, 16], вовлечен в ноцицепцию [5], в ответы на стресс [8] и является главным рецептором в ауторегуляции 5-НТ-ергической системы мозга [1]. Тесные взаимоотношения между серотонинергической системой и стрессорной ГГНС в процессах раннего развития представляют собой важный фактор, определяющий влияние пренатального стресса и действие антиде-

прессантов. Актуальным в настоящее время является вопрос о различиях во влиянии антидепрессантов во время беременности на развитие разнополого потомства [7]. Принимая во внимание вышеизложенное, мы впервые предприняли попытку использовать на стрессированных в период беременности крысах комбинацию антидепрессанта флуоксетина и агониста 5-НТ1А анксиолитика буспилона с целью исследовать влияние такой комбинации на адаптивное поведение женского потомства. Целью работы было систематическое исследование влияний повторного введения комбинации флуоксетина и буспилона крысам в период беременности на болевую чувствительность и воспалительный болевой ответ, уровень тревожности, депрессивноподобное поведение у женского потомства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Беременные самки крыс со второй недели беременности подвергались ежедневному фармакологическому воздействию, а в последнюю неделю беременности — иммобилизационному стрессу дважды в сутки в течение часа. Беременные самки, получавшие внутрибрюшинное введение препаратов и испытывавшие стресс, были подразделены на группы: 1) физиологический раствор 1 мл; 2) флуоксетин (Sigma, 10 мг/кг); 3) буспирон (Sigma, 3,5 мг/кг); 4) комбинация флуоксетина и буспилона и 5) не подвергнутые каким-либо воздействиям. Все животные содержались в виварии лаборатории в стандартных условиях. На следующие сутки после рождения потомства в каждом помете оставляли не более 8 крысят. В работе были использованы только самки. В каждой группе животных исследовали не менее 10–12 животных. Начиная с 25-дневного возраста у самок изучали поведение в батарее тестов. В тесте горячей пластины (55 °C) регистрировали латентный период реакции отряхивания задней конечности (с) в ответ на термический раздражитель. В формалиновом тесте в течение 60 минут регистрировали в первую острую и вторую тоническую фазы ответа продолжительность реакции вылизывания инъецированной формалином конечности (1,0 мкл

2,5 % раствора формалина в подошву левой задней конечности), показатель, характеризующий интенсивность воспалительного болевого ответа. В приподнятом крестообразном лабиринте регистрировали в течение пяти минут время пребывания в открытых рукавах, число реакций свешивания с открытых рукавов. В тесте принудительного плавания в течение пяти минут регистрировали время пребывания крысы в неподвижном состоянии (время иммобильности — показатель депрессивноподобного поведения). Статистический анализ проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и критерия Стьюдента и дисперсионного анализа с применением пакета программ SPSS Inc. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка. Принятый уровень значимости составлял 5 %. Работа проведена на крысах линии Вистар из ЦКП Биокolleкция ИФ РАН, поддержанной Программой ФАНО России по сохранению и развитию биоресурсных коллекций. Протоколы опытов утверждены комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пренатальный стресс уменьшил латентный период в тесте горячей пластины по сравнению с подобным показателем у пренатально не стрессированных крыс ($p = 0,046$). Пренатальное введение флуоксетина ($p = 0,01$), буспилона ($p = 0,02$) и их комбинации ($p < 0,001$) увеличило латентный период по сравнению с этим показателем у пренатально стрессированных с физиологическим раствором. Комбинация препаратов вызвала достоверно более высокий латентный период по сравнению с флуоксетином ($p = 0,0012$) (рис. 1).

В формалиновом тесте пренатальный стресс увеличил продолжительность реакции вылизывания в первую острую ($p < 0,001$) и вторую тоническую ($p = 0,0046$) фазы болевого ответа по сравнению со сравниваемыми показателями у пренатально не стрессированных крыс.

Пренатальное введение буспилона и комбинации препаратов уменьшило продолжительность вылизывания в первую и во вторую фазы ответа ($p < 0,001$ во всех случаях). Флуоксетин уменьшил этот показатель только во вторую фазу ($p = 0,0036$), не изменив его в первую, поэтому в острой фазе показатель воспалительной болевой реакции у крыс с пренатальным флуоксетином был достоверно выше, чем у крыс с пренатальным буспилоном ($p = 0,029$) и комбинацией препаратов ($p = 0,0056$) (рис. 2).

Пренатальный стресс достоверно не изменил время пребывания в открытых рукавах и число свешиваний с открытых рукавов — показатели уровня тревожности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта — по сравнению с этими показателями у пренатально не стрессированных крыс. Во влиянии каждого из препаратов не было обнаружено достоверных различий со сравниваемыми показателями у пренатально стрессированных с пренатальным введением физиологического раствора (табл. 1). В тесте принудительного пла-



Рис. 1. Влияние инъекций флуоксетина, буспилона и комбинации этих препаратов самкам крыс во время беременности на латентный период в тесте горячей пластины у женского потомства в препубертатный период развития: * $p < 0,05$ — между пренатально стрессированными с введением физиологического раствора и пренатально не стрессированными; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — между пренатально стрессированными с введением препаратов и пренатально стрессированными с введением физиологического раствора; ** $p < 0,01$ — между флуоксетином + пренатальный стресс и комбинацией флуоксетина и буспилона + пренатальный стресс

Fig. 1. Effect of injections of fluoxetine, buspirone and a combination of these preparations to rat dams during pregnancy on the latent period in the hot plate test in female offspring during prepubertal period of development: * $p < 0.05$ — prenatally stressed with saline vs prenatally not stressed, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ — prenatally stressed with the preparations vs prenatally stressed with saline, ** $p < 0.01$ — fluoxetine + prenatal stress vs combination of fluoxetine and buspirone + prenatal stress

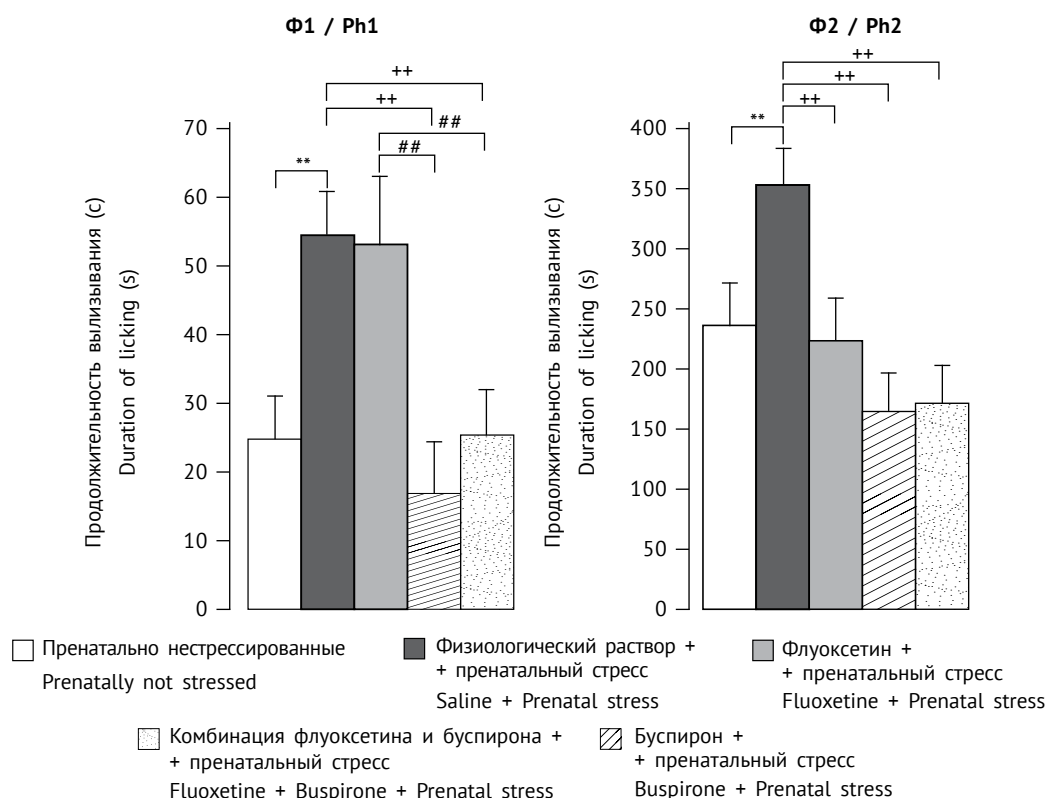


Рис. 2. Влияние инъекций флуоксетина, буспилона и комбинации этих препаратов самкам крыс во время беременности на продолжительность вылизывания в первую острую (Ф1) и вторую тоническую (Ф2) фазы формалинового теста у женского потомства в препубертатный период развития: ** $p < 0,01$ – между пренатально стрессированными с введением физиологического раствора и пренатально не стрессированными; ++ $p < 0,01$ – между пренатально стрессированными с введением препаратов и пренатально стрессированными с введением физиологического раствора; ### $p < 0,01$ – между флуоксетин + пренатальный стресс и комбинацией флуоксетина и буспилона + пренатальный стресс и между буспирон + пренатальный стресс

Fig. 2. Effect of of injections of fluoxetine, buspirone and a combination of these preparations to rat dams during pregnancy on the duration of licking behavior in the first acute (Ph1) and second tonic (Ph2) phases of the formalin test in the female offspring during prepubertal period of development: ** $p < 0.01$ – prenatally stressed with saline vs prenatally not stressed, ++ $p < 0.01$ – prenatally stressed with the preparations vs prenatally stressed with saline, ### $p < 0.01$ – fluoxetine + prenatal stress vs combination of fluoxetine and buspirone + prenatal stress and vs buspirone + prenatal stress

Таблица 1 (Table 1)

Влияние инъекций флуоксетина, буспилона и комбинации этих препаратов самкам крыс во время беременности на показатели уровня тревожности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у женского потомства в препубертатный период развития

Effect of fluoxetine, buspirone and a combination of these preparations to rat dams during pregnancy on anxiety level indicators in the test of the elevated plus maze in female offspring during the prepubertal period of development

Показатели уровня тревожности / Anxiety level indicators	Пренатально не стрессированные / Prenatally not stressed	Пренатально стрессированные / Prenatally stressed			
		Физиологический раствор / Saline	Флуоксетин / Fluoxetine	Буспирон / Buspirone	Флуоксетин + буспирон / Fluoxetine + buspirone
Время пребывания в открытых рукавах (с) / Time in open arms (s)	28,8 ± 7,6	15,5 ± 3,5	23,8 ± 5,1	27,2 ± 2,7	24,8 ± 4,6
Число свешиваний / Number of hangings	6,2 ± 0,7	3,9 ± 0,9	4,9 ± 1,9	5,9 ± 0,8	5,8 ± 0,6

вания пренатальный стресс достоверно увеличил время иммобильности по сравнению с этим показателем у пренатально не стрессированных крыс ($p = 0,008$). Пренатальное введение флуоксетина, буспилона и их комбинации уменьшило этот показатель ($p = 0,002$, $p = 0,02$, $p = 0,006$ соответственно) по сравнению с контрольным значением, приведя уровень выраженности депрессивноподобного поведения к норме (рис. 3).

Представленные новые данные свидетельствуют о том, что хроническое введение комбинации флуоксетина и буспилона беременным стрессированным самкам крыс улучшало показатели болевой чувствительности, воспалительного болевого ответа, уровня выраженности депрессивноподобного поведения у потомства женского пола. Более эффективное действие комбинации препаратов по сравнению с действием флуоксетина было установлено в первой острой фазе формалинового теста. Обнаружено, что хроническое введение флуоксетина, буспилона, как и их комбинации, самкам крыс во время беременности не вызвало негативных отклонений в характеристиках исследованных типов поведения у потомства.

Данные об усилении воспалительного пролонгированного болевого ответа в формалиновом тесте у пренатально стрессированных крыс и о протективном пренатальном действии буспилона подтверждают наши ранее опубликованные данные, полученные на пренатально стрессированных крысах других возрастных периодов развития (ювенильный и взрослый) [3, 4]. Интересно обратить внимание на тот факт, что только флуоксетин по-разному показал себя в первой острой и второй тонической фазах ответа на воспалительный агент: не снизил продолжительность вылизывания, увеличенную пренатальным стрессом, в первой фазе формалинового теста, являющейся ответом на инъекцию, тогда как во второй, тонической фазе, являющейся ответом на развивающийся процесс воспаления в инъекционной лапе, достоверно снизил этот болевой показатель, доведя его до уровня, характерного для уровня пренатально не стрессированных особей. Буспирон, как и комбинация флуоксетина и буспилона, нивелировал последствия пренатального стресса и в первой, и во второй фазах формалинового теста, нормализовав эти показатели. В клинических исследованиях по влиянию флуоксетина на острую и постоперационную боль однозначный ответ не получен [15]. Вопрос о возможном антиноцицептивном влиянии антидепрессантов интенсивно обсуждается. Пренатальный стресс, как и используемые нами препараты, может изменить активность нисходящей из ядер

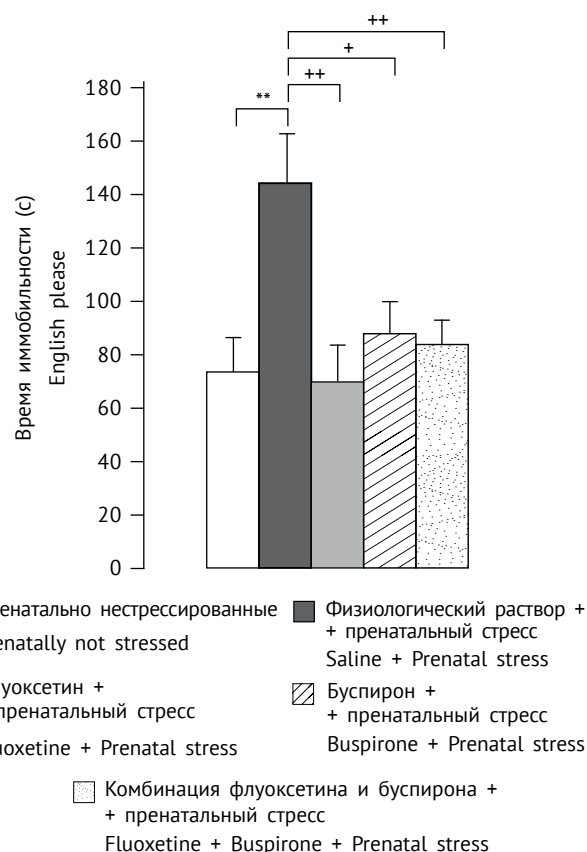


Рис. 3. Влияние инъекций флуоксетина, буспилона и комбинации этих препаратов самкам крыс во время беременности на время иммобильности в тесте принудительного плавания у женского потомства в препубертатный период развития: ** $p < 0,01$ – между пренатально стрессированными с введением физиологического раствора и пренатально не стрессированными; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – между пренатально стрессированными с введением препаратов и пренатально стрессированными с введением физиологического раствора

Fig. 3. Effect of injections of fluoxetine, buspirone and a combination of these preparations to rat dams during pregnancy on the immobility time in the forced swim test in the female offspring during prepubertal period of development: ** $p < 0.01$ – prenatally stressed with saline vs prenatally not stressed, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ – prenatally stressed with the preparations vs prenatally stressed with saline

шва моноаминергической системы, регулирующей болевые сигналы на уровне спинного мозга [17]. Морфофункциональные связи ядер шва, гиппокампа, гипоталамуса и фронтальной коры обуславливают вовлечение нисходящей моноаминергической системы в тревожно-депрессивное поведение [9]. Пренатальный стресс нарушает регуляцию обратной связи в ГНС и функцию 5-HT_{1A}-рецепторов. По данным литературы, хронические антидепрессанты стимулируют экспрессию кортикостероидных рецепторов и усиливают механизм обратной связи. Полагают, что одним из механизмов реа-

лизации антидепрессивного действия флуоксетина и бупирона является десенситизация 5-HT_{1A} пресинаптических ауторецепторов и усиление активности постсинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов в результате повышения общего содержания серотонина в синапсах мозга [6].

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что хроническое введение комбинации флуоксетина и бупирона стрессированным в период беременности самкам крыс нивелировало негативное влияние пренатального стресса у женского потомства. Более эффективное действие комбинации препаратов по сравнению с действием флуоксетина было выявлено в болевой чувствительности в тесте горячей пластины и в первой острой фазе болевого поведения в формалиновом тесте.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 17-04-00214а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albert PR, Francois BL. Modifying 5-HT_{1A} Receptor Gene Expression as a New Target for Antidepressant Therapy. *Front Neurosci.* 2010;4:35. doi: 10.3389/fnins.2010.00035.
2. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience.* 2017;342:212-231. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.037.
3. Butkevich IP, Mikhailenko VA, Vershinina EA, et al. Buspirone before prenatal stress protects against adverse effects of stress on emotional and inflammatory pain-related behaviors in infant rats: age and sex differences. *Brain Res.* 2011;1419:76-84. doi: 10.1016/j.brainres.2011.08.068.
4. Butkevich I, Mikhailenko V, Vershinina E, et al. Maternal buspirone protects against the adverse effects of in utero stress on emotional and pain-related behaviors in offspring. *Physiol Behav.* 2011;102(2): 137-142. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.10.023.
5. Colpaert FC. 5-HT_{1A} receptor activation: new molecular and neuroadaptive mechanisms of pain relief. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(1):40-47.
6. Eyre H, Siddarth P, Cyr N, et al. Comparing the Immune-Genomic Effects of Vilazodone and Paroxetine in Late-Life Depression: A Pilot Study. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50(6):256-263. doi: 10.1055/s-0043-107033.
7. Glover ME, Clinton SM. Of rodents and humans: A comparative review of the neurobehavioral effects of early life SSRI exposure in preclinical and clinical research. *Int J Dev Neurosci.* 2016;51:50-72. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2016.04.008.
8. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:173-192. doi: 10.1016/j.neurobiorev.2013.11.009.
9. Muzerelle A, Scotto-Lomassese S, Bernard JF, et al. Conditional anterograde tracing reveals distinct targeting of individual serotonin cell groups (B5-B9) to the forebrain and brainstem. *Brain Struct Funct.* 2016;221(1): 535-561. doi: 10.1007/s00429-014-0924-4.
10. Pawluski JL, Rayen I, Niessen NA, et al. Developmental fluoxetine exposure differentially alters central and peripheral measures of the HPA system in adolescent male and female offspring. *Neuroscience.* 2012;220:131-141. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.06.034.
11. Richardson-Jones JW, Craigie CP, Guiard BP, et al. 5-HT_{1A} autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron.* 2010;65(1):40-52. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.003.
12. Van den Hove DL, Lauder JM, Scheepens A, et al. Prenatal stress in the rat alters 5-HT_{1A} receptor binding in the ventral hippocampus. *Brain Res.* 2006;1090(1): 29-34. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.057.
13. Wang SM, Han C, Lee SJ, et al. Vilazodone for the Treatment of Depression: An Update. *Chonnam Med J.* 2016;52(2):91-100. doi: 10.4068/cmj.2016.52.2.91.
14. Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiol Stress.* 2017;6:3-13. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.08.004.
15. Wong K, Phelan R, Kalso E, et al. Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology.* 2014;121(3):591-608. doi: 10.1097/ALN.0000000000000307.
16. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain.* 2017;10(1):28. doi: 10.1186/s13041-017-0306-y.
17. Zhuo M. Descending facilitation. *Mol Pain.* 2017;13:1744806917699212. doi: 10.1177/1744806917699212.

◆ Информация об авторах

Ирина Павловна Буткевич — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, доцент, лаборатория онтогенеза нервной системы. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: irinabutkevich@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Irina P. Butkevich — Dr. Sci., Project Leader, Lab. of Ontogeny of Nervous System. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irinabutkevich@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Виктор Анатольевич Михайленко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория онтогенеза нервной системы. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: viktormikhailenko@yandex.ru.

Татьяна Николаевна Шимараева — канд. биол. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 3706381@mail.ru.

Андрей Викторович Кочубеев — канд. биол. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: AndreyKo4@mail.ru.

◆ Information about the authors

Viktor A. Mikhaylenko — PhD, Senior Researcher. Lab. of Ontogeny of Nervous System. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viktormikhailenko@yandex.ru.

Tatyana N. Shimarayeva — PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 3706381@mail.ru.

Andrei V. Kochubeev — PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: AndreyKo4@mail.ru.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ И ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С БРАДИАРИТМИЯМИ

© И.А. Клубкова, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, Д.Р. Кирьянова, М.Ю. Ерина

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

Для цитирования: Клубкова И.А., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у подростков и юношей призывного возраста с брадиаритмиями // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 64–71. doi: 10.17816/PED9364-71

Поступила в редакцию: 26.04.2018

Принята к печати: 14.06.2018

В статье представлены результаты клинико-инструментального обследования подростков и юношей призывного возраста с синусовой брадикардией. В исследовании приняли участие 2067 человек, подлежащих призыву в армию (от 17 до 27 лет), и потенциальные призывники (16-летние подростки). По результатам скрининговой экспресс-ЭКГ-диагностики все участники исследования были распределены на группы: с нормокардией ($n = 1266$), с тахикардией ($n = 171$) и с брадикардией ($n = 630$). В статье показано, что у пациентов с синусовой брадикардией размеры левого предсердия ($p < 0,05$), ствола легочной артерии ($p < 0,05$), правого предсердия ($p < 0,05$) и правого желудочка ($p < 0,05$) больше, чем у лиц с нормосистолическим и тахисистолическим типами сердечного ритма. У пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма по сравнению с другими типами ритма зарегистрированы более низкие показатели фракции выброса ($p < 0,05$) при более высоких показателях ударного объема крови ($p < 0,05$), конечного диастолического объема левого желудочка ($p < 0,05$) и конечного диастолического размера левого желудочка ($p < 0,05$). Пациенты с брадисистолическим типом сердечного ритма отличались более высокими показателями инотропного ($p < 0,01$), хронотропного резерва ($p < 0,05$), длительности восстановительного периода ($p < 0,01$) при более низких показателях коронарного резерва ($p < 0,01$) и максимального потребления кислорода ($p < 0,05$) по сравнению с нормосистолическим и тахисистолическим типами ритма. У 63,7 % пациентов с синусовой брадикардией при холтеровском мониторингировании определялось снижение среднего уровня ЧСС ниже референсных значений. Синусовая брадикардия ассоциируется с нарушениями ритма и проводимости, а также с хронобиторитмологическим десинхронизмом.

Ключевые слова: здоровье подростков и юношей; призывной возраст; синусовая брадикардия; брадиаритмия; сердечно-сосудистые заболевания.

FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN ADOLESCENTS AND YOUNG MEN OF MILITARY AGE WITH BRADYARRHYTHMIA

© I.A. Klubkova, M.V. Avdeeva, L.V. Shcheglova, D.R. Kiryanova, M.Yu. Erina

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

For citation: Klubkova IA, Avdeeva MV, Shcheglova LV, et al. Functional state of the cardiovascular system in adolescents and young men of military age with bradyarrhythmia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):64-71. doi: 10.17816/PED9364-71

Received: 26.04.2018

Accepted: 14.06.2018

The article presents the results of clinical and instrumental examination of adolescents and young men of conscript age with sinus bradycardia. The study involved 2067 people (mean age $19,7 \pm 2,7$ years), subject to conscription (from 17 to 27 years) and potential conscripts (16-year-olds). According to the results of the screening express of ECG diagnostics, all participants of the study were divided into groups – with normocardia ($n = 1266$), with tachycardia ($n = 171$) and with bradycardia ($n = 630$). The article shows that in patients with sinus bradycardia, the size of the left atrium ($p < 0,05$), pulmonary artery trunk ($p < 0,05$), right atrial ($p < 0,05$) and right ventricle ($p < 0,05$) more than in individuals with normosystole and tachysystole types of heart rhythm. In patients with bradysystole type of heart rhythm, lower values of the ejection fraction ($p < 0,05$) were recorded in comparison with other types of rhythm at higher shock volume of blood ($p < 0,05$), the end diastolic volume of the left ventricle ($p < 0,05$) and the end diastolic size of the left ventricle ($p < 0,05$). Patients with bradysystole type of heart rhythm were characterized by higher rates of inotropic ($p < 0,01$), chronotropic reserve ($p < 0,05$), duration of the recovery period ($p < 0,01$) with lower coronary reserve indices ($p < 0,01$) and maximum oxygen consumption ($p < 0,05$) compared with normosystole and tachysystole types of rhythm. In 63,7% of patients with sinus bradycardia, the Holter monitoring determined a decrease in the mean level of heart rate below the

reference values. Sinus bradycardia is associated with rhythm and conduction disorders, as well as chronobiorythmological desynchronizes.

Keywords: health of adolescents and young men; military age; sinus bradycardia; bradyarrhythmia; cardiovascular diseases.

За последнее десятилетие значительно возрос уровень заболеваемости среди детей подросткового возраста 15–17 лет [8, 10]. Среди нарушений здоровья подростков одно из первых мест занимают функциональные отклонения [1, 5, 7]. По данным Генерального штаба Вооруженных Сил Российской Федерации, медицинские комиссии военкоматов вынуждены освобождать от службы каждого третьего призывника по причине неудовлетворительного состояния здоровья [4]. В связи с этим актуальной социально-демографической проблемой является изучение состояния здоровья с анализом тенденций, причин и возрастной специфики показателей заболеваемости подростков и лиц призывного возраста [2].

В структуре кардиологической заболеваемости и причин смертности у детей, подростков и лиц молодого возраста нарушения ритма сердца занимают одно из ведущих мест [3]. Нарушения ритма встречаются даже среди здоровых детей и подростков, что требует тщательной дифференциальной диагностики ЭКГ-отклонений [6]. Однако в большинстве случаев те или иные нарушения сердечного ритма становятся одним из первых клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии подросткового и юношеского возраста, которые могут быть обусловлены влиянием как кардиальных, так и некардиальных факторов [2].

Среди всего многообразия нарушений сердечного ритма особое клиническое значение имеют брадиаритмии, так как они служат частой причиной ранней инвалидизации и сопряжены с повышенным риском внезапной сердечной смерти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 2067 лиц мужского пола допризывного и призывного возраста 16–27 лет (средний возраст — $19,7 \pm 2,7$ года), проходивших плановое клинко-диагностическое обследование по направлению райвоенкоматов и поликлиник на базе подросткового отделения Санкт-Петербургского городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Мариинская больница». Всем 2067 пациентам выполнено скрининговое электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях в состоянии покоя. По результатам скрининговой экспресс-ЭКГ-диагностики все участники исследования распределены на группы — с нормокардией ($n = 1266$), с синусовой тахикардией ($n = 171$) и с синусовой брадикардией ($n = 630$).

Диагностические критерии нормокардии — продолжительность интервала $R-R$ 0,75–1,00 с и ЧСС 60–90 уд/мин; синусовой тахикардии — продолжительность интервала $R-R < 0,75$ с и ЧСС > 90 уд/мин; синусовой брадикардии — продолжительность интервала $R-R > 1,00$ с и ЧСС < 60 уд/мин.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы выполняли эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ); суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) [9]; тредмил-тест.

ЭхоКГ-исследование проводили в М- и В-режимах с оценкой следующих морфометрических параметров: размер корня аорты (АО в мм); расхождение створок аортального клапана (АК в мм); размер корня легочной артерии (ЛА в мм); размер левого предсердия (ЛП в мм); конечный диастолический размер левого желудочка (КДР в мм); конечный систолический размер левого желудочка (КСР в мм); толщина миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП в мм); толщина свободной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ в мм); конечный систолический объем (КСО в мл), конечный диастолический объем (КДО в мл) левого желудочка по формуле Н. Feigenbaum; фракция выброса крови из левого желудочка по Симпсону (ФВ в %).

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Категориальные переменные представлены в процентах. Гипотезу о равенстве двух средних для параметрических данных проверяли с помощью t -критерия Стьюдента. При анализе межгрупповых различий в группах, число которых больше двух, использовали однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскелла–Уоллиса (модуль ANOVA пакета STATISTICA 10.0). Для оценки связей между качественными переменными применяли критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных ЭхоКГ показал, что при брадикардии в сравнении с нормокардией и тахикардией отмечалось изменение некоторых морфофункциональных параметров сердца. Так, у пациентов с брадикардией средний размер ЛП ($33,82 \pm 2,46$

и $32,38 \pm 2,77$; $32,86 \pm 2,31$ мм; $p < 0,05$), ЛА ($23,53 \pm 1,75$ и $20,43 \pm 1,23$; $18,29 \pm 1,75$ мм; $p < 0,05$), ПП (ПП₁ $35,89 \pm 2,36$ и $35,10 \pm 2,53$; $34,83 \pm 2,87$ мм; $p < 0,05$; ПП₂ $38,56 \pm 2,42$ и $37,97 \pm 2,93$; $37,17 \pm 1,78$ мм; $p < 0,05$) и ПЖ ($25,91 \pm 1,45$ и $25,10 \pm 1,72$; $25,29 \pm 1,68$ мм при $p < 0,05$) оказался больше, чем у лиц с нормокардией и тахикардией. Помимо этого в группе лиц с брадисистолическим типом сердечного ритма по сравнению с другими типами ритма получено

более низкое среднее значение ФВ ($62,51 \pm 2,37$ и $63,77 \pm 2,79$; $66,27 \pm 3,28$ %; $p < 0,05$) при более высоких средних значениях УО ($79,96 \pm 4,04$ и $78,52 \pm 5,97$; $72,71 \pm 7,27$ мл; $p < 0,05$), КДО ($127,96 \pm 5,21$ и $112,93 \pm 9,84$; $105,08 \pm 16,67$ мм; $p < 0,05$) и КДР ($50,18 \pm 2,90$ и $49,63 \pm 3,41$; $48,71 \pm 1,68$ мм; $p < 0,05$) (табл. 1).

Вероятно, что на фоне вагус-индуцированного отрицательного хронотропного и инотропного эффектов отмечалось компенсаторное повышение УО,

Таблица 1 (Table 1)

Основные показатели эхокардиографии у подростков и лиц призывного возраста с разными типами сердечного ритма

The main parameters of echocardiography in adolescents and young men of military age with different types of heart rhythm

Параметры / Parameters	Типы сердечного ритма / The type of heart rhythm			F	p
	Нормокардия / Normocardia M ± σ (n = 1266)	Брадикардия / Bradycardia M ± σ (n = 630)	Тахикардия / Tachycardia M ± σ (n = 171)		
Размер корня аорты, мм / Aortic root size, mm	$32,80 \pm 2,16$	$32,67 \pm 2,37$	$31,90 \pm 2,52$	3,67	> 0,05
Расхождение створок аортального клапана, мм / Divergence of the aortic valve, mm	$20,08 \pm 1,64$	$20,45 \pm 1,31$	$20,12 \pm 2,48$	0,11	> 0,05
Левое предсердие, мм / Left atrium, mm	$32,38 \pm 2,77$	$33,82 \pm 2,46$	$32,86 \pm 2,31$	8,85	< 0,05
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм / End diastolic size of the left ventricle, mm	$49,63 \pm 3,41$	$50,18 \pm 2,90$	$48,71 \pm 1,68$	3,82	< 0,05
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл / End diastolic volume of the left ventricle, ml	$112,93 \pm 9,84$	$127,96 \pm 5,21$	$105,08 \pm 16,67$	7,44	< 0,05
Толщина межжелудочковой перегородки, мм / Thickness of interventricular septum, mm	$9,24 \pm 0,57$	$9,05 \pm 0,87$	$9,14 \pm 0,35$	0,05	> 0,05
Толщина задней стенки левого желудочка, мм / Thickness of posterior wall of left ventricle, mm	$9,28 \pm 0,50$	$9,32 \pm 0,96$	$9,86 \pm 0,72$	0,26	> 0,05
Ударный объем крови, мл / Shock volume of blood, ml	$78,52 \pm 5,97$	$79,96 \pm 4,04$	$72,71 \pm 7,27$	3,87	< 0,05
Минутный объем крови, мл / Minute blood volume, ml	$6,54 \pm 1,24$	$6,33 \pm 0,67$	$8,07 \pm 1,45$	6,23	< 0,05
Фракция выброса, % / Ejection fraction, %	$63,77 \pm 2,79$	$62,51 \pm 2,37$	$66,27 \pm 3,28$	7,37	< 0,05
Правый желудочек, мм / Right ventricle, mm	$25,10 \pm 1,72$	$25,91 \pm 1,45$	$25,29 \pm 1,68$	1,22	< 0,05
Легочная артерия, мм / Pulmonary artery, mm	$20,43 \pm 1,23$	$23,53 \pm 1,75$	$18,29 \pm 1,75$	8,39	< 0,05
Размер правого предсердия над аортальным клапаном (ПП ₁ , мм) / Size of the right atrium above the aortic valve, mm	$35,10 \pm 2,53$	$35,89 \pm 2,36$	$34,83 \pm 2,87$	3,67	< 0,05
Размер правого предсердия над клапаном легочной артерии (ПП ₂ , мм) / Size of the right atrium above the valve of the pulmonary artery, mm	$37,97 \pm 2,93$	$38,56 \pm 2,42$	$37,17 \pm 1,78$	5,82	< 0,05

что могло быть следствием увеличения КДО левого желудочка, так как эти показатели взаимосвязаны. В свою очередь увеличение КДО способствовало повышению КДР левого желудочка, что вполне закономерно.

У всех пациентов с брадикардией при проведении тредмил-теста отмечался адекватный прирост ЧСС в ответ на физическую нагрузку. Сравнительный анализ не выявил достоверных статистических различий средних показателей объема выполненной работы, пороговой мощности, двойного произведения у пациентов с разными типами сердечного ритма ($p > 0,05$) (табл. 2). Однако в группе пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма получено более высокое среднее значение инотропного резерва ($62,4 \pm 19,3$ и $55,3 \pm 25,2$; $30,0 \pm 13,2$ %; $p < 0,01$) и хронотропного резерва ($90,4 \pm 24,9$ и $86,2 \pm 25,7$; $71,0 \pm 25,6$ %; $p < 0,05$) при более низком коронарном резерве ($86,0 \pm 11,5$ и $90,8 \pm 10,5$; $97,5 \pm 6,2$ %; $p < 0,01$), максимальном потреблении кислорода ($40,2 \pm 6,4$ и $42,7 \pm 7,4$; $41,4 \pm 3,8$ мл/мин/кг; $p < 0,05$) и более длительном восстановительном периоде ($10,4 \pm 1,5$ и $9,6 \pm 1,4$; $10,1 \pm 1,6$ мин; $p < 0,01$) по сравнению с нормосистолическим и тахисистолическим типами. Наиболее низкий коэффициент расходования хроно-

инотропного резерва зафиксирован в группе лиц с тахисистолией в сравнении с другими типами сердечного ритма ($2,6 \pm 1,1$ и $3,2 \pm 1,6$; $3,2 \pm 1,3$; $p < 0,01$). Таким образом, исследование продемонстрировало, что у пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма физическая работоспособность в целом не снижается. Следует отметить, что сохранение нормальной физической работоспособности обеспечивается за счет мобилизации инотропного и хронотропного резервов, но на фоне более низкого коронарного резерва и снижения максимального потребления миокарда в кислороде. Однако у пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма возрастает длительность восстановительного периода, что является следствием замедления адаптации после выполнения физической нагрузки. Результаты исследования свидетельствуют о том, что мобилизация приспособительных механизмов способна обеспечить нормальную потенциальную контрактильность миокарда левого желудочка в ответ на физическую нагрузку у пациентов с синусовой брадикардией.

Для изучения хронобиоритмологических аспектов брадиаритмий проведен анализ результатов ХМ у подростков и лиц призывного возраста. В настоящее время четко выверенных норм значений

Таблица 2 (Table 2)

Основные показатели тредмил-теста у подростков и лиц призывного возраста с разными типами сердечного ритма
The main indicators of treadmill test in adolescents and young men of military age with different types of heart rhythm

Параметры / Parameters	Типы сердечного ритма / The type of heart rhythm			F	p
	Нормокардия / Normocardia $M \pm \sigma$ ($n = 1266$)	Брадикардия / Bradycardia $M \pm \sigma$ ($n = 630$)	Тахикардия / Tachycardia $M \pm \sigma$ ($n = 171$)		
Объем выполненной работы, кг · м / Volume of work performed, kg · m	$5815,3 \pm 196,7$	$5880,0 \pm 236,8$	$5785,7 \pm 122,2$	0,05	$> 0,05$
Пороговая мощность выполненной нагрузки, Вт / Threshold power of the fulfilled load, W	$121,9 \pm 21,6$	$120,0 \pm 21,9$	$117,8 \pm 11,3$	1,12	$> 0,05$
Инотропный резерв, % Inotropic reserve, %	$55,3 \pm 25,2$	$62,4 \pm 19,3$	$30,0 \pm 13,2$	60,8	$< 0,01$
Хронотропный резерв, % / Chronotropic reserve, %	$86,2 \pm 25,7$	$90,4 \pm 24,9$	$71,0 \pm 25,6$	3,44	$< 0,05$
Коронарный резерв, % / Coronary reserve, %	$90,8 \pm 10,5$	$86,0 \pm 11,5$	$97,5 \pm 6,2$	26,64	$< 0,01$
Двойное произведение, у. е. / Double product, c. u.	$257,4 \pm 47,9$	$253,1 \pm 34,8$	$266,0 \pm 34,8$	2,26	$> 0,05$
Коэффициент расходования хроноинотропного резерва, у. е. / Coefficient spending chrono-inotropic reserve, c. u.	$3,2 \pm 1,6$	$3,2 \pm 1,3$	$2,6 \pm 1,1$	5,1	$< 0,01$
Максимальное потребление кислорода, мл/мин/кг / Maximum oxygen consumption, ml/min/kg	$42,7 \pm 7,4$	$40,2 \pm 6,4$	$41,4 \pm 3,8$	4,2	$< 0,05$
Время восстановительного периода, мин / Duration of the recovery period, min	$9,6 \pm 1,4$	$10,4 \pm 1,5$	$10,1 \pm 1,6$	8,83	$< 0,01$

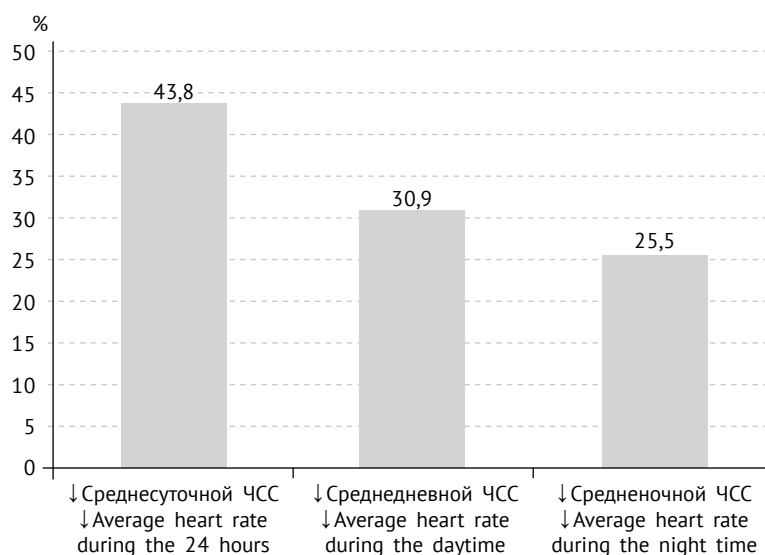


Рис. 1. Хронобиоритмологические типы синусовой брадикардии, определяемые при холтеровском мониторинге ЭКГ
Fig. 1. Chronobiorythmological types of sinus bradycardia, defined in the Holter ECG monitoring

среднедневной и средноночной ЧСС для подростков и юношей при ХМ не существует. В связи с этим при оценке среднесуточных и средноночных показателей ЧСС использовали критерии М. Brodsky [9]. Анализ результатов ХМ ЭКГ показал, что из 630 подростков и лиц призывного возраста с брадисистолическим типом сердечного ритма у 401 (63,7 %) имелось снижение среднего уровня ЧСС ниже референсных значений — среднедневной ЧСС < 80 уд/мин и/или средноночной ЧСС < 56 уд/мин. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма достаточно часто при ХМ ЭКГ может наблюдаться изменение хронобиоритмологических параметров с существенным урежением ЧСС в дневное и/или ночное время суток.

Анализ данных ХМ ЭКГ позволил выделить несколько хронобиоритмологических типов синусовой брадикардии. Так, у 43,8 % пациентов с синусовой брадикардией ($n = 176$) отмечалось снижение как среднедневной ЧСС, так и средноночной ЧСС ниже референсных значений. У 30,9 % ($n = 124$) пациентов с синусовой брадикардией наблюдалось снижение только среднедневной ЧСС < 80 уд/мин, а у 25,3 % ($n = 101$) лиц — снижение только средноночной ЧСС < 56 уд/мин (рис. 1).

Установлено, что у пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма уровень среднедневной ($78,5 \pm 10,3$ и $82,3 \pm 15,6$; $86,4 \pm 10,8$ уд/мин; $p < 0,01$), средноночной ($55,6 \pm 7,6$ и $62,3 \pm 9,5$; $67,1 \pm 16,1$ уд/мин; $p < 0,01$) и среднесуточной ЧСС ($68,3 \pm 11,8$ и $71,2 \pm 8,9$; $76,7 \pm 9,9$; $p < 0,01$) ниже, чем при нормосистолическом и тахисистолическом типах сердечного ритма. В группе пациен-

тов с брадисистолическим типом сердечного ритма минимальный уровень ЧСС в дневное время достигал 54 уд/мин, а максимальный — 112 уд/мин. При этом в ночное время эти показатели составили 36 и 90 уд/мин соответственно. У пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма по сравнению с другими типами отмечалось более выраженное снижение ЧСС в ночное время, что нашло отражение в повышении циркадного индекса ($1,41 \pm 0,21$ и $1,32 \pm 0,17$; $1,29 \pm 0,26$; $p < 0,05$) (табл. 3).

Сравнительный анализ электрокардиографических изменений, зафиксированных с помощью разных диагностических методик, продемонстрировал более частую выявляемость нарушений внутрижелудочковой проводимости ($p < 0,01$); суправентрикулярной ($p < 0,01$) и желудочковой экстрасистолии ($p < 0,01$) при суточном мониторинге ЭКГ, чем при обычном электрокардиографическом скрининговом обследовании призывников. При ХМ ЭКГ у подростков и лиц призывного возраста более часто, чем при обычном электрокардиографическом скрининге, выявлялись такие изменения, как эктопический предсердный ритм ($p < 0,01$); миграция водителя ритма по предсердиям ($p < 0,01$), нарушение процессов реполяризации левого желудочка ($p < 0,01$), синоатриальная блокада II степени 1-го и 2-го типов ($p < 0,01$), атриовентрикулярная блокада I–II степени ($p < 0,01$) (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При брадисистолическом типе сердечного ритма формируются адаптационно-компенсаторные механизмы, направленные на обеспечение адекватного

Таблица 3 (Table 3)

Основные показатели холтеровского мониторирования у подростков и лиц призывного возраста в зависимости от типа сердечного ритма

The main indicators of Holter ECG monitoring in adolescents and young men of military age with different types of heart rhythm

Параметры / Parameters	Типы сердечного ритма / The type of heart rhythm			<i>F</i>	<i>p</i>
	Нормокардия / Normocardia <i>M</i> ± <i>σ</i> (<i>n</i> = 1266)	Брадикардия / Bradycardia <i>M</i> ± <i>σ</i> (<i>n</i> = 630)	Тахикардия / Tachycardia <i>M</i> ± <i>σ</i> (<i>n</i> = 171)		
Уровень средней ЧСС в течение дня по холтеровскому монитору, уд/мин / The level of the average heart rate during the daytime by the Holter monitor, beats/min	82,3 ± 15,6 Min 60 Max 126	78,5 ± 10,3 Min 54 Max 112	86,4 ± 10,8 Min 74 Max 150	17,8	< 0,01
Уровень средней ЧСС в течение ночи по холтеровскому монитору, уд/мин / The level of the average heart rate during the night time according to the Holter monitor, beats/min	62,3 ± 9,5 Min 45 Max 87	55,6 ± 7,6 Min 36 Max 90	67,1 ± 16,1 Min 49 Max 97	13,2	< 0,01
Уровень средней ЧСС в течение суток по холтеровскому монитору, уд/мин / The level of the average heart rate during the 24 hours according to the Holter monitor, beats/min	71,2 ± 8,9 Min 45 Max 126	68,3 ± 11,8 Min 36 Max 112	76,7 ± 9,9 Min 49 Max 150	3,5	< 0,05
Циркадный индекс / Circadian Index	1,32 ± 0,17	1,41 ± 0,21	1,29 ± 0,26		< 0,05

Таблица 4 (Table 4)

Частота выявления электрокардиографических изменений при использовании разных диагностических методов исследования у пациентов с синусовой брадикардией

Frequency of detection of electrocardiographic changes using different diagnostic methods in patients with sinus bradycardia

ЭКГ-отклонения / ECG-deviations	ХМ ЭКГ / Holter monitoring	ЭКГ-покоя / ECG at rest	χ^2	<i>p</i>
	Частота, % / Frequency, %	Частота, % / Frequency, %		
Нарушение внутрижелудочковой проводимости / Violation of intraventricular conductivity	62,2	54,1	9,6	< 0,01
Удлинение интервала QT / QT interval extension	45,3	46,7	0,0	> 0,05
Суправентрикулярная экстрасистолия / Supraventricular extrasystole	36,3	5,9	27,1	< 0,01
Миграция водителя ритма по предсердиям / Migrating the pacemaker atrial	35,1	17,3	8,4	< 0,01
Нарушение процессов реполяризации левого желудочка / Violation of the processes of repolarization of the left ventricle	24,1	7,8	11,0	< 0,01
Синоатриальная блокада II ст. / Sinoatrial blockade of II degree	21,4	10,3	29,5	< 0,01
Атриовентрикулярная блокада I–II ст. / Atrioventricular blockade of I–II degree	15,7	9,2	12,2	< 0,01
Эктопический предсердный ритм / Ectopic atrial rhythm	15,3	0,2	10,9	< 0,01
Желудочковая экстрасистолия / Ventricular extrasystole	14,4	1,2	9,8	< 0,01
ЭКГ-признаки WPW-феномена / ECG signs of the WPW phenomenon	10,8	10,8	0,0	> 0,05

системного кровотока. У большинства пациентов с синусовой брадикардией при ХМ ЭКГ наблюдаются хронобиоритмологические изменения в виде снижения среднедневных и/или средненочных показателей ЧСС ниже референсных значений. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования ХМ ЭКГ и нагрузочных тестов в алгоритме клинико-инструментального обследования лиц, подлежащих прохождению военной службы. Это дает возможность оценить толерантность к физическим нагрузкам и исключить наличие прогностически неблагоприятных нарушений ритма и проводимости у потенциальных военнослужащих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева М.В., Ивлева О.В., Щеглова Л.В., Григорьева О.М. Медико-социальная характеристика лиц, прошедших обследование в Центре здоровья // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2011. – Т. 12. – № 5. – С. 77–84. [Avdeeva MV, Ivleva OV, Shcheglova LV, Grigor'eva OM. Medico-social characteristics of population groups with factors of cardiovascular risk, examined in the Health Center. *Serdechno-sosudistye zabolevaniia: biulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2011;12(5):77-84. (In Russ.)]
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., и др. Итоги профилактических медицинских осмотров детского населения Российской Федерации в 2014 году // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 33–39. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN, et al. Results of routine medical examinations of the children's population of the Russian Federation in 2014. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):33-39. (In Russ.)]
3. Галактионова М.Ю. Индивидуально-типологическая характеристика нарушений ритма и проводимости сердца у детей // Вестник СурГУ. Медицина. – 2012. – № 4. – С. 16–20. [Galaktionova MY. Individual topological approach to the estimation of the rhythm and conductivity of heart at children. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2012;(4):16-20. (In Russ.)]
4. Гудков А.Б., Попова О.Н., Иванов В.Д., Небученных А.А. Характеристика variability сердечного ритма у новобранцев учебного центра Военно-Морского флота в условиях европейского севера России // Морская медицина. – 2015. – Т. 1. – № 1. – С. 27–33. [Gudkov AB, Popova ON, Ivanov VD, Nebuchennykh AA. Characterization of heartbeat variability in recruits of a navy training unit under the conditions of North-European Russia. *Morskaya meditsina*. 2015;1(1):27-33. (In Russ.)]
5. Ермашова А.А., Коновалова Н.А., Бреднева А.И., и др. Состояние здоровья детей в подростковом возрасте // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 36. – С. 90–92. [Ermashova AA, Konovalova NA, Bredneva AI, et al. The state of health of children in adolescence. *Almanakh' klinicheskoi meditsiny*. 2015;(36):90-92. (In Russ.)]
6. Казак С.С. Клинико-электрокардиографическая характеристика дизритмий у детей и подростков // Здоровье ребёнка. – 2007. – Т. 5. – № 2. – С. 67–76. [Kazak SS. Clinical and electrocardiographic characteristics of dysrhythmia in children and adolescents. *Zdorov'e rebenka*. 2007;5(2):67-76. (In Russ.)]
7. Кучма В.Р., Панопорт И.К. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент охраны и укрепления здоровья подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 2. – С. 11–21. [Kuchma VR, Rapoport IK. Health and development of adolescents in Russia. Strategy effective in adolescents' health care. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2011;(2):11-21. (In Russ.)]
8. Макарова Л.П., Корчагина Г.А. Особенности состояния здоровья современных школьников // Вестник Герценовского университета. – 2007. – № 6. – С. 47–48. [Makarova LP, Korchagina GA. Features of the state of health of modern schoolchildren. *Vestnik Gertsenovskogo universiteta*. 2007;(6):47-48. (In Russ.)]
9. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 6–71. [National Russian recommendations on the use of Holter monitoring in clinical practice. *Russian journal of cardiology*. 2014;(2):6-71. (In Russ.)]
10. Неделько В. Здоровье школьника. Половине школьников физкультура не по силам // Газета 7-я. 19 января, 2010:3(5). [Nedel'ko V. Health of the schoolboy. Half of schoolchildren cannot exercise. *Gazeta 7-ya*. 2010 Jan 19:3(5). (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Инна Александровна Клубкова — аспирант, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kia13670@mail.ru.

◆ Information about the authors

Inna A. Klubkova — Postgraduate Student, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kia13670@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Марина Владимировна Авдеева — д-р мед. наук, профессор, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Lensk69@mail.ru.

Лариса Васильевна Щеглова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: shcheglovalar@mail.ru.

Дина Рафаэлевна Кирьянова — канд. мед. наук, доцент, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alex@avs.net.ru.

Марина Юрьевна Ерина — канд. мед. наук, доцент, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: erinamu@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Marina V. Avdeeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Lensk69@mail.ru.

Larisa V. Shcheglova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shcheglovalar@mail.ru.

Dina R. Kiryanova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alex@avs.net.ru.

Marina Yu. Erina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: erinamu@yandex.ru.

САМООЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И ГОТОВНОСТИ К ВОИНСКОЙ СЛУЖБЕ СТАРШЕКЛАСНИКАМИ ЯКУТСКА

© В.К. Юрьев, П.Г. Жирков

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

Для цитирования: Юрьев В.К., Жирков П.Г. Самооценка здоровья и готовности к воинской службе старшеклассниками Якутска // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 72–76. doi: 10.17816/PED9372-76

Поступила в редакцию: 26.04.2018

Принята к печати: 19.06.2018

В настоящее время состояние здоровья юношей заслуживает особого внимания со стороны государства, так как они являются не только экономическим, социальным, демографическим, но и оборонным потенциалом страны. Большое значение в оценке здоровья имеет оценка самим юношей своего здоровья с точки зрения возможности выполнять те или иные социальные функции, то есть самооценка здоровья. С целью изучения мнения юношей о состоянии своего здоровья и его соответствия требованиям воинской службы было проведено анонимное анкетирование 325 старшеклассников четырех общеобразовательных школ Якутска. Было установлено, что многие юноши Якутска низко оценивают свою готовность к воинской службе. Анализ самооценки степени физической подготовки позволил установить, что более трети старшеклассников полагают, что имеют плохую или недостаточную физическую подготовку, более четверти считают, что физически не готовы к службе в армии. При этом менее трети стремятся улучшить свою физическую подготовку путем регулярных занятий физической культурой и спортом, остальные юноши регулярно физической культурой и спортом не занимаются, объясняя это субъективными причинами. Большинство знают, что есть такие заболевания, при которых не берут в армию, а каждый четвертый полагает, что у него есть такое заболевание. Из 100 старшеклассников $8,2 \pm 1,5$ оценивают свое здоровье как плохое, $11,2 \pm 1,8$ считают, что по состоянию здоровья не годны к воинской службе, в то же время $42,4 \pm 2,8$ полагают, что к воинской службе они лишь ограниченно годны или временно не годны. Статистически достоверных различий в самооценке здоровья и степени физической подготовки между якутами и русскими установить не удалось.

Ключевые слова: юноши; служба в армии; самооценка; физическая готовность; здоровье.

SELF-ASSESSMENT OF HEALTH AND READINESS FOR MILITARY SERVICE OF SENIOR PUPILS OF YAKUTSK

© V.K. Iurev, P.G. Zhirkov

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

For citation: Iurev VK, Zhirkov PG. Self-assessment of health and readiness for military service of senior pupils of Yakutsk. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):72-76. doi: 10.17816/PED9372-76

Received: 26.04.2018

Accepted: 19.06.2018

At present, the state of health of young men deserves special attention on the part of the state, since they are not only the economic, social, demographic, but also the defense potential of the country. The evaluation of the health of young people of their own health in terms of the ability to perform certain social functions and roles, that is, self-evaluation of health, is important in assessing health. In order to study the opinion of the young men about their health and their compliance with the requirements of military service, an anonymous survey of 325 senior pupils of four Yakutsk general education schools was conducted. It was found that many young men of Yakutsk low estimate their readiness for military service. An analysis of the self-assessment of the degree of physical training made it possible to establish that more than a third of high school students believe that they have poor or insufficient physical training, more than a quarter believe that they are not physically ready for military service. At the same time, less than a third seek to improve their physical training through regular physical training and sports, the remaining boys regularly do not engage in physical culture and sports, explaining this subjective reasons. Most know that there are such diseases in which one does not join the army, and one in four believes that he has such a disease. Of the 100 senior pupils, $8,2 \pm 1,5$ assess their health as bad, $11,2 \pm 1,8$ consider that for health reasons they are not fit for military service, at the same time $42,4 \pm 2,8$ believe that to military service they are only limitedly fit or temporarily unfit. Statistically significant differences in the self-assessment of health and the degree of physical fitness between the Yakuts and the Russians were not established.

Keywords: youth; military service; self-esteem; physical readiness; health.

ВВЕДЕНИЕ

Отношение государства к здоровью детей характеризует как уровень его социально-экономическо-

го благополучия, так и степень цивилизованности в целом [4, 8]. В России здоровье детей является одним из приоритетов государственной полити-

ки [5–7, 11], о чем свидетельствует Указ Президента Российской Федерации от 29 мая 2017 г. № 24¹, которым 2018–2027 гг. в Российской Федерации были объявлены Десятилетием детства. Только здоровое поколение может должным образом обеспечить безопасность государства, при этом обеспечение военной безопасности требует анализа состояния здоровья юношей, которым предстоит нести воинскую службу [1, 3, 7, 10].

Объективную оценку состояния здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет и призыве на военную службу дает военно-врачебная экспертиза [2]. В то же время для успешного несения воинской службы большое значение имеет и оценка самим юношей своего здоровья с точки зрения возможности выполнять те или иные социальные функции, то есть самооценка здоровья. Самооценка здоровья в юношеском возрасте наиболее объективна, так как этому возрасту свойственны такие черты характера, как честность, справедливость и в то же время самокритичность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения мнения юношей о состоянии своего здоровья и его соответствия требованиям воинской службы было проведено анонимное анкетирование 325 старшеклассников четырех средних общеобразовательных школ. Анкетирование проводилось в Якутске по специально разработанным статистическим формам и только с согласия респондентов. Большинство участвовавших в анкетировании подростков составили 15-летние юноши, на долю которых приходилось 45,0 %, на долю 16-летних школьников — 27,6 %, 17-летних — 23,0 % и 18-летних — 4,4 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важной составляющей здоровья юношей является состояние их физической подготовки, так как военнослужащие должны обладать реальной возможностью обеспечения физической готовности к боевой деятельности. Анкетирование показало, что из 100 респондентов 25,2 ± 2,4 считают, что они физически слабоваты, а 11,4 ± 1,7 ответили, что имеют слабую физическую подготовку, и только 59 ± 2,7 оценили свою физическую подготовку как хорошую и среднюю (4,4 ± 1,1 затруднились с оценкой). Следовательно, более трети старшеклассников Якутска полагают, что имеют недостаточную или плохую физическую подготовку.

Большую часть населения Якутска составляют якуты и русские. Среди респондентов якуты составляли 54,6 %, русские — 26,7 %, сахаляры (потомки от смешанного брака якута/якутки и представителя/представительницы какого-либо иного этноса, как правило, европеоидного) — 7,5 % и представители прочих национальностей — 11,2 %. В связи с чем представлялось важным изучить самооценку физической подготовки якутами и русскими. Проведенное сравнение (табл. 1) показало отсутствие статистически достоверной разницы ($t < 2$) по всем показателям, что позволило заключить, что юноши и якутской национальности, и русские оценивают степень своей физической подготовки примерно одинаково.

Помимо оценки уровня общей физической подготовки была дана оценка степени физической готовности к службе в армии. Анализ полученных ответов показал, что лишь 19,8 ± 2,2 из 100 юношей считают, что если бы им сейчас пришлось идти служить в армии, то они полностью физически готовы к службе. Большинство же (43,7 ± 2,7 из 100) ответили, что готовы, но не совсем, в то время как более четверти (26,7 ± 2,4 из 100) ответили, что к службе в армии физически совершенно не готовы (9,8 ± 1,6 из 100 затруднились с ответом).

Таблица 1 (Table 1)

Самооценка якутами и русскими физической подготовки (на 100 оценивших; $P \pm m$; t)
Self-assessment of Yakuts and Russian physical training (100 rated; $P \pm m$; t)

Самооценка физической подготовки / Self-assessment of physical training	Якуты / Yakuts	Русские / Russian	t
Считаю себя физически сильным / I consider myself physically strong	9,4 ± 2,3	16,7 ± 4,1	< 2
Считаю, что у меня средняя физическая подготовка / I think that I have an average physical training	51,2 ± 3,9	44,8 ± 4,1	< 2
Физически слабоват, хотелось бы быть посильнее / Physically weak, I wish I could be stronger.	27,5 ± 3,5	21,4 ± 4,5	< 2
Слабая физическая подготовка / Poor physical fitness	11,9 ± 2,6	17,1 ± 4,1	< 2

¹ Указ Президента Российской Федерации от 29.05.2017 № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства».

Сравнение физической готовности к службе в армии якутов и русских (табл. 2) так же, как и в случае со степенью физической подготовки, показало отсутствие статистически достоверных различий ($t < 2$).

Таким образом, оценка степени физической подготовки старшеклассников показала, что более трети юношей считают, что имеют плохую или недостаточную физическую подготовку, более четверти полагают, что не готовы физически к службе в вооруженных силах. При этом статистически достоверных различий в оценках якутов и русских установить не удалось.

Улучшить свою физическую подготовку юноши могут как самостоятельно, так и в различных секциях. В Республике Саха (Якутия) активно реализуется Федеральная целевая программа «Развитие физической культуры и спорта в Российской Федерации на 2016–2020 гг» (сделать сноску номер два). В Якутии бережно относятся к национальным видам спорта, которых в республике более 240, развивают их, обеспечивают необходимую поддержку юным спортсменам со стороны местных властей, создают необходимую инфраструктуру. То есть в республике созданы все необходимые условия для занятия физической культурой и спортом. Однако анкетирование показало, что только 31,9 % старшеклассников регулярно занимаются

физической культурой и спортом, 38,9 % занимаются, но не регулярно, а 29,2 % вообще не занимаются. Большинство из тех, кто не занимается физической культурой и спортом, объяснили это следующими причинами: «хотел бы заниматься, но лень, не могу себя заставить» (27,2 %), «нет времени» (21,7 %), «не занимаюсь, так как устаю на занятиях» (16,3 %), «считаю, что нет такой необходимости» (10,9 %), и 23,9 % респондентов привели другие субъективные причины.

Из 100 юношей только $2,5 \pm 0,8$ не смогли сами оценить свое здоровье в целом. Из тех, кто дал оценку своему здоровью, большинство ($63,7 \pm 2,7$ из 100) оценили его как хорошее и отличное, $28,1 \pm 2,5$ из 100 — как удовлетворительное и только $8,2 \pm 1,5$ из 100 как плохое. Сравнение оценки здоровья в целом якутами и русскими (табл. 3) показало отсутствие статистически достоверной связи.

Исходя из задач исследования, важно было изучить не только общую самооценку здоровья, но и самооценку годности к воинской службе. Однако эффективность самооценки будет зависеть от наличия самых необходимых сведений по этому вопросу. В результате анкетирования было установлено, что $85,7 \pm 1,8$ из 100 юношей знают, что есть такие болезни, при которых не берут в армию. При этом $26,8 \pm 2,5$ из 100 полагали, что у них есть

Таблица 2 (Table 2)

Самооценка якутами и русскими физической готовности к службе в армии (на 100 ответивших; $P \pm m$; t)
Self-assessment of the Yakuts and Russian physical readiness to serve in the army (100 respondents; $P \pm m$; t)

Степень физической готовности к службе в армии / Degree of physical readiness to serve in the army	Якуты / Yakuts	Русские / Russian	t
Полностью готов к службе / Fully ready for service	$23,5 \pm 3,4$	$21,3 \pm 8,3$	< 2
Готов, но не совсем / Ready, but not quite	$45,1 \pm 4,0$	$50,6 \pm 11,1$	< 2
Совершенно физически не готов / Completely physically not ready	$31,4 \pm 3,7$	$28,1 \pm 9,9$	< 2

Таблица 3 (Table 3)

Самооценка якутами и русскими своего здоровья (на 100 ответивших; $P \pm m$; t)
Self-esteem Yakuts and Russians their health (100 respondents; $P \pm m$; t)

Самооценка здоровья / Health self-assessment	Якуты / Yakuts	Русские / Russian	t
Отличное, хорошее / Great, good	$61,4 \pm 3,7$	$72,3 \pm 4,9$	< 2
Удовлетворительное / Satisfactory	$29,2 \pm 3,4$	$21,7 \pm 4,5$	< 2
Плохое / Bad	$9,4 \pm 2,2$	$6,0 \pm 2,6$	< 2

Таблица 4 (Table 4)

Самооценка якутами и русскими годности по состоянию здоровья к службе в армии (на 100 ответивших; $P \pm m$; t)
Self-esteem of the Yakuts and Russian validity (100 respondents; $P \pm m$; t)

Самооценка здоровья / Health self-assessment	Якуты / Yakuts	Русские / Russian	t
Годен / Fit	$46,6 \pm 3,9$	$54,3 \pm 5,5$	< 2
Ограниченно годен, временно не годен / Limited fit, temporarily unfit	$43,5 \pm 3,9$	$30,8 \pm 5,1$	< 2
Не годен / Unfit	$9,9 \pm 2,3$	$14,9 \pm 3,9$	< 2

такие заболевания, $48,7 \pm 2,8$ из 100 думали, что таких заболеваний у них нет, а $24,5 \pm 2,4$ из 100 затруднились с ответом на этот вопрос.

На вопрос о годности по состоянию здоровья к воинской службе ответили $93,5 \pm 1,3$ из 100 старшеклассников. Из тех, кто ответил на этот вопрос, только $46,4 \pm 2,8$ из 100 считали, что по состоянию здоровья к воинской службе они годны, $42,4 \pm 2,8$ из 100 полагали, что к воинской службе они ограниченно годны или временно не годны, а $11,2 \pm 1,8$ из 100 посчитали себя негодными к воинской службе. Сравнение самооценки годности по состоянию здоровья к службе в армии якутами и русскими (табл. 4) не позволило установить статистически значимых различий ($t < 2$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что многие юноши Якутска низко оценивают свою готовность к воинской службе. Анализ самооценки степени физической подготовки позволил установить, что более трети старшеклассников полагают, что имеют плохую или недостаточную физическую подготовку, более четверти считают, что физически не готовы к службе в армии. При этом менее трети стремятся улучшить свою физическую подготовку путем регулярных занятий физической культурой и спортом, остальные юноши регулярно физической культурой и спортом не занимаются, объясняя это субъективными причинами. Большинство знают, что есть такие заболевания, при которых не берут в армию, а каждый четвертый полагает, что у него есть такое заболевание. Из 100 старшеклассников $8,2 \pm 1,5$ оценивают свое здоровье как плохое, $11,2 \pm 1,8$ считают, что по состоянию здоровья не годны к воинской службе, в то же время $42,4 \pm 2,8$ полагают, что к воинской службе они лишь ограниченно годны или временно не годны. Статистически достоверных различий в самооценке здоровья и степени физической подготовки между якутами и русскими установить не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничкова И.В., Архипов В.В., Гембицкая Т.Е., и др. Подростковая медицина. Руководство для врачей. – СПб., 1999. [Anichkova IV, Arkhipov VV, Gembitskaya TE, et al. *Adolescent medicine. A guide for doctors*. Saint Petersburg; 1999. (In Russ.)]
2. Андроненков И.А. Совершенствование организации медицинского обеспечения юношей при подготовке к военной службе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. [Andronenkov IA. Improving the organization of medical care for young men in preparation for military service. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]
3. Антоненков Ю.Е. Научное обоснование мероприятий по совершенствованию подготовки молодежи в службе в Вооруженных Силах России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2016. [Antonenkov YE. Scientific substantiation of measures to improve the training of young people in the service in the Armed Forces of Russia. [dissertation] Moscow; 2016. (In Russ.)]
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков – залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы) // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69. – № 5–6. – С. 65–70. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Il'in AG. Maintenance and Health Promotion of Adolescent – Pledge of Sustainable Development of Society and State (Current Status of the Issue). *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014; 69(5-6):65-70. (In Russ.)]
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., и др. Итоги профилактических медицинских осмотров детского населения Российской Федерации в 2014 году // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 33–39. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN, et al. Results of routine medical examinations of the children's population of the Russian federation in 2014. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):33-39. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8133-39.

6. Земляной Д.А., Львов С.Н. О региональных особенностях состояния здоровья школьников Санкт-Петербурга // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 4. – С. 65–68. [Zemlyanoy DA, L'vov SN. Regional Features of Saint Petersburg Schoolchildren Level of Health. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(4):65-68. (In Russ.)]
7. Ким А.В. Научное обоснование современных подходов по формированию системы медицинского обеспечения подготовки молодежи к военной службе: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – СПб., 2012. [Kim AV. Scientific substantiation of modern approaches to the formation of the system of medical support of youth training for military service. [dissertation] Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
8. Медик В.А., Юрьев В.К. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Medik VA, Yur'ev VK. Public health and health care: a textbook. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (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. Children's health of Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):112-119. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED81112-119.
10. Хорунжий В.В., Жирков П.Г. Оценка состояния здоровья, образа жизни и готовности к воинской службе юношей старших классов // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – Спецвыпуск. – С. М346. [Khorunzhiy VV, Zhirkov PG. Assessment of the state of health, lifestyles and readiness for military service of young men of higher grades. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(Suppl. Issue):M346. (In Russ.)]
11. Щепин О.П., Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение. – М., 2011. [Shchepin OP, Medik VA. Public health and health care. Moscow; 2011. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

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

Павел Георгиевич Жирков — аспирант, кафедра общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spbgpma-ozz@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vadim K. Iurev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Public Health and Health Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yuryev@inbox.ru.

Pavel G. Zhirkov — Postgraduate Student, Department of Public Health and Health Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbgpma-ozz@mail.ru.



ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИИ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

© А.М. Ахматов, И.С. Тарбаев, Д.И. Василевский

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

Для цитирования: Ахматов А.М., Тарбаев И.С., Василевский Д.И. История развития хирургии грыж пищевода и диафрагмы // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 77–80. doi: 10.17816/PED9377-80

Поступила в редакцию: 27.04.2018

Принята к печати: 01.06.2018

В статье освещены основные исторические этапы формирования современных представлений о грыжах пищевода и диафрагмы как одного из самых частых вариантов нарушения висцеральной анатомии и подходах к их хирургическому лечению. Прослежена история развития хирургии hiatus-грыж с момента зарождения до настоящего времени. На современном этапе развития медицинских знаний грыжи пищевода и диафрагмы рассматриваются как хроническое рецидивирующее заболевание, при котором происходит смещение в средостение абдоминального отдела пищевода, части желудка или иного органа брюшной полости, а грыжевыми воротами является пищеводное отверстие диафрагмы. В течение длительного времени грыжи пищевода и диафрагмы считались анатомическим феноменом. Известно, что первый опыт (1919) успешного оперативного вмешательства по поводу грыжи пищевода и диафрагмы принадлежит американскому хирургу Angello Soresi. В 50-е гг. XX в. были предложены многие оригинальные способы хирургического лечения диафрагмальных грыж. Наибольшее распространение получили операции, разработанные американским хирургом Ronald Belsey, европейскими клиницистами Philip Allison и др. В течение последующего десятилетия (1960–1970) были предложены методики устранения hiatus-грыж с обязательным антирефлюксным компонентом. Наиболее эффективными вариантами хирургических вмешательств, применяемыми в настоящее время, стали операции, разработанные Rudolph Nissen, Andre Toupet, Lucius Hill и др. Новый этап развития хирургии hiatus-грыж начался с 90-х гг. XX в. – эпохи широкого внедрения в клиническую практику лапароскопических технологий. Первая подобная операция была выполнена в 1991 г. Bernard Dallemagne. Идеологами и первопроходцами лапароскопического лечения hiatus-грыж в России стали В.А. Кубышкин, В.Д. Федоров и др. Внедрение новых технологий, стандартизация технических деталей оперативных вмешательств позволили повысить эффективность и безопасность хирургического лечения hiatus-грыж.

Ключевые слова: история; hiatus-грыжа; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; хирургическое лечение.

THE HISTORY OF DEVELOPMENT OF HIATAL HERNIAS' SURGERY

© A.M. Akhmatov, I.S. Tarbaev, D.I. Vasilevsky

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Akhmatov AM, Tarbaev IS, Vasilevsky DI. The history of development of hiatal hernias' surgery. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):77-80. doi: 10.17816/PED9377-80

Received: 27.04.2018

Accepted: 01.06.2018

The article presents the main stages of formation of modern ideas about hiatal hernias as one of the most frequent variants of visceral anatomy's impairment. The history of development of hiatal hernias' surgery is presented from the moment of its birth to the present time. According to modern ideas hiatal hernias are considered to be a chronic recurrent disease when abdominal part of esophagus, part of stomach or other internal is dislocated into a mediastinum and hernia ring is presented by esophageal hiatus. During the long time hiatal hernias were considered to be just the

anatomical phenomenon. It's known that Angello Soresi was the first American surgeon who performed an operation on hiatal hernia in 1919. A lot of original techniques of hiatal hernias' surgery were devised in 1950. Operations developed by American surgeon – Ronald Belsey and European clinicians – Philip Allison and others became mostly widespread. During the next 10 years (1960-1970) techniques with obligatory antireflux component were offered. Most effective and popular operations which are used nowadays are ones that were developed by Rudolph Nissen, Andre Toupet, Lucius Hill and others. New stage of hiatal hernias' surgery started at 90's of the XX century – the century of laparoscopic technologies' wide application into clinical practice. Bernard Dallemagen performed such an operation for the first time in 1991. V.A. Kubyshkin, V.D. Fedorov and many others became the ideologists and pioneers of laparoscopic surgery of hiatal hernias in Russia. Application of new treatment methods and standardization of most surgical techniques permitted to increase efficiency and safety of hiatal hernias' surgery.

Keywords: history; hiatal hernia; gastroesophageal reflux disease; surgical treatment.

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальные грыжи) являются наиболее распространенным вариантом нарушения висцеральной анатомии. Заболевание характеризуется смещением в средостение через хиатальное отверстие абдоминального отдела пищевода, части желудка или иного органа брюшной полости. Распространенность данного патологического состояния увеличивается с возрастом. Считается, что хиатальные грыжи встречаются у 2,5–5 % детей, 10–15 % людей моложе 30 лет и 50–60 % индивидуумов старше 50 лет. Нередко грыжи пищеводного отверстия не имеют клинических проявлений [3, 6, 8].

История развития знаний о данной проблеме берет свое начало в работах выдающихся европейских врачей, анатомов эпохи Ренессанса. Описание врожденных и травматических грыж диафрагмы можно найти в трудах Ambrose Pare (1579), Riverius Lasari (1689), Giovanni Battista Morgagni (1761), Vincent Bochdalek (1848). Клинические проявления «внутригрудного расположения желудка» были изложены в 1819 г. выдающимся французским врачом Rene Laenec в трактате по аускультации [2, 4, 5, 10].

Однако вплоть до появления методов прижизненной визуализации внутренних органов — рентгенологического исследования, предложенного в 1895 г. немецким физиком Wilhelm Röntgen, выявление данной патологии представляло исключительные трудности, а грыжи пищеводного отверстия диафрагмы считались редким заболеванием. Первое рентгенологическое описание дислокации желудка в грудную полость принадлежит австрийскому клиницисту и исследователю Hans Eppinger, выявившему в 1904 г. хиатальную грыжу с помощью новой методики. Спустя почти два десятилетия (1926) шведский врач Ake Akerlund ввел общепринятое в настоящее время понятие «хиатальная грыжа» и предложил рентгенологическую классификацию данного заболевания. Внедрение новой методики в практику детской медицины в 30-е гг. прошлого века позволило доказать вероятность врожденного характера анатомических нарушений подобного типа [7, 8].

Однако в течение длительного времени грыжи пищеводного отверстия диафрагмы рассматривались в качестве анатомического феномена, представлявшего скорее описательный интерес. Известный немецкий хирург Ferdinand Sauerbruch в работе, посвященной данному вопросу, в 1932 г. писал: «...хиатальные грыжи встречаются чаще на рентгеновских снимках, в действительности же это, скорее, артефакт, так называемое наличие грыжи далеко не всегда сопровождается какой-либо симптоматикой». Данную точку зрения разделяли многие видные клиницисты вплоть до середины XX в.

Считается, что первый опыт успешного оперативного вмешательства по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы принадлежит американскому хирургу итальянского происхождения Angello Soresi, сообщившему об этом в 1919 г. Десятью годами позднее другой американский хирург Stuart Harrington опубликовал сообщение о 27 вмешательствах подобного типа, выполненных в клинике братьев Mayo. Он подробно описал технику операций и сформулировал показания к хирургическому лечению грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Однако в силу существовавших на тот отрезок времени медицинских представлений достижения пионеров данного направления хирургии почти на три десятилетия остались невостребованными [1, 5, 9].

Возрождение интереса к клиническим вопросам грыж пищеводного отверстия диафрагмы пришлось на середину XX в. и было обусловлено целым рядом объективных факторов. Вторая мировая война привнесла огромный опыт в разные разделы медицины, в том числе и в активно развивавшуюся торакальную хирургию. Были разработаны эффективные методики интраоперационного обезболивания, синтезированы и внедрены в практику антибактериальные препараты. Все это в значительной степени повысило безопасность хирургических вмешательств на органах грудной клетки. К этому же периоду времени был накоплен обширный объем новых знаний о физиологии верхних от-

делов пищеварительного тракта, не только значительно изменивших теоретические представления о многих заболеваниях, но и трансформировавших клинические подходы к ним [3, 4, 7, 10].

В 50-е гг. XX в. были предложены многие оригинальные способы хирургического лечения диафрагмальных грыж, ставшие прообразами современных методик. Наибольшее распространение получили операции, разработанные американскими хирургами Richard Sweet, Ronald Belsey, европейскими клиницистами Philip Allison, Jean Luis Lortat-Jacob, Ite Boerema и др. В этот же временной отрезок были выполнены первые хирургические вмешательства по поводу хиатальных грыж и у детей [1, 4].

К началу 60-х гг. прошлого века стала окончательно понятна взаимосвязь между нарушениями замыкательной функции пищеводно-желудочного перехода, обусловленными хиатальной грыжей, и гастроэзофагеальным рефлюксом. Идея хирургического восстановления естественной висцеральной анатомии получила новый вектор концептуального развития. В течение последующего десятилетия были предложены методики устранения хиатальных грыж с обязательным антирефлюксным компонентом. Наиболее эффективными вариантами хирургических вмешательств, прошедшими проверку временем и применяемыми в настоящее время, стали операции, разработанные Rudolph Nissen, Mario Rossetti, Jacques Dor, Andre Toupet, Lucius Hill и др. Практически все перечисленные методики в течение короткого времени были адаптированы и получили распространение в детской хирургии [3, 5, 7, 9].

На этот же временной отрезок пришлось и зарождение данного направления хирургии в нашей стране. Пионерами хирургического лечения хиатальных грыж стали выдающиеся отечественные ученые Борис Васильевич Петровский и Николай Николаевич Каншин. Помимо внедрения в клиническую практику предложенных европейскими и американскими хирургами методик оперативных вмешательств, были разработаны оригинальные способы устранения хиатальных грыж: френико-экзрез, антелатеральное смещение диафрагмального отверстия, гастропексия, эзофагофундорафия, эзофагофундоанастомоз. В 1959 г. Б.В. Петровский предложил методику использования мышечного лоскута диафрагмы для создания дополнительного клапана в зоне пищеводного отверстия диафрагмы. Спустя три года Н.Н. Каншин разработал собственный способ хирургического лечения хиатальных грыж при укорочении пищевода. Практически в те же годы отечественными хирургами

были предложены и другие способы хирургического устранения грыж пищеводного отверстия диафрагмы [9, 10].

С 70-х гг. прошлого века стала очевидна важная проблема оперативного лечения хиатальных грыж — высокая частота рецидива заболевания. Для повышения надежности хирургических вмешательств в этот период были разработаны методики фиксации желудка к передней брюшной стенке (гастропликации), укрепления пластики пищеводного отверстия диафрагмы круглой связкой печени (teres-пластики). Однако широкого распространения в связи с недостаточной результативностью или возникавшими побочными эффектами данные операции не получили.

Продолжало развиваться данное направление хирургии и в нашей стране. В 1979 г. другой ученик Б.В. Петровского — Александр Федорович Черноусов предложил оригинальный способ оперативного лечения гастроэзофагеального рефлюкса и грыж пищеводного отверстия диафрагмы, впоследствии получивший широкое распространение. Различные теоретические и практические аспекты хирургии хиатальных грыж стали предметом научной деятельности и других видных отечественных хирургов: А.А. Шалимова, М.П. Гвоздева, В.В. Уткина, В.М. Эфендиева, В.Г. Маслова, Ю.Ф. Исакова, Г.А. Баирова и др. [3, 6, 7, 8].

С начала 80-х гг. для снижения частоты повторного смещения желудка в грудную полость после устранения грыж пищеводного отверстия диафрагмы стали применять протезирующие материалы. Накапливавшийся постепенно положительный опыт преодолевал сомнения в безопасности и эффективности коррекции размеров хиатального отверстия с помощью полимерных или биологических имплантатов. Спустя десятилетие стали предприниматься первые попытки применения протезирующих материалов при хирургическом лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы и у детей [4, 9, 10].

Новый этап развития хирургии хиатальных грыж начался с 90-х гг. XX в. — эпохи появления и широкого внедрения в клиническую практику лапароскопических технологий. Первая подобная операция была выполнена в 1991 г. бельгийским хирургом Bernard Dallemagen. В течение короткого отрезка времени эндовидеохирургически были выполнены практически все предложенные для лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы операции. Идеологами и первопроходцами лапароскопического лечения хиатальных грыж у взрослых и детей в нашей стране стали В.А. Кубышкин, В.Д. Федоров, С.И. Емельянов, О.Э. Луцевич,

В.Н. Егиев, Э.А. Галлямов, Е.И. Сигал, А.Ю. Разумовский, О.В. Галимов, К.В. Пучков, В.В. Анищенко, В.И. Оскретков и многие другие [2, 4, 8, 10].

Внедрение новых технологий, стандартизация многих технических деталей оперативных вмешательств позволили значительно повысить эффективность и безопасность хирургического лечения хиатальных грыж [3, 5, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. – М.: Медицина, 1978. [Vasilenko VK, Grebenev AL. *Hiatal hernias*. Moscow: Meditsina; 1978. (In Russ.)]
2. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: современные представления о патогенезе и лечении // Современная гастроэнтерология. – 2012. – № 3. – С. 105–113. [Gubergits NB, Lukashevich GM, Golubova OA. Diaphragmatic hernia: modern concepts of pathogenesis and treatment. *Contemporary gastroenterology*. 2012;(3):105-113. (In Russ.)]
3. Калинина Е.А., Пряхин А.Н. Технические аспекты лапароскопической пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы: обзор литературы и собственный опыт // Вестник Южно-Уральского ГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2014. – Т. 14. – № 3. – С. 54–60. [Kalinina EA, Pryakhin AN. Technical aspects of laparoscopic hiatal hernia repair: literature review and own experience. *Bulletin of the South Ural State University. Series "Education, Healthcare Service, Physical Education"*. 2014;14(3):54-60. (In Russ.)]
4. Лишов Е.В., Перминов А.А. Анатомия пищевода-желудочного перехода и диафрагмы как фактор выбора метода хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Acta biomedica scientifica. – 2011. – № 4-2. – С. 106–108. [Lishov EV, Perminov AA. Anatomy of esophageal-gastric junction and the diaphragm as a factor in selecting the method of surgical treatment hiatal. *Acta biomedica scientifica*. 2011;(4-2):106-108 (In Russ.)]
5. Петровский Б.В., Каншин Н.Н., Николаев Н.О. Хирургия диафрагмы. – Ленинград, 1965. [Petrovskiy BV, Kanshin NN, Nikolaev NO. *Diaphragm surgery*. Leningrad; 1965. (In Russ.)]
6. Эфендиев В.М., Шкипарева С.П. Хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита // Хирургия. – 1995. – № 2. – С. 58–62. [Efendiev VM, Shkipareva SP. Surgical treatment of reflux – esophagitis. *Khirurgiya*. 1995;(2):58-62. (In Russ.)]
7. Collis JL. An Operation for Hiatus Hernia with Short Oesophagus. *Thorax*. 1957;12(3):181-188. doi: 10.1136/thx.12.3.181.
8. Herrington JL. Treatment of Esophageal Hiatal Hernia. *Arch Surg*. 1962;84(4):379. doi: 10.1001/archsurg.1962.01300220003001.
9. Hill LD, Tobias J, Morgan EH. Newer concepts of the pathophysiology of hiatal hernia and esophagitis. *Am J Surg*. 1966;111(1):70-79. doi: 10.1016/0002-9610(66)90345-x.
10. Landreneau RJ, Del Pino M, Santos R. Management of paraesophageal hernias. *Surg Clin North Am*. 2005;85(3):411-432. doi: 10.1016/j.suc.2005.01.006.

◆ Информация об авторах

Ахмат Магомедович Ахматов — ординатор, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: akhmatov-akhmat@mail.ru.

Иван Сергеевич Тарбаев — аспирант, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ivantarbaev@gmail.com.

Дмитрий Игоревич Василевский — д-р мед. наук, доцент, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

◆ Information about the authors

Akhmat M. Akhmatov — Resident, Department of Departmental Surgery with a Course of Laparoscopic Surgery and Cardiovascular Surgery with a Clinic. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: akhmatov-akhmat@mail.ru.

Ivan S. Tarbaev — Postgraduate student, Department of Departmental Surgery with a Course of Laparoscopic Surgery and Cardiovascular Surgery with a Clinic. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ivantarbaev@gmail.com.

Dmitrij I. Vasilevsky — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Departmental Surgery with a Course of Laparoscopic Surgery and Cardiovascular Surgery with a Clinic. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

МОДЕЛЬ ЦЕНТРА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ СПОРТИВНО ОДАРЕННЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© А.В. Калинин¹, Д.Ю. Бутко², Л.А. Даниленко², М.В. Артамонова², В.С. Терехин¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Калинин А.В., Бутко Д.Ю., Даниленко Л.А., и др. Модель центра медико-биологического сопровождения спортивно одаренных детей и подростков // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 81–84. doi: 10.17816/PED9381-84

Поступила в редакцию: 14.05.2018

Принята к печати: 15.06.2018

Для эффективного решения одной из основных проблем современного спорта – выявления предрасположенностей к различным видам спортивной деятельности и индивидуализации процесса тренировок на базе НГУ им. П.Ф. Лесгафта создан Центр тестирования, отбора и сопровождения спортивно одаренных детей и подростков. В структуру Центра входят медико-биологический отдел, генетический отдел, отдел психологической оценки и сопровождения, спортивно-педагогический отдел. В каждом отделе на основе сбора и анализа информации о задатках и способностях индивидуума осуществляется сравнение индивидуальных показателей с нормативными требованиями в том или ином виде спорта, составляется заключение об общей и специальной спортивной одаренности обследуемого. Координационное взаимодействие отделов обеспечивает информационно-организационный отдел Центра, который проводит итоговое спортивное консультирование и сопровождение на основании составленного комплексного заключения индивидуального профиля спортивной одаренности ребенка. Индивидуальный профиль спортивной одаренности позволяет определить степень развития и отставания ведущих физических качеств и способностей, наметить направления спортивной специализации, выработать программу тренировки, осуществлять ее коррекцию. В Центре применяются инновационные программы индивидуализации тренировочного процесса, созданные на основе многолетнего практического опыта в сфере спортивной педагогики, спортивной генетики, спортивной психологии и спортивной медицины. Центр тестирования, отбора и сопровождения спортивно одаренных детей и подростков является инновационным учреждением и не имеет аналогов.

Ключевые слова: спортивные дисциплины; генетическое тестирование; медико-биологическое сопровождение; спортивный резерв; спортивная специализация; одаренность; прогнозирование; потенциал; способности.

THE MODEL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL SUPPORT CENTER FOR SPORTS-GIFTED CHILDREN AND ADOLESCENTS

© A.V. Kalinin¹, D.Y. Butko², L.A. Danilenko², M.V. Artamonova², V.S. Teryohin¹

¹Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Kalinin AV, Butko DY, Danilenko LA, et al. The model of medical and biological support center for sports-gifted children and adolescents. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):81-84. doi: 10.17816/PED9381-84

Received: 14.05.2018

Accepted: 15.06.2018

One of the main problems of modern sport is propensity for various kinds of sport activity and individualization of the training process. To solve this problem effectively, the Center of testing, selection and support for sports-gifted children and adolescents has been created on the basis of Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health. The structure of the Center includes the medical and biological department, the genetic department, the department of psychological evaluation and support, the sports and pedagogical department. In each department the individual quotients, based on the collected and analyzed information about the individual's makings and abilities, are compared with the standard requirements in a particular kind of sport. After that the opinion about the general and special sports talent of person is made. Coordination interaction between departments is provided by the Information and Organizational Department of the Center, which conducts final sports consultancy and support on the basis of the complex opinion of the individual profile of the child's sports talent. Individual profile of sports talent allows to determine the degree of development and retardation of main physical qualities and abilities, to define the directions of sport specialization, to develop a training program, to make amendments. Innovative programs of individualizing training process, which are provided in this center, are based on long-term practical experience in sports pedagogic, sports

genetics, sports psychology and sports medicine. The center of testing, selection and support to sports-gifted children and adolescents is an innovative institution that has no analogues.

Keywords: sports disciplines; genetic testing; medical and biological support; sports fund; sports specialization; giftedness; forecasting; potential; abilities.

Выявление на ранних стадиях подготовки спортивно одаренных детей и подростков, способных достичь высоких результатов в конкретных видах спорта, остается актуальной проблемой во многих спортивных дисциплинах. Практика и весь имеющийся к настоящему моменту опыт свидетельствуют о низкой эффективности функционирования системы спортивной ориентации, отбора и подготовки спортивного резерва. Несовершенство существующей системы подтверждают высокие показатели отсева детей из спортивных секций на начальных этапах подготовки, низкий процент детей, выполняющих контрольно-переводные нормативы, а также случаи срыва адаптации вследствие применения неадекватных возрасту спортсмена нагрузок, нередко приводящих юных спортсменов к травматизму и раннему уходу из спорта. Серьезным недостатком системы ориентации, отбора и подготовки спортивного резерва является также тот факт, что многие инновационные технологические разработки по поиску, оценке и подготовке спортивно одаренных детей не доходят до тренеров и иных специалистов, осуществляющих подготовку спортивного резерва. При массовом просмотре тренеры, как правило, обращают внимание на детей с ярко выраженным спортивным потенциалом, тогда как у многих детей по разным причинам он проявляется не сразу. Таким образом, необходимость оценки не только актуальных, но и потенциальных

спортивных способностей детей, степени их тренируемости представляет собой значимый фактор повышения эффективности функционирования системы спортивной ориентации, отбора и подготовки спортивного резерва [1, 2].

Для решения этой задачи в 2017 г. на базе Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта был создан Центр тестирования, отбора и сопровождения спортивно одаренных детей и подростков (Центр). Создание Центра сопровождалось агитационно-просветительской работой среди родителей и детей о требованиях, которые предъявляют отдельные виды спорта к индивидуальным способностям человека, о структуре и составе спортивных способностей в конкретных спортивных дисциплинах, о влиянии занятий спортом на состояние здоровья и психофизическое развитие детей и подростков. Целью и задачами Центра являются комплексная диагностика спортивных задатков и способностей детей и подростков, оказание помощи в выборе предмета спортивной специализации, а также выявление наиболее одаренных и перспективных детей для углубленного совершенствования в избранном виде спорта, медико-биологическое сопровождение их многолетней спортивной подготовки. Организационная структура Центра представлена на рис. 1.

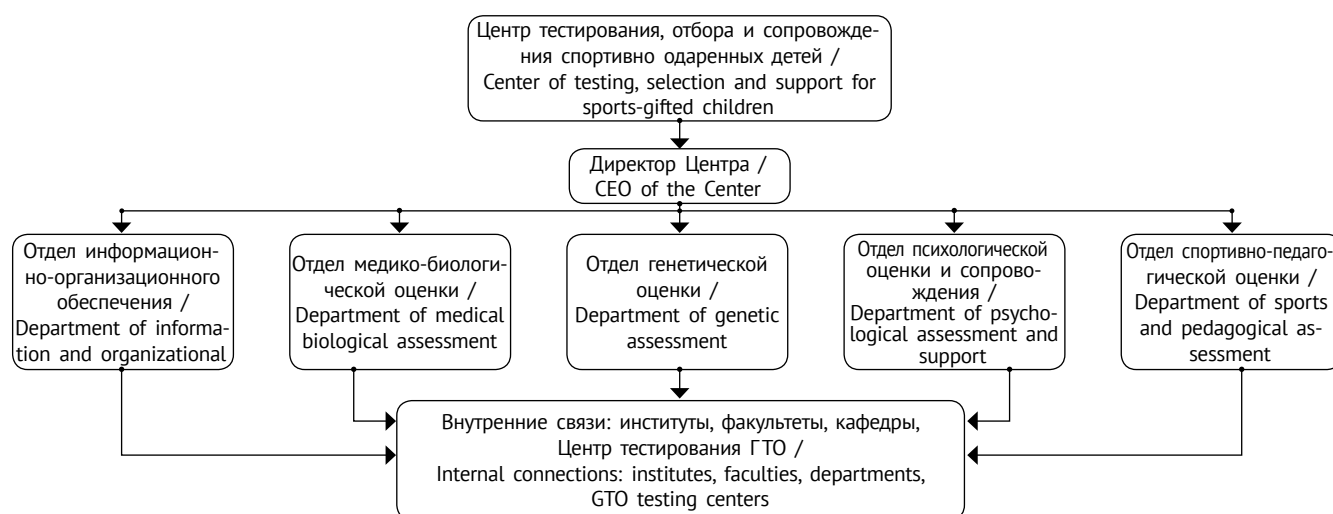


Рис. 1. Организационная структура Центра
Fig. 1. Organizational structure of the Center

В структуру Центра входит медико-биологический отдел, который занимается оценкой состояния здоровья, типа телосложения, биологического возраста, функциональных возможностей кардиореспираторной, вегетативной нервной систем организма и составлением заключения о морфологических особенностях детей и подростков и потенциальных функциональных предпосылках к занятиям тем или иным видом спорта [2, 4, 5]. Определение уровня развития физических (двигательных) способностей детей и составление заключения об их потенциальных спортивных возможностях в той или иной спортивной дисциплине осуществляет спортивно-педагогический отдел. В блок показателей физических способностей входит оценка быстроты простой и сложной реакции, частоты движений, быстроты бега, силовых и скоростно-силовых качеств, координационных способностей и гибкости [1, 3]. При их измерении применяются информативные и доступные тесты: челночный бег 6×5 м, прыжок вверх, в длину со взмахом и без взмаха рук, тест Яроцкого, Ромберга, Бондаревского, кистевая и станочная динамометрия. Генетический отдел выявляет индивидуальные наследственные предрасположенности к занятиям различными видами спорта, к типам нагрузок, к характеру восстановления после нагрузок, к заданной генетически склонности к травматизму, мышечной гипертрофии и т. д. [6, 7]. Проводят исследования ДНК и интерпретируют полученные результаты в рамках любой из четырех специально разработанных программ, отличающихся глубиной охвата и уровнем сложности. Задача психологического отдела — оценка нервно-психической, когнитивной, мотивационной сферы обследуемого. Применяют стандартные тесты для оценки внимания, мышления, памяти (субтесты Векслера: «Шифровка», «Повторение», «Кубики Кооса»; корректурная проба Бурдона, «Информационный поиск»), личностные качества оценивают на компьютерном комплексе для психофизиологического тестирования «НС-Психотест». На основании полученных данных формулируют заключение о предрасположенности ребенка к занятиям той или иной спортивной дисциплиной и рекомендации по развитию их психологических ресурсов. Значимо, что в каждом отделе на основе сбора и анализа информации о задатках и способностях индивидуума осуществляется сравнение индивидуальных показателей с нормативными требованиями (модельными) в том или ином виде спорта, составляется заключение об общей и специальной спортивной одаренности обследуемого. С учетом генетически детерминированных склонностей к различным типам нагрузок и реакциям восстановления после них даются рекомендации, каким видом спорта целесообразно заниматься. Ко-

ординационное взаимодействие отделов обеспечивает информационно-организационный отдел Центра. Главная задача Центра тестирования, отбора и сопровождения спортивно одаренных детей и подростков состоит в итоговом спортивном консультировании. На основании комплексного заключения составляется индивидуальный профиль спортивной одаренности (предрасположенности) ребенка, который наглядно демонстрирует степень развития и отставания ведущих качеств, свойств, способностей индивидуума применительно к выбранному виду спорта, спортивной дисциплине, а в дальнейшем позволяет наметить направления спортивной специализации, выработать программу тренировки, осуществлять ее коррекцию в соответствии с модельными характеристиками сильнейших спортсменов на определенном этапе многолетней подготовки.

Не будет преувеличением сказать, что на данный момент Центр тестирования, отбора и сопровождения спортивно одаренных детей, развернутый на базе НГУ им. П.Ф. Лесгафта, является инновационным учреждением и не имеет аналогов не только в СНГ, но и в мире. В рамках комплексных программ отбора и индивидуализации тренировочной подготовки, действующих в Центре, собраны последние достижения спортивной медицины, спортивной педагогики, генетики и психологии. Такой комплексный подход позволяет решать значимую часть проблем по отбору, подготовке и сопровождению юных спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте. – М.: Медицина, 1990. [Aulik IV. Determination of physical performance in clinic and sports. Moscow: Meditsina; 1990. (In Russ.)]
2. Избранные очерки о спортивной медицине / Под ред. А.В. Калинина. – СПб.: Издательство Политехнического университета, 2017. [AV Kalinin, editor. Selected essays on sports medicine. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Politekhicheskogo universiteta; 2017. (In Russ.)]
3. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. – М.: ФиС, 1988. [Karpman VL, Belotserkovskiy ZB, Gudkov IA. Testing in sports medicine. Moscow: FiS; 1988. (In Russ.)]
4. Макарова Г.А. Спортивная медицина. – М.: Советский спорт, 2008. [Makarova GA. Sports medicine. Moscow: Sovetskiy sport; 2008. (In Russ.)]
5. Юрьев В.В., Хомич М.М., Эдлеева А.Г. Морфофункциональные критерии определения уровня биологической зрелости ребенка // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. М80–М82. [Yur'ev VV, Khomich MM, Ehdleeva AG. Morphofunctional criteria for determin-

- ing the level of biological maturity of a child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2010;1(1):M80-M82. (In Russ.)]
6. Collins M, Raleigh SM. Genetic risk factors for musculoskeletal soft tissue injuries. *Med Sport Sci*. 2009;54:136-149. doi: 10.1159/000235701.
 7. Kim JH, Jung ES, Kim CH, et al. Genetic associations of body composition, flexibility and injury risk with ACE, ACTN3 and COL5A1 polymorphisms in Korean ballerinas. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014;18(2): 205-214. doi: 10.5717/jenb.2014.18.2.205.

◆ Информация об авторах

Андрей Вячеславович Калинин — д-р мед. наук, директор, Институт здоровья и реабилитологии. ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург. E-mail: andrei_kalinin@mail.ru.

Дмитрий Юрьевич Бутко — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра медицинской реабилитации и спортивной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: prof.butko@mail.ru.

Лариса Андреевна Даниленко — канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской реабилитации и спортивной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ldanspb@mail.ru.

Марина Васильевна Артамонова — ассистент, кафедра медицинской реабилитации и спортивной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: marartamonova@mail.ru.

Владимир Сергеевич Терехин — канд. мед. наук, директор, Центр «Медико-биологического сопровождения спортивно-одаренных детей и подростков». ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург. E-mail: v.terekhin@lesgft.spb.ru.

◆ Information about the authors

Andrey V. Kalinin — MD, PhD, Dr Med Sci, Director, Institute of Health and Rehabilitation. Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia. E-mail: andrei_kalinin@mail.ru.

Dmitry Yu. Butko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: prof.butko@mail.ru.

Larisa Andreevna Danilenko — MD, PhD, Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ldanspb@mail.ru.

Marina V. Artamonova — Assistant Professor, Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marartamonova@mail.ru.

Vladimir S. Terekhin — PhD, Director, Medical and Biological Support Center for Sports-gifted Children and Adolescents. Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia. E-mail: v.terekhin@lesgft.spb.ru.

ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СЛУЧАЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТИ

© Р.А. Насыров, В.Ф. Мельникова, О.Л. Красногорская, Е.Д. Попова, Т.А. Наркевич, Н.А. Сидорова, М.Б. Панеях, Е.П. Федотова

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

Для цитирования: Насыров Р.А., Мельникова В.Ф., Красногорская О.Л., и др. Принципы проведения патоморфологических исследований в случаях перинатальной смерти // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 85–105. doi: 10.17816/PED9385-105

Поступила в редакцию: 24.04.2018

Принята к печати: 25.06.2018

Достижения в современной медицине позволили начиная с 2012 г. значительно снизить перинатальную смертность в Российской Федерации. Несмотря на внушительный темп снижения перинатальной смертности, остаются достаточно многочисленные случаи летального исхода, которые можно было предотвратить. Причины и механизмы смерти в перинатальном периоде начиная с 22-й недели внутриутробного развития плода по 7-е сутки после рождения в значительной степени отличаются от танатогенеза у пациентов, проживших более 7 суток. В нашей работе представлены показатели перинатальной смертности в Российской Федерации за период с 2010 по 2016 г. и сформулированы рекомендации для последовательного проведения всех этапов аутопсии в перинатальном периоде в полном объеме. Обсуждены вопросы подходов к патологоанатомическому исследованию, принципы формулировки диагноза и верного оформления медицинской документации при мертворождении и в случаях смерти в раннем неонатальном периоде. Рассмотрены основные критерии, позволяющие провести дифференциальную диагностику между антенатальной, интранатальной гибелью плода и смертью ребенка в раннем неонатальном периоде. Кроме того, нами была разработана рубрификация патологоанатомического диагноза с учетом особенностей перинатального периода и взаимодействия в системе «мать – плацента – плод». Авторы отмечают, что в случае летального исхода в перинатальном периоде заключительный патологоанатомический диагноз, кроме общепринятых рубрик, должен учитывать состояние матери (патологию беременности, родов), а также патологию последа.

Ключевые слова: перинатология; патологоанатомический диагноз; перинатальная смертность; мертворождение; неонатальная смертность.

PRINCIPLES AUTOPSY IN CASES OF PERINATAL DEATH

© R.A. Nasyrov, V.F. Melnikova, O.L. Krasnogorskaia, E.D. Popova, T.A. Narkevich, N.A. Sidorova, M.B. Paneiakh, E.P. Fedotova

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

For citation: Nasyrov RA, Melnikova VF, Krasnogorskaia OL, et al. Principles autopsy in cases of perinatal death. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):85-105. doi: 10.17816/PED9385-105

Received: 24.04.2018

Accepted: 25.06.2018

Achievements in modern medicine, allowed since 2012, significantly reduce perinatal mortality in the Russian Federation. Despite the impressive rate of decline in perinatal mortality, there are still quite a few deaths that could be prevented. Causes and mechanisms of death in the perinatal period, starting from the 22nd week of intrauterine fetal development, on the 7th day after birth, are significantly different from the tanatogenesis in a patient living more than 7 days. Our work presents perinatal mortality rates in the Russian Federation for the period from 2010 to 2016 and formulates recommendations for the consistent implementation of all stages of an autopsy of the deceased in the perinatal period in full. Issues of approaches to pathoanatomical research, principles of diagnosis formulation and correct registration of medical documentation in stillbirth and in cases of death in the early neonatal period were discussed. The main criteria that allow differential diagnostics between antenatal intrapartum fetal death and the death of a child in the early neonatal period are considered. In addition, we have developed a classification of pathoanatomical diagnosis, taking into account the characteristics of the perinatal period and the interaction in the "mother-placenta-fetus" system. The authors note that in the case of a fatal outcome in the perinatal period, the final pathoanatomical diagnosis, in addition to the generally accepted headings, should take into account the mother's condition (pathology of pregnancy, childbirth), as well as the pathology of the afterbirth.

Keywords: perinatology; pathoanatomical diagnosis; perinatal mortality; stillbirth; neonatal mortality.

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

По данным ВОЗ, каждый год в мире регистрируется свыше 5 миллионов случаев перинатальной смерти¹ [27, 33], в том числе 2,7 млн случаев неонатальной смерти [41, 43] и 2,6 млн случаев мертворождения [27, 41]. Большинство этих случаев смерти предотвратимы [26, 41], и одной из основных целей международных усилий в сфере здравоохранения остается ликвидация случаев предотвратимой смертности новорожденных детей и мертворождаемости [29].

В России создана и успешно функционирует трехуровневая модель оказания перинатальной помощи. Была запущена программа по обеспечению медицинской помощи с учетом особенностей регионов, позволившая резко снизить младенческую смертность до показателей стран Европы [22]. Тем не менее остается актуальным дальнейшее исследование и анализ причин младенческой смертности. Последнее необходимо для создания модели профилактики перинатальной патологии и, как следствие, снижения показателей младенческой [21] и детской смертности.

Важным шагом целевых программ сокращения перинатальной смертности должно стать создание механизмов тщательного, повсеместного учета и классификации причин подобных смертей на основе единой системы, применимой во всем мире, с возможностью сопоставления результатов². С этой целью нами подготовлены рекомендации для проведения последовательного сбора, корректного документирования данных патоморфологического исследования и анализа случаев перинатальной смерти. Полученная информация, на основе которой делается вывод о состояниях, приведших к смерти, позволит лучше понять причины и факторы перинатальной смертности, для разработки соответствующей системы лечебно-профилактических мероприятий.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА. ОСНОВНЫЕ ДЕФИНИЦИИ

Перинатальный период начинается с 22-й полноты недели (154-го дня) внутриутробной жизни плода (в это время в норме масса тела плода составляет 500 г) и заканчивается спустя 7 полных дней после рождения [31].

¹ Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

² Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Чтобы ответить на вопрос, произошел ли данный случай в перинатальный период, нужно учитывать следующие критерии:

- 1) срок беременности;
- 2) массу тела при рождении;
- 3) длину тела от вершины темени до пяток.

Живорождение. Живорождением является момент отделения плода от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 недели и более при массе тела новорожденного 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при наличии у новорожденного признаков живорождения (дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины или произвольные движения мускулатуры независимо от того, перерезана пуповина и отделилась ли плацента).

Мертворождение. Мертворождением является момент отделения плода от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 недели и более при массе тела новорожденного 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при отсутствии у новорожденного признаков живорождения³ [31]. Морфологические признаки смерти: трупные пятна, трупное окоченение, мацерация кожных покровов, аутолиз внутренних органов.

Перинатальная смертность. Показатель перинатальной смертности включает число случаев смерти плодов с массой тела не менее 500 г (если масса тела при рождении неизвестна, рождение при сроке беременности от 22 полных недель или с длиной тела 25 см и более от вершины темени до пяток) и число умерших в раннем неонатальном периоде в течение календарного года на 1000 всех родившихся [31].

Перинатальный период разделяется на антенатальный, интранатальный и ранний неонатальный, что указывается в минимальном наборе перинатальных индикаторов, собираемых по всем случаям рождений и перинатальным смертям⁴.

Ранняя неонатальная смертность. Показатель ранней неонатальной смертности включает число умерших детей среди новорожденных в возрасте

³ Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н (ред. от 02.09.2013) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2012 № 23490).

⁴ Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Таблица 1 (Table 1)

Перинатальная смертность в Российской Федерации за 2010–2016 гг.
Perinatal mortality in the Russian Federation in 2010–2016

Год / Year	Человек / People			На 1000 родившихся живыми и мертвыми / per 1000 live births and stillbirths		На 1000 родив- шихся живыми / per 1000 live births
	Всего / All	Мертворожденные / Stillbirths	Умершие в воз- расте до 7 дней / Dead at the age before 7 days	Всего / All	Мертворожденные / Stillbirths	Умершие в воз- расте до 7 дней / Dead at the age before 7 days
2010	13 248	8300	4948	7,37	4,62	2,75
2011	12 920	8109	4811	7,16	4,49	2,67
2012	19 111	12 142	6969	9,98	6,34	3,64
2013	18 395	12 226	6169	9,64	6,41	3,25
2014	17 228	11 769	5459	8,81	6,02	2,81
2015	16 173	11 453	4720	8,29	5,87	2,43
2016	14 997	10 884	4113	7,89	5,73	2,18

до 7 полных дней жизни в течение календарного года на 1000 живорожденных за этот же год⁵ (табл. 1)^{6,7}.

Учету подлежат все живорожденные обычно с массой тела при рождении не менее 500 г.

Масса тела при рождении. Массой тела ребенка при рождении считается результат взвешивания новорожденного, произведенного в течение первого часа его жизни.

Новорожденные, родившиеся с массой тела до 2500 г, считаются новорожденными с низкой массой тела при рождении, до 1500 г — с очень низкой массой тела при рождении, до 1000 г — с экстремально низкой массой тела при рождении⁸.

Другим важным параметром для интерпретации причин перинатальной смерти, формулирования клинического и патологоанатомического диагнозов и оформления медицинского свидетельства о перинатальной смерти является срок беременности.

Срок беременности исчисляют от первого дня последней нормальной менструации. Срок беременности выражают в полных днях или полных неделях (например, события, происходившие в пе-

риод между 280-м и 286-м полными днями после начала последней нормальной менструации, считают имевшими место на 40-й неделе беременности). Срок беременности, исчисляемый по дате последней нормальной менструации, часто служит источником статистических ошибок. Для исключения ошибок необходимо помнить, что первый день следует расценивать как день 0, а не день 1-й. Дни 0–6 соответственно составляют «полную нулевую лунную неделю», дни 7–13 — «полную первую неделю», и соответственно 40-я неделя беременности является синонимом понятия «полные 39 недель». Если дата последней нормальной менструации неизвестна, срок беременности следует определять на основании наиболее надежных клинических данных. Для того чтобы избежать непонимания, результаты расчетов в статистических таблицах необходимо указывать как в неделях, так и в днях.

Недоношенность — роды при сроке беременности менее 37 полных недель (менее 259 дней).

Доношенность — роды при сроке беременности от 37 полных недель до 42 полных недель (259–293 дня).

Переношенность — роды при сроке беременности 42 полные недели и более (294 дня или более) [4, 31].

Преждевременными родами называют материнское состояние, при котором на сроке до 37 полных недель гестации у женщины происходит спонтанное начало схваток с изменениями шейки матки и при отсутствии явно выраженных патологических состояний (таких как хориоамнионит или инфекция мочевыводящих путей).

⁵ Европейская база данных ЗДВ (HFA-DB) ЕРБ ВОЗ, июль 2016 г. [European HFA-database HFA-DB WHO / Europe, July 2016] (<http://data.euro.who.int/hfadbs/shellru.html>).

⁶ Журнал Федеральной службы государственной статистики «Здравоохранение в России (официальное издание). 2015: Стат. сб. / Росстат. М., 2015. 174 с.

⁷ Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации (статистический бюллетень) за 2010–2016 годы. <http://www.gks.ru>.

⁸ Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н (ред. от 02.09.2013) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2012 № 23490).

Связь преждевременных родов и перинатальной смертности представляет большой интерес для врачей и ученых. Необходимо проводить различие между преждевременными родами неустановленной этиологии и родами, сопровождавшимися патологией или вызванными искусственно в стационаре⁹.

3. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОГО ВСКРЫТИЯ ПЛОДА, МЕРТВорожденного или умершего новорожденного

Медицинская помощь в Российской Федерации осуществляется в соответствии с Федеральным законом от 21 декабря 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹⁰, организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, а также на основе стандартов медицинской помощи.

Патологоанатомическое вскрытие (аутопсия) заключается в морфологическом (макро- и микроскопическом) исследовании органов и тканей умершего человека, новорожденного, мертворожденных и плодов с целью постановки диагноза заболевания и определения причины смерти¹¹ [11].

В соответствии со статьей 67 «Проведение патологоанатомических вскрытий» Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ и п. 3 Приказа Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий»¹² вскрытие мертворожденных и детей, умерших возрасте до 28 дней жизни включительно, производится во всех случаях, вне зависимости от религиозных мотивов, а также по письменному заявлению родителей или иных родственников либо законного представителя. Учитывая определение мертворожденности в приказе Минздрава-соцразвития России от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»¹³, необходимо

в обязательном порядке вскрывать мертворожденных начиная с 22 недель гестационного возраста, когда масса плода составляет 500 г.

Патологоанатомическое вскрытие проводится в срок до трех суток после констатации биологической смерти человека¹⁴ [13].

Цели, задачи, методики проведения патологоанатомических вскрытий плодов, мертворожденных, умерших детей описаны в различных руководствах, методических рекомендациях, инструкциях и приказах¹⁵ [3, 12, 14].

Патологоанатомическое вскрытие является важным инструментом обеспечения качества в клинической медицине. Аутопсия позволяет определить точную причину смерти, обнаружить неожиданные осложнения в процессе развития болезни, в том числе побочные эффекты лечения, а также других медицинских вмешательств [34].

Результаты аутопсии используют как контроль качества пренатальной и перинатальной диагностики [37].

Информация, полученная в результате вскрытия мертворожденных и умерших в перинатальном периоде, позволяет не только объяснить причину смерти, но и оценить и предотвратить риски для эмбрионов, плодов и новорожденных при последующих беременностях.

Сегодня все чаще во всем мире используют современные методы посмертной визуализации, такие как рентгенологическое исследование, ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография [28, 35, 38].

Сведения о поступлении в патологоанатомическое бюро (отделение) тела мертворожденного или умершего в неонатальный период вносят в форму учетной медицинской документации № 015/у «Журнал регистрации поступления и выдачи тел умерших».

Патологоанатомическое исследование плодов, мертворожденных или умерших новорожденных имеет существенные отличия от вскрытия умерших взрослых. В частности, одной из важных особенностей является необходимость оценки состояния последа, результаты которого следует учитывать при анализе данных аутопсии, и они должны быть обязательно отражены в протоколе патологоанатомического исследования.

⁹ Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

¹⁰ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).

¹¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.03.16 № 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации от 14 апреля 2016 г., регистрационный № 41799).

¹² Приказ Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» (зарегистрировано в Минюсте России 16.12.2013 № 30612).

¹³ Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н (ред. от 02.09.2013) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2012 № 23490).

¹⁴ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).

¹⁵ Приказ Минздрава РФ № 318, Постановление Госкомстата РФ № 190 от 04.12.1992 «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения» (вместе с «Инструкцией об определении критериев живорождения, мертворождения, перинатального периода»).

Перед началом патологоанатомического вскрытия врач-патологоанатом изучает медицинскую документацию, представленную для проведения патологоанатомического исследования, и при необходимости получает разъяснения у врачей-специалистов, принимавших участие в обследовании и лечении пациента¹⁶. Обязательно учитывают акушерско-гинекологический анамнез, течение предыдущих и настоящей беременностей, характер и течение родов, гестационный период, анамнез ранее родившихся детей, результаты междисциплинарных исследований.

Макроскопическое и гистологическое исследования плаценты занимают важное место в диагностике и должны быть обязательно отражены в протоколе аутопсии.

Во время патологоанатомического вскрытия обязательно фотографируют тело в положении на спине, животе, а также в профиль. При наружном исследовании оценивают состояние зрелости, наличие пороков развития, дисморфизма, генетических стигм. При пороках развития и/или дисморфических стигмах рекомендуется проведение генетического и рентгенологического исследований. Обращают внимание на цвет кожи, наличие мацерации, мекония, сыровидной смазки, кровоизлияний, повреждений и пр.

При осмотре головки плода/ребенка обращают внимание на наличие, величину и локализацию «родовой опухоли», указывающей на подлежащую часть плода.

Родовая опухоль — отек мягких тканей в подлежащей части тела плода: затылочной, теменной, лобной, лицевой областей при головном предлежании, ягодич, нижних конечностей, промежности, половых органов при тазовом предлежании. В ближайшие 2–3 дня после рождения родовая опухоль исчезает по мере рассасывания отека.

От родовой опухоли головы следует отличать кефалогематому, кровоизлияние под апоневроз, мозговую грыжу (выпячивание мозговых оболочек через родничок).

Кефалогематома — кровоизлияние под надкостницу костей черепа со скоплением свернувшейся крови в образовавшемся субпериостальном пространстве. Границы наружной кефалогематомы ограничены границами той или иной кости черепа, чаще теменной, реже затылочной. Кефалогематома относится к родовым травмам.

По размеру поднадкостничного кровоизлияния выделяют три степени кефалогематомы:

- 1-я степень — диаметр кровоизлияния 4 см и меньше;
- 2-я степень — диаметр кефалогематомы 4,1–8 см;
- 3-я степень — диаметр кровоизлияния более 8 см (в случае множественных кефалогематом оценивают общую площадь кровоизлияний).

Оценка состояния зрелости. Под зрелостью плода понимают оптимальное функциональное и морфологическое развитие систем, органов и тканей новорожденного, приспособленного к внеутробной жизни.

Критерии зрелости доношенного плода:

- кожа эластичная, с хорошо развитым подкожно-жировым слоем;
- наличие пушковых волос в области лопаток и плечевого пояса;
- волосы на голове достигают длины 2 см;
- расширенные зрачки без перепонки, прозрачные роговицы;
- эластичные, упругие хрящи носа и ушных раковин;
- ногти плотные, выступают за кончики пальцев;
- пупочное кольцо находится на середине между лонем и мечевидным отростком;
- опущенные в мошонку яички у мальчиков;
- у девочек малые половые губы прикрыты большими, половая щель сомкнута.

Измерения и взвешивание. Осуществляют измерение и взвешивание плода или ребенка, результаты которых обязательно фиксируют в протоколе патологоанатомического вскрытия.

Определяют:

- массу тела;
- расстояние от темени до копчика, от темени до пяток;
- длину плеча, предплечья, кисти, бедра, голени, стопы (с обеих сторон);
- максимальную ширину кисти и стопы (с обеих сторон);
- окружность головы;
- билатеральный размер головы;
- лобно-затылочный размер головы;
- окружность грудной клетки;
- окружность живота на уровне пупка [36].

Повреждение костей черепа, головного и спинного мозга возможно при родовой или акушерской травме. Также при родовой травме черепа возможно смещение головного мозга в спинномозговой канал, развивается паравертебральный отек в области шеи, груди и даже живота, что может имитировать опухоль (необходимо дифференцировать с синдромом Арнольда–Киари).

Вывих или перелом ключицы при акушерском пособии может проявиться асимметрией грудной клетки.

¹⁶ Приказ Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» (зарегистрировано в Минюсте России 16.12.2013 № 30612).

Полный дефект брюшной стенки (брюшина, мышцы, кожа) с выпадением внутренних органов брюшной полости через разрыв пупочного кольца или какой-либо части брюшной стенки невозможен при патологических родах и родовой травме и, как правило, связан с грыжей пуповины (омфалоцеле).

Грыжевой мешок при омфалоцеле в легких случаях может содержать единичные петли кишечника, в тяжелых — практически все органы брюшной полости.

Мацерация — это аутолиз тканей, под действием ферментов плода и околоплодных вод, развивается сразу после внутриутробной гибели плода. Оценка степени мацерации позволяет предположить время наступления гибели плода, оценить адекватность профилактических и медицинских мероприятий.

Последовательность мацеративных изменений хорошо описана в литературе. Через несколько часов после смерти происходят изменения в эпидермально-дермальном соединении, эпидермис отделяется от дермы. Вскоре после этого под эпидермисом начинает скапливаться жидкость и появляются пузыри (буллы). Они могут разрываться самостоятельно спонтанно или в процессе родов, под воздействием сдавливающих сил родовых путей.

Позже к кожным проявлениям присоединяются другие изменения, такие как генерализованная гипермобильность суставов, аутолиз внутренних органов и др.

Как следует из данных литературы, мацерацию можно разделить на три стадии [30, 40].

1-я стадия (от 6 до 24 часов):

- 6 часов — кожа плода серо-белого цвета, сыровидная смазка пропитана меконием, зеленоватого цвета. Пуповинный остаток багрово-красного цвета. Определяется незначительное отслоение эпидермиса;
- 12 часов — кожа плода красноватого цвета, отслоение эпидермиса от дермы в области лица и спины (или живота);
- 18 часов — отслоение эпидермиса от дермы на 25 % поверхности тела или двух и более анатомических областях;
- 24 часа — кожа плода темно-красного или багрового цвета, отслоение эпидермиса от дермы на площади более чем 25 % поверхности тела.

2-я стадия (от 1 до 3 суток):

- 36 часов — кожа тусклая, багрового цвета, грязного вида, отслоение эпидермиса от дермы менее чем на 50 % поверхности тела;

- 48 часов — отслоение эпидермиса от дермы более чем на 50 % поверхности тела;
- 72 часа — отслоение эпидермиса от дермы более чем на 75 % поверхности тела.

3-я стадия (4 суток и более):

- 96 часов — кожа серо-багрово-красного цвета, грязного вида за счет пропитывания кровью и гемолиза в местах отслоения эпидермиса от дермы. Кости черепа в области швов наслаиваются друг на друга;
- 1-я неделя — широко открытый рот;
- 2-я неделя — мумификация — плод обезвожен, сжат, багрово-грязного цвета.

Вскрытие и исследование полостей тела и черепа. Извлечение органокомплекса. Изучение органов и тканей. Этот раздел составлен на основании данных и достаточно широко представлен в отечественной литературе¹⁷ [3, 12, 14, 25].

После наружного исследования тела приступают ко второму этапу патологоанатомического исследования — вскрытию полостей тела, исследованию органов.

Проверяют обе стороны живота, слева и справа от срединной пупочной связки, с целью выявления возможной аплазии пуповинных артерий; целостность пупочной вены и место ее вхождения в печень [36].

Как и у взрослых, определяют объем серозной жидкости и крови в полостях тела.

После вскрытия полостей тела пошагово изучают расположение органов, комплексов сосудов, целостность и высоту стояния диафрагмы, что позволяет исключить наличие пороков развития.

В соответствии с гестационным возрастом оценивают состояние кровообращения и кровотока посредством изучения открытого овального окна, Боталлова протока и пупочной вены.

Извлечение органокомплекса рекомендуют осуществлять методом полной эвисцерации по Шору.

Обращают внимание на такие органы, как околоушная слюнная железа, глоточное кольцо с миндалинами, гипофиз, спинной мозг. Эти органы должны быть обязательно извлечены и изучены. Остатки пупочного канатика с окружающей околопупочной областью вырезают и фиксируют.

Все органы взвешивают и измеряют. Парные органы измеряют и взвешивают раздельно.

Следует обратить внимание на то, что масса и размер тела и органов мертворожденных меньше

¹⁷ Приказ Минздрава РФ № 318, Постановление Госкомстата РФ № 190 от 04.12.1992 «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения» (вместе с «Инструкцией об определении критериев живорождения, мертворождения, перинатального периода»).

массы и размеров умерших новорожденных одинаковых гестационных возрастов.

Взятие биологического материала для гистологического и других дополнительных исследований. Лабораторная обработка биологического материала. Микроскопическое изучение биологического материала. При патологоанатомическом вскрытии гистологический, биохимический, микробиологический, иммуногистохимический и другие методы исследования отдельных тканей плода (мертворожденного) или их частей являются обязательной частью диагностического процесса в целях установления первоначальной и непосредственной причин смерти человека. Кроме того, в заключение протокола аутопсии формулируется патологоанатомический диагноз, включающий необходимые рубрики.

Взятие биологического материала для гистологического исследования (при наличии медицинских показаний — гистохимического, иммуногистохимического, генетического, молекулярно-биологического исследований) включает в себя иссечение кусочков органов и тканей и помещение их в фиксирующие растворы¹⁸.

Для гистологического исследования рекомендуют осуществлять забор материала из следующих органов [3, 19]:

- головной мозг — как минимум 7–10 кусочков (кора, центральные извилины, подкорковая область — зрительный бугор со стенкой бокового желудочка, продолговатый мозг, варолиев мост и др.);
- легкие — 4 кусочка (верхние и нижние доли левого и правого легкого, с прикорневыми и периферическими отделами);
- сердце — 2 кусочка (стенка левого и правого желудочков), в отдельных случаях 5–7;
- тонкая кишка — 2 кусочка (подвздошная и тощая кишка с фолликулами);
- толстая кишка — 2 кусочка (прямая и сигмовидная);
- печень с пупочной веной — 2–3 кусочка;
- пупочные сосуды на разных уровнях из лоскута кожи области пупочной ямки — 2–3 кусочка;
- пупочная ямка с кожей — 2 кусочка;
- поджелудочная железа — 3 кусочка (головка, тело, хвост);
- слюнные железы — 2 кусочка (околоушные, подчелюстные);
- селезенка — 2 кусочка;
- почки — 2 кусочка;

- надпочечники — 2 кусочка;
- вилочковая железа — 2 кусочка (левая и правая доли);
- лимфатические узлы — 3 кусочка (шейные, бронхопульмональные и мезентериальные).

В зависимости от задач число кусочков отдельных органов может быть увеличено.

Все органы исследуются с учетом гестационного возраста [33]. Кроме окраски гематоксилином и эозином отдельные органы требуют дополнительных гистологических окрасок.

При подозрении на генетическое заболевание необходимо взять образец кожи из наименее загрязненных участков (подмышечная впадина, паховая складка). Материал поместить в сосуд со средой и отправить на исследование в день вскрытия. Возможно хранение материала в течение ночи при температуре +4 °С.

Если прошло более суток от момента смерти (например, мертворождение), на исследование берут образец ткани ахиллова сухожилия.

В случае отсутствия среды для хранения материал помещают в стерильный сосуд [36].

Для вирусологического и бактериологического исследований на предмет обнаружения вируса простого герпеса, цитомегаловируса, токсоплазмоза, хламидий, микоплазм и других возбудителей осуществляют забор следующего материала:

- 1) кровь (сыворотка) для вирусологического и бактериологического исследования;
- 2) кусочки тканей из печени, селезенки, головного мозга, сердца для вирусологического исследования.

Для иммуногистохимического исследования используют мазки-отпечатки с легких, мягкой мозговой оболочки.

4. ПРИМЕНЕНИЕ ВОЗ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ (МКБ-10) К СЛУЧАЯМ СМЕРТИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (МКБ-ПС)

В августе 2016 г. вышло руководство «Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальный период: МКБ-перинатальная смертность (МКБ-ПС)»¹⁹.

Руководство подготовлено рабочей группой ВОЗ и касается вопросов классификации случаев перинатальной смерти. Инструмент МКБ-ПС основан на Международной статистической классификации

¹⁸ Приказ Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» (зарегистрировано в Минюсте России 16.12.2013 № 30612).

¹⁹ Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) и ее правилах кодировки. Следует подчеркнуть, что МКБ-ПС — это не новая классификация болезней и причин смерти, а «инструмент» для обеспечения последовательного сбора, анализа и интерпретации данных о перинатальной смертности. Применение МКБ-ПС направлено на уменьшение числа ошибок кодирования, улучшение процедуры установления причин перинатальной смерти, а также повышение удобства использования и сравнения статистики по перинатальной смертности, составляемой на основе МКБ.

Важно отметить, что структура МКБ-ПС должна облегчить сбор стандартизированных данных о причинах перинатальных смертей и о материнских состояниях, влияющих на исход. Рабочая группа ВОЗ обращает внимание на три важные функции МКБ-ПС:

- 1) фиксирует время наступления перинатальной смерти и относит ее к определенному периоду: антенатальному, интранатальному и раннему неонатальному;
- 2) предлагает многоуровневую систему классификации причин смерти с учетом глубины доступной информации и местных норм. На основе

МКБ-ПС могут быть определены и должным образом закодированы взаимоисключающие клинические состояния, в совокупности указывающие на одну причину перинатальной смерти;

- 3) связывает возможные заболевания матери и перинатальную смертность, с учетом того что заболевания матери нередко выявляют именно в контексте перинатальной смерти.

Обязательная фиксация состояния матери для каждого случая перинатальной смерти (даже если выбран код «без осложнений со стороны матери») позволит отразить неразрывную связь между показателями состояния здоровья в этих двух группах пациентов.

В рамках МКБ-ПС основное состояние плода или ребенка классифицируется по категориям причин смерти с разделением на три периода (А — антенатальная смерть, I — интранатальная и N — неонатальная смерть); данные состояния приведены в табл. 2.

Выделяют шесть рубрик антенатальных причин смерти (A1–A6), семь рубрик интранатальных причин смерти (I1–I7) и 11 рубрик неонатальных причин смерти (N1–N11). В этих группах пред-

Таблица 2 (Table 2)

МКБ-ПС: причины перинатальной смерти и соответствующие коды МКБ-10 с разбивкой по периодам наступления смерти и патологические состояния матери для случаев перинатальной смерти*

ICD-PM: the causes of perinatal death and the corresponding ICD-10 codes broken down by periods of death, and the pathological conditions of the mother for cases of perinatal death*

Рубрики МКБ-ПС с основными причинами перинатальной смерти / Headings of ICD-PM with the main causes of perinatal death	Антенатальная смерть (А) / Antenatal death (A)		Коды МКБ-10 / ICD-10 codes
	A1	Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения / Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities	Q00–Q99
	A2	Инфекционные болезни / Infectious Diseases	P35, P37, P39, A50
	A3	Внутриутробная гипоксия / Intrauterine hypoxia	P20
	A4	Другие нарушения, возникающие в антенатальном периоде (включая коды для антенатального периода из рубрики «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного» и т. д.) / Other disorders that occur in the antenatal period (including codes for the antenatal period from the hemorrhagic and hematological disorders in the fetus and newborn, etc.)	P50, P52, P55, P56, P60, P61, P70, P75, P77, P83, P96.4, Разл.
	A5	Расстройства, связанные с ростом плода / Fetal growth disorders	P05, P08
	A6	Смерть плода по неуточненной причине / Fetal death for unspecified cause	P95

Продолжение табл. 2 (Table 2 (continued))

Рубрики МКБ-ПС с основными причинами перинатальной смерти / Headings of ICD-PM with the main causes of perinatal death		Аntenатальная смерть (А) / Antenatal death (A)	Коды МКБ-10 / ICD-10 codes
		Интранатальная смерть (I) / Intratinal death (I)	Коды МКБ-10 ICD-10 codes
	I1	Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения / Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities	Q00–Q99
	I2	Родовая травма / Birth injury	P10–P15
	I3	Острое интранатальное осложнение / Acute intrapartum complication	P20
	I4	Инфекционные болезни / Infectious Diseases	P35, P37, P39, A50
	I5	Другие нарушения, возникающие в интранатальном периоде (включая коды для интранатального периода из рубрики «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного») / Other disorders that occur in the intrapartum period (including codes for the intrapartum period from the hemorrhagic and hematological disorders in the fetus and newborn)	P50, P52, P55, P56, P60, P61, P70, P96,
	I6	Расстройства, связанные с ростом плода / Fetal growth disorders	P05, P07, P08
	I7	Смерть плода по неуточненной причине / Fetal death for unspecified cause	P95
		Неонатальная смерть (N) / Neonatal death (N)	Коды МКБ-10 ICD-10 codes
	N1	Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения / Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities	Q00–Q99
	N2	Расстройства, связанные с ростом плода / Fetal growth disorders	P05, P08
	N3	Родовая травма / Birth injury	P10–P15
	N4	Неонатальные осложнения / Neonatal complications	P20, P21
	N5	Судороги и нарушения церебрального статуса / Cramps and disorders of cerebral status	P90, P91
	N6	Инфекционные болезни / Infectious Diseases	P23, P35–P39
	N7	Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения / Respiratory and cardiovascular disorders	P22, P24–P29
	N8	Другие нарушения, возникающие в неонатальном периоде (включая коды для неонатального периода из рубрик «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного», «Преходящие эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ, специфичные для плода и новорожденного», «Расстройства системы пищеварения у плода и новорожденного», «Состояния, вовлекающие наружные покровы и терморегуляцию у плода и новорожденного», «Другие состояния, возникающие в перинатальном периоде») / Other disorders that occur in the neonatal period (including codes for the neonatal period from the hemorrhagic and hematological disorders in the fetus and newborn, transient endocrine and metabolic disorders specific for the fetus and newborn, digestive system disorders in the fetus and newborn, conditions involving external integument and thermoregulation in the fetus and newborn, other conditions occurring in the perinatal period)	P50–P61, P70–P78, P80–P83, P92–P94

Окончание табл. 2 (Table 2 (continued))

Рубрики МКБ-ПС с основными причинами перинатальной смерти / Headings of ICD-PM with the main causes of perinatal death	Аntenатальная смерть (А) / Antenatal death (A)		Коды МКБ-10 / ICD-10 codes
	N9	Малая масса тела и недоношенность / Disorders related to short gestation and low birth weigh	P07
	N10	Различные / Termination of pregnancy, affecting fetus and newborn	P96.4**
	N11	Неонатальная смерть по неуточненной причине / Other conditions originating in the perinatal period	P96
Патологические состояния матери / Pathological conditions of the mother	Патологические состояния матери (М) / Pathological conditions of the mother (M)		Коды МКБ-10 / ICD-10 codes
	M1	Осложнения со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек / Fetus and newborn affected by maternal infectious and parasitic diseases	P02
	M2	Осложнения беременности у матери / Fetus and newborn affected by maternal complications of pregnancy	P01
	M3	Другие осложнения родов и родоразрешения / Fetus and newborn affected by other complications of labour and delivery	P03
	M4	Медицинские и хирургические осложнения у матери / Fetus and newborn affected by maternal conditions that may be unrelated to present pregnancy	P00
	M5	Без осложнений со стороны матери / Without complications from the mother	

Примечание. * Перинатальная смерть обычно кодируется кодами P05–P96 или Q-кодом, однако бывают случаи, когда необходимо использовать коды других разделов МКБ-10. Полный список см. в МКБ-10 [4] и МКБ-10, том II: сборник инструкций. ** Для рубрикации случаев перинатальной смерти и их включения в сводные таблицы пользователю необходима информация о временном периоде перинатальной смерти (антенатальный/интранатальный/неонатальный) и коды МКБ-10 для причин смерти. Информация о причине смерти и состояниях матери должна быть закодирована в соответствии с правилами МКБ-10 по присваиванию кодов, прежде чем можно будет производить табулирование. Таблица, представленная выше, содержит индикативные параметры, необходимые для получения сводной статистики; для кодирования причин смерти следует использовать МКБ-10 [32] и МКБ-10, том II [42].

Notes. * Perinatal death is usually encoded by codes P05–P96 or Q-code, but there are cases when it is necessary to use the codes of other sections of ICD-10. For a complete list, see ICD-10 [4] and ICD-10, Volume II: a collection of instructions.

** For information on perinatal deaths and their inclusion in summary tables, the user needs information on the time period of perinatal death (antenatal/intranatal/neonatal) and ICD-10 codes for causes of death. Information on the cause of death and mother conditions should be coded in accordance with the rules of ICD-10 code assignment before it can be tabulated. The table presented above contains indicative parameters necessary for obtaining summary statistics; ICD-10 [32] and ICD-10 Volume II should be used to encode the causes of death [42].

ставлены все коды МКБ-10, указываемые в свидетельстве о смерти для случаев перинатальных летальных исходов. Изменен и сделан более понятным порядок расположения кодов МКБ-10, чтобы лучше отражать патологические состояния в разные периоды перинатальной смерти. На наш взгляд, указанные нозологии и состояния не могут ограничивать дальнейшее расширение списка при-

чин перинатальной смерти. Пять рубрик МКБ-10, описывающих патологические состояния матери при перинатальной смерти, были преобразованы в четыре рубрики **МКБ-ПС** (M1–M4):

M1 — осложнения, связанные с патологией плаценты, пуповины и плодных оболочек;

M2 — осложнения беременности у матери;

M3 — осложнения родов и родоразрешения;

М4 — медицинские и хирургические осложнения, которые могут быть связаны или связаны с настоящей беременностью²⁰.

Имеется пятая рубрика: в случае если в момент перинатальной смерти не зафиксировано состояний или осложнений со стороны матери, которые могли привести к перинатальной смерти, следует выбрать рубрику М5 — «без осложнений со стороны матери». Перечень основных заболеваний и состояний матери по МКБ-10 и соответствующие коды включенных в рубрики кодирования материн-

ских состояний в рамках МКБ-ПС представлены в табл. 2 и 3.

Настоящее руководство «Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС)» следует применять только вместе с МКБ-10 (тома I–III) [13]. Предлагаемый код следует сверить; дополнительную информацию необходимо закодировать по МКБ-10, тома I и III; требования к выбору кодировки для первоначальной причины смерти и удостоверения факта смерти изложены в МКБ-10, том II.1²¹.

²⁰ Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

²¹ Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Таблица 3 (Table 3)

Состояния у матери по МКБ-ПС и основные состояния у матери (по МКБ-10) с распределением по рубрикам*
The state of the mother according to the ICD-PM and the main condition of the mother (according to ICD-10) with the distribution according to the headings*

Рубрики материнских состояний по МКБ-ПС / Maternal states by ICD-PM	Основные материнские состояния по рубрикам / Main maternal conditions by topics	Коды МКБ-10 / ICD-10 codes
М1: Осложнения со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек / M1: Complications from the placenta, umbilical cord and membranes	Предлежание плаценты / Fetus and newborn affected by placenta praevia	P02.0
	Другие осложнения, связанные с отделением плаценты и кровотечением / Fetus and newborn affected by other forms of placental separation and haemorrhage	P02.1
	Дисфункция, инфаркт, недостаточность плаценты / Fetus and newborn affected by other and unspecified morphological and functional abnormalities of placenta	P02.2
	Синдромы плацентарной трансфузии / Fetus and newborn affected by placental transfusion syndromes	P02.3
	Выпадение пуповины, другие виды сдавления пуповины / Umbilical cord prolapse, other types of umbilical cord compression	P02.4, P02.5
	Хориоамнионит / Fetus and newborn affected by chorioamnionitis	P02.7
	Другие осложнения со стороны плодных оболочек / Fetus and newborn affected by other abnormalities of membranes	P02.8
М2: Осложнения беременности у матери / M2: Complications of pregnancy in mothers	Цервикальная недостаточность / Fetus and newborn affected by incompetent cervix	P01.0
	Преждевременный разрыв плодных оболочек / Fetus and newborn affected by premature rupture of membranes	P01.1
	Олигогидрамнион/полигидрамнион / Oligohydramnios/polyhydramnios	P01.2, P01.3
	Внематочная беременность / Fetus and newborn affected by ectopic pregnancy	P01.4
	Многоплодная беременность / Fetus and newborn affected by multiple pregnancy	P01.5
	Смерть матери / Fetus and newborn affected by maternal death	P01.6
	Неправильное предлежание плода перед родами / Fetus and newborn affected by malpresentation before labour	P01.7
	Другие осложнения беременности / Fetus and newborn affected by other maternal complications of pregnancy	P01.8

Продолжение табл. 3 (Table 3 (continued))

Рубрики материнских состояний по МКБ-10 / Maternal states by ICD-10	Основные материнские состояния по рубрикам / Main maternal conditions by topics	Коды МКБ-10 / ICD-10 codes
М3: Другие осложнения родов и родоразрешения / M3: Other complications of childbirth and delivery	Родоразрешение в тазовом предлежании и с экстракцией плода / Fetus and newborn affected by breech delivery and extraction	P03.0
	Другой вид неправильного предлежания, положения и диспропорции во время родов и родоразрешения / Fetus and newborn affected by other malpresentation, malposition and disproportion during labour and delivery	P03.1
	Родоразрешение с наложением щипцов/применением вакуум-экстрактора / Fetus and newborn affected by forceps delivery/vacuum extractor	P03.2, P03.3
	Родоразрешение с помощью кесарева сечения / Fetus and newborn affected by caesarean delivery	P03.4
	Стремительные роды / Fetus and newborn affected by precipitate delivery	P03.5
	Преждевременные роды и родоразрешение / Preterm labour and delivery	O60
	Другие осложнения родов и родоразрешения, включая аборт / Fetus and newborn affected by other specified complications of labour and delivery	P03.8
М4: Медицинские и хирургические осложнения / M4: Medical and surgical complications	Преэклампсия, эклампсия / Gestational, eclampsia	O14, O15
	Вызванная беременностью гипертензия / Fetus and newborn affected by maternal hypertensive disorders	P00.0
	Другие гипертензивные нарушения / Unspecified maternal hypertension	O16
	Болезни почек и мочеполовой системы / Fetus and newborn affected by maternal renal and urinary tract diseases	P00.1
	Инфекционные и паразитарные болезни / Fetus and newborn affected by maternal infectious and parasitic diseases	P00.2
	Болезни системы кровообращения и органов дыхания / Fetus and newborn affected by other maternal circulatory and respiratory diseases	P00.3
	Расстройства питания / Fetus and newborn affected by maternal nutritional disorders	P00.4
	Травма / Fetus and newborn affected by maternal injury	P00.5
	Хирургическая процедура / Fetus and newborn affected by surgical procedure on mother	P00.6
	Другие медицинские процедуры / Fetus and newborn affected by other medical procedures on mother, not elsewhere classified	P00.7
	Сахарный диабет у матери, включая гестационный сахарный диабет / Diabetes mellitus arising in pregnancy	O24.4
	Применение анестезии и анальгезирующих средств у матери / Fetus and newborn affected by maternal anaesthesia and analgesia in pregnancy, labour and delivery	P04.0
	Терапевтические воздействия на мать / Fetus and newborn affected by other maternal medication	P04.1
	Потребление табака, алкоголя, наркотических средств / Consumption of tobacco, alcohol, drugs	P04.2, P04.3, P04.4
	Использование пищевых химических веществ / Fetus and newborn affected by maternal use of nutritional chemical substances	P04.5
	Воздействие химических веществ, содержащихся в окружающей среде / Fetus and newborn affected by maternal exposure to environmental chemical substances	P04.6
	Неуточненное вредное воздействие на мать / Fetus and newborn affected by maternal noxious influence, unspecified	P04.9

Окончание табл. 3 (Table 3 (continued))

Рубрики материнских состояний по МКБ-ПС / Maternal states by ICD-PM	Основные материнские состояния по рубрикам / Main maternal conditions by topics	Коды МКБ-10 / ICD-10 codes
M5: Без осложнений со стороны матери / M5: No complications from the mother	Не выявлено осложнений (мать здорова) / There were no complications (the mother is healthy)	
<i>Примечание.</i> * Полный список состояний и их определений, в том числе других и неуточненных состояний, включенных в каждую рубрику, см. в текущей версии МКБ-10 [42] и МКБ-10, том II: сборник инструкций [31]. <i>Note.</i> * A complete list of states and their definitions, incl. other and unspecified states included in each heading, see the current version of ICD-10 [42] and ICD-10 Volume II: a collection of instructions [31]		

5. ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ В СЛУЧАЯХ СМЕРТИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Одно из наиболее емких и отвечающих современным требованиям определений: «Диагноз — один из важнейших объектов стандартизации в здравоохранении, основа клинико-экспертной работы и управления качеством медицинских услуг, документальное свидетельство профессиональной квалификации врача» [23]. В этой связи особенно высока ответственность, возложенная на врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

Диагноз — медицинское заключение о состоянии здоровья, об имеющемся заболевании, выраженное в терминах, предусмотренных принятыми классификациями и номенклатурой болезней, обозначающих названия болезней, их формы, варианты течения, и основанное на всестороннем систематическом изучении пациента [16, 17, 23]. Он включает в себя сведения об основном заболевании или о состоянии, осложнениях основного заболевания и сопутствующих заболеваниях или состояниях²².

Диагноз должен отвечать следующим требованиям:

- нозологическим (каждая рубрика должна начинаться с нозологической формы (нозологической единицы), если это невозможно — синдрома);
- развернутым, содержать дополнительную (интранозологическую) характеристику патологических процессов (клинико-анатомическая форма страдания, тип течения, степень активности, стадия, функциональные нарушения), включать все известные в данном конкретном случае морфологические, клинико-лабораторные и другие данные;

²² Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).

- этиологическим и патогенетическим (если это не противоречит медико-социальным требованиям, имеющим приоритет);
- структурно оформленным — рубрифицированным (разделенным на унифицированные рубрики);
- фактически и логически обоснованным (достоверным) [10, 15, 23, 24];
- соответствующим международным номенклатуре и классификациям болезней²³ [31, 32].

В российском здравоохранении традиционно принята общая структура диагноза, включающая следующие рубрики:

- 1) основное заболевание — заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти;
- 2) осложнения основного заболевания — это нозологические единицы, травмы, синдромы и симптомы, патологические процессы, которые патогенетически (прямо или косвенно) связаны с основным заболеванием, но не являются при этом его проявлениями. Осложнение основного заболевания определяют также как патологический процесс, патогенетически и/или этиологически связанный с основным заболеванием, утяжеляющий его течение и нередко являющийся непосредственной причиной смерти. Перечислять осложнения целесообразно в патогенетической или временной последовательности;
- 3) сопутствующее заболевание — заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность,

²³ Письмо Минздрава России от 05.12.2014 № 13-2/1664 (о направлении перечня добавленных и исключенных рубрик МКБ-10).

опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти. Сопутствующие заболевания могут быть представлены одной или несколькими нозологическими единицами (реже — синдромами). По поводу этих заболеваний могли производиться определенные лечебно-диагностические мероприятия. Сопутствующие заболевания не могут иметь смертельных осложнений [10, 15, 23, 24].

В 1971 г. Г.Г. Автандиловым с целью учета и анализа смертности по множественным причинам были предложены понятие «комбинированное основное заболевание» на основе выделения моно-, би- и мультикаузального типов диагнозов [1, 2, 9].

Структура комбинированного основного заболевания, представленного конкурирующими или сочетанными или основным и фоновым заболеваниями, нашла широкое применение в патологоанатомической практике. Были разработаны правила выделения нозологической единицы, выставляемой на первое место в комбинированном основном заболевании как основной единицы учета при статистическом анализе заболеваемости и первоначальной причины смерти при летальном исходе. Конкурирующее заболевание определяется как нозологическая единица заболевания (заболевание или травма), которым одновременно с основным заболеванием страдал умерший, и каждое из них в отдельности, несомненно, могло привести к смерти. Сочетанное заболевание определяется как нозологическая единица заболевания (заболевание или травма), которым одновременно с основным заболеванием страдал умерший, и все эти заболевания, находясь в различных патогенетических взаимоотношениях и отягощая друг друга, привели к смерти, причем каждое из них в отдельности не вызвало бы летального исхода. Фоновое заболевание определяется как нозологическая единица заболевания (заболевание или травма), которое явилось одной из причин развития другого самостоятельного заболевания (состояния), отягощает его течение и способствует возникновению общих смертельных осложнений, приведших к летальному исходу. При ятрогенном основном заболевании фоновым становится то, по поводу которого производилось медицинское мероприятие [1, 2, 10, 15, 24].

Правилами ВОЗ определено, что ограничение анализа по единичному состоянию для каждого эпизода влечет за собой потерю части имеющейся информации [42]. Потому рекомендуется по возможности проводить кодирование и анализ заболеваемости и смертности по множественным причинам. Множественность причин смерти определяется как коморбидность [42]. В МКБ-10 комор-

бидные заболевания (состояния) определяются как прочие важные заболевания (состояния), способствовавшие смерти [18, 32]. В конструкции диагноза такие коморбидные заболевания (состояния) целесообразно указывать как конкурирующие, сочетанные и/или фоновые заболевания (состояния) в дополнительной рубрике после рубрики «Основное заболевание». Они должны иметь общие осложнения с основным заболеванием, так как совместно вызывают цепь болезненных процессов, непосредственно приведших к смерти [8].

Основополагающие принципы построения диагноза у взрослых и детей старше 7 дней едины. Исключение составляют «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» — МКБ-10, класс XVI, рубрики P00-P96. Сложным вопросом остается трактовка морфологических изменений, построение патологоанатомического диагноза в перинатальном периоде. В этом периоде патология и причина смерти ребенка во многом обусловлены комплексом причин взаимодействия «мать — плацента — плод». Патологоанатомический диагноз в случаях смерти в перинатальный период должен включать сведения о болезнях и состояниях во всех компонентах системы «мать—плацента—плод» и содержать несколько частей. Первая часть — это патология ребенка: первоначальная и непосредственная причина смерти, фоновые, конкурирующие, сочетанные, сопутствующие нозологические единицы. Вторая часть информации в перинатальном патологоанатомическом диагнозе связана с клиническими данными о болезнях матери, включая патологию последа, имевших неблагоприятное влияние на плод. При этом важно провести параллель между состоянием матери и смертью ребенка. Третья часть в структуре перинатального патологоанатомического диагноза касается условий, оказавших неблагоприятное влияние на плод или новорожденного (медицинские и криминальные причины). Все эти данные должны найти отражение в патологоанатомическом диагнозе, клинико-патологоанатомическом эпикризе и в свидетельстве о перинатальной смерти (строго в одной терминологии) [3]. Заболевания матери, патология последа, а также все сведения о внешних причинах включаются в диагноз в порядке их значимости в возникновении первоначальной причины смерти ребенка. По современным требованиям в данном диагнозе необходимо указывать момент наступления смерти ребенка и относить его к определенному периоду: антенатальный (до начала родовой деятельности), интранатальный (во время родов) и ранний неонатальный (168 часов жизни новорожденного).

Отражение последовательности патологии ребенка и матери, приведшей к перинатальной смерти, предоставляет ценную информацию для последующей разработки лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение перинатальной смертности [41].

Исходя из вышеизложенных положений, приводим структуру патологоанатомического диагноза для случаев перинатальной смерти.

I. Патология ребенка (плода).

1. Основное заболевание.
2. Конкурирующие, сочетанные, фоновые заболевания (коморбидные заболевания — при наличии).
3. Осложнения основного (и коморбидных — при наличии).
4. Сопутствующие заболевания.

II. Патология последа.

III. Патология матери, беременности и родов.

Пример патологоанатомического диагноза

Основное заболевание. Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние с повреждением ткани мозга 3-й степени; гемотампонада боковых, III и IV желудочков (объем крови 10 мл) (P52.2).

Сочетанное заболевание. Синдром дыхательных расстройств у новорожденного: гиалиновые мембраны легких (P22.0).

Осложнения. Аспирация околоплодных вод. ДВС-синдром: неравномерное полнокровие внутренних органов, множественные кровоизлияния, фибриновые тромбы, эритроцитозы. Отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания. Экстремально низкая масса тела при рождении (550 г, длина тела — 31 см), гестационный возраст — 23–24 нед.

Патология последа. Восходящая амниотическая инфекция: гнойный мембранит, субхориальный интервиллузит, флебит пуповины.

Патология матери, беременности и родов. Хронический пиелонефрит. Миопия 3-й степени, первичная хориоретинальная дистрофия сетчатки. Первичное бесплодие 10 лет. Аномалия развития полового аппарата — рудиментарный правый рог матки (удаление рудиментарного рога и маточной трубы 07.2016). Настоящая беременность II ЭКО (I — мед. аборт). Роды I-е, экстренное кесарево сечение на сроке 23/24 недели. Извлечение одного плода за тазовый конец.

6. ПОДХОДЫ К ТРАКТОВКЕ ОТДЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ, СТАВШИХ ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ПРИЧИНОЙ СМЕРТИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В руководстве «Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10)

к случаям смерти в перинатальный период: МКБ-перинатальная смертность (МКБ-ПС)» выделяют основные группы причин перинатальной смерти, которые следует относить к определенному периоду: антенатальному (до начала родовой деятельности), интранатальному (во время родов) и раннему неонатальному (168 часов жизни новорожденного)²⁴.

Существуют определенные сложности в выборе первоначальной причины смерти и трактовке отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде.

Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99). Врожденные пороки развития в перинатальной патологии занимают особое место по частоте и тяжести поражения.

При составлении диагноза в случаях врожденных пороков развития нужно учитывать следующие моменты:

- 1) нельзя ограничиваться диагнозом «врожденный порок развития» или «множественные пороки развития», за этим родовым понятием должна следовать детальная характеристика форм;
- 2) в случаях множественных пороков развития необходимо установить, не укладывается ли совокупность обнаруженных пороков в тот или иной синдром (генный, хромосомный, средовой), что имеет большое значение для профилактики врожденных пороков развития.

Врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью или приведшие к смертельным осложнениям, являются ведущей патологией и выносятся в патологоанатомический диагноз как основное заболевание.

В случаях, когда врожденные пороки развития сочетаются с инфекционными заболеваниями, эти две нозологические формы в зависимости от тяжести и характера поражения могут выступать в диагнозе как конкурирующие или сочетанные заболевания. Также врожденные пороки развития могут быть отнесены к категории фоновых или сопутствующих заболеваний в зависимости от их роли в танатогенезе [3].

Недоношенность (P05). В соответствии с инструкциями тома II МКБ-10 недоношенность не должна указываться в качестве основного заболевания или состояния плода или новорожденного, если только это не было единственным известным состоянием плода или новорожденного.

²⁴ Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

По текущим правилам МКБ-10 малая масса тела и недоношенность фиксируются в рамках одного кода (при наличии данных о массе тела и гестационном возрасте приоритет при кодировании имеет масса тела), однако если недоношенность является причиной низкой массы тела, то обратное утверждение не обязательно является верным. Прогнозы для детей, рожденных раньше срока с малым весом, соответствующим гестации, отличаются от прогнозов для детей с таким же весом, считающимся малым для данного срока гестации [39].

Указывать недоношенность в качестве основного заболевания или патологического состояния новорожденного рекомендуется только в случае наличия других свидетельств этого предположения — например, при указании гестационного возраста менее 28 недель.

Помимо этого, в соответствии с инструкциями тома II МКБ-10 диагноз недоношенности может быть указан как основная причина заболевания или патологического состояния новорожденного, только если в качестве единственной другой причины перинатальной смерти указывается дыхательная недостаточность [39].

Родовая травма (P10–P15). Родовую травму в качестве основного заболевания можно расценивать только в случае обнаружения морфологического субстрата механического повреждения тканей ребенка или плода (растяжения, разрывы, надрывы, переломы, вывихи и т. п.). При этом диагноз должен начинаться с указаний на локализацию и характер механических повреждений тканей ребенка (плода), полученных в процессе родового акта²⁵ [20]. Разнообразные кровоизлияния, в том числе и внутрочерепные (субдуральные, внутрижелудочковые), а также церебральная лейкомаляция (P91.2), без указаний на механические повреждения не могут рассматриваться в качестве родовой травмы и должны трактоваться как осложнения. Данные патологические состояния обнаруживаются не только при родовых травмах, но и при асфиксии, врожденных инфекциях, пневмониях, наследственных и приобретенных геморрагических диатезах, инфузионной гиперосмолярной терапии и др. [20].

Асфиксия плода и новорожденного (P20, P21). Асфиксия плода (внутриутробная асфиксия) в большинстве случаев является результатом: 1) острого прекращения маточно-плацентарного или плацен-

тарно-плодного кровообращения; 2) проявления различных фетопатий инфекционного и неинфекционного генеза [7]. Асфиксию плода в качестве основного заболевания можно рассматривать только в случаях мертворождения. Следует обязательно указывать период ее наступления: антенатальная (P20.0) или интранатальная (P20.1).

Асфиксия новорожденного — это патологическое состояние, обусловленное несостоятельностью самостоятельного дыхания ребенка. Нарушение акта самостоятельного дыхания может наблюдаться при рождении ребенка в состоянии гипоксии или без нее и нарастать в первые часы и сутки внеутробной жизни [7]. У новорожденных, независимо от массы тела и срока гестации, необходимо избегать оценки выявленной асфиксии как основного заболевания и продолжить поиски ее субстрата, которым чаще всего бывают пневмонии, остаточные явления внутриутробной асфиксии, пороки развития легких, сердца, инфекции. Эти виды патологии следует расценивать как основное заболевание новорожденного, а асфиксию при этом регистрировать в качестве смертельного осложнения и кодировать рубрикой P21 [2, 3].

В случаях асфиксии плода при искусственном прерывании беременности по медицинским показаниям со стороны матери в качестве основного заболевания указывают антенатальную асфиксию (P20.0), а патологию матери кодируют в соответствии с имеющимся у нее заболеванием, ставшим причиной прерывания беременности.

В случае искусственного прерывания беременности по показаниям со стороны плода в качестве основного заболевания следует указывать заболевание плода, послужившее поводом для прерывания беременности, а спровоцированную асфиксию считать осложнением и непосредственной причиной смерти [20].

Дыхательные расстройства, характерные для перинатального периода (пневмонии). Синдром дыхательных расстройств (СДР), или «респираторный дистресс-синдром» (РДС) новорожденного, — расстройство дыхания у детей в первые дни жизни, обусловленное незрелостью легких и первичным дефицитом сурфактанта. Встречаемость СДР тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении. Патологоанатомически при этом определяются пневмонии, которые включены в рубрики: «Болезнь гиалиновых мембран» (P22.0), «Первичный ателектаз новорожденного» (P28.0), «Легочное кровотечение» (P26). Указанные состояния чаще встречаются у недоношенных детей с врожденной инфекцией. В этих случаях инфекция должна играть роль ос-

²⁵ Информационно-методическое письмо «Предложения к патологоанатомической трактовке и кодированию по МКБ-10 некоторых форм перинатальной патологии», утвержденное Главным управлением здравоохранения Администрации Челябинской области, 1999 г.

новного заболевания, а пневмопатии — осложнения. По мнению П.А. Самохина, Т.А. Дель [20], только «неинфекционные» или неуточненные пневмопатии могут претендовать на роль эквивалента нозологической единицы и являться первоначальной причиной смерти (основным заболеванием). Все формы пневмопатий, как правило, осложняются асфиксией новорожденного, которую следует рассматривать уже как причину непосредственной смерти [2, 3].

Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35–P39). В данный блок трехзначных рубрик включены инфекции, приобретенные внутриутробно или во время родов.

Внутриутробные инфекционные заболевания в перинатальном периоде в качестве основного заболевания следует рассматривать в случаях выявления у плода (новорожденного) генерализованного характера альтеративных изменений, экссудативного или пролиферативного воспаления в легких, головном мозге, печени и других органах.

Заключительный патологоанатомический диагноз внутриутробной инфекции у плода (новорожденного) должен базироваться на данных морфологического изучения при сопоставлении их с результатами лабораторных исследований. Для верификации необходимо обязательное проведение вирусологического, бактериологического, иммуногистохимического исследований. У детей с врожденной инфекцией отмечаются маловесность, желтушность кожного покрова, гиперплазия печени и селезенки. Как правило, наблюдаются акцидентальная трансформация тимуса. Обязательно наличие воспалительных изменений в послее — оболочках и ворсинчатом хорионе.

Мы рекомендуем в случаях выявления инфекционного процесса в перинатальном периоде использовать блоки рубрик: «Врожденные вирусные инфекции» (P35), «Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» (P39), точнее, коды четырехзначных подрубрик: «Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках» (P39.2), «Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода» (P39.8), «Врожденный сифилис» (A50), «Бактериальный сепсис новорожденного» (P36), «Другие врожденные инфекционные и паразитарные заболевания» (P37), «Омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него» (P38) и т. д.

Неонатальная аспирация мекония (P24.0), амниотической жидкости и слизи (P24.1). Различная степень аспирации мекония и/или амнио-

тической жидкости является следствием внутриутробной гипоксии и почти всегда наблюдается при антенатальной или интранатальной асфиксии, поэтому аспирационный синдром может быть включен в интранозологическую характеристику асфиксии [7, 20].

В случае, если аспирационный синдром обнаружен при исследовании умершего новорожденного ребенка, при отсутствии других причин смерти его следует считать первоначальной причиной смерти (основным заболеванием) и с него следует начинать формулировку диагноза.

Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного (P52). Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) (P52.0–P52.2) — наиболее тяжелые и часто встречающиеся (в 60–90 % случаев) поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. Отмечено, чем меньше срок гестации и масса тела при рождении, тем чаще и тяжелее ВЖК. Среди антенатальных факторов наибольшую роль играет внутриутробная вирусная инфекция [6]. ВЖК, как правило, сочетаются с асфиксией плода и новорожденного, пневмопатиями, инфекциями и другими состояниями, сопровождающимися расстройствами кровообращения в центральную нервную систему. Поэтому в каждом конкретном случае следует подходить индивидуально к решению вопроса об основном заболевании, а именно: необходимо решить, какой процесс преобладает по тяжести (кровоизлияние или, например, пневмопатия) и служит первоначальной причиной смерти [2, 3, 7]. Рассматривать ВЖК в качестве основного заболевания в случаях перинатальной смерти рекомендуется, когда констатируют ряд признаков: масса свертков и жидкой крови занимает более 50 % просвета желудочка, ВЖК в сочетании с паренхиматозным кровоизлиянием (перивентрикулярное кровоизлияние). Указанные изменения соответствуют III степени ВЖК по МКБ-10. Более тяжелое поражение — геморрагический перивентрикулярный инфаркт — условно обозначается как ВЖК-4 [6].

ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекция у матери может повышать риск перинатальной смерти [32], причинно-следственную связь установить обычно непросто, поэтому необходимо различать случаи перинатальной смерти, произошедшие по причине других материнских состояний, в контексте которых ВИЧ-инфекция у матери представляла собой второстепенную проблему.

Рекомендуется классифицировать случаи смерти детей в контексте ВИЧ-статуса матери. Это позволит прояснить роль ВИЧ у матери в структуре перинатальной смертности [32].

- Ed by M.A. Paltseva, L.V. Kaktursky, O.V. Zayratyants. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)]
16. Петровский Б.В., ред. Большая медицинская энциклопедия. – М.: Советская энциклопедия, 1977. [Petrovsky BV, editor. Bol'shaya medicinskaya ehnciklopediya. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1977. (In Russ.)]
17. Петровский Б.В., ред. Энциклопедический словарь медицинских терминов. – М.: Советская энциклопедия, 1982. [Petrovsky BV, editor. Enciklopedicheskij slovar' medicinskih terminov. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1982. (In Russ.)]
18. Правила формулировки патологоанатомического диагноза: Клинические рекомендации. – М., 2015. [Pravila formulirovki patologoanatomicheskogo diagnoza. Klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2015. (In Russ.)]
19. Пучков Г.Ф., Доморацкая Т.Л., Чучко В.А. Особенности исследования трупов новорожденных в судебной медицине: Учебно-методическое пособие. – Минск, 2001. [Puchkov GF, Domoratskaya TL, Chuchko VA. Osobennosti issledovaniya trupov novorozhdennyh v sudebnoj mediicine. Uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk; 2001. (In Russ.)]
20. Самохин П.А., Дель Т.А. Перинатальный патологоанатомический диагноз // Архив патологии. – 2003. – Т. 65. – № 5. – С. 54–59. [Samokhin PA, Del TA. Perinatal anatomopathological diagnosis. *Arhiv patologii*. 2003;65(5):54-59. (In Russ.)]
21. Ступак В.С., Стародубова В.И., Филькина О.М. Региональная модель профилактики перинатальной патологии в субъекте Российской Федерации с низкой плотностью населения (на примере Хабаровского края) / Под ред. В.И. Стародубова. – Иваново, 2012. – С. 468. [Stupak VS, Starodubova VI, Filkina OM. Regional'naya model' profilaktiki perinatal'noj patologii v sub'ekte Rossijskoj Federacii s nizkoj plotnost'yu naseleniya (na primere Habarovskogo kraya). Ed by V.I. Starodubova. Ivanovo; 2012. P. 468. (In Russ.)]
22. Телеш О.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Возможные пути снижения младенческой смертности в отдельных регионах РФ // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 89–94. [Telesh OV, Petrenko YuV, Ivanov DO. Possible ways of decline of infantile death rate are in the separate regions of Russian Federation. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(1):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8189-94.
23. Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Мальков П.Г., Кактурский Л.В. Формулировка патологоанатомического диагноза: Клинические рекомендации. Российское общество патологоанатомов. – М.: Практическая медицина, 2016. – 20 с. [Frank GA, Zayratyants OV, Malkov PG, Kaktursky LV. Formulirovka patologoanatomicheskogo diagnoza. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskoe obshchestvo patologoanatomov. Moscow: Practical medicine; 2016. 20 p. (In Russ.)]
24. Хабриева Р.У., Пальцева М.А., ред. Система добровольной сертификации процессов выполнения патоморфологических (патологоанатомических) исследований и патологоанатомических услуг в здравоохранении. – Вып. 1. – М.: Медицина для всех, 2007. [Khubrieva RU, Paltseva MA, Editors. Sistema dobrovol'noj sertifikacii processov vypolneniya patomorfologicheskikh (patologoanatomicheskikh) issledovanij i patologoanatomicheskikh uslug v zdravooхранении. Issue. 1. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2007. (In Russ.)]
25. Хрущевски Э., Шперль-Зейфридова Г. Секция трупов плодов и новорожденных. Патологоанатомическая и судебно-медицинская диагностика и техника. – М.: МЕДГИЗ, 1962. – 224 с. [Khruschevsky E, Shperl-Zeyfridova G. Sekciya trupov plodov i novorozhdennyh. Patologoanatomicheskaya i sudebno-medicinskaya diagnostika i tekhnika. Moscow: MEDGIZ; 1962. 224 p. (In Russ.)]
26. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet*. 2014;384:347-370.
27. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e98-e108.
28. Brenner W, Friedrich RE, Gawad KA, et al. Prognostic relevance of FDG PET in patients with neurofibromatosis type-1 and malignant peripheral nerve sheath tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:428-432.
29. Every newborn: an action plan to end preventable deaths. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127938/1/9789241507448eng.pdf>. Accessed July 26, 2016.
30. Gilbert-Barnes E, Debich-Spicer D. Handbook of Pediatric Autopsy Pathology. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005.
31. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Vol. 2: Instruction manual, 2010 edition. Geneva: World Health Organization.
32. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision. In: ICD version: 2016 [website]. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. Accessed July 26, 2016.
33. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385(9966):430-40. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.

34. Petros K, Wittekind C. Die Obduktion – ein Verfahren der Medizingeschichte? *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2014;109:115-120. doi: 10.1007/s00063-013-0214-6. (In German).
35. Di Salle F, Formisano E, Linden DE, Goebel R, et al (1999) Exploring brain function with magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 1999;30:84-94.
36. Sarioglu N, Turowski G. Obduktion von Kindern, Neonaten, Feten und Embryonen: Vorbereitung, Präparation und Berichterstellung. *Der Pathologe*. 2015;36:343-354. doi: 10.1007/s00292-015-0046-7. (In German).
37. Tennstedt-Schenk C, Vogel M. Pathologie der Fetalperiode. In: Dietel M, Klöppel G (Hrsg) Pathologie (begr. W. Remmele), Bd. 3, Kap. 27. Springer, Berlin Heidelberg New York; 2013. S. 661-725. (In German).
38. Thali MJ, Dirnhofer R, Vock P. The virtopsy approach: 3D optical and radiological scanning forensic medicine. CRC Press, Boca Raton; 2009.
39. Tsai LY, Chen YL, Tsou J, Mu SC. Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. The impact of small-for-gestational-age on neonatal outcome among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(2):101-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.007.
40. Vogel M. Plazentapathologie, mittlere und späte Schwangerschaft. In: Boos R (Hrsg) Risiken in der Schwangerschaft und kindliche Fehlbildungen, aktuelles Praxishandbuch. Teil 3/8.2. Spitta, Balingen; 2002. S. 1-55. (In German).
41. WHO. Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths. Geneva: WHO; 2016.
42. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal Chronic Disease*. 1970;23(7):455-468.
43. UNICEF. Child mortality estimates. New York: United Nations Children's Fund; 2015. Available at: <http://www.childmortality.org/index.php?r=site/index>. Accessed 19 July 2016.

◆ Информация об авторах

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

Валентина Филипповна Мельникова – д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

Ольга Леонидовна Красногорская – канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

Елена Дмитриевна Попова – канд. мед. наук, ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ruslan A. Nasyrov – MD, PhD, Professor, Head, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

Valentina F. Melnikova – MD, PhD, Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

Olga L. Krasnogorskaia – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

Elena D. Popova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Татьяна Александровна Наркевич — ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

Надежда Александровна Сидорова — ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

Моисей Бениаминович Панях — ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

Елена Павловна Федотова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ran.53@mail.ru.

◆ Information about the authors

Tatiana A. Narkevich — Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

Nadezhda A. Sidorova — Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

Moisei B. Paneiakh — Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

Elena P. Fedotova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.



ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПРОДОЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА ПРИ СИНДРОМЕ ПРАДЕРА – ВИЛЛИ – ЛАБХАРТА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

© К.А. Анисимова¹, Д.И. Василевский¹, Л.И. Давлетбаева¹, Д.Ю. Семенов², А.С. Лапшин¹, С.Г. Баландов¹, И.И. Фадеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Для цитирования: Анисимова К.А., Василевский Д.И., Давлетбаева Л.И., и др. Лапароскопическая продольная резекция желудка при синдроме Прадера – Вилли – Лабхарта (клиническое наблюдение) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 106–110. doi: 10.17816/PED93106-110

Поступила в редакцию: 10.05.2018

Принята к печати: 14.06.2018

В статье представлено клиническое наблюдение случая хирургического лечения ожирения при синдроме Прадера – Вилли – Лабхарта (PWS). У пациентки имелись характерные фенотипические особенности заболевания: низкий рост, узкая височная часть черепа, долихоцефалия, акромикрия. Наблюдалась задержка психомоторного развития, гипогонадизм. Избыточная масса тела отмечалась с трех лет с постепенным прогрессированием ожирения. К 23 годам при росте 150 см, вес – 159 кг (ИМТ – 70,7 кг/м²). Сопутствующая патология была представлена артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, бронхиальной астмой. Показанием к хирургическому лечению являлось обусловленное синдромом Прадера – Вилли – Лабхарта морбидное (III степени) ожирение, осложненное развитием ассоциированных с избыточной массой тела и не поддающихся медикаментозной терапии заболеваний. После проведения длительной (трехнедельной) предоперационной подготовки, направленной на коррекцию проявлений бронхиальной астмы и сопутствующих ожирению заболеваний, была выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка. Выбор методики операции определялся ее патогенетической обоснованностью (удаление большей части желудка, продуцирующей грелин), тяжелым коморбидным фоном (ограничивающим время хирургического вмешательства) и тяжелой гиперфагией (требовавшей выполнения процедуры с преимущественно рестриктивным механизмом действия). Послеоперационный период протекал без осложнений. После операции пациент отмечал уменьшение аппетита, значительно облегчилось соблюдение режима питания. Через год после лапароскопической продольной резекции желудка потеря веса составила 59 кг. Была достигнута ремиссия сопутствующих заболеваний. Положительное влияние на метаболический профиль позволяют рассматривать лапароскопическую продольную резекцию желудка как эффективный метод лечения пациентов с синдромом Прадера – Вилли – Лабхарта.

Ключевые слова: синдром Прадера – Вилли – Лабхарта; ожирение; гиперфагия; метаболический синдром; продольная резекция желудка.

LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY IN THE PRADER-WILLI-LABHART SYNDROME (CASE REPORT)

© K.A. Anisimova¹, D.I. Vasilevsky¹, L.I. Davletbaeva¹, D.Y. Semenov², A.S. Lapshin¹, S.G. Balandov¹, I.I. Fadeeva¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

For citation: Anisimova KA, Vasilevsky DI, Davletbaeva LI, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in the Prader-Willi-Labhart syndrome (case report). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):106-110. doi: 10.17816/PED93106-110

Received: 10.05.2018

Accepted: 14.06.2018

The article presents clinical case surgical treatment of obesity in the patient with Prader-Willy-Labhart syndrome (PWS). The patient had characteristic phenotypic features of the disease: low growth, narrow temporal part of the skull, dolichocephaly, acromicria. There was a delay in psychomotor development, hypogonadism. Excess body weight was noted from three years old with a gradual progression of obesity. Now patient is 23 and her weight is 159 kg with an increase of 150 cm (BMI 70.7 kg/m²). The co-morbidities were represented by arterial hypertension, type 2 diabetes and bronchial asthma. The indication for surgical treatment was the morbid (III degree) obesity by the Prader-Willy-Labhart syndrome, complicated by the development of diseases associated with overweight and non-medicated therapy. After a long (three-week) preoperative preparation aimed at correcting the manifestations of bronchial asthma and obesity-related diseases, laparoscopic sleeve gastrectomy was performed. The choice of the procedure of operation was determined by its pathogenetic reasonability (resection the most part of the stomach, which is producing ghrelin), and severe comorbid background (which is limiting the time of surgery) and severe hyperphagia (which is requiring a procedure with a predominantly restrictive mechanism of action). After operation period flowed without complications. The patient noted decrease of the appetite and the relief keeping nutrition's regime. A year after laparoscopic sleeve gastrectomy the patient achieved reduction of 59 kg body mass and remission of co-morbidities. A positive effect in metabolic profile allows us to consider laparoscopic sleeve gastrectomy as an effective method for treating patients with Prader-Willy-Labhart syndrome.

Keywords: Prader-Willi-Labhart syndrome; obesity; hyperphagia; metabolic syndrome; sleeve gastrectomy.

Синдром Прадера–Вилли–Лабхарта (Prader-Willi-Labhart syndrome, PWS) — мультисистемное наследственное заболевание, впервые описанное в 1956 г., причиной которого является отсутствие отцовской копии участка хромосомы 15q11–13.

Встречается данное заболевание независимо от расовой или гендерной принадлежности, в среднем у 1 из 15 000–25 000 живых новорожденных. Большинство случаев болезни являются спорадическими, то есть обусловлены вновь возникшей мутацией в указанной хромосоме [3, 7, 9, 10].

Синдром Прадера–Вилли–Лабхарта — самая частая генетическая причина ожирения. Уже в детском возрасте у всех больных развивается гиперфагия, обусловленная гиперпродукцией грелина (гормона голода), вырабатываемого P/D1-клетками слизистой оболочки желудка. Гиперфагия прогрессирует с возрастом и к 5 годам приобретает тяжелый характер с развитием постоянного чувства голода. Без строгого ограничения пищи ожирение становится морбидным с последующим развитием тяжелых осложнений. Все это приводит к ранней инвалидности и значительному сокращению продолжительности жизни. Смерть таких больных преимущественно связана с осложнениями ожирения: сахарным диабетом 2-го типа, дыхательной недостаточностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 2, 6, 9, 10].

Неэффективность консервативной терапии при связанном с PWS ожирении и развитие сопутствующих избыточной массе тела заболеваний служат показанием к хирургическому лечению, которое в настоящее время следует считать единственно результативным видом лечения при данной патологии [5, 8].

В связи с относительно небольшой частотой распространенности синдрома Прадера–Вил-

ли–Лабхарта в популяции опыт отдельных клиник в хирургическом лечении ожирения у пациентов с подобным заболеванием обычно ограничивается единичными или несколькими десятками наблюдений [5, 8].

В середине ноября 2016 г. в Центр хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений ПСПбГМУ им. И.П. Павлова обратились родственники пациента женского пола, 23 лет (1993 г. р.), страдающего ожирением III степени на фоне PWS. Рост — 150 см, вес — 159 кг (ИМТ — 70,7 кг/м², избыточная масса тела — 105,9 кг).

У пациента имелись характерные фенотипические особенности заболевания: низкий рост, узкая височная часть черепа, долихоцефалия, акромикрия. Отмечалась задержка психомоторного развития, гипогонадизм.

Избыточная масса тела отмечалась с 1996 г. (трехлетнего возраста) с постепенным прогрессированием ожирения. С этого же времени родители постоянно контролировали пищевое поведение, осуществляли симптоматическую медикаментозную терапию, предпринимали многочисленные попытки снижения веса, в том числе длительный прием препаратов, уменьшающих чувство голода, без желаемого результата.

Пациент получил среднее образование в коррекционной школе. С 2010 по 2014 г. работал на предприятии для инвалидов. С 2014 г. трудовая деятельность была прекращена в связи с невозможностью переносить умеренные физические нагрузки из-за возникающей выраженной одышки. Тогда же диагностированы артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа (компенсированный приемом Метформина 1000 мг в сутки). С 2015 г. появилась одышка в покое.

При обследовании в Центре хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений ПСПбГМУ им. И.П. Павлова у пациента был диагностирован метаболический синдром: выраженное абдоминальное ожирение (окружность талии — 135 см), артериальная гипертензия (АД 150/90 мм рт. ст.), сахарный диабет 2-го типа (глюкоза в плазме крови натощак — 7,7 ммоль/л, в течение дня — до 10 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 6,3 %, С-пептид — 11,6 нг/мл, инсулин — 14,7 мкМЕ/мл). Дополнительно у пациента была выявлена бронхиальная астма, atopическая, среднетяжелого недостаточно контролируемого течения, с тяжелыми обострениями (ежедневные симптомы, ограничение физической нагрузки, ОФВ1—38,6 % от должного, проба с Сальбутамолом положительная — прирост ОФВ1 составлял 14,27 %, ТИФФНО — 84,3 %).

Показанием к хирургическому лечению было обусловленное синдромом Прадера–Вилли–Лабхарта морбидное (III степени) ожирение, осложненное развитием ассоциированных с избыточной массой тела и не поддающихся медикаментозной терапии заболеваний.

После длительной (трехнедельной) предоперационной подготовки, направленной на коррекцию проявлений бронхиальной астмы и сопутствующих ожирению заболеваний, 05.12.2016 была выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка (рис. 1).

Продольная резекция желудка (sleeve gastrectomy) предложена для хирургического лечения тяжелого ожирения J. Regan, W. Inabnet и M. Gagner в 2000 г.

Операция предусматривает удаление 50–70 % объема органа (вдоль большой кривизны) с формированием трубки диаметром 15–25 мм вдоль малой кривизны.

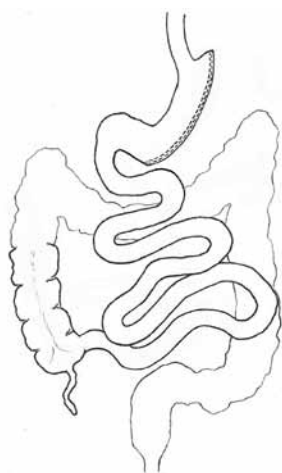


Рис. 1. Продольная резекция желудка (схема)
Fig. 1. Laparoscopic sleeve gastrectomy

Выбор методики операции определялся ее патогенетической обоснованностью (удаление большей части желудка, продуцирующей грелин), тяжелым коморбидным фоном (ограничивающим время хирургического вмешательства) и тяжелой гиперфагией (требовавшей выполнения процедуры с преимущественно рестриктивным механизмом действия).

Послеоперационный период протекал без осложнений. После операции пациент отмечал уменьшение аппетита, значительно облегчилось соблюдение режима питания.

Через год вес пациента составил 100 кг (ИМТ — 44 кг/м², потеря веса — 47 % от избыточной массы тела). Отмечалось значительное улучшение метаболического профиля: нормализации артериального давления, углеводного обмена (глюкоза в плазме крови натощак — 4,5 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 4,5 %, С-пептид — 4,1 нг/мл, инсулин — 5,8 мкМЕ/мл без приема медикаментов). Также констатировано значительное улучшение в течении бронхиальной астмы: легкое контролируемое течение, ремиссия (симптомы заболевания — реже 1 раза в неделю, ОФВ1 — 73,1 % от должного, проба с Сальбутамолом отрицательная, ТИФФНО — 102,5 %). Регресс ассоциированных с избыточной массой тела симптомов позволил пациенту увеличить физическую активность для поддержания отрицательного энергетического баланса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из проявлений синдрома Прадера–Вилли–Лабхарта является значительное повышение продукции P/D1-клетками слизистой оболочки желудка грелина, прогрессирующее со временем и приводящее к развитию тяжелого ожирения и ассоциированных с избыточной массой тела заболеваний [1]. Оправданность фармакологической коррекции избыточного синтеза грелина при PWS остается предметом дискуссии в связи недостаточной клинической эффективностью и значительным количеством побочных реакций, имеющих на сегодняшний день в арсенале препаратов [3].

Хирургические вмешательства, в том числе продольная резекция желудка, предполагающие удаление большей части продуцирующих грелин клеток, представляются патогенетически обоснованными и на сегодняшний день безальтернативными методами лечения ожирения у пациентов с синдромом Прадера–Вилли–Лабхарта [4].

Описанное выше клиническое наблюдение иллюстрирует оправданность и эффективность выбранной тактики оказания медицинской помощи пациенту с тяжелой патологией, обусловленной морбидным ожирением при PWS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богова Е.А., Волеводз Н.Н., Ильин А.В., Петеркова В.А. Гипергрелинемия при синдроме Прадера – Вилли // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 3. – С. 30–37. [Bogova EA, Volevodz NN, Il'in AV, Peterkova VA. Hyperghrelinemia in the patients presenting with Prader-Willi syndrome. *Problems of endocrinology*. 2014;60(3):30-37. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460330-37.
2. Волеводз Н.Н., Богова Е.А., Немцова М.В., и др. Особенности ожирения и метаболических нарушений при синдроме Прадера – Вилли у детей // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 1. – С. 24–31. [Volevodz NN, Bogova EA, Nemtsova MV, et al. Peculiar features of obesity and metabolic disorders in the children presenting with Prader-Willi syndrome. *Problems of endocrinology*. 2014;60(1):24-31. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460124-31.
3. Ялочкина Т.О., Пигарова Е.А. Гиперфагия и ожирение // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т. 10. – №1. – С. 14–17. [Yalochkina TO, Pigarova EA. Hyperphagia and obesity. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):14-17. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5065.
4. Яшков Ю.И., Луцевич О.Э., Бордан Н.С., Ивлева О.В. Эффективность лапароскопической продольной резекции желудка у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – № 1. – С. 20–28. [Yashkov YI, Lutsevich OE, Bordan NS, Ivleva OV. Efficiency of Laparoscopic sleeve gastrectomy at patients with obesity. *Obesity and metabolism*. 2015;12(1):20-28. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2015120-28.
5. Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani AR, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(1):100-110. doi: 10.1016/j.soard.2015.07.014Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(12):1564-1570. doi: 10.1038/ijo.2011.274.
6. Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:107-118.
7. Musella M, Milone M, Leongito M, et al. The mini-gastric bypass in the management of morbid obesity in Prader-Willi syndrome: a viable option? *J Invest Surg*. 2014;27(2):102-105. doi: 10.3109/08941939.2013.832824.
8. Wattendorf DJ, Muenke M. Prader-Willi syndrome. *Am Fam Physician*. 2005;72(5):827-830.
9. Yearwood EL, McCulloch MR, Tucker ML, Riley JB. Care of the patient with Prader-Willi syndrome. *Medsurg Nurs*. 2011;20(3):113-122.

◆ Информация об авторах

Кристина Александровна Анисимова — врач-хирург хирургического отделения № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

Дмитрий Игоревич Василевский — д-р мед. наук, доцент, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

Лейсан Индусовна Давлетбаева — ординатор, кафедра госпитальной хирургии № 2 с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

Дмитрий Юрьевич Семенов — д-р мед. наук, профессор, директор. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва. E-mail: semenov_du@mail.ru.

◆ Information about the authors

Kristina A. Anisimova — Surgeon, Surgical Department No 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

Dmitriy I. Vasilevsky — Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

Laysan I. Davletbaeva — Resident, Department of Hospital Surgery No 2 with a Clinic. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

Dmitriy Yu. Semenov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Director. M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia. E-mail: semenov_du@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Александр Степанович Лапшин — канд. мед. наук, руководитель хирургического отделения № 2, доцент, кафедра госпитальной хирургии № 2 с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lapshingh2@mail.ru.

Станислав Георгиевич Баландов — заведующий, хирургическое отделение № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vesikaada@gmail.com.

Ирина Ильинична Фадеева — врач-хирург хирургического отделения № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: i.fadeeva69@gmail.com.

◆ Information about the authors

Alexander S. Lapshin — MD, PhD, Head, Surgery Department No 2, Associate Professor, Department of Hospital Surgery No 2 with the Clinical Hospital. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lapshingh2@mail.ru.

Stanislav G. Balandov — Head, Surgical Department No 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vesikaada@gmail.com.

Irina I. Fadeeva — Surgeon, Surgical Department No 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: i.fadeeva69@gmail.com.

«НЕОБЫЧНОЕ» ТЕЧЕНИЕ ЛИМФАДЕНОПАТИИ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ КАВАСАКИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

© М.А. Канева, К.В. Боровлева, В.С. Передереева, Е.П. Федотова, Л.Н. Мельникова, Д.В. Филиппов, Т.В. Яковлева, М.М. Костик

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

Для цитирования: Канева М.А., Боровлева К.В., Передереева В.С., и др. «Необычное» течение лимфаденопатии у пациента с болезнью Kawasaki: описание клинического случая и данные литературы // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 111–117. doi: 10.17816/PED93111-117

Поступила в редакцию: 25.04.2018

Принята к печати: 15.06.2018

Болезнь Kawasaki – это острое лихорадочное заболевание детского возраста, одним из характерных проявлений которого является лимфаденопатия. Чаще всего поражение лимфатических узлов представлено односторонним болезненным увеличением одного или нескольких лимфоузлов шейной группы не менее 1,5 см в диаметре, появляющимся одновременно с лихорадкой и постепенно исчезающим после купирования воспаления. Возможно также менее значительное увеличение лимфоузлов других локализаций: подмышечных, паховых, паратрахеальных, парааортальных, ретроперитонеальных, лимфатических узлов брыжейки. Морфологически наиболее типичны негнойное некротическое поражение лимфоузлов с наличием субкапсулярных некротических очагов, а также неспецифические изменения в виде увеличения паракортикальной зоны и расширения синуса. В статье представлен клинический случай диагностики болезни Kawasaki, сопровождающийся выраженной лимфаденопатией, сохранением лихорадки и прогрессированием лимфаденопатии, появлением надключичного лимфоузла после введения внутривенного иммуноглобулина, что свидетельствовало о негладком течении заболевания и потребовало проведения дифференциальной диагностики, в первую очередь с лимфопролиферативным заболеванием. Представлен обзор «необычных» случаев лимфаденопатии у пациентов с болезнью Kawasaki, описанных в литературе. Подчеркнута важность проведения гистологического исследования лимфатического узла при негладком течении заболевания. Описаны гистологические варианты поражения лимфатических узлов у пациентов с болезнью Kawasaki.

Ключевые слова: болезнь Kawasaki; лимфаденопатия; диагностика; биопсия; лимфопролиферативное заболевание.

“UNUSUAL” COURSE OF LYMPHADENOPATHY IN PATIENTS WITH KAWASAKI DISEASE: CLINICAL CASE AND LITERATURE DATA

© М.А. Kaneva, K.V. Borovleva, V.S. Peredereeva, E.P. Fedotova, L.N. Melnikova, D.V. Filippov, T.V. Yakovleva, M.M. Kostik

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

For citation: Kaneva MA, Borovleva KV, Peredereeva VS, et al. “Unusual” course of lymphadenopathy in patients with Kawasaki disease: clinical case and literature data. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):111-117. doi: 10.17816/PED93111-117

Received: 25.04.2018

Accepted: 15.06.2018

Kawasaki disease is an acute febrile illness of childhood, one of its characteristic features is lymphadenopathy. Most often it manifests unilateral painful more than 1.5 cm in diameter enlargement of single or several cervical lymph nodes. In some cases increase in size can be observed in other lymph nodes groups: axillary, inguinal, paratracheal, para-aortic, retroperitoneal, mesenteric. In that case the dimension is smaller than 1.5 cm in diameter. Usually it occurs at the same time as fever and fades away after inflammation is terminated. Most typical morphological features are non-purulent necrotic changes with subcapsular necrotic lesions and non-specific changes: presence of enlargement of paracortical zone and expansion of sinus. The article presents a clinical case of Kawasaki disease diagnosis accompanied by severe lymphadenopathy, persistence of fever and progression of lymphadenopathy, appearance of supraclavicular lymph node after the introduction of intravenous immunoglobulin. This reflects the non-smooth course of the disease and required differential diagnosis, primarily with lymphoproliferative disease. A review of “unusual” cases of lymphadenopathy in patients with Kawasaki disease described in the literature is presented. The importance of carrying out a histological examination of the lymph node in a nonsmooth course of the disease is underlined. Histological variants of lymph node involvement in patients with Kawasaki disease are described.

Keywords: Kawasaki disease; lymphadenopathy; diagnostics; biopsy; lymphoproliferative disease.

Болезнь Kawasaki (БК) — остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструк-

Таблица 1 (Table 1)

Диагностические критерии болезни Kawasaki [11]

Diagnostic criteria for Kawasaki disease [11]

Критерии / Criteria	Характеристика / Characteristics
Лихорадка длительностью 5 дней и более в сочетании с 4 из 5 критериев: Fever for at least five days and at least four of five principal clinical features:	
1. Двусторонний конъюнктивит / Bilateral conjunctival injection	Изъязвления роговицы отсутствует, но при осмотре в проходящем свете может быть выявлен сопутствующий передний увеит / Corneal ulceration is absent, but anterior uveitis can be present
2. Изменения ротовой полости / Changes of lips and oral cavity	Эритема губ и ротоглотки, «малиновый»/«клубничный» язык с выраженными сосочками или трещины губ / Erythema and cracking of lips, strawberry tongue, diffuse injection of oral and pharyngeal mucosae
3. Изменения периферических отделов конечностей и паховой области / Changes in peripheral extremities or perineal area	Отек, покраснение во время первой недели, генерализованная или локализованная в паховых складках десквамация с 14–21-го дня после начала заболевания / Erythema, edema on the first week, desquamation since the 14–21 day of the disease
4. Полиморфная экзантема / Polymorphous exanthema	Появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю, часто диффузная и полиморфная (может выглядеть как макулярная, макулопапулезная, скарлатиноподобная или кореподобная, уртикарная) / Appears on the first days of the disease and disappears after a week, rash is diffuse and polymorphic (could look like macular, maculo-papular, scarlatiniform, morbilliform or urticarial)
5. Шейная лимфаденопатия / Cervical lymphadenopathy	Обнаруживается в 50–70 % случаев, чаще всего одиночный, болезненный лимфоузел более чем 1,5 см в диаметре / Presents in 50–70 % of cases, most often solitary, painful lymph node more than 1,5 sm in diameter
При наличии лихорадки и поражения коронарных артерий (по ЭХО-КГ) для постановки диагноза неполной БК требуется менее четырех диагностических критериев / In the presence of coronary artery involvement(detected on echocardiography)and fever, fewer than four of the remaining five criteria are sufficient	

тивно-пролиферативного васкулита, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий [1]. Для постановки диагноза БК используют диагностические критерии. Обязательным критерием является лихорадка длительностью 5 дней и более и наличие четырех из приведенных ниже пяти признаков (табл. 1).

Наиболее типичным осложнением БК является поражение коронарных артерий (КА) в виде коронарита, который проявляется участками стеноза, дилатации и формированием аневризм различного размера, вплоть до гигантских. БК является основной причиной кардиогенной смерти у детей раннего возраста, при этом само заболевание характеризуется острым, самокупирующимся течением [12, 15]. По своей клинической картине БК часто путают с экзантемными инфекциями, тяжелыми вариантами токсикодермий. У детей с нелечеными вариантами БК поражение коронарных

артерий встречается примерно у 25 % [9]. Своевременное применение специфической терапии позволяет снизить риск поражения КА до 1–2 % и уменьшить степень выраженности их повреждения [16]. Помимо КА возможно поражение и других артерий среднего калибра, как правило, ветвей аорты с развитием клиники ишемии соответствующего органа [14]. Основными факторами риска поражения КА являются мужской пол, возраст младше 1 года и старше 9 лет, введение внутривенного иммуноглобулина позже 10-го дня от начала заболевания, лейкоцитоз, тромбоцитоз и гипоальбуминемия [10]. При наличии лихорадки и 2–3 из 5 указанных диагностических критериев и изменений КА устанавливается диагноз неполной БК, который чаще встречается у детей первого года жизни [1, 13].

Этиология БК остается неизвестной. Существует гипотеза, что развитие болезни Kawasaki является следствием неадекватного иммунного ответа на внедрение некоего инфекционного агента у лиц,

имеющих генетическую предрасположенность, что подтверждается более высокой заболеваемостью у лиц азиатского происхождения, а также большей частотой у близнецов и сибсов [6–8].

Лимфаденопатия является частым симптомом БК (50–75 % пациентов с БК) и входит в набор диагностических критериев, кроме того, описаны случаи неполной болезни Kawasaki, когда единственными проявлениями были лихорадка и лимфаденопатия [5, 12]. В редких случаях необходима дифференциальная диагностика с лимфопролиферативными заболеваниями, особенно в случаях неполной формы БК либо при поражении лимфоузлов иной локализации, кроме шейной. В данной статье представлено описание клинического случая с нетипичным поражением лимфоузлов при болезни Kawasaki.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 5 лет 5 мес. Поступил в инфекционную клинику в экстренном порядке с диагнозом направления «скарлатина». Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-й беременности, 1-х родов. Масса тела при рождении — 3520 г, длина тела — 52 см. Привит по возрасту. Детскими инфекциями не болел. Контакт с инфекционными больными не было. Перенесенные заболевания: ОРВИ 3–4 раза в год, обструктивный бронхит. Оперирован по поводу паховой грыжи, рваной раны губы. Травмы — ЗЧМТ. Аллергоанамнез не отягощен. Из анамнеза болезни известно, что за 3 недели до данного заболевания перенес острую респираторную инфекцию (кашель, насморк с нормальной температурой тела), получал симптоматическую терапию. В дебюте данного заболевания отмечались

повышение температуры до фебрильных цифр, головная боль, увеличение шейных лимфатических узлов, сыпь на плечах, сухость, гиперемия и трещины губ, гиперемия щек. Осмотрен участковым педиатром, диагностирована скарлатина, назначен амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой. На следующий день отмечено распространение сыпи на верхние и нижние конечности, в последующем инъекция сосудов склер. Получал антибактериальную терапию в течение пяти дней, без эффекта. На 6-й день заболевания — разжиженный стул до 4 раз в сутки, однократно рвота. Госпитализирован в клинику СПбГПМУ. Лабораторно при поступлении в клиническом анализе крови выявлена гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин 110 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты $12,2 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы палочкоядерные 5 %, сегментоядерные 61 %), ускорение СОЭ до 31 мм/ч. Отмечалось увеличение С-реактивного белка до 20,3 мг/л (норма < 5,8 мг/л), гиперфибриногенемия до 7,0 г/л. Расценен как пациент с псевдотуберкулезом, сочетанной (экзантемная, гастроинтестинальная, суставная) формой.

На отделении получал: цефтриаксон в течение трех дней, ибупрофен. На фоне терапии возникла новая сыпь по типу крапивницы (рис. 1), в связи с чем произведена смена антибактериальной терапии на амикацин, потребовалось однократное введение преднизолона. На второй день терапии амикацином температура тела нормализовалась, наблюдалось угасание сыпи, с крупнопластинчатым шелушением кожи пальцев рук (рис. 2), с улучшением самочувствия. Однако через 3 дня (14-й день заболевания) лихорадка возобновилась, появилась болезненность и резко увеличились



Рис. 1. Сыпь по типу крапивницы
Fig. 1. Urticarial rash



Рис. 2. Крупнопластинчатое шелушение дистальных отделов верхних конечностей
Fig. 2. Macrolaminar peeling of periferal upper extremities



Рис. 3. Резкое увеличение заднешейных лимфоузлов справа
Fig. 3. Dramatic increase in size of posterior cervical lymph nodes

заднешейные лимфоузлы справа (рис. 3), отмечались лейкоцитоз до 19 тыс., нейтрофилез до 77 %, тромбоцитоз до 699. Возобновление лихорадки было расценено как волнообразное течение псевдотуберкулеза. На фоне антибактериальной тера-

пии наметилась положительная динамика (нормализовалась температура тела, купирован суставной синдром, улучшилось самочувствие).

На 20-й день заболевания — очередное повышение температуры до 38,0 °С. Консультирован ревматологом, диагностирована болезнь Kawasaki. Назначена терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозе 2 г/кг/сут однократно, аспирин в дозе 50 мг/кг/сут с последующим снижением до 5 мг/кг/сут.

После введения ВВИГ пациент продолжал лихорадить в течение трех дней, сохранялась выраженная лимфаденопатия, отмечено появление шейно-надключичного лимфоузла справа. Выполнено ультразвуковое исследование увеличенных лимфоузлов (рис. 4).

В связи с прогрессированием лимфаденопатии на 24-й день заболевания выполнена биопсия патологически измененных шейных лимфоузлов. По результатам гистологического исследования выявлены признаки некротического шейного лимфаденита (рис. 5).

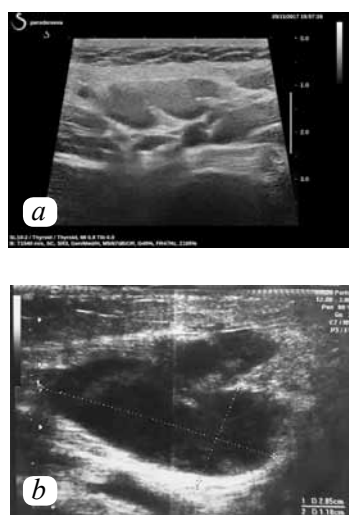


Рис. 4. Ультразвуковые изменения лимфатического узла.
a: конгломераты лимфатических узлов — переднешейная группа. Узлы увеличены, дифференцировка снижена, отек окружающих тканей. *b*: некротически измененный лимфатический узел переднешейной группы. Дифференцировка отсутствует, в режиме цветового доплеровского картирования лимфоузел аваскулярный, контуры неровные. В центре определяются зоны разрежения ткани

Fig. 4. UltraSound changes of the cervical lymph nodes. On the left: anterior cervical lymph nodes conglomerates: nodes are enlarged with reduction of differentiation, with edema of surrounding tissues. On the right: necrotic changed anterior cervical avascular lymph node with no differentiation, with rough contour. Rarefaction of tissues in the central zone

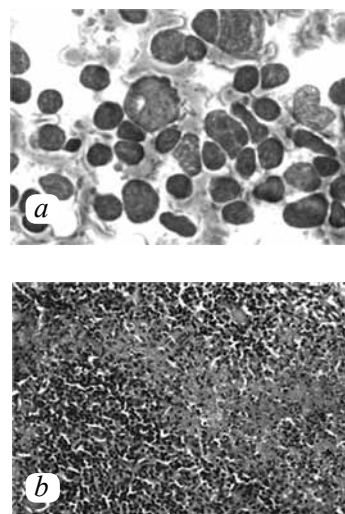


Рис. 5. Микроскопическое исследование лимфатического узла. В мазках-отпечатках определяются клетки разной степени зрелости миелоидного и лимфоидного кроветворения. Виден апоптоз ядер. Окраска по Романовскому-Гимзе (*a*). Диффузная инфильтрация ткани лимфоузла лимфоцитами с многочисленными очагами некроза щелевидной формы, не связанными с кровеносными сосудами в корковом и мозговом веществе. В очаге некроза скопления лимфоцитов с примесью макрофагов с мелкоглыбчатым распадом ядер клеток. Немногочисленные сосуды артериального типа с утолщенными за счет гиалиноза стенками (*b*)

Fig. 5. Microscopic examination of the lymph node. There are lymphoid and myeloid cells with varying degree of differentiation on the press imprint smear. There are apoptosis of nuclei. Romanowsky-Giemsa staining (*a*). Lymphocytic diffuse infiltration of the lymph node tissue with numerous necrotic lesions in cortical and medullary zone. In the necrotic lesion there are congestions of lymphocytes with a few macrophages and nuclei debris. There are few arterial vessels with hyaline thickened walls. Fibrin trombi are absent (*b*)

За время наблюдения в клинике признаков поражения КА и миокарда не выявлено. Таким образом, наличие лихорадки более пяти дней, негнойного конъюнктивита, изменений ротовой полости (сухие, потрескавшиеся губы), изменений периферических отделов конечностей (крупнопластинчатое шелушение дистальных отделов конечностей), линии Бо (рис. 6), полилимфаденопатии, полиморфной сыпи послужило основанием для диагностики болезни Kawasaki. Необычным в клинической картине явилось прогрессирование лимфаденопатии, нетипичное вовлечение лимфатического узла шейно-надключичной локализации после купирования лихорадки, острофазовой активности и проведения курса терапии ВВИГ. Для исключения злокачественного лимфопролиферативного процесса потребовалось проведение биопсии патологически измененных шейных лимфоузлов. По результатам гистологического исследования был исключен опухолевый процесс, выявлен некротический лимфаденит.

В основе БК лежит дерегуляция иммунной системы, преимущественно Т-клеточного иммунитета, о чем свидетельствуют результаты многих исследований, анализ клеточного состава инфильтратов сосудистой стенки, а также ассоциация БК с лейкомиями и лимфоидными неоплазиями. Приведем несколько примеров, описанных в литературе.

1. Японский мальчик, 3 года, БК диагностирована на основании наличия лихорадки, сыпи, отека ладоней и стоп, конъюнктивита и лимфаденопатии. Получил терапию ВВИГ и аспирином с полным выздоровлением в течение 6 недель. Через 4 недели появилась бледность, гепатоспленомегалия, синячковость. В клиническом анализе крови лейкоциты $16 \cdot 10^9/\text{л}$, 52 % бластных форм. На основании биопсии костного мозга диагностирована острая пре-В-клеточная лимфобластная лейкомия [11].
2. Мальчик, 12 лет. Клинические симптомы: лихорадка в течение 10 дней, сыпь, гиперемия и трещины губ, малиновый язык, конъюнктивит, микрополиадения (лимфоузлы менее 0,5 см). Признаков поражения КА не выявлено. После курса терапии ВВИГ и аспирином все симптомы заболевания разрешились. Через месяц появился конгломерат лимфоузлов размером 4×4 см левой шейной группы. Биопсия выявила ходжкинскую лимфому. При дальнейшем обследовании выявлено поражение печеночных, селезеночных, диафрагмальных лимфоузлов, что позволило установить 4-ю стадию заболевания [11].



Рис. 6. Линии Бо у пациента с болезнью Kawasaki
Fig. 6. Kawasaki disease patient's fingers with Beau lines

3. Мальчик, 11 лет, с установленным диагнозом острой моноцитарной лейкемии. На момент постановки диагноза не имел признаков болезни Kawasaki, в том числе лимфаденопатии. В клиническом анализе крови тромбоциты $36 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоциты $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ с 2 % бластных клеток. Диагностирован острый моноцитарный лейкоз (AML-M5). Через неделю после индукции противолейкемической терапии появились лихорадка, шейная лимфаденопатия, конъюнктивит, сыпь, сухость и покраснение губ, впоследствии присоединилось шелушение ладоней. Лабораторно уровень лейкоцитов увеличился до $5,4 \cdot 10^9/\text{л}$, без обнаружения бластов, увеличилось число тромбоцитов до $417 \cdot 10^9/\text{л}$. Все инфекционные причины были исключены. На ЭХО-КГ обнаружено расширение левой КА до 4 мм. Получал терапию ВВИГ 2 г/кг в течение 3 дней, терапию преднизолоном 1,25 мг/кг в течение 3 дней. В течение 2 недель все признаки, кроме расширения КА, купированы. Продолжен курс терапии антилейкемическими препаратами, без возврата клинических симптомов болезни Kawasaki [4].

Острая негнойная шейная лимфаденопатия — один из принципиальных симптомов болезни Kawasaki, который встречается в 70 % случаев острой фазы заболевания [17]. Для болезни Kawasaki характерны одностороннее (редко двустороннее) значительное увеличение (не менее 1,5 см в диаметре) одного или нескольких шейных лимфатических узлов, отсутствие признаков течения гнойного процесса [1]. Возможно также увеличение подмышечных, паховых, паратрахеальных, парааортальных, ретроперитонеальных, лимфатических узлов брыжейки [2, 3]. Биопсия лимфатического узла необходима для исключения течения злокачествен-

ной лимфомы. Гистологическая картина лимфатического узла у пациентов с БК характеризуется подкапсулярными некротическими изменениями. Однако в исследовании, проведенном японскими учеными в 2013 г., в котором были исследованы лимфатические узлы от 33 пациентов с болезнью Кавасаки, некроз наблюдался только в 15 случаях, у других же пациентов при биопсии/аутопсии лимфатического узла отмечалось увеличение паракортикальной зоны и расширение синуса, то есть неспецифические изменения [17].

В заключение необходимо напомнить, что болезнь Кавасаки должна быть включена в круг дифференциальной диагностики у пациентов с лимфаденопатией, даже в случаях отсутствия некротического поражения лимфатического узла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [NA Geppe, NS Podchernyaeva, GA Lyskina, editors. Pediatric rheumatology tutorial. M.: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)]
2. Костин М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р. и др. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей / Под ред. М.П. Костинова. – М., 2001. [Kostinov MP, Bulgakova VA, Abaeva ZR, et al. MP Kostinov, editor. Immunotherapy in pediatrics. A practical guide for physicians. Moscow; 2001. (In Russ.)]
3. Лушнова И.В. Парвовирусная В19 инфекция // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 2. – С. 115–118. [Lushnova IV. Parvovirus B19 infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2010;1(2):115-118. (In Russ.)]
4. Akita H, Matsuoka S, Takahashi Y, et al. Kawasaki-like disease in early course of acute monocytic leukemia. *Eur J Pediatr*. 1992;151(3):177-178. doi: 10.1007/bf01954378.
5. April MM, Burns JC, Newburger JW, Healy GB. Kawasaki Disease and Cervical Adenopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115(4):512-514. doi: 10.1001/archotol.1989.01860280110027.
6. Dergun M, Kao A, Hauger SB, et al. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(9):876-881. doi: 10.1001/archpedi.159.9.876.
7. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989;84(4):666-669.
8. Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki Syndrome in Hawaii. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24(5):429-433. doi: 10.1097/01.inf.0000160946.05295.91.
9. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term Consequences of Kawasaki Disease: A 10- to 21-Year Follow-up Study of 594 Patients. *Circulation*. 1996;94(6):1379-1385. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1379.
10. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007;116(2):174-179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690875.
11. Murray JC, Bomgaars LR, Carcamo B, Mahoney DH. Lymphoid malignancies following Kawasaki disease. *Am J Hematol*. 1995;50(4):299-300. doi: 10.1002/ajh.2830500414.
12. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110(17):2747-2771. doi: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78.
13. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRoS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936-941. doi: 10.1136/ard.2005.046300.
14. Saji BT, Newburger JW, Burns JC, Takahashi M. Kawasaki Disease: Current Understanding of the Mechanism and Evidence-Based Treatment. Tokyo: Springer; 2017. doi: 10.1007/978-4-431-56039-5.
15. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1084-1088. doi: 10.1136/archdischild-2014-307536.
16. Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2002;140(4):450-455. doi: 10.1067/mpd.2002.122469.
17. Yokouchi Y, Oharaseki T, Harada M, et al. Histopathological study of lymph node lesions in the acute phase of Kawasaki disease. *Histopathology*. 2013;62(3):387-396. doi: 10.1111/his.12007.

◆ Информация об авторах

Мария Александровна Канева — врач-педиатр, детское приемное отделение. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mariekan92@gmail.com.

◆ Information about the authors

Maria A. Kaneva — Pediatrician, Children Emergency Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariekan92@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Ксения Владимировна Боровлева — врач-педиатр, детское приемное отделение. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Shoks19@yandex.ru.

Вероника Сергеевна Передереева — врач ультразвуковой диагностики, отделение лучевой диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 89213916088@yandex.ru.

Елена Павловна Федотова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kris6060@mail.ru.

Лариса Николаевна Мельникова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: laramel@yandex.ru.

Дмитрий Владимирович Филиппов — канд. мед. наук, врач-хирург, хирургическое отделение № 3. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: koolbaza@yandex.ru.

Тамара Вячеславовна Яковлева — врач-инфекционист, заведующая, инфекционное отделение № 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Infection-2@mail.ru.

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

◆ Information about the authors

Ksenia V. Borovleva — Pediatrician, Children Emergency Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Shoks19@yandex.ru.

Veronika S. Peredereeva — Ultrasound Specialist, Department of Radiation Diagnostic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 89213916088@yandex.ru.

Elena Pavlovna Fedotova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathology with a Forensic Examination Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kris6060@mail.ru.

Larisa N. Melnikova — MD, PhD, Associate Professor, Department of hospital pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: laramel@yandex.ru.

Dmitriy V. Filippov — MD, PhD, Surgeon, Department of Surgery No 3. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: koolbaza@yandex.ru.

Tamara V. Yakovleva — Infectionist, Head of the Infectious Diseases Department No 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Infection-2@mail.ru.

Mikhail M. Kostik — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАПУЩЕННОГО ВРОЖДЕННОГО КИФОСКОЛИОЗА

© А.В. Косулин, Д.В. Елякин, Н.Н. Дмитриева, А.Д. Абзалиева, А.А. Блаженко, Л.В. Волченко
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Косулин А.В., Елякин Д.В., Дмитриева Н.Н., и др. Случай хирургического лечения запущенного врожденного кифосколиоза // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 118–123. doi: 10.17816/PED93118-123

Поступила в редакцию: 23.04.2018

Принята к печати: 01.06.2018

Представлен клинический случай хирургического лечения запущенного врожденного кифосколиоза у ребенка в возрасте 12 лет. Данные обследования при поступлении не позволили идентифицировать природу порока. При анализе рентгенограмм, выполненных в раннем возрасте, диагностирован заднебоковой полупозвонок L1. При обследовании выявлена сопутствующая аномалия – леворасположенная L-образная почка. Для планирования операции использована изготовленная с помощью 3D-печати полноразмерная модель. Рассмотрена возможность выполнения ребенку корригирующей вертебротомии, однако в связи с высоким риском неврологических осложнений от этого вмешательства решено воздержаться. После предоперационного кранио-фemorального вытяжения произведена передняя инструментальная фиксация. Для предотвращения повреждения мочеточника перед операцией выполнено его стентирование. Коррекция сколиоза составила 32 %, кифоза – 14 %. Через 5 месяцев в качестве окончательного этапа осуществлен задний спондилодез. Без раннего оперативного вмешательства деформации позвоночника на фоне врожденных пороков развития значительно прогрессируют, что затрудняет хирургическое лечение и ухудшает его результаты. Корригирующая вертебротомия применяется при самых тяжелых кифосколиозах, однако показания к данной операции должны быть строго индивидуализированы. Предоперационное кранио-фemorальное вытяжение является наиболее безопасным методом коррекции деформаций позвоночника в связи с постепенностью и продолжительностью воздействия. Использование 3D-модели пораженного сегмента позвоночника облегчает планирование операции. Модель может быть использована в качестве референтного объекта во время хирургического вмешательства. Больным с врожденным сколиозом необходимо предоперационное обследование органов мочевыделительной системы и при необходимости привлечение к оперативному лечению уролога.

Ключевые слова: врожденный кифосколиоз; передний спондилодез; корригирующая вертебротомия; кранио-фemorальное вытяжение; 3D-печать.

SURGICAL TREATMENT OF ADVANCED CONGENITAL KYPHOSCOLIOSIS: A CASE REPORT

© A.V. Kosulin, D.V. Elyakin, N.N. Dmitrieva, A.D. Abzalieva, A.A. Blazhenko, L.V. Volchenko
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Kosulin AV, Elyakin DV, Dmitrieva NN, et al. Surgical treatment of advanced congenital kyphoscoliosis: a case report. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):118-123. doi: 10.17816/PED93118-123

Received: 23.04.2018

Accepted: 01.06.2018

Clinical case of surgical treatment of advanced congenital kyphoscoliosis in 12 years old child is reported. Radiographs and CT at presentation failed to reveal the entire anomaly. By analysis of priorly made radiographs hemivertebra L1 was recognized. At genitourinary assessment L-shaped kidney was detected. A full-size 3D-printed model was used for surgical planning. Vertebral column resection as treatment option was discussed, but due to high neurologic complication rate this approach was refused. After preoperative 35 days halo-femoral traction anterior instrumented fusion was performed. Right ureter was stented for intraoperative urologic injury prevention. Scoliosis correction of 32% and kyphosis of 14% was achieved. 5 months later definitive posterior uninstrumented fusion was performed. Spinal deformities caused by vertebral malformations progress dramatically unless they are treated early. An advanced case is a clinical challenge because of technical difficulties and poor result. Vertebral column resection is a treatment option for severe kyphoscoliosis, but its indications should be strictly individualized. Preoperative halo-femoral traction is the most safe correction method in spinal deformity due to prolonged and gradual action. 3d-printed models are practical for surgical planning. The model may be used intraoperatively as a 3D-reference. In congenital scoliosis genitourinary system should be assessed meticulously, and urologist advice in relevant case is necessary.

Keywords: congenital kyphoscoliosis; anterior fusion; vertebral column resection; halo-femoral traction; 3D-printing.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Н., 12 лет, поступила в СПбГПМУ с жалобами на тяжелую кифосколиотическую

деформацию грудопоясничного перехода. Деформация была замечена в возрасте 5 месяцев, однако оперативное лечение ребенку выполнено

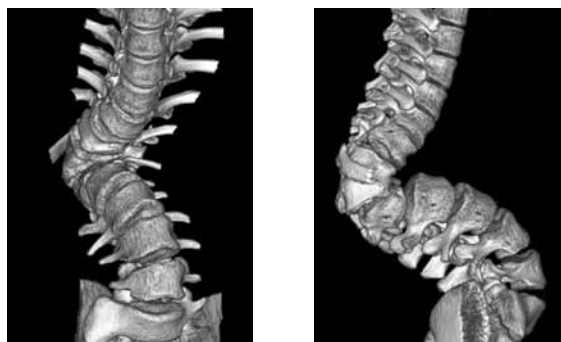


Рис. 1. Компьютерная томография при обращении (возраст 12 лет)

Fig. 1. Computed tomography at presentation (age 12 years old)

не было. На рентгенограммах сколиотический компонент деформации составляет 53° , кифотический — 86° .

Неврологического дефицита нет (Frankel E). При магнитно-резонансной томографии данных за компрессионную миелопатию не получено. При компьютерной томографии (рис. 1) определить природу порока развития затруднительно в связи с выраженными вторичными изменениями смежных сегментов. Для анализа представлены рентгенограммы, выполненные в раннем возрасте (5 месяцев, 1 год 7 месяцев; рис. 2, 3).

Порок развития идентифицирован как заднебоковой полупозвонок L_1 . При обследовании выявлена сопутствующая патология — леворасположенная L-образная почка. Учитывая высокий потенциал дальнейшей прогрессии кифоза и сохраняющийся риск неврологического ухудшения, ребенку показано оперативное лечение. Для планирования операции на основе данных компьютерной томографии с помощью 3D-печати изготовлена модель зоны порока (рис. 4).

Рассмотрены два варианта операции: VCR (vertebral column resection, резекция позвоночного столба) с одномоментной коррекцией кифотической деформации и задней инструментальной фиксации; передняя инструментальная фиксация и спондилодез с минимальной коррекцией. Принимая во внимание отсутствие исходного неврологического дефицита и высокий риск неврологических осложнений при корригирующей вертебротомии, после всестороннего обсуждения ситуации с больной и ее родителями принято решение выполнить стабилизацию *in situ* после краниофemorального вытяжения.

Наложено краниофemorальное скелетное вытяжение. За 35 суток достигнута коррекция сколиотической деформации на 17° (32 %), кифотической — на 12° (14 %). Учитывая расположение

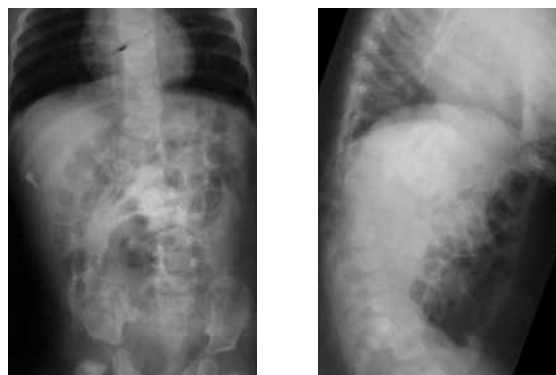


Рис. 2. Рентгенограммы в возрасте 5 месяцев

Fig. 2. Radiographs at age 5 months old

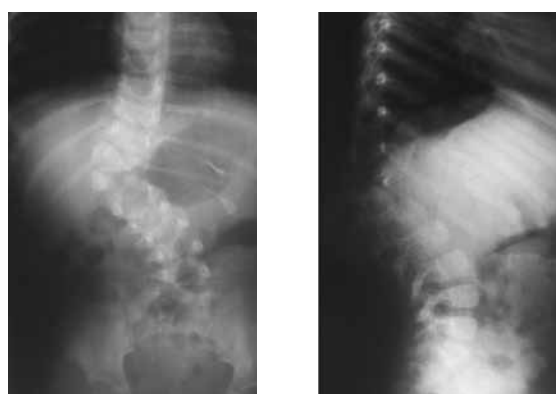


Рис. 3. Рентгенограммы в возрасте 1 год 7 месяцев

Fig. 3. Radiographs at age 1 year 7 months old



Рис. 4. 3D-модель зоны порока

Fig. 4. 3D-printed model of the malformation region

правого мочеточника в зоне доступа к телам позвонков груднопоясничного перехода, непосредственно перед основным этапом оперативного лечения под контролем флюороскопии в мочеточник заведен стент. В положении на левом боку выполнена торакофренолюмботомия через ложе 12-го ребра. Отмечено снижение высоты



Рис. 5. Рентгенограммы через 5 месяцев после операции
Fig. 5. Radiographs at 5 months postoperative follow up

межпозвоночных дисков, отсутствие пульпозных ядер на вершине деформации, конкреценция тел Th_{12} и полупозвонка L_1 . Дискэпифизэктомия в парах Th_{11} - Th_{12} , L_1 - L_2 , L_2 - L_3 , спондилодез сульфатом кальция в комбинации с аутогенной костью (резецированное ребро). Между телами позвонков Th_{11} и L_3 установлен сетчатый имплант Mash. Через тела позвонков Th_{11} и L_3 бикортикально проведены винты, коммутированы стержнем. Плевральная полость и забрюшинное пространство дренированы. Рана послойно ушита. На 12-е сутки после операции больная вертикализована в корсете. Через 5 месяцев госпитализирована для контрольного обследования и проведения заключительного этапа хирургического лечения. По данным рентгенографии, достигнутая коррекция сохраняется (рис. 5). В качестве заключительной операции выполнен задний спондилодез на вершине деформации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное наблюдение наглядно иллюстрирует, каким огромным потенциалом прогрессии могут обладать деформации позвоночника на фоне врожденных аномалий. Ключевым фактором прогноза при нарушении развития позвонков является соотношение потенциала роста на выпуклой и вогнутой сторонах сколиотической дуги, количественным выражением которого следует считать число замыкательных пластинок в соответствующей зоне [15]. Таким образом, наименьшим потенциалом прогрессии обладает клиновидный позвонок, наибольшим — множественные полупозвонки с контралатеральным несегментированным стержнем; одиночный полупозвонкок занимает промежуточное положение [12]. Также на прогноз влияют уровень деформации (область грудопоясничного перехода наименее благоприятна), возраст при об-

ращении, одиночный или множественный характер порока [11].

Прогрессия врожденного сколиоза приводит к вторичным структурным изменениям вовлеченных в компенсаторные дуги позвонков [11, 12], что значительно затрудняет оперативное лечение и ограничивает возможности безопасной коррекции [8]. Естественное течение прогрессирующих врожденных деформаций может обуславливать, помимо существенного косметического дефекта, развитие неврологических осложнений при выраженном кифотическом компоненте [11] и нарушение роста и функции легких (синдром торакальной недостаточности) вследствие уменьшения объема и искажения биомеханики грудной клетки [3, 6].

При врожденном сколиозе на фоне высокоактивного моносегментарного порока (полупозвонка), занимающего прогностически неблагоприятную зону, методом выбора является ранняя корригирующая операция — транспедикулярная резекция полупозвонка и задняя инструментальная фиксация [7–9, 15, 19]. Только техническая невозможность установки опорных элементов металлоконструкции в связи с малыми размерами костных структур и/или высокий риск несостоятельности покровов из-за недостаточного развития мягких тканей могут потребовать переноса вмешательства на более поздние сроки.

Единственным способом радикальной коррекции тяжелого кифоза при запущенной врожденной деформации представляется VCR, предполагающая полное удаление позвонков на вершине кифотической дуги и последующее соединение верхнего и нижнего сегментов позвоночника металлоконструкцией [14, 20, 22]. Одномоментное значительное изменение геометрии позвоночного канала несет существенный риск: общая частота неврологических осложнений достигает 11,6 % [22], причем в некоторых сериях наблюдений исход в перманентную нижнюю параплегию составил 3 % [17]. Операция характеризуется большой ожидаемой кровопотерей [14, 22] и высокой вероятностью несостоятельности металлоконструкции: 2,9 % больных в дальнейшем нуждаются в проведении ревизионных вмешательств [17]. Решение выполнить корригирующую вертебротомию у неврологически интактного пациента должно быть строго взвешенным и обоснованным.

Несмотря на умеренную эффективность, предоперационное краниофemorальное скелетное вытяжение и его модификации остаются наиболее безопасными методиками коррекции деформаций позвоночника. Принцип способа сводится к продолжительному (до нескольких недель) тракции-

онному воздействию с постепенным увеличением груза и регулярным неврологическим контролем. Случаев необратимого повреждения спинного мозга вследствие предоперационного скелетного вытяжения в литературе не описано [13].

Использование полноразмерных 3D-моделей зоны интереса существенно облегчает планирование операции [1, 2, 18, 21], при сложной анатомии порока стерилизованная 3D-модель может применяться во время вмешательства как референтный объект, преимущества которого перед рентгеновскими снимками и виртуальными реконструкциями очевидны. Данная технология получает все более широкое распространение в связи с повышением доступности 3D-печати. Для некоторых наиболее технически сложных операций на позвоночнике (в том числе для VCR) 3D-прототипирование рекомендовано как рутинная методика [20].

Аномалии развития мочевыделительной системы при врожденных сколиозах встречаются в 20–34 % случаев [5], в связи с чем каждый больной подлежит обязательному скрининговому ультразвуковому исследованию [15]. При выявлении сопутствующего порока для детальной оценки анатомии мочевых путей необходима внутривенная урография. Расположение мочеточника в зоне предполагаемого вмешательства служит показанием к предварительному стентированию для облегчения идентификации его в ране [4]. Большая часть урологических осложнений наступает незаметно для хирурга и не распознается во время операции (наиболее чувствительным признаком является возникновение макрогематурии [10]). 70–80 % повреждений мочевых путей диагностируют лишь в послеоперационном периоде [16] при развитии клиники обструкции или инфицирования забрюшинного пространства и требуют повторного хирургического вмешательства [4]. Своевременное выявление потенциально опасных ситуаций и профилактические мероприятия с привлечением специалиста-уролога существенно снижают риск подобных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Без раннего оперативного вмешательства деформации позвоночника на фоне врожденных пороков развития значительно прогрессируют, что затрудняет хирургическое лечение и ухудшает его результаты.

Корригирующая вертебротомия находит применение при самых тяжелых кифосколиозах, однако сопровождается высоким риском неврологических осложнений. Показания к данной операции должны быть строго индивидуализированы.

Предоперационное краниофemorальное скелетное вытяжение представляет собой наиболее безопасный метод коррекции деформаций позвоночника в связи с постепенностью и продолжительностью воздействия.

Использование 3D-модели пораженного сегмента позвоночника облегчает планирование операции. Модель может быть использована в качестве референтного объекта во время хирургического вмешательства.

Больным с врожденным сколиозом необходимо предоперационное обследование органов мочевыделительной системы и при необходимости привлечение к оперативному лечению уролога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багатурия Г.О. Перспективы использования 3D-печати при планировании хирургических операций // Медицина: теория и практика. – 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 26–35. [Bagaturiya GO. Prospects for the use of 3D-printing when planning surgery. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2016;1(1):26-35. (In Russ.)]
2. Кулешов А.А., Ветрилэ М.С., Лисянский И.Н., и др. Хирургическое лечение пациента с врожденной деформацией позвоночника, аплазией корней дуг грудных и поясничных позвонков, компрессионным спинальным синдромом // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 41–48. [Kuleshov AA, Vetrile MS, Lisyanskiy IN, et al. Surgical treatment of a patient with congenital deformity of the spine, the thoracic and lumbar pedicle aplasia, and spinal compression syndrome. *Spine surgery*. 2016;13(3):41-48. (In Russ.)]
3. Рябых С.О., Ульрих Э.В. Синдром торакальной недостаточности при врожденном сколиозе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 170. – № 4. – С. 73–78. [Ryabykh SO, Ul'rikh EV. Thoracic insufficiency syndrome in congenital scoliosis. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2011;170(4):73-78. (In Russ.)]
4. Bjurlin MA, Rousseau LA, Vidal PP, Hollowell CM. Iatrogenic ureteral injury secondary to a thoracolumbar lateral revision instrumentation and fusion. *Spine J*. 2009;9(6):e13-15. doi: 10.1016/j.spinee.2008.12.009.
5. Bollini G, Launay F, Docquier PL, et al. Congenital abnormalities associated with hemivertebrae in relation to hemivertebrae location. *J Pediatr Orthop B*. 2010;19(1):90-94. doi: 10.1097/BPB.0b013e3283327f57.
6. Campbell RM, Jr., Smith MD, Mayes TC, et al. The characteristics of thoracic insufficiency syndrome associated with fused ribs and congenital scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A(3):399-408.
7. Gomez JA, Ramirez F, Hedequist DJ. Hemivertebrae Excision: Technique for Congenital Spine Deformity.

- In: Y Wang, O Boachie-Adjei, L Lenke, editors. *Spinal Osteotomy*. Dordrecht: Springer; 2015. p. 139-147. doi: 10.1007/978-94-017-8038-4_11.
8. Guo J, Zhang J, Wang S, et al. Surgical outcomes and complications of posterior hemivertebra resection in children younger than 5 years old. *J Orthop Surg Res*. 2016;11(1):48. doi: 10.1186/s13018-016-0381-2.
 9. Hedequist D, Emans J. Congenital scoliosis: a review and update. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(1):106-116. doi: 10.1097/BPO.0b013e31802b4993.
 10. Lee HJ, Kim JS, Ryu KS, Park CK. Ureter Injury as a Complication of Oblique Lumbar Interbody Fusion. *World Neurosurg*. 2017;102:693 e697-693 e614. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.038.
 11. Marks DS, Qaimkhani SA. The natural history of congenital scoliosis and kyphosis. *Spine*. 2009;34(17):1751-55. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181af1caf.
 12. McMaster MJ, Ohtsuka K. The natural history of congenital scoliosis. A study of two hundred and fifty-one patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1982;64(8):1128-1147.
 13. Neal KM, Siegall E. Strategies for Surgical Management of Large, Stiff Spinal Deformities in Children. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(4):e70-e78. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00282.
 14. Saifi C, Laratta JL, Petridis P, et al. Vertebral Column Resection for Rigid Spinal Deformity. *Global Spine J*. 2017;7(3):280-90. doi: 10.1177/2192568217699203.
 15. Sponseller PD, Ting BL. Congenital Scoliosis. In: H Herkowitz, SR Garfin, FJ Eismont, et al, editors. Rothman-Simeone The Spine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 374-384.
 16. St Lezin MA, Stoller ML. Surgical ureteral injuries. *Urology*. 1991;38(6):497-506. doi: 10.1016/0090-4295(91)80165-4.
 17. Suk SI, Kim JH, Kim WJ, et al. Posterior vertebral column resection for severe spinal deformities. *Spine*. 2002;27(21):2374-2382. doi: 10.1097/01.BRS.0000032026.72156.1D.
 18. Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online*. 2016;15(1):115. doi: 10.1186/s12938-016-0236-4.
 19. Tikoo A, Kothari MK, Shah K, Nene A. Current Concepts - Congenital Scoliosis. *Open Orthop J*. 2017;11:337-345. doi: 10.2174/1874325001711010337.
 20. Wagner SC, Lehman RA Jr, Lenke L. Posterior Vertebral Column Resection (VCR) for Complex Spinal Deformities. In: Y Wang, O Boachie-Adjei, L Lenke, editors. *Spinal Osteotomy*. Dordrecht: Springer; 2015. p. 111-129. doi: 10.1007/978-94-017-8038-4_9.
 21. Wilcox B, Mobbs RJ, Wu AM, Phan K. Systematic review of 3D printing in spinal surgery: the current state of play. *J Spine Surg*. 2017;3(3):433-443. doi: 10.21037/jss.2017.09.01.
 22. Yang C, Zheng Z, Liu H, et al. Posterior vertebral column resection in spinal deformity: a systematic review. *Eur Spine J*. 2016;25(8):2368-2375. doi: 10.1007/s00586-015-3767-7.

◆ 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.

Надежда Николаевна Дмитриева — ординатор, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nadegdanik86@gmail.com.

Алина Дамировна Абзалиева — студент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: a.abzalieva@gmail.com.

◆ Information about the authors

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

Dmitriy V. Elyakin — Pediatric Surgeon, Surgical Department No 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dimaelkins@mail.ru.

Nadezhda N. Dmitrieva — Resident Doctor, Department of Surgical Diseases of Childhood. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nadegdanik86@gmail.com.

Alina D. Abzalieva — Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.abzalieva@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Александра Александровна Блаженко — студент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alexandrablazhenko@gmail.com.

Любовь Владимировна Волченко — студент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: volchenko.lyubov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Aleksandra A. Blazhenko — Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexandrablazhenko@gmail.com.

Lyubov V. Volchenko — Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: volchenko.lyubov@mail.ru.



ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ВОСПРИЯТИИ ИМИ БОЛЕЗНИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ

© О.В. Александрова, А.Е. Ткаченко, И.В. Кушнарева

Автономная некоммерческая организация «Детский хоспис», Санкт-Петербург

Для цитирования: Александрова О.В., Ткаченко А.Е., Кушнарева И.В. Психологические особенности детей и подростков в восприятии ими болезни на разных этапах ее течения // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 124–127. doi: 10.17816/PED93124-127

Поступила в редакцию: 10.05.2018

Принята к печати: 22.06.2018

Статья посвящена анализу проблемы трудной жизненной ситуации, связанной с заболеванием, угрожающим жизни ребенка. Специфика данной ситуации определяется тем, что, в отличие от других жизненных катастроф, она затрагивает в первую очередь сферу индивидуальных личностных и семейных ценностей, а также отношения с ребенком как объектом сверхценной привязанности и относится к переломным событиям жизненного пути. Рассматриваются факторы, отягощающие данную ситуацию. Исследуются параметры, влияющие на формирование внутренней картины болезни ребенка. Проблема соотношения возрастных и психологических особенностей детей и подростков анализируется сквозь призму восприятия ими собственной болезни и их готовности к сотрудничеству с медицинским персоналом и близким окружением на каждом из этапов лечебного процесса, начиная с момента постановки диагноза. Рассматриваются особенности взаимодействия с детьми и подростками в условиях госпитализации: от новорожденности до 2 лет, от 2 до 7 лет, от 7 до 12 лет, от 12 лет и старше. Отмечается, что отношение детей к своему заболеванию, как и к другим важным составляющим их жизни, зависит от эмоциональной оценки значимых окружающих и является по большей части мало осознаваемым процессом, не включающим свойственного взрослому человеку логического анализа. Особая роль отводится проблеме информирования детей о происходящих с ними изменениях в связи с заболеванием как в текущий момент времени, так и в отдаленном будущем. Обсуждается необходимость развития такой формы поддержки, при которой ребенок имел бы больше возможностей для принятия сложившейся ситуации, отделяющей его от прошлого образа жизни.

Ключевые слова: трудная жизненная ситуация; забота о тяжелобольном ребенке; ребенок в условиях госпитализации; ребенок и болезнь.

PSYCHOLOGICAL FEATURES OF CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THEIR PERCEPTION OF THE DISEASE AT DIFFERENT STAGES OF ITS COURSE

© O.V. Alexandrova, A.E. Tkachenko, I.V. Kushnareva

Autonomous Non-Commercial Organization "Childrens Hospice". Saint Petersburg, Russia

For citation: Alexandrova OV, Tkachenko AE, Kushnareva IV. Psychological features of children and adolescents in their perception of the disease at different stages of its course. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):124-127. doi: 10.17816/PED93124-127

Received: 10.05.2018

Accepted: 22.06.2018

The article is devoted to the analysis of the problem of a difficult life situation associated with a disease that threatens the child's life. The specifics of this situation are determined by the fact that, unlike other life catastrophes, it primarily affects the scope of individual personal and family values, as well as the relationship with the child, as an object of high-value affection, and refers to the turning points of the life. Factors that exhaust this situation are under review in the article. The parameters influencing the formation of an internal aspect of a child's disease are studied. The problem of the correlation of age and psychological characteristics of children and teenagers is analyzed through the prism of their perception of their own illness and their readiness to cooperate with medical personnel and inner circle at each of the stages of the medical process, starting from the moment of diagnosis. The peculiarities of interaction with children and teenagers under conditions of hospitalization are considered: from a newborn to the age of 2 years, from 2 to 7 years, from 7 to 12 years, from 12 years and older. It is noted that the children's attitude to the disease, as well as to other important components of their life, also depends on the emotional assessment of significant people. This

attitude is largely unconscious and does not include the logical analysis which is inherent in an adult. A special role is given to the problem of informing children about the changes taking place with them in connection with the disease, both at the current time and in the distant future. It is discussed the need to develop such a form of support which can give the child more opportunities to accept the current situation that separates him from his past way of life.

Keywords: difficult life situation; care for seriously ill child; child at hospital; child and the disease.

Душевные страдания возникают не сами по себе, они всегда соотносятся с теми или иными трудностями, диктуемыми жизненной ситуацией. Тяжелая болезнь ребенка с неясным прогнозом для жизни, «неопределенной причиной и часто примерно обозначаемым и постоянно корректируемым планом и длительностью лечения» [6] выступает для членов семьи в большинстве случаев как тяжелая психологическая травма, сопряженная с чувством утраты контроля над ситуацией и жизнью в целом. В зону действия стрессора попадают дети и их родители, братья и сестры больного, бабушки и дедушки, а порой и другие родственники. Безусловно, степень и глубина стресса будут определяться «сложностью и реальной тяжестью диагноза, перспективами лечения и выживания ребенка» [8]. Но как бы то ни было, тяжелый недуг ребенка связан с изменениями планов на будущее и невозможностью жить как прежде, поскольку ребенок является для родителей объектом сверхценной привязанности, символом временной перспективы их собственной жизни.

Анализ литературы позволил выделить ряд основных факторов, отягощающих данную трудную жизненную ситуацию. К ним относят: испорченные отношения между членами семьи; неконструктивное чувство вины у родственников за развитие у ребенка текущего заболевания; переживания родителей по поводу того, что поведение ребенка могло спровоцировать заболевание; общее беспокойство, тревога; чувство отчаяния в связи с угрозой утраты ребенка и др. [9].

Важно учитывать, что дети формируют отличные от взрослых представления о том, что такое болезнь. Восприятие себя в болезни также имеет специфику. В качестве основных составляющих внутренней картины болезни ребенка выделяют его знание о здоровье, знание о внутренних органах, знание о болезни, знание о смерти, уровень интеллекта [3]. А к основным факторам, влияющим на внутреннюю картину болезни ребенка, относят: его взаимоотношения с родителями и медицинским персоналом; его особенности эмоционального реагирования; опыт жизни и перенесенных заболеваний; пол; возрастные особенности; сопутствующие психотравмирующие обстоятельства [5].

Таким образом, отношение детей к своему заболеванию, как и к другим важным составляющим

их жизни, зависит от их возрастных и психологических особенностей и соотносится с эмоциональной оценкой значимых окружающих. Этот процесс является по большей части мало осознаваемым и не включает свойственного взрослому человеку логического анализа. Так, дети могут воспринимать недуг как некое наказание за плохое поведение или как «плату» за проступки. К причинам болезни ребенок может также отнести неправильное питание и т. д.

Взаимодействуя с детьми и подростками в условиях госпитализации, следует учитывать, что для детей от новорожденности до 2 лет первостепенным является отсутствие разлуки с родителями. Для детей от 2 до 7 лет характерно эгоцентрическое мышление. Они верят, что мир вращается вокруг них, и чаще воспринимают болезнь как следствие определенных поступков или какого-то конкретного случая. Они убеждены, что проблемы со здоровьем могут пройти сами собой, автоматически, если следовать определенным правилам. Дети в возрасте от 7 до 12 лет воспринимают заболевание как синдром и способны соотносить свои действия с перспективой выздоровления. Они осознают, что их состояние напрямую зависит от принятия лекарств и выполнения рекомендаций врачей, то есть способны идти на осознанное взаимодействие с медицинским персоналом, сотрудничать. Дети и подростки в возрасте от 12 лет легче понимают сложные отношения между событиями и могут обдумывать и оценивать те ситуации, через которые не проходили лично [1].

Д.Н. Исаев следующим образом описывает специфику восприятия детьми и подростками собственной болезни и их готовность к сотрудничеству в зависимости от возрастных характеристик [3].

1. В возрасте от 7 до 11 лет описание болевых ощущений в основном касается отдельного органа и имеет глагольную форму: «колет», «стреляет», «ноет», «сжимает» и т. д.; редко упоминаются сила и продолжительность боли; болезнь «не вызывает никаких чувств»; болезнь не влияет на отношения с друзьями и близкими людьми; дети не знают возможных причин болезни. На вопрос, что поможет выздороветь, отвечают: «Не знаю»; «врач»; «лекарства»; «после лечения я буду полностью здоров».

2. В возрасте от 12 до 15 лет дети описывают боль через эмоции и сравнения; эмоции: грусть; тоска, жалость к себе, сожаление; переоценивают тяжесть заболевания; болезнь не влияет на отношения с друзьями и близкими людьми; главные причины возникновения болезни: неправильное питание и поведение. На вопрос, что поможет выздороветь, дают следующие ответы: «соблюдение предписаний врача»; «лекарства»; «помощь близких»; «не верю, что после лечения я буду полностью здоров».
3. У детей в возрасте от 16 до 18 лет «эмоциональные» ответы почти отсутствуют, описания становятся четкими, определенными, с использованием медицинских терминов, с указанием на интенсивность и длительность ощущений; болезнь «не вызывает никаких чувств»; болезнь не влияет на отношения с друзьями и близкими людьми; главные причины возникновения болезни: неправильное питание и поведение, наследственность, «нервные переживания». Поможет выздороветь: «сотрудничество с врачом»; «надежда и упорство»; «организация здорового образа жизни»; «избегание нервных перегрузок»; «профилактика болезни»; «после лечения я буду стараться поддерживать здоровье».

В ситуации заболевания «мир больного ребенка сужается до размеров палаты (комнаты), и восприятие мира его родителями сужается до самого ребенка» [2]. В этот период дети особенно остро чувствуют, признается ли за ними право совершать выбор, влиять на текущие события; доверяют ли родители действиям медицинского персонала; верят ли в себя и свои силы, либо всецело уповают на «судьбу», снижая тем самым собственную ответственность за происходящее, словно транслируя ребенку: «Сложившаяся ситуация не подвластна контролю...» Не стоит также забывать, что, заболев, ребенок может начать относиться к родителям по-другому, воспринимая их не такими «всесильными», как раньше, испытывая злость за то, что те позволили случиться тому, что случилось.

Дети, не имеющие в прошлом опыта преодоления длительной болезни, несколько абстрактно представляют себе, для чего нужно быть здоровым. И такие понятия, как «болезнь» и «здоровье», начинают приобретать для ребенка понятный смысл только в тот момент, когда ограничения в связи с госпитализацией и тяжестью диагноза лишают его возможности жить как прежде. Например, посещать учебное заведение, выполнять физические нагрузки, поддерживать старые дружеские связи, принимать участие в активных играх и т. д. И чем старше ребенок, тем сложнее ему принять ситуацию, в результате которой произошли изменения, отделяющие

его от прошлого образа жизни. Отягощать ситуацию может то, что на определенном этапе развития у ребенка складывается идеальный образ себя, на который он начинает ориентироваться и стремится ему соответствовать. Болезнь же вносит существенные коррективы в этот процесс, влияя на внешний облик ребенка, его поведение и характер взаимоотношений с окружающими (близкими родственниками, другими взрослыми, сверстниками и т. д.), снижая удовлетворенность собой, изменяя самооценку.

Частым спутником со стороны детей и подростков при взаимодействии с медицинским персоналом, особенно на стадии постановки диагноза, может стать сопротивление, проявление негативных эмоций и чувств, нежелание сотрудничать. Но стоит помнить, что в стремлении нарушать правила заключена потребность контролировать действия окружающих, надежда получить контроль «над ситуацией, ходом лечения, своей жизнью в целом» [4]. Многие исследователи отмечают, что ребенка необходимо приглашать к беседам, обсуждать с ним план действий, чтобы он чувствовал, что «кроме болезни и связанных с нею опасностей есть перспектива лечения и выздоровления» [4]. Для детей ценно, чтобы старшие относились к ним как к уникальным личностям, «давали возможность развития способности принимать самостоятельные решения в ситуации выбора» [9].

Ребенок нуждается в уверенности людей, от которых он зависит. Ему жизненно необходимо чувствовать, что все старания медицинского персонала, родственников и других значимых для него людей совершаются на должном уровне и в его пользу, направлены ему во благо. Таким образом, психологически правильный настрой родственников будет являться для ребенка мощным ресурсом, неким ориентиром, поддерживающим его на пути к выздоровлению, а в случае неизлечимой болезни — помогать в преодолении трудностей, диктуемых данной ситуацией, и, вопреки обстоятельствам, максимально использовать собственные резервы организма, укреплять жизнестойкость. Это представляется особенно важным, поскольку, как справедливо отмечают C.S. Carver и M.F. Scheier, «ресурсы могут умножать наши жизненные силы и позволяют выдерживать невзгоды ненадежного окружающего мира... гнущаяся, но не ломаясь под сильными ветрами и сохраняя равновесие и оставаясь на поверхности, не погружаясь в зыбучие пески, куда жизнь стремится нас затянуть» [7].

Таким образом, на всем протяжении болезни (начиная с момента постановки диагноза) важно развивать такую форму поддержки, при которой ребенок имел бы больше возможностей для принятия сложившейся ситуации, отделяющей его от прошлого образа жизни, учитывая специфику его вну-

тренней картины болезни. Ребенок будет нуждаться в заботливом отношении и информировании о том, что с ним будет происходить в ближайший момент, а также в отдаленном будущем. Какие приблизительные задачи перед ним и его семьей ставят врачи. Хорошо, если близкие ребенка, даже если с его стороны не поступает открытых вопросов по поводу сложившейся ситуации, уделяют внимание проговариванию этой темы и в доступной форме, учитывая психологические и возрастные особенности ребенка, рассказывают о строении тела, функционировании организма, обсуждаются причины возникновения различных болезней [1]. Конечно, случаи из жизни или иллюстрирующие примеры из художественных произведений (и др.) сделают восприятие этих сложных вещей более доступными, а общий позитивный настрой усилит в ребенке веру в потенциал собственного организма и возможности лечения. Все это придаст опоры ребенку и будет способствовать формированию адекватных представлений о собственном здоровье, позволит прочувствовать важность соблюдения предписаний врачей, содействовать согласованному и эффективному сотрудничеству между всеми участниками лечебного процесса: медицинским персоналом, ребенком и членами его семьи.

Финансирование: грант РГНФ № 16-06-00-307а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова О.В. Болезнь и смерть. Беседы с психологом о стрессе. – СПб.: Типография Михаила Фурсова, 2015. [Aleksandrova OV. Disease and death. Conversations with the psychologist about stress. Saint Petersburg: Tipografiya Mihaila Fursova; 2015. (In Russ.)]
2. Дунай В.И., Чепик Ю.И. Психология больного ребенка: курс лекций. – Минск: БГУ, 2006. [Dunay VI, Chepik YI. Psychology of a sick child: a course of lectures. Minsk: BGU; 2006. (In Russ.)]
3. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. [Isaev DN. Psychosomatic disorders in children: a guide for physicians. Saint Petersburg: Piter; 2000. (In Russ.)]
4. Клипинина Н.В., Хаин А.Е., Кудрявицкий А.Р. Проблема информирования о заболевании и лечении пациентов и их родителей/семей в детской онкологии/гематологии. // Консультативная психология и психотерапия. – 2014. – № 1. – С. 127–155. [Klipinina NV, Khain AE, Kudryavitskiy AR. Doctor-family-patient communication in pediatric oncology/hematology: diagnosis and treatment. *Konsul'tativnaia psikhologiya i psikhoterapiia*. 2014;(1):127-155. (In Russ.)]
5. Свистунова Е.В. Как ребенок воспринимает болезнь // Медицинская сестра. – 2012. – № 2. – С. 47–52. [Svistunova EV. How a child perceives disease. *Med Sestra*. 2012;(2):47-52. (In Russ.)]
6. Хаин А.Е., Клипинина Н.В., Никольская Н.С., и др. Опыт создания и работы психологической службы в детской гематологии/онкологии // Консультативная психология и психотерапия. – 2014. – № 1. – С. 106–127. [Khain AE, Klipinina NV, Nikolskaya NS, et al. The practical aspects of setting up and operating a psychological service in pediatric oncology/hematology. *Konsul'tativnaia psikhologiya i psikhoterapiia*. 2014;(1):106-127. (In Russ.)]
7. Carver CS, Scheier MF. *On the self-regulation of behavior*. New York: Cambridge University Press; 1998. doi: 10.1017/CBO9781139174794.
8. Hoven E, Anclair M, Samuelsson U, et al. The influence of pediatric cancer diagnosis and illness complication factors on parental distress. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(11):807-814. doi: 10.1097/MPH.0b013e31818a9553.
9. Runeson I, Martenson E, Enskar K. Children's knowledge and degree of participation in decision making when undergoing a clinical diagnostic procedure. *Pediatr Nurs*. 2007;33(6):505-511.

◆ Информация об авторах

Ольга Викторовна Александрова — канд. психол. наук, психолог, подразделение паллиативной помощи. Автономная некоммерческая организация «Детский хоспис», Санкт-Петербург. E-mail: al-ov@bk.ru.

Александр Евгеньевич Ткаченко — протоиерей, генеральный директор, подразделение паллиативной помощи. Автономная некоммерческая организация «Детский хоспис», Санкт-Петербург. E-mail: 9620602@gmail.com.

Ирина Владимировна Кушнарева — директор, подразделение паллиативной помощи. Санкт-Петербургское государственное автономное учреждение здравоохранения «Хоспис (детский)», Санкт-Петербург. E-mail: kushnareva@kidshospice.ru.

◆ Information about the authors

Olga V. Alexandrova — PhD, Division of Palliative Care. Autonomous Non-Commercial Organization "Childrens Hospice", Saint Petersburg, Russia. E-mail: al-ov@bk.ru.

Alexander E. Tkachenko — Director, Division of Palliative Care. Autonomous Non-Commercial Organization "Childrens Hospice", Saint Petersburg, Russia. E-mail: 9620602@gmail.com.

Irina V. Kushnareva — Director, Division of Palliative Care. St. Petersburg State Autonomous Healthcare Institution "Children's Hospice", Saint Petersburg, Russia. E-mail: kushnareva@kidshospice.ru.



ФИЛОСОФСКО-АНТРОПОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ УЧЕНИЯ А.А. УХТОМСКОГО О ДОМИНАНТЕ

© А.С. Ткаченко¹, Д.О. Иванов², Е.Н. Березкина²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Ткаченко А.С., Иванов Д.О., Березкина Е.Н. Философско-антропологический аспект учения А.А. Ухтомского о доминанте // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 128–136. doi: 10.17816/PED93128-136

Поступила в редакцию: 11.05.2018

Принята к печати: 25.06.2018

Контекст развития научной мысли в начале XX в. позволяет яснее увидеть истоки многочисленных идей, ставших основополагающими в русской философской антропологии. Учение А.А. Ухтомского о доминанте — одно из самых значимых в развитии психофизиологии XX в. Его идеи применимы не только в теоретической физиологии, антропологии, психологии, но и в практическом отношении, для оптимизации трудовой, научной и творческой деятельности. Принцип доминанты — это не только основной способ взаимодействия центров головного мозга, но и всей нервной системы, организма в целом. Он дает возможность познания противоречивой и сложной структуры человеческого поведения, возникновения нравственной и творческой составляющих личности, описывает способ отношения человека к внешней среде именно как активного, деятельного, а не пассивного наблюдателя. Доминанта связывает в единое согласованное целое разрозненные элементы, слаженно двигающиеся в одном направлении, и присутствует не только в физиологии, но и в психических переживаниях, литературе, искусстве. В философско-этическом отношении А.А. Ухтомский разрабатывал концепцию «доминанты на лицо другого», в рамках которой обращается к неповторимому отдельному человеку, видит Собеседника в его самобытности и уникальности. Концепция нравственности А.А. Ухтомского базируется на понятиях «заслуженный собеседник» и «двойник». Заслужить Собеседника — значит увидеть в нем нечто большее, чем собственное отражение. В научной деятельности А.А. Ухтомского прослеживается системный подход к изучению физиологических открытий и решению реальных жизненных задач. Стремясь понять, что такое человек, как происходит его психическое развитие, он не только делает фактические открытия, но и стремится придать им общенаучную значимость, вписать их в общенаучную систему знаний. Системность научного подхода особенно актуальна в настоящее время, когда объем различных сведений растет в геометрической прогрессии, а общей концепции научного знания, позволяющей объединить работы в различных отраслях науки, нет. По нашему мнению, ее основу может дать как раз концепция доминанты А.А. Ухтомского.

Ключевые слова: А.А. Ухтомский; философская антропология; доминанта; психофизиология; системный подход.

PHILOSOPHICAL AND ANTHROPOLOGICAL ASPECT OF A.A. UKHTOMSKY'S TEACHING ABOUT THE DOMINANT

© A.S. Tkachenko¹, D.O. Ivanov², E.N. Berezkina²

¹ Saint Petersburg State University, Russia;

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

For citation: Tkachenko AS, Ivanov DO, Berezkina EN. Philosophical and anthropological aspect of A. A. Ukhtomsky's teaching about the dominant. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):128-136. doi: 10.17816/PED93128-136

Received: 11.05.2018

Accepted: 25.06.2018

Development context of scientific thought in the early 20 century let us see the origins of many ideas, that became fundamental in Russian philosophical anthropology. Ukhtomsky's theory about dominant — the one of the most important in the psycho-physiological development of the 20th century. His ideas useful not only for theoretical physiology, an-

thropology, psychology, but also in practice, for labor, science and creative activity optimization. Dominant principle – is not only the main way of brain centers cooperation, but also all nervous system and body as a whole. It gives an opportunity to learn the contradictory and hard structure of human behavior, of a moral and creative person components, describes way of human attitude to the external environment as an active, not passive observer. Dominant connects rather elements in a single unit, moving in one direction, and present not only in physiology, but also in psychic experience, literature and art. In the philosophical-ethical attitude A.A. Ukhtomsky was developing the conception of “dominant on the other face”. It addresses on original person, see Interlocutor in his identity and uniqueness. The concept of morality of A.A. Ukhtomsky is based on the definitions of “honored interlocutor” and “double”. Deserve the Interlocutor – means to see in him something bigger, than own reflection. In the science work of A.A. Ukhtomsky we see systematic approach to the study of physiological discoveries and solving real-life problems. In an effort to understand, what a person is, how his mental development takes place, he doesn't only makes actual discoveries, but also try to give them general scientific significance, to enter them into the general scientific system of knowledge. The systematic scientific approach is particularly relevant at the present time, when the amount of various information is growing exponentially, and the general concept of scientific knowledge, which allows to combine work in various fields of science, doesn't exist. In our opinion, its base can give us the A.A. Ukhtomsky's dominant principle.

Keywords: A.A. Ukhtomsky; philosophical anthropology; dominant; psychophysiology; systematic approach.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема психофизиологии интересовала исследователей много веков, порождая многочисленные споры и дискуссии. Эта проблема не получила окончательного решения и по сей день, но в постиндустриальном обществе ее значение только возрастает.

Только лишь в середине XIX в., когда ученые начинают обстоятельно исследовать данные экспериментов о работе мозга животных и проводить сопоставления с клиническими наблюдениями, психофизиология как наука приобретает объективную основу. С тех пор и до настоящего момента человеческий мозг продолжает оставаться для ученых загадкой. Раскрытие тайн собственного мозга — сложнейшая творческая задача, не поддающаяся стандартным подходам [9].

В современном мире человек сталкивается с постоянно изменяющимися условиями внешней среды, новыми требованиями жизненных реалий. Все более актуальными становятся вопросы о том, как человеческий мозг справляется с ускоряющимся темпом жизни, увеличивающимся потоком информации, в чем его возможности и какие опасности ему грозят, как психика адаптируется к этим изменениям.

Цель данной работы — провести сравнительный анализ того, как учение А.А. Ухтомского о доминанте влилось в научную мысль начала XX в., в чем состоит его уникальность и новаторство, а также рассмотреть психофизиологическое значение концепции и ее развитие в гуманитарном ключе.

Учение А.А. Ухтомского о доминанте имеет большое значение не только для академической науки, но и для практики: доминанта как категория может помочь по-новому трактовать проблему

дефицита внимания, его привлечения и удержания для оптимизации обучения, трудовой, научной и творческой деятельности.

Все создаваемое человечеством знание, исследования космического пространства и мира микроорганизмов, все планы и задумки, рождаются в человеческом мозге [9]. Задаваясь вопросом о кризисе человеческого познания, Э. Гуссерль отмечал: *«Все эти проблемы вытекают исключительно из наивности, о которой объективистские науки то, что они называют объективным миром, считают за универсум всего сущего, не замечая при этом, что двигающая науку субъективность не находит себе места ни в одной из объективных наук»* [4].

Можно справедливо полагать, что изучение деятельности сознания, законов человеческой психики и механизмов, управляющих ими, — важная задача для науки в теоретическом и практическом ее аспектах [7, 6].

ОБЩИЙ КОНТЕКСТ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Алексей Алексеевич Ухтомский известен в первую очередь как физиолог, создавший учение о доминанте. Он был энциклопедически образован, имел широкий кругозор, а также обширные познания и в области философии.

А.А. Ухтомский рос в старообрядческой среде и не отрекался от веры своих предков. В ранние годы он хотел «оправдать молитву из начал науки» [19]. Религиозное сознание играет значительную роль в его концепции, объединяющей физиологию, психологию и философию. Его интересовала возможность познания противоречивой и сложной структуры человеческого поведения, возникновения нравственной и творческой составляющих личности.

Прежде чем поступить на естественно-научное отделение Петербургского университета, А.А. Ухтомский учился в Московской духовной академии и защищал диссертацию «Космологическое доказательство бытия Божия». В ней развивались идеи В.С. Соловьева и славянофилов о необходимости «сближения богословия с духом науки». По словам А.А. Ухтомского, «науке предстоит выяснить физиологию религиозного опыта» [5].

Влияние В.С. Соловьева, Л.Н. Толстого и Ф.М. Достоевского направило его исследования на связь психической и нравственно-этической сторон человеческого поведения.

Принцип доминанты описывает способ отношения живого существа к среде именно как активного, деятельного, а не пассивного наблюдателя. Доминанта связывает необходимые для ее реализации органы в единое согласованное целое, слаженно двигающееся к реализации заданной цели. Она присутствует не только в физиологии, но и в психических переживаниях. Относительно психики, доминанта является принципом организации внимания, творчества, памяти, определяет бессознательное субъективное восприятие стимулов среды, служит чем-то вроде магнита, притягивающего все связанное с ведущей идеей и отбрасывающего все лишнее.

Этические идеи А.А. Ухтомского были воплощены в концепции «доминанты на лицо другого», положении о том, что важно осознавать ценность и особенность человека, быть внимательным к «человеческому лицу», а также иметь установку на внутреннее самосовершенствование [19].

В самом широком смысле «лицо другого» есть абсолют, выступающий как образец для стремлений и надежд. Антропологический смысл «доминанты на лицо другого» состоит в идеализации собеседника, который освобождает нас от «проклятья индивидуалистического отношения к жизни». Идеализация как принцип «соборной этики», принцип единства «Я» и «Ты» прослеживается еще у славянофилов и у Ф.М. Достоевского, а также развивается в работах М.М. Бахтина.

По М.М. Бахтину, подлинное Я всегда обнаруживается в точках несовпадения человека с самим собой, в его идентификациях с Другим(и). Он придает первостепенное значение наличию вне себя равноправного сознающего Другого, поскольку сам человек «существует в формах Я и Другого» [5]. Для каждого поступка, ощущения и переживания имеет место ценностная установка, которая возможна благодаря основным ценностным категориям Я и Другой [1]. Важнейшая тема для М.М. Бахтина — осознанность и ответственность

поступка — развивает идеи у А.А. Ухтомского о «доминанте на лицо другого», неразрывно связанной с работой над собой, утверждением идеальности «другого», его поступков, как ориентира в требовательности к себе.

Согласно М.М. Бахтину, поступок есть там, где есть ценностная установка, влияющая не только на конкретные действия, но и на все внутренние переживания, такая установка *«достигается через живое и длящееся взаимодействие с другим: само по себе сознание отдельной личности лишено ценностного ориентира»* [5].

М.М. Бахтин говорит об открытости мира, его незавершенности, в которой неизбежно столкновение с другим, стыковка различных мировоззренческих и ценностных установок, не растворяющихся друг в друге, а открывающих свою уникальность и неповторимость.

То, что поля деятельности А.А. Ухтомского и М.М. Бахтина пересекаются, может быть обусловлено и их общением, по свидетельству последнего, он посещал доклад А.А. Ухтомского о хронотопе в биологии. Но в любом случае учение А.А. Ухтомского о доминанте оказалось родственным развитию русской философской антропологической мысли в XIX–начале XX в. [2].

ДОМИНАНТА КАК РАБОЧИЙ ПРИНЦИП НЕРВНЫХ ЦЕНТРОВ

Чтобы рассматривать принцип доминанты в его относительной полноте, стоит начать с физиологической стороны вопроса. Отличием российской физиологической школы И.М. Сеченова–Н.Е. Введенского–А.А. Ухтомского был отход от редуционистской схемы «стимул–реакция» и обращение к состоянию самого организма в момент действия внешнего стимула, это качественно новый момент в изучении ответных реакций организма [21].

В физиологии доминанта — это главенствующий рефлекс, который задает способ реакции на раздражители, направляет поведение на одну задачу, основную в данный момент. При этом доминанта изменяет или тормозит другие возможные рефлексы. Начальным пунктом служит тот факт, что нервный центр изменяет свои состояния, один и тот же нервный центр для общей экономии может в зависимости от условий раздражения изменять свою роль в организме. «Главенствующее возбуждение организма в данный момент существенно изменяло роль некоторых центров и исходящих из них импульсов для данного момента» [13]. Поэтому приписывание нервному центру определенной неизменной функции есть только допущение,

упрощающая договоренность. Нервные центры могут быть более или менее многофункциональны.

Вслед за Н.Е. Введенским А.А. Ухтомский изучает понижение местных рефлекторных порогов и торможение рефлексов в других частях организма при появлении местного фокуса повышенной возбудимости. Но если Н.Е. Введенский рассматривал это явление как что-то парадоксальное, исключительное, то А.А. Ухтомский — как нормальную деятельность нервной системы, с ее переменными задачами в изменяющейся среде.

Доминантой А.А. Ухтомский называет господствующий очаг возбуждения, предопределяющий характер происходящих в текущий момент реакций центров. Принцип доминанты — это механизм организации не только коры головного мозга, но и всей нервной системы. Устанавливаемая доминанта обыкновенно «очень инертна и прочна в центрах» [13]. Возникающие вновь волны возбуждения встраиваются в ход главенствующего в данный момент очага возбуждения.

Основой акта внимания и предметного мышления выступает тот же принцип в коре головного мозга. Слабые раздражения до некоторого порога усиливают процесс концентрации внимания в целом.

А.А. Ухтомский иллюстрирует фазы доминанты на примере Наташи Ростовской на первом балу. На первой стадии Наташа «экстенсивно счастлива», внутренне радуется всему и всем, восприятия разнообразны. На второй стадии своего развития доминанта находит своего адекватного раздражителя — Андрея Болконского. На третьем этапе между доминантой (внутренней радости и любви ко всему) и рецептивным содержанием (раздражителями) возникает такая связь, что эти состояния подкрепляют только друг друга. Имя князя вызывает у Наташи выделяющуюся среди других доминанту, которая ранее создала его образ [13]. *«Определенное состояние нервной системы вызывает для человека индивидуальный образ, а этот образ потом вызывает прежнее состояние центральной системы»* [13]. Всем предметам восприятия отвечает отдельная когда-либо в прошлом пережитая доминанта. Таким образом происходит узнавание внешних предметов, при помощи воссоздания прежней доминанты.

С одной стороны, принцип доминанты в высшей психической жизни может являться причиной «предубеждений», «навязчивых образов», а с другой — позволяет мыслить, руководствуясь основной идеей, преобразовывая разрозненные факты в единый опыт, не сбиваясь на отвлекающую «пестроту».

Яркая и недавно пережитая доминанта руководит всей душевной жизнью. Так, например, человек сразу же после пробуждения, увидев только солнечный свет, бывает погружен в то, что его волнует больше всего, тревожит, поглощает все его внимание, будь то идея, лицо или искание [13].

Доминанта инертна: она повторяется и воспроизводится при каждом удобном случае, даже несмотря на то что условия среды уже изменились и поводы к реакции исчезли. След доминанты в памяти может быть очень глубокий, неизгладимый.

Потенциальные доминанты сосуществуют одновременно, как отпечатки прошлого; они то возникают в нашем сознании, подводя итоги, то снова «погружаются вглубь», но не исчезают вовсе. Мысли возвращаются в сознание более содержательными и обоснованными, относительно возникших впервые. Такие «угасшие» доминанты не перестают влиять на восприятие и сознание. Впитывая новые впечатления, старая доминанта приходит в соответствие с новым опытом.

А.А. Ухтомский сам отмечает схожесть такого рода доминант с «психическими комплексами» З. Фрейда [18]. Психофизиологическое содержание пережитых доминант действует враждебно, не будучи упорядоченным в психической системе, — это можно назвать «ущемленными комплексами».

Доминанта — это целый комплекс проявлений, находящихся воплощение в мышцах, секреторной, сосудистой системах. И когда возобновляется деятельность доминанты, достаточно подробно восстанавливается весь комплекс центральных, мышечных, выделительных и сосудистых явлений. Обычно восстановление происходит частично, но при необходимости головной мозг может воссоздать прежний опыт настолько полно, что это похоже на галлюцинацию [13, 20].

Таким образом, А.А. Ухтомский понимает всякое «представление» и «понятие», в нас возникающее, как след от доминанты, которую мы однажды пережили и которая может снова попадать в поле внимания при хотя бы частичном возобновлении раздражителя.

«ДОМИНАНТА НА ЛИЦО ДРУГОГО»

После рассмотрения доминанты как принципа работы нервной системы можно обратиться к его философскому и этическому значению.

Сам Алексей Алексеевич утверждал, что доминанта *«есть не теория и даже не гипотеза, но не преподносимый из опыта принцип очень широкого применения, вроде закона тяготения...»*. Идея доминанты кроме естественно-научного аспекта обращена и к вопросам нравственности.

Однако философские идеи А.А. Ухтомского имели разобщенный характер, они сохранились в основном в письмах, дневниках и заметках.

Что касается философско-этических взглядов А.А. Ухтомского, то первостепенное значение для него имеет реальный человек. Идея нравственности в том, чтобы «*поставить доминанту на живое лицо, в каждом отдельном случае единственное, данное нам в жизни только раз и никогда не повторяемое, никем не заменимое*» [15]. Общество нельзя принимать как «массу», народ состоит из конкретных неповторимых людей.

Концепция нравственности А.А. Ухтомского базируется на понятиях «заслуженный собеседник» и «двойник». Собеседника нужно заслужить, в том смысле, что увидеть в нем нечто большее, чем самого себя [16]. Это одна из самых трудных доминант, которую в себе можно воспитать, а именно видеть и слышать других людей без собственных готовых абстракций. «*Уметь не задерживаться на своей абстракции и во всякое время быть готовым предпочесть ей живую реальность*» — необходимое условие для того, чтобы увидеть в другом человеке человека, понять его, встать на его точку зрения [14]. Воспитать в себе непредвзятый взгляд, способность видеть в другом самобытность и конкретность и уметь переключиться в нее — это настоящее деятельное счастье человечества. Только поставив доминанту на лицо другого, можно преодолеть индивидуализм, а только его преодолев, можно открыть для себя мир другого, а не самого себя в нем. Только сделав самым дорогим другого, вынеся главную ценность из себя вовне, мы сами станем личностями.

А.А. Ухтомский противопоставляет доминанту на лицо другого и доминанту на свое лицо: «*...здоровый и любящий человеческий дух начинается с того, что знает друга, весь устремлен от себя к другому; и он кончает тем, что Истина понимается как самобытное и живое существование*» [17]. Преодолеть доминанту на свое лицо — важнейшая и труднейшая задача, которая служит залогом будущего счастья человечества. Но также он отмечает, что иногда доминанта на лицо другого изначально преобладает в характере, является естественным устройством, усилия и заботы о другом человеке «*даются очень просто и сами собой там, где есть любовь*» [17].

Доминанта на лицо другого оказывается связана с ответственностью, осознанностью поступков, пониманием важности «*каждого поступка, тем более каждого встречающегося человеческого лица как неповторимого и бесповоротного задания жизни*» [17].

Доброта к другому неотделима от его идеализации, которая заключается в сосредоточении на самом лучшем, что есть в собеседнике, и стремлении самому приблизиться к этому лучшему, возвышаться и возвышаться нравственно самому.

«*Жизнь, построенная на идеализации, вполне противоположна жизни, построенной на искании своего личного*» [17] — важно умение видеть в другом «алтари, а не задворки», не его грехи, а самые ценные, добрые качества, стремиться быть достойным их, только тогда возможно гармоничное возвышенное взаимопонимание людей. При этом это непростой шаг, видеть недостатки в других проще, они как будто оправдывают наши собственные, тогда как идеализация требует и самого себя привести в созвучие с идеалом.

Умение увидеть в другом его самость противопоставляется концепту «двойника», когда человек во встречном видит только себя, свои пороки. Требуется определенная отвага и ответственность для того, чтобы чувствовать «*готовность узнавать и понимать их все далее и далее — такими, каковы они есть в самостоятельном их составе и содержании. Вот тут и решается то, остановится ли человек на своем Двойнике, или хватит у него сил искать во встречном лице Собеседника!*» [12]. Двойник возникает между человеком и его собеседником подобно зеркалу (экрану), заменяя собой настоящего собеседника, а умение, способность преодолеть эту преграду и выйти к подлинному человеку — это редкий дар или долгая работа над собой.

Проблемы двойника и заслуженного собеседника естественным образом продолжают идею доминанты. Выбор термина «двойник» не случаен, А.А. Ухтомский говорит, что Ф.М. Достоевский обозначил саму проблему двойника, а идея доминанты помогает ее осмыслить.

А.А. Ухтомский показывает несостоятельность объективизма и говорит, что мы видим мир и других людей через собственные доминанты, получая некоторую абстракцию вместо объективного мира. Все в мире, что не затронуто нашими доминантами, не притягивается ими, просто остается незамеченным, проносится мимо. «*Бесценные вещи и бесценные области реального бытия проходят мимо наших ушей и наших глаз, если не подготовлены уши, чтобы слышать, и не подготовлены глаза, чтобы видеть, то есть если наша деятельность и поведение направлены сейчас в другие стороны*» [15] — таким образом, человек видит во всем лишь себя самого, то, что он придает реальности.

А.А. Ухтомский обращается к герою «Двойника» Достоевского — г-ну Голядкину (он же по-

том — «человек из подполья»), интерпретирует героя как образ человека, который никак не способен избавиться от своего двойника, все, что он мог бы повстречать нового, он уже принес с собой. При всем этом г-н Голядкин мучается, двойник ему ненавистен, а это уже, по словам Ухтомского, первый шаг к возможности преодоления стены, ограждающей человека от другого, ограничивающей его на самом себе: «...он не только усматривает во всех своего Двойника, но и доходит до святой ненависти к своему Двойнику, то есть к своему замкнутому, самоутверждающемуся, самооправдывающемуся Я» [15].

За освобождением от двойника следует подлинное освобождение от замкнутости, «узколобости понимания». Только когда мы выходим за пределы своего Я, мы узнаем собеседника, которого еще нужно заслужить, через победу над двойником мы получаем собеседника: «...пока человек не освободился еще от своего Двойника, он, собственно, и не имеет еще Собеседника, а говорит и бредит сам с собою; и лишь тогда, когда он пробьет скорлупу и поставит центр тяготения на лице другого, он получает впервые Собеседника» [15].

Таким образом, поставив доминанту на лицо другого, преодолев в себе двойника, человек становится способным быть открытым к самобытному миру, другому человеку и не ставить на их место свои собственные завиральные идеи, предпосылки, предрассудки, иметь силу отказаться в нужный момент от своей теории, привычного русла мысли и увидеть новое.

В этом отношении хотелось бы провести параллель с идеями Э. Гуссерля, озвученными в докладе «Кризис европейского человечества и философия», где основной причиной кризиса философ видит то, что европейский субъект забывает наделяемую им субъективность. В то время как то, что мы видим, зависит от того, какие мы. Человек, познающий мир, забывает учесть себя, свою субъективность. Он предполагает, что мир такой сам по себе, абсолютизирует мир.

Когда же человек понимает свою смыслонадеждающую деятельность, отделяет мир сам по себе от своего видения мира, рефлексии над своими предпосылками, предрассудками, только тогда он способен преодолевать свое понимание. Э. Гуссерль, как и А.А. Ухтомский, говорит о необходимости открытости науки в самом широком смысле, открытости сознания к другому, чужеродному, способность увидеть в нем достойное к существованию: «Я — это уже не изолированная вещь наряду с другими подобными вещами в заранее готовом мире; личности уже не „вне“ друг

друга и не „возле“, но пронизаны друг-для-друга и друг-в-друге-бытием» [4]. Он также видит необходимость отделения своей собственной смыслонадеждающей деятельности от мира самого по себе, тогда возможно преодоление своей устоявшейся планки смысла.

А.А. Ухтомский, обращаясь к идее науки, говорит о необходимости выхода за рамки застывших, закостенелых теорий, обращения внимания к бытию и жизни: в этом заключается построение трудной доминанты, направленной на саму «возлюбленную реальность», а не на наши домыслы относительно нее.

Идея открытости в науке, стремление создать более полную систему, расширить совокупность представлений — общая как для отечественных, так и для зарубежных мыслителей первой половины XX в.

О СИСТЕМНОМ ВЗГЛЯДЕ

Исследователи считают, что в настоящий момент, когда в научных исследованиях собран огромный фактический материал, отмечается некоторое замедление прогресса в развитии науки в целом, даже несмотря на использование самых передовых технологий. Основной причиной запаздывания теоретических обобщений и выводов от постоянных фактических открытий является отставание развития системного подхода. В то время как способность «мыслить системно» [3], давать целостную картину объекта — одна из главных составляющих успеха научных исканий [9, 22].

Как отмечал Н.Е. Введенский: «...стал учитывать исключения и аномалии из прежних правил и стал подыскивать более общие правила, в которые данные исключения укладывались бы как совершенно законные, предсказываемые явления» [14]. Для А.А. Ухтомского подобный подход был качественным переходом для науки вообще и физиологии в частности, важен непрерывный поиск системного подхода, который охватывал бы и связывал разрозненные процессы и явления в одну наиболее полную теорию.

Стремление объединить раздробленные научные искания, внедрить их в один общий процесс обнаруживается еще у «отца русской физиологии» И.М. Сеченова: «Все психические акты должны всецело принадлежать физиологическому исследованию, потому что к области этой науки относится непосредственно их начало, их чувственное возбуждение извне, и конец — движение; но ей же должна подлежать и середина — психический элемент в тесном смысле слова, потому что последний оказывается очень часто, а может быть

и всегда, не самостоятельным явлением, как думали прежде, но интегральной частью процесса» [10].

Принцип синтеза становится исходным и основным для системной науки в работах представителей физиологической школы Сеченова–Введенского–Ухтомского. Кроме того, их концепты приобретают междисциплинарную значимость. Возникает вопрос о категориальном аппарате новых научных исследований, а именно процесс наполнения традиционных категорий свежим содержанием, с одной стороны, и возникновения новых категорий — с другой. Так, научное познание по-новому начинает рассматривать категории части и целого. До середины XIX в. в научной традиции эти категории противопоставляются [3]. Новшеством в этом отношении стало расширение взгляда на антиномии целостности, к которым приводило противоположение целого и части. К примеру, вопрос о первичности целого или же части видится несостоятельным, так как нельзя рассматривать часть без целого и целое без части.

Части, находящиеся в сложной системе, между собой связаны намного сложнее функциональной зависимости, их связь не ограничивается однозначной причинностью. *«Взаимозависимость частей здесь такова, что она выступает не в виде линейного причинного ряда, а в виде своеобразного замкнутого круга, внутри которого каждый элемент связи является условием другого и обусловлен им»* [8]. Кроме того, в современной науке образуются новые категории, способные по-новому организовывать знание и познание. Увеличение категориального аппарата приводит к существенным изменениям в организации научного мышления.

Таким образом, появление новой методологической концепции не ограничивается сферой метода, а выходит к научным и философским обобщениям, применимым не только к физиологии, но и к решению реальных жизненных задач. Стремясь понять, что такое человек, как происходит его психическое развитие, А.А. Ухтомский не останавливается на отдельных фактических открытиях, но стремится придать им общенаучную значимость, вписать их во взаимосвязанную структуру [11].

Особенная значимость работ А.А. Ухтомского в умении переходить между научными сферами, расширять контекст познаваемого, устанавливать соотношение между психологическими и физиологическими явлениями, делать философские обобщения и проводить параллели в противоположность «физиологическому редукционизму», пытающемуся механически свести сложное устройство человеческой психики к терминам физиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная А.А. Ухтомским идея о доминанте предлагает способы объяснения мозговой деятельности, охватывает психические, творческие, философские и нравственные проявления человека. Концепция уже сейчас имеет прикладное значение, а также перспективы для будущих исследований, например, в разработке методик коррекционного обучения, тренинговых практик по увеличению эффективности труда.

В физиологии доминантный рефлекс задает определенный способ реакции на раздражители, направляет все поведение организма и его ресурсы на решение основной в данный момент задачи. При этом доминанта может изменять или тормозить другие возможные рефлексy. Как закон деятельности сознания доминанта, с одной стороны, может являться причиной навязчивых идей, а с другой — позволяет концентрироваться, преобразовывать разрозненные факты в единый согласованный опыт, руководствуясь основной идеей и не отвлекаясь на постороннее.

В философско-этическом отношении А.А. Ухтомский разрабатывает концепцию «доминанты на лицо другого», которая состоит в том, чтобы обратить свой взгляд на неповторимость отдельного человека, разглядеть Собеседника в его самобытности и уникальности.

Только преодолев в себе двойника, образовав доминанту на лицо другого, человек становится способным быть открытым к миру, другому человеку и не ставить на их место свои собственные доминанты. Подходить к новому без старых предпосылок, предрассудков, иметь силу и смелость отказаться в нужный момент от своей теории, привычного русла мысли и увидеть нечто иное, непредвиденное.

Важной особенностью А.А. Ухтомского, а также его предшественников Н.Е. Введенского и И.М. Сеченова является умение не просто собирать раздробленные научные факты, а видеть в них *«интегральную часть процесса»* [10], показывать роль отдельного открытия в научной системе, что стало коренным переходом от физиологического редукционизма к системному подходу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахтин М.М. Эстетика словесного творчества. – М., 1979. – С. 312. [Bakhtin MM. Estetika slovesnogo tvorchestva. Moscow; 1979. P. 312. (In Russ.)]
2. Бахтин М. М. Вопросы литературы и эстетики. – М.: Худож. лит., 1975. – С. 234–407. [Bakhtin MM. Voprosy literatury i estetiki. Moscow: Khudozhestvennaya literature; 1975. P. 234-407. (In Russ.)]

3. Блауберг И.В., Юдин Э.Г. Становление и сущность системного подхода. – М.: Наука, 1973. – 271 с. [Blauberg IV, Yudin EG. Stanovlenie i sushchnost' sistemnogo podkhoda. Moscow: Nauka; 1973. 271 p. (In Russ.)]
4. Гуссерль Э. Логические исследования. Картезианские размышления. Кризис европейских наук и трансцендентальная феноменология. Кризис европейского человечества и философии. Философия как строгая наука. – Мн.: Харвест, М.: АСТ, 2000. – 752 с. [Gusserl' E. Logicheskie issledovaniya. Karteziyanskiye razmyshleniya. Krizis evropeyskikh nauk i transtsendental'naya fenomenologiya. Krizis evropeyskogo chelovechestva i filosofii. Filosofiya kak strogayaya nauka. Minsk: Kharvest, Moscow: AST; 2000. 752 p. (In Russ.)]
5. Замалеев А.Ф. Лекции по истории русской философии. – СПб., 1995. – 112 с. [Zamaleev AF. Lektsii po istorii russkoy filosofii. Saint Petersburg; 1995. 112 p. (In Russ.)]
6. Громов К.Л., и др. Современные аспекты организации неонатальной помощи: руководство для врачей / Под ред. Д.О. Иванова, Ю. В. Петренко. – СПб.: Изд-во «Н-Л», 2011. – С. 464. [Gromov KL, et al. Sovremennyye aspekty organizatsii neonatal'noy pomoshchi. Rukovodstvo dlya vrachev. Ed by D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2011. 464 p. (In Russ.)]
7. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. – СПб.: Информ-Навигатор, 2015. – 1216 с. [Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. Rukovodstvo po perinatologii. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1216 p. (In Russ.)]
8. Маркс К. Экономические рукописи 1857–1859 / К. Маркс, Ф. Энгельс; пер. с нем. Сочинения. – 2-е издание. – М.: Политиздат, 1968–1969. – Т. 46. – Ч. 1. – С. 585. [Marks K. Ekonomicheskie rukopisi 1857-1859. In: K. Marks, F. Engel Sochineniya. 2nd ed. Moscow: Politizdat; 1968-1969. Vol. 46. Part 1. 585 p. (In Russ.)]
9. Павлова Л.П. Доминанты деятельного мозга человека. Системный психофизиологический подход к анализу ЭЭГ. – СПб.: Информ-Навигатор, 2017. – 432 с. [Pavlova LP. Dominanty deyatel'nogo mozga cheloveka. Sistemnyy psikhofiziologicheskiy podkhod k analizu EEG. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2017. 432 p. (In Russ.)]
10. Сеченов И.М. Рефлексы головного мозга (1863 г.). – М.: АСТ, 2014. – 510 с. [Sechenov IM. Refleksy golovnogogo mozga (1863 g.). Moscow: AST; 2014. 510 p. (In Russ.)]
11. Ткаченко А.С. Учение А.А. Ухтомского о доминанте в контексте развития русской философской антропологии / Материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых «Студенческая наука-2018». – С. 173. [Tkachenko AS. Uchenie A.A. Ukhtomskogo o dominante v kontekste razvitiya russkoy filosofskoy antropologii. [Conference proceedings] Vserossiyskiy nauchnyy forum studentov i molodykh uchenykh "Studencheskaya nauka-2018". P. 173. (In Russ.)]
12. Ухтомский А.А. День ожидаемого огня. Письма к В.А. Платоновой (1906–1942) // Лицо другого человека: Из дневников и переписки. – СПб.: Издательство Ивана Лимбаха, 2008. – 664 с. [Ukhtomskiy A.A. Den' ozhidaemogo ognya. Pis'ma k V.A. Platonovoy (1906-1942). In: Litso drugogo cheloveka: Iz dnevnikov i perepiski. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Ivana Limbakha, 2008; 664 p. (In Russ.)]
13. Ухтомский А.А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров // Собрание сочинений. – Л., 1960. – Т. 1. – С. 163–173. [Ukhtomskiy AA. Dominanta kak rabochiy printsip nervnykh tsentrov In: Sobranie sochineniy. Leningrad; 1960. Vol. 1. P. 163-173. (In Russ.)]
14. Ухтомский А.А. Доминанта как фактор поведения // Доминанта. – СПб.: Питер, 2002. – С. 113–150. [Ukhtomskiy AA. Dominanta kak faktor povedeniya. In: Dominanta. Saint Petersburg: Piter; 2002. P. 113-150. (In Russ.)]
15. Ухтомский А.А. Заслуженный собеседник. Этика. Религия. Наука. – Рыбинск: Рыбинское подворье, 1997. – 569 с. [Ukhtomskiy AA. Zasluzhennyy sobesednik. Etika. Religiya. Nauka. Rybinsk: Rybinskoe podvor'e; 1997. 569 p. (In Russ.)]
16. Ухтомский А.А. Интуиция совести. Письма. Записные книжки. Заметки на полях. – СПб.: Петербургский писатель, 1996. – 528 с. [Ukhtomskiy AA. Intuitsiya sovesti. Pis'ma. Zapisnye knizhki. Zametki na polyakh. Saint Petersburg: Peterburgskiy pisatel'; 1996. 528 p. (In Russ.)]
17. Ухтомский А.А. Наша прекрасная Александрия. Письма к И.И. Каплан (1922–1924), Е.И. Бронштейн-Шур (1927–1941), Ф.Г. Гинзбург (1927–1941). – СПб.: Трактат, 2017. – 230 с. [Ukhtomskiy AA. Nasha prekrasnaya Aleksandriya. Pis'ma k I.I. Kaplan (1922-1924), E.I. Bronshteyn-Shur (1927-1941), F.G. Ginzburg (1927-1941). Saint Petersburg: Traktat; 2017. 230 p. (In Russ.)]
18. Фрейд З. Основные психологические теории в психоанализе / Пер. М.В. Вульф, А.А. Спектор. – М.: АСТ, 2006. – 400 с. [Freyd Z. Osnovnyye psikhologicheskie teorii v psikhoanalize. Moscow: AST; 2006. 400 p. (In Russ.)]
19. Цурикова Г., Кузьмичев И. Странная профессия – писательство // Предисловие к «Ухтомский А.А. Интуиция совести. Письма. Записные книжки. Заметки на полях». – СПб.: Петербургский писатель,

1996. – 528 с. [Tsurikova G, Kuz'michev I. Strannaya professiya – pisatel'stvo. In: Predislovie k "Ukhtomskiy A.A. Intuitsiya sovesti. Pis'ma. Zapisnye knizhki. Zametki na polyakh". Saint Petersburg: Peterburgskiy pisatel'; 1996. 528 p. (In Russ.)]
20. Шурова Л.Т., Савицкий А.Г., Павлова Л.П., Иванов Д.О. Гармонизация взаимоотношений мать–плод технологиями коррекции энергоинформационного баланса (КЭИБ) // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. – № 4. – С. 12–17. [Shurova LT, Savitskiy AG, Pavlova LP, Ivanov DO. Harmonization of relationship mother-fetus technologies of correction power information balance (KEIB). *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012;3(4):12-17. (In Russ.)]
21. Kurismaa A, Pavlova L. The Dominant as a Model of Chronogenic Change: The Relevance of A.A. Ukhtomsky's and L.S. Vygotsky's Traditions for Systemic Cognitive Studies. In: Centrality of History for Theory Construction in Psychology, Ed. by Sven H. Klempe, Roger Smith. Springer International Publishing. Chapter 7. P. 125-149. doi: 10.1007/978-3-319-42760-7.
22. Pavlova LP. Work capacity and anticipation in A.A. Ukhtomsky's concept of dominance. *International Journal of General Systems*. 2015;44(6):667-685. doi: 10.1080/03081079.2015.1032528.

◆ Информация об авторах

Анастасия Сергеевна Ткаченко – студентка, Институт философии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: nastya_tkachenko@list.ru.

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

Елена Николаевна Березкина – магистрант. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: berez@list.ru.

◆ Information about the authors

Anastasia S. Tkachenko – Student, Institute of Philosophy. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nastya_tkachenko@list.ru.

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

Elena N. Berezkina – master's degree. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: berez@list.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 претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся

ся 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 ВИНТИ, 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 medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Lægeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением

стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. 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 golovnoy mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmeneniy 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 следу-

ет 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. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.