## 2018

## TOM 9 Volume

## Выпуск 5 Issue

# Педиатр Научно-практический журнал для врачей https://journals.eco-vector.com/pediatr

#### 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. ФГБВОУ ВО «Военномедицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

В. А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой 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 «СП6ГПМУ» 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 научноклинический 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. Averin – 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. Bekhterevoi (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. Krasnoshekova** — 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 ВИНИТИ

#### Учрелители:

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 катологу 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. 18. Тираж 500 экз. Цена свободная. Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25. Заказ 114. Подписано в печать 29.10.2018.

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

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

- **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).
- **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. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).
- **П. Дж. Дж. Зауер** проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).
- **3. 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. Романюк 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. Татевиан** проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).
- **Н. П. Шабалов** доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военномедицинская 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).
- 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. Mikliaeva** 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).
- ${\bf N.~P.~Shabalov-Prof.,~PhD}$  (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).
- V. K. Yuryev Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

COДЕРЖАНИЕ / CONTENT

<b>◆</b> ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	◆ EDITORIAL					
М.Э. Лозовская, Н.А. Никифоренко, Л.В. Клочкова, Е.Б. Васильева, А.В. Мосина  Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге	M.E. Lozovskaja, N.A. Nikiforenko, L.V. Klochkova, E.B. Vasilyeva, A.V. Mosina Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg					
• ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	◆ ORIGINAL STUDIES					
М.Ю. Фомина, Т.В. Мелашенко, О.И. Павлова Неонатальные судороги у доношенных новорожденных: клинико-электрофизиологические особенности	M.Y. Fomina, T.V. Melashenko, O.I. Pavlova Neonatal seizures in term infants: clinical and electrophysiological features					
Е.В. Тимофеев, Ч.А. Абдалиева, Э.В. Земцовский Опыт применения интернет-ЭКГ для оптимизации сроков госпитализации больных острым инфарктом миокарда21	E.V. Timofeev, Ch.A. Abdalieva, E.V. Zemtsovsky Experience using internet-ECG to optimize the patients hospitalization duration with acute myocardial infarction21					
О.А. Крюкова, Н.Н. Матышева, А.Н. Дрыгин Пищевая сенсибилизация у пациентов с болезнями органов пищеварения	O.A. Kryukova, N.N. Matysheva, A.N. Drygin Food sensitization in patients with diseases of the digestive system					
И.В. Вольхина, Е.Г. Бутолин, Е.А. Скворцова Влияние липоевой кислоты на обмен сиалосодержащих соединений в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом	I.V. Volkhina, E.G. Butolin, E.A. Skvorsova  Effect of lipoic acid on the exchange of sialo-containing compounds in rats blood plasma with alloxan diabet					
Д.И. Василевский, С.Г. Баландов, А.М. Игнашов, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева  Хирургическое лечение сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома компрессии чревного ствола	D.I. Vasilevsky, S.G. Balandov, A.M. Ignashov, K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva  Surgical treatment combination of gastroesophageal reflux disease and celiac trunk compression syndrome					
А.Э. Саттаров, Н.Р. Карелина Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана	A.E. Sattarov, N.R. Karelina  Features of growth processes in boys and youths of various proportions and constitution types living in the south part of Kyrgyzstan					
Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, Н.М. Гоголев, В.Г. Часнык, В.И. Орел, Н.А. Гурьева Распространенность и структура врожденных пороков сердца у новорожденных Республики Саха (Якутия)	T.I. Nelunova, T.E. Burtseva, N.M. Gogolev, V.G. Chasnyk, V.I. Orel, N.A. Gureva  The incidence and structure of congenital heart diseases in newborns in the Republic of Sakha (Yakutia)					
А.А. Пашкевич, В.Н. Ковалев, М.И. Никитина, И.В. Кайстря, В.В. Дорофейков, Л.А. Желенина, М.М. Костик Оценка эффективности коррекции дефицита витамина D у детей с муковисцидозом в Санкт-Петербурге: результаты 12-месячного проспективного исследования	A.A. Pashkevich, V.N. Kovalev, M.I. Nikitina, I.V. Kaistrya, V.V. Dorofeikov, L.A. Zhelenina, M.M. Kostik  Evaluation of the effectiveness of vitamin D deficiency correction in children with cystic fibrosis in St. Petersburg: results of a 12-month prospective study					
♦ 0Б30РЫ	◆ REVIEWS					
О.В. Лагно, Е.В. Плотникова, Н.П. Шабалов К вопросу о преждевременном адренархе у девочек (обзор литературы)	O.V. Lagno, E.V. Plotnikova, N.P. Shabalov  To the question about premature adrenarche at girls (the literature review)					
<i>М.Ф. Ипполитова, Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова</i> Медико-социальная помощь несовершеннолетним при беременности, родах и в послеродовом периоде	M.F. Ippolitova, E.S. Mikhailin, L.A. Ivanova Health and social care of minors in pregnancy, childbirth and the postpartum period					

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

Ю.С. Александрович, Д.В. Прометной, К.В. Пшениснов, Г.Э. Ульрих, С.Н. Незабудкин, Д.Д. Купатадзе, А.В. Подкаменев Системы предотвращения осложнений у пациентов высокого риска94	Yu.S. Aleksandrovich, D.V. Prometnoy, K.V. Pshenisnov, G.E. Ulrikh, S.N. Nezabudkin, D.D. Kupatadze, A.V. Podkamenev  The systems of prevention of complications at patients of high risk
<ul><li>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</li></ul>	◆ CLINICAL OBSERVATION
А.А. Сыдиков, Д.В. Заславский, Ю.С. Егорова, И.Н. Чупров, Я.Ю. Гурковская, М.Н. Фоменко, М.А. Зубатов, Р.А. Насыров, Е.В. Грекова Клинический случай эритродермии, индуцированной фиброгастродуоденоскопией	A.A. Sidikov, D.V. Zaslavsky, Yu.S. Egorova, I.N. Chuprov, Ya.Yu. Gurkovskaya, M.N. Fomenko, M.A. Zubatov, R.A. Nasyrov, E.V. Grekova Clinical case of a Erythroderma induced by fibrogastroduodenoscopy
Е.В. Кожадей, С.В. Гречаный Психотические расстройства послеродового периода как состояния потенциальной угрозы жизни и здоровью новорожденного (анализ клинического случая)	E.V. Kozhadey, S.V. Grechanyi Psychotic disorders of postpartum period as states of potential threat to newborn's life and health (clinical case analysis)
3.В. Давыдова, А.В. Соболев, О.В. Соколова Синдром Лайелла: сложности диагностики115	Z.V. Davydova, A.V. Sobolev, O.V. Sokolova Layell syndrome: difficulties of diagnostics
А.В. Подкаменев, С.А. Караваева, И.В. Мызникова, А.Р. Сырцова, Р.А. Ти, О.Ф. Позднякова, Г.В. Кондратьев, Д.Д. Купатадзе, А.Г. Ли, И.В. Назарова Кровоизлияние в тимус, имитирующее объемное образование переднего средостения, как осложнение поздней геморрагической болезни у новорожденного120	A.V. Podkamenev, S.A. Karavaeva, I.V. Mysnikova, A.R. Syrtsova, R.A. Ti, O.F. Pozdnyakova, G.V. Kondratiev, D.D. Kupatadze, A.G. Lee, I.V. Nazarova  Acute thymic hemorrhage, simulating an anterior mediastinal mass, as a complication of hemorrhagic disease of the newborn
<ul><li>КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ</li></ul>	◆ CLINICAL PSYCHOLOGY
Н.Н. Соколова, В.С. Тарханов, Е.А. Денисова, А.В. Петракова, Е.А. Стус К вопросу дифференциальной диагностики детского аутизма и детской шизофрении (клинико-психологическая оценка случая)	N.N. Sokolova, V.S. Tarkhanov, E.A. Denisova, A.V. Petrakova, E.A. Stus  On the issue of differential diagnosis of childhood autism and childhood schizophrenia (clinical psychological evaluation of the case)
♦ ЮБИЛЕИ	◆ ANNIVERSARIES
Н.П. Шабалов, Ю.С. Александрович Эдуард Кузьмич Цыбулькин — основоположник детской реаниматологии в Ленинграде – Санкт-Петербурге (80 лет со дня рождения)	N.P. Shabalov, Yu.S. Aleksandrovich Eduard Kuzmich Tsybul'kin the founder of critical and emergency care for children in Leningrad – Saint Petersburg
◆ ИНФОРМАЦИЯ	◆ INFORMATION
Правила для авторов	Rules for authors



## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.17816/PED955-12

#### КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

© М.Э. Лозовская <sup>1</sup>, Н.А. Никифоренко <sup>1</sup>, Л.В. Клочкова <sup>1</sup>, Е.Б. Васильева <sup>1</sup>, А.В. Мосина <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; <sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3», Санкт-Петербург

Для цитирования: Лозовская М.Э., Никифоренко Н.А., Клочкова Л.В., и др. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге // Педиатр. — 2018. — Т. 9. — № 5. — С. 5—12. doi: 10.17816/PED955-12 Поступила в редакцию: 22.08.2018

Проблема туберкулеза у детей раннего возраста в Российской Федерации остается актуальной в связи с анатомофизиологическими особенностями этого периода детства, а также высокой распространенностью данного заболевания среди взрослых. Заболеваемость детей раннего возраста за 2015-2017 гг. в Санкт-Петербурге составила 7,1-5,3 на 100 тысяч населения. Для возрастной группы от 0 до 3 лет характерно то, что туберкулезный процесс часто переходит в стадию заболевания и не останавливается на латентном инфицировании. В наше исследование включены дети раннего возраста, которым диагноз туберкулеза был установлен в 2012-2017 гг. – всего 101 человек. Одна треть заболевших оказалась не вакцинирована БЦЖ, причем 41,9 % из них по причине перинатального контакта по ВИЧ и 22,5 % в связи с перинатальным контактом по ВИЧ+гепатит С. Каждый второй ребенок относился к группе социального риска. Контакт с больным туберкулезом — бактериовыделителем установлен у 64 % детей: лекарственная устойчивость по крайней мере к одному препарату встречалась у 70 %, в том числе у 19 % - множественная лекарственная устойчивость и у 11 % — широкая лекарственная устойчивость. Анализ иммунологической диагностики показал, что на момент выявления заболевания у детей проба Манту в 93 % случаев была положительной, но чаще умеренно выраженной, в то время как проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) была положительной в 92 % случаев, преимущественно гиперергической или выраженной. При объективном обследовании у 79 % пациентов обнаружены симптомы интоксикации различной степени выраженности, у 50 % — микрополиадения, локальные симптомы — только у 13 %. В структуре диагнозов преобладал туберкулез внутригрудных лимфоузлов (67 %), генерализованные формы составили 9 %, внелегочные -1 %. Осложненное течение наблюдалось в 38 % случаев. В результате лечения удалось добиться выздоровления у 98 детей, но было и 3 летальных исхода все у невакцинированных грудных детей при наличии тяжелой сопутствующей патологии. Заключение: в настоящее время развитие активного туберкулеза у детей раннего возраста обусловлено увеличением количества не вакцинированных БЦЖ новорожденных — наиболее часто в связи с перинатальным контактом по ВИЧ, а также принадлежностью детей к социальной и эпидемиологической группе риска.

**Ключевые слова:** туберкулез; дети; ранний возраст; контакт; БЦЖ; ВИЧ.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF TUBERCULOSIS IN YOUNG CHILDREN IN SAINT PETERSBURG

© M.E. Lozovskaja<sup>1</sup>, N.A. Nikiforenko<sup>1</sup>, L.V. Klochkova<sup>1</sup>, E.B. Vasilyeva<sup>1</sup>, A.V. Mosina<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Children's Hospital of Infectious Diseases No. 3, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lozovskaja ME, Nikiforenko NA, Klochkova LV, et al. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):5-12. doi: 10.17816/PED955-12

Received: 22.08.2018 Accepted: 10.10.2018

The problem of young children tuberculosis in Russian Federation (RF) still remains actual because of high-level spread of disease between adults and anatomical and physiological features of this period of childhood. The young children morbidity in Saint Petersburg, 2015-2017 became 7.1-5.3 of 100,000 population. It is typical for the age group from 0 to 3 years

that tuberculosis development often becomes into the state of active disease and does not stop as latent infection. Our research includes children of early age whose tuberculosis has been diagnosed in 2012-2017 – totally 101 children. One third of the patients were not vaccinated with the BCG vaccine, moreover 41.9% were not vaccinated because of perinatal contact with HIV and 22.5% because of perinatal contact with HIV + hepatitis C. Each second child related to social risk group. Contact with MBT expectorator has been found for 64% of children: drug resistance for at least one drug has been met in 70% cases, including 19% MDR-TB and 11% XDR-TB. Immunology diagnosis analysis showed up that at the moment of the disease detection the tuberculin skin test in 93% cases was positive, but often moderately expressed, meanwhile the Diaskintest was positive in 92% cases, mainly hyperergic or expressed. Objective diagnosis for 79% patients showed symptoms of intoxication of different degrees, for 50% – micropolyadenia, local symptoms – only for 13%. Structure of diagnosis contained mainly intrathoracic lymph nodes tuberculosis (67%), generalized forms – 9%, extrapulmonary – 1%. Complicated tuberculosis has been observed in 38% cases. After treatment recovery has been achieved for 98 children, but also 3 lethal cases occurred – all for non-vaccinated infants in case of severe concomitant disease. Conclusion: nowadays development of active tuberculosis in young children is caused by increasing quantity of BCG-unvaccinated newborns – mostly because of perinatal HIV-contact, and poor social conditions.

Keywords: tuberculosis; children; tender age; contact; BCG; HIV.

В последние годы отмечается снижение показателя заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации (РФ), но вместе с тем он остается на высоком уровне и составляет 48,1 на 100 тысяч населения (2017). Распространенность туберкулеза среди взрослого населения не может не отражаться на показателях детского населения. В Санкт-Петербурге за 2017 г. зарегистрировано 82 новых случая туберкулеза у детей в возрасте от 0 до 14 лет — заболеваемость составила 10,9 на 100 тысяч, то есть находится на среднем уровне и превышает показатель РФ (9.7). Заболеваемость детей раннего возраста за 2015-2017 гг. в Санкт-Петербурге составила 7,1-5,3 на 100 тысяч. У Северной столицы есть ряд особенностей, которые обусловливают поддержание таких цифр: большое количество лиц БОМЖ, растущий поток мигрантов из регионов с высокой заболеваемостью, проживание в коммунальных квартирах. которых в городе около 78,5 тысячи [11, 12], тенденция к отказу родителей от вакцинации БЦЖ и постановки кожных тестов, что характерно для мегаполисов [10].

Дети раннего возраста представляют особую группу риска по туберкулезной инфекции, поскольку у них инфекционный процесс редко останавливается на латентном инфицировании и чаще переходит в стадию заболевания, склонен к генерализации и образованию внелегочных очагов. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями возрастной группы (незрелость клеточного и гуморального иммунитета, сниженная вентиляция легких, слабое развитие междолевой и межсегментарной плевры, множество анастомозов между лимфатическими узлами средостения, слабый кашлевой рефлекс и др.) [1]. Маленькие дети являются «индикаторами» семейного туберкулеза, поскольку чаще заболевают в очагах туберкулезной инфекции,

находясь в тесном длительном семейном контакте с больными взрослыми или подростками [2, 4, 5]. Значительная часть заболевших детей выявляется по обращаемости вследствие трудностей интерпретации результатов пробы Манту (ПМ) при скрининге у привитых БЦЖ детей [3, 6, 8]. Развитию генерализованных форм способствует отсутствие своевременной вакцинации в связи с медицинскими противопоказаниями, в том числе перинатальный контакт по ВИЧ. При поздней диагностике, наличии выраженного иммунодефицита туберкулез у детей раннего возраста все еще может приводить к летальному исходу [3, 7, 9].

*Цель исследования:* выявить современные особенности эпидемиологии и течения туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге для совершенствования обнаружения и профилактики заболевания.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 101 истории болезни детей раннего возраста, находившихся в стационаре Детской инфекционной больницы № 3 Санкт-Петербурга с установленным диагнозом туберкулеза, за период с 2012 по 2017 г. Возраст пациентов — от 6 месяцев до 3 лет, из них детей до 1 года — 8 % (8). Каждому ребенку выполнен комплекс клинического, лабораторного обследования, иммунодиагностика (проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, или Диаскинтест), рентгенологическое исследование и компьютерная томография (КТ), бактериологическое исследование. Обработка данных произведена с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2013 вариационно-статистическим методом с расчетом критерия Стьюдента, корреляционным анализом Спирмена. Статистически значимым считали различия при p < 0.05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение анамнеза показало, что треть детей не привита БЦЖ (31%). Почти во всех случаях вакцинация не проведена в связи с медицинским отводом (94 %): перинатальным контактом по ВИЧ — 41,9 % (13), сочетанию перинатального контакта по ВИЧ и гепатиту С (ВГС) — 22,5 % (7), контакту только по ВГС — 6,45% (2), контакту по ВИЧ, гепатиту В и С — 3,2 % (1). Другими медицинскими причинами были неуточненные внутриутробные инфекции, lues у матери во время беременности, недоношенность, задержка внутриутробного развития, гипогликемия — 19,3 % (6). В этих ситуациях ребенок мог быть привит после снятия противопоказаний в условиях поликлиники, однако, ввиду отсутствия заинтересованности со стороны родителей в вакцинации и недостаточном контроле со стороны участкового педиатра, остался без специфической профилактики. По социальным причинам были не привиты два ребенка (6,45 %): один из семьи нелегальных мигрантов, не имеющих медицинского полиса, второй в связи с отказом родителей.

У 76 % (76) детей установлен контакт с больным туберкулезом. Бактериовыделение у взрослых больных отмечалось в 83 % (64), что дало сведения о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) и позволило оценить наличие риска множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) и выбрать оптимальный режим терапии. Только в 30 % случаев была сохранена чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам, обращает на себя внимание распространенность МЛУ (рис. 1). У 18 % источников заражения не получено данных о резистограмме МБТ, что может быть связано с недостаточным

взаимодействием между детскими фтизиатрами и взрослыми. По характеру контакта преобладал семейный — 84 % (65), значительно меньше родственных (4), гостевых (4), квартирных (2) и бытовых (2). Особую эпидемическую опасность представляют двойные и более семейные контакты — таких в нашей работе оказалось 17 (26 %) — и очаги смерти (5). Один очаг в коммунальной квартире состоял из 6 заболевших человек.

Более половины детей (53 %) имели дополнительные социальные факторы риска по заболеванию туберкулезом. К таким факторам относятся семьи мигрантов (иностранные граждане и внутренние мигранты из регионов с высокой заболеваемостью туберкулезом) — 24,2 %, многодетные семьи — 18,2 %, неудовлетворительные материально-бытовые условия жизни (проживание в детдомах, общежитиях, БОМЖ) — 30,3 %, социально неблагополучное окружение (родители и близкие родственники из мест лишения свободы, наркозависимые, лишенные родительских прав) — 27,3 %. Как правило, социальные и эпидемиологические факторы сочетались между собой.

На момент госпитализации у 93 % детей реакция на ПМ была положительной, из них у 44 % — умеренно выраженной, у 19 % — гиперергической, у 17 % — слабоположительной, но также было 3 отрицательные и 4 сомнительные реакции. Проба с Диаскинтестом (ДСТ) была положительной у 92 %, отрицательной — у 8 % детей. Среди положительных реакций на ДСТ преобладали гиперергические (45 %) и выраженные (31 %). Отрицательные результаты обоих кожных тестов отмечались у двух детей с генерализованными формами туберкулеза, в остальных случаях ПМ и ДСТ противоречили друг другу — для них зависимости от варианта течения основного заболевания, наличия

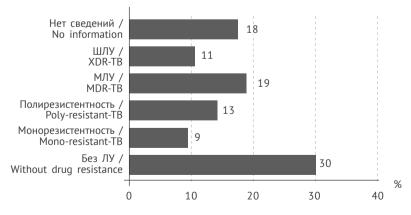


Рис. 1. Варианты чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у источника заражения детей (МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость; ЛУ — лекарственная устойчивость)

Fig. 1. Variety of MTB drug-susceptibility of children's infection source

сопутствующей патологии не обнаружено. Между размерами папул двух проб выявлена средней силы положительная корреляция (r = 0.58).

В группе детей, привитых БЦЖ, средний размер папулы ПМ достоверно превышал таковой у детей без БЦЖ (12,75  $\pm$  0,6 и 10,23  $\pm$  0,75 мм соответственно; p < 0.05). У вакцинированных чаще встречались гиперергические реакции (21,8%), в то время как у невакцинированных они редки (13,3 %), зато у последних преобладали слабоположительные (43,3 %) по сравнению с детьми, инфицированными на фоне поствакцинального иммунитета (7,8 %; p < 0.05). Таким образом, несмотря на небольшой размер папулы ПМ, ребенок без БШЖ требует пристального обследования на активную форму туберкулеза. Проба с ДСТ одинаково часто давала выраженные и гиперергические реакции как у привитых, так и у непривитых детей (рис. 2, 3).

Клинические симптомы интоксикации различной степени выраженности имелись у 79 % пациентов и проявлялись: бледностью кожных покровов и периорбитальным цианозом у 63,4 %, снижением массы тела и отставанием в физическом развитии у 25,6 %, мышечной гипотонией у 4,8 %, эмоцио-

нальной лабильностью у 4,8 %. Периодический субфебрилитет отмечался у 7%. Интоксикация носила преимущественно смешанный характер, учитывая неблагополучные условия проживания таких детей, и была вызвана недоеданием, отсутствием должного ухода и гигиены, запущенными хроническими состояниями. Микрополиадения встречалась в половине случаев (50 %), гепатомегалия — в 17,1 %, спленомегалия — в 4,8 %. Только у 13 детей описаны локальные проявления туберкулеза, они зависели от пораженного органа: наличие кашля, одышки и объективных изменений в легких при бронхолегочных формах, пальпаторное увеличение периферических лимфоузлов при их вовлечении, нарушение сознания и положительные менингеальные симптомы при менингите. Лабораторные признаки интоксикации по результатам клинического анализа крови имелись у 68 % больных. Крайне выраженная клиническая и параклиническая симптоматика зафиксирована у 10 пациентов с распространенным и осложненным туберкулезом. Однако у 19 детей отсутствовали какие-либо симптомы и заболевание протекало в скрытой форме. Таким образом, опорно-диагностическими критериями постановки диагноза

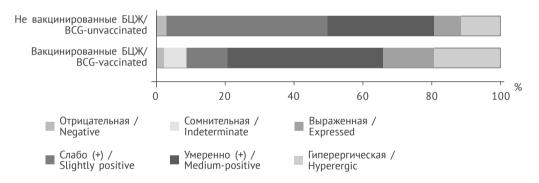


Рис. 2. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ у вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ детей Fig. 2. Tuberculin skin test's results for BCG-vaccinated and unvaccinated children

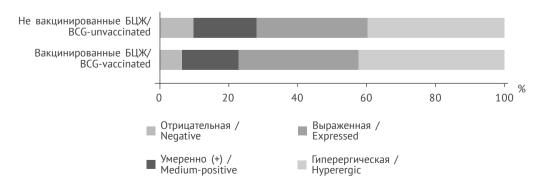


Рис. 3. Результаты Диаскинтеста у вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ детей Fig. 3. Diaskintest's results for BCG-vaccinated and unvaccinated children



Рис. 4. Частота сопутствующей патологии у детей раннего возраста, заболевших туберкулезом Fig. 4. Frequency of concomitant diseases for young children with active tuberculosis

в большинстве случаев служили положительные иммунологические пробы, сведения о контакте и результаты рентгенологического обследования, а не клиническая картина ввиду ее неспецифичности и малосимптомности.

Не связанную с туберкулезом сопутствующую патологию имели 56 % детей, нередко сочетанную. По частоте среди таких состояний (рис. 4) лидировали гельминтозы (51,8 %), дискинезия желчевыводящих путей (33,9 %) и аллергические заболевания (23,2 %). В прогностическом отношении важными являются диагнозы ВИЧ-инфекции (В-23) у 4 детей, хронический вирусный гепатит С — у двоих, сочетание В-23 и ВГС — у одного, септические состояния — у двоих, бронхиальная астма — у одного.

В структуре клинических форм туберкулеза у обследованных детей первое место занял туберкулез внутригрудных лимфоузлов (67 %), второе — первичный туберкулезный комплекс и туберкулезная интоксикация (12 и 11 %), третье — генерализованные формы (9 %), последнее — туберкулез периферических лимфоузлов (1 %). Осложненные формы составили 38 % и в подавляющем большинстве случаев представлены наличием единичных очагов отсева в легочную ткань, но были и пациенты с внелегочными отсевами (печень, селезенка, внутрибрюшные лимфоузлы, кишечник, среднее ухо), специфическим поражением бронхов, плев-

ритом, бронхолегочным поражением, менингитом. Частота выявления осложненного течения туберкулеза в последние годы увеличилась, что объясняется активным внедрением в диагностику КТ, которая позволяет детально визуализировать внутригрудные лимфатические узлы и очаги в легочной ткани. При бактериологическом исследовании было обнаружено наличие МБТ у 4 детей, еще у 4 ДНК микобактерий туберкулеза определены методом ПЦР. Среди не привитых БЦЖ пациентов генерализованные формы встречались в 4 раза чаще по сравнению с привитыми (19,4 и 4,3 % соответственно; p < 0,05), а осложненные — в 3 раза чаще (70,9 и 22,8 %; p < 0,05).

Лечение было в основном индивидуализированным с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости препаратов на основе четырех базовых режимов: терапию по I режиму получали 54 %, по II — 1 %, по III — 36 %, по IV — 9 %. В результате лечения у 98 пациентов получена положительная клинико-рентгенологическая динамика, однако в трех случаях у детей грудного возраста, не привитых БЦЖ, из семейного контакта, при асоциальных условиях жизни в сочетании с тяжелой сопутствующей патологией был зафиксирован летальный исход. Туберкулез как причина смерти установлен только у одного из детей (туберкулезный менингит).



Рис. 5. Компьютерная томография грудной клетки девочки Л., три года (туберкулез внутригрудных лимфоузлов)

Fig. 5. Chest computed tomography scan of the 3-years old girl (intrathoracic lymph node tuberculosis)

В качестве клинических примеров приводим случаи заболевания туберкулезом двух детей раннего возраста (брата и сестры) из одной семьи. В этом очаге семейного туберкулеза заболели оба родителя (отец и мать), причем двойной туберкулезный контакт имел место на фоне крайне неблагополучных условий жизни.

Клинический пример 1. Девочка Л., 3 года, привита БЦЖ в роддоме. По динамике проб инфицирована с гиперергией по ПМ (папула — 18 мм) и выраженной реакцией на ДСТ (папула — 14 мм). При поступлении в стационар отмечались признаки ринофарингита, бронхита. Симптомы интоксикации были выражены умеренно и носили смешанный характер, температура тела нормальная. В клиническом анализе крови лейкоцитоз  $(14.9 \cdot 10^9/\pi)$  с нейтрофильным сдвигом, ускорение СОЭ (23 мм/ч). На обзорной рентгенограмме — полная норма. Проведена неспецифическая антибактериальная терапия в течение 10 дней — катаральные симптомы купированы. Учитывая эпиданамнез, положительную пробу с ДСТ, выполнена КТ грудной клетки с внутривенным контрастированием — обнаружены единичные кальцинаты в бронхопульмональной группе лимфоузлов справа (рис. 5). Установлен диагноз: «Туберкулез внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной группы справа в фазе неполной кальцинации, МБТ(-)».

Клинический пример 2. Мальчик Л., 2 года, не привит БЦЖ в роддоме в связи с недоношенностью, затем в поликлинике не наблюдался. Кожные пробы впервые поставлены при обследовании в противотуберкулезном диспансере по контакту: реакция на ПМ и ДСТ умеренная (папула — 12 и 8 мм соответственно). При поступлении в стационар также имел картину ринофарингита, бронхита, умеренные симптомы интоксикации и периодический субфебрилитет, лейкоцитоз (12,5 · 10%)л). На рентгенограмме

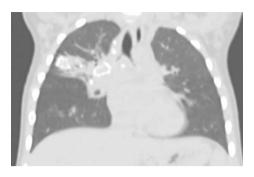


Рис. 6. Компьютерная томография грудной клетки мальчи-ка Л., два года (первичный туберкулезный комплекс)

Fig. 6. Chest computed tomography scan of the 2-years old boy (Ghon's complex)

грудной клетки — инфильтрация в аксиллярном субсегменте правого легкого, корень расширен, усилен легочный рисунок. После курса антибактериальной терапии инфильтрация и корень правого легкого — без динамики, что свидетельствовало в пользу специфического поражения. КТ позволила уточнить и дополнить данные обзорного снимка: картина полного первичного туберкулезного комплекса верхней доли правого легкого с частичным обызвествлением, кальцинаты внутригрудных лимфоузлов, легочной ткани (рис. 6). Окончательный диагноз: «Первичный туберкулезный комплекс верхней доли правого легкого в фазе неполной кальцинации, осложненный очагами отсева в С2, 6, 9 правого легкого, ПЦР ДНК МБТ(+)». Такое различие в формах туберкулеза при равных социально-эпидемиологических условиях детей объясняется прежде всего наличием или отсутствием вакцинации БЦЖ, а также возрастом и преморбидным фоном.

#### выводы

- 1. В современных условиях у детей раннего возраста наблюдается тяжелое течение туберкулеза, в том числе случаи с бактериовыделением и риском летального исхода. Особенно уязвимы дети, не вакцинированные БЦЖ.
- 2. Среди причин отсутствия вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста, заболевших туберкулезом, ведущее место занимает перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции и гепатиту С.
- 3. Более чем в 60 % случаев у взрослого источника инфицирования выявляется лекарственная устойчивость МБТ.
- На момент выявления заболевания у детей раннего возраста реакция на пробу Манту может сильно варьировать, что снижает ее диагностическое значение на фоне поствакцинальной аллергии.

5. Для уменьшения риска заболевания туберкулезом и летального исхода у детей раннего возраста необходимо усилить профилактическую работу в очагах туберкулезной инфекции. Следует увеличить охват детей вакцинацией БЦЖ в соответствии с нормативными документами, профилактическим обследованием на туберкулез взрослого населения, включая социальные группы риска, к которым относится каждый второй заболевший ребенок.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Туберкулез у детей и подростков: учебное пособие / Под ред. В.А. Аксеновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Tuberkulez u detey i podrostkov: uchebnoe posobie. Ed by V.A. Aksenova. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
- 2. Александрова Е.Н., Морозова Т.И. Туберкулез у детей раннего возраста, проживающих в очагах с лекарственно устойчивым туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 5. С. 26–27. [Aleksandrova EN, Morozova TI. Tuberculosis in children of the tender age exposed to drug resistant tuberculosis in the place of their residence. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(5):26-27. (In Russ.)]
- 3. Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. М17. [Vasil'eva EB, Klochkova LV. Klinikoepidemiologicheskaya kharakteristika tuberkuleza u detey rannego vozrasta. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2010;1(1):M17. (In Russ.)]
- 4. Волчкова И.Л., Олейник Л.О., Кармазова И.А. Заболеваемость контактных детей из очагов туберкулеза / Материалы VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез сегодня»; Москва, 6–8 июня 2007. – М., 2007. – С. 141. [Volchkova IL, Oleynik LO, Karmazova IA. Zabolevaemost' kontaktnykh detey iz ochagov tuberkuleza. In: Proceedings of the 8<sup>th</sup> Russian Congress of Phthisiatricians "Tuberculosis Today"; Moscow, 6-8 Jun 2007. Moscow; 2007. P. 141. (In Russ.)]
- 5. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб., 2009. [Vorontsov IM, Mazurin AV. Propedevtika detskikh bolezney. Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]

- 6. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. М., 2003. [Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya. Ed by L.A. Danilova. Moscow; 2003. (In Russ.)]
- 7. Киселевич О.К., Балашова Н.А., Юсубова А.Н., Ширшов И.В. Туберкулез множественных локализаций у детей раннего возраста // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 6. С. 76. [Kiselevich OK, Balashova NA, Yusubova AN, Shirshov IV. Tuberculosis of multiple localizations in children of the tender age. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(6):76. (In Russ.)]
- 8. Король О.И. Туберкулез у детей, подростков и взрослых. Курс лекций. СПб.: СПбГПМА, 2012. [Korol' Ol. Tuberkulez u detey, podrostkov i vzroslykh. Kurs lektsiy. Saint Petersburg: SpbGPMA; 2012. (In Russ.)]
- 9. Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., и др. Туберкулез у детей раннего возраста // Педиатр. 2017. Т. 8. № S1. С. М194–М195. [Lozovskaya ME, Klochkova LV, Vasil'eva EB, et al. Tuberkulez u detey rannego vozrasta. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(S1):194-195. (In Russ.)]
- 10. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза в мегаполисе: ее эффективность и возникающие проблемы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15. № 3. С. 49–59. [Sevost'yanova TA, Aksenova VA, Belilovskiy EM. Vaccine prophylaxis of tuberculosis in the Metropolis: Its Efficiency and Emerging Issues. *Epidemiol Vakcinoprofil.* 2016;15(3):49-59. (In Russ.)]
- 11. gov.spb.ru [интернет]. Итоги реализации целевой программы «Расселение коммунальных квартир в Санкт-Петербурге» за 2016 год [доступ от 24.05.2018]. Доступ по ссылке: https://www.gov.spb.ru/gov/otrasl/gilfond/news/106381/. [Gov.spb.ru [Internet]. Results of the implementation of the target program "Accommodation of communal apartments in St. Petersburg" for 2016 [cited 24.05.2018]. Available from: https://www.gov.spb.ru/gov/otrasl/gilfond/news/106381/. (In Russ.)]
- 12. gov.spb.ru [интернет]. Социальная помощь лицам без определенного места жительства [доступ от 24.05.2018]. Доступ по ссылке: https://www.gov.spb.ru/helper/social/bomz/. [Gov.spb.ru [Internet]. Social assistance to persons without a certain place of residence [cited 24.05.2018]. Available from: https://www.gov.spb.ru/helper/social/bomz/. (In Russ.)]

#### ◆Информация об авторах

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

#### ◆Information about the authors

Marina E. Lozovskaja — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of TB. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru.

#### ◆Информация об авторах

Наталья Александровна Никифоренко— ординатор, кафедра фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nikiforenko.natalja@yandex.ru.

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

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

Анна Владиславовна Мосина — врач-фтизиатр, туберкулезное отделение № 4. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская инфекционная больница № 3», Санкт-Петербург. E-mail: mos-anya@mail.ru.

#### ◆Information about the authors

Natalia A. Nikiforenko — Resident Doctor. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nikiforenko.natalja@yandex.ru.

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

Elena B. Vasilyeva — MD, PhD, Associate Professor, Department of TB. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: helenchern27@mail.ru.

Anna V. Mosina — Phthisiatrician, TB department No 4. Children's Hospital of Infectious Diseases No. 3, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mos-anya@mail.ru.



### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.17816/PED9513-20

#### НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

© М.Ю. Фомина, Т.В. Мелашенко, О.И. Павлова

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

Для цитирования: Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В., Павлова О.И. Неонатальные судороги у доношенных новорожденных: клинико-электрофизиологические особенности // Педиатр. − 2018. − Т. 9. − № 5. − С. 13–20. doi: 10.17816/PED9513-20 Поступила в редакцию: 04.09.2018

В данной статье представлены результаты клинического, нейровизуализационного и электрофизиологического обследования новорожденных детей с церебральной ишемией, сопровождавшейся неонатальными судорогами. Неонатальные судороги служат ранним клиническим проявлением церебральных расстройств у доношенных новорожденных. Основной метод диагностики данных состояний — регистрация электробиологической активности головного мозга в межприступный период и выявление иктальных паттернов. Цель настоящей работы заключалась в изучении клинико-электрофизиологических особенностей неонатальных судорог. На отделении реанимации и неотложной терапии и отделении патологии новорожденных перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета был обследован 21 новорожденный с церебральной ишемией и неонатальными судорогами. Всем детям проведены клинико-лабораторное обследование, нейровизуализация (нейросонография в динамике и магнитно-резонансная томография головного мозга), электрофизиологические исследования (ЭЭГ). Показано, что у доношенных новорожденных с судорожным синдромом на выполненной в раннем неонатальном периоде иктальной и межиктальной ЭЭГ регистрируются такие паттерны, как депрессия основного ритма, прерывистость основной электробиологической активности, островолновая фокальная или полифокальная активность. Приводятся собственные наблюдения регистрации ЭЭГ у детей в приступный период, представленные фокальными моноритмичными паттернами и фокальной ритмической активностью в виде комплексов «острая – медленная волна» с последующей супрессией основного ритма.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия; доношенные новорожденные; межиктальные паттерны; иктальные паттерны; электроэнцефалограмма.

#### NEONATAL SEIZURES IN TERM INFANTS: CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL FEATURES

© M.Y. Fomina, T.V. Melashenko, O.I. Pavlova

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

For citation: Fomina MY, Melashenko TV, Pavlova OI. Neonatal seizures in term infants: clinical and electrophysiological features. Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):13-20. doi: 10.17816/PED9513-20

Received: 04.09.2018 Accepted: 12.10.2018

This article presents the results of clinical, neuroimaging and electrophysiological examination of newborns with cerebral ischemia, accompanied by neonatal seizures. Neonatal seizures are an early clinical manifestation of cerebral disorders in term infants. The main method for diagnosing these conditions is to record the electrobiological activity of the brain during the interictal period and to identification of patterns of epileptic seizures. The purpose of this work was to study the clinical and electrophysiological features of neonatal seizures. In the Department of Intensive care unit and the Department of Pathology of the newborn of perinatal center of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, we examined 21 newborns with cerebral ischemia and neonatal seizures. All children underwent a clinical and laboratory examination, neuroimaging (neurosonography and magnetic resonance imaging of the brain), electrophysiological stu-

dies (EEG). It was shown that in newborn infants with convulsive syndrome in the early and neonatal period of the ictal and interictal electroencephalogram, such patterns as basal rhythm depression, discontinuity of the main electrobiological activity, acute focal or multifocal activity are recorded. The author gives his own observations of the EEG recordings in children during the fetal period, represented by focal monorhythmic patterns and focal rhythmic activity in the form of acute-slow wave complexes with subsequent suppression of the main rhythm.

Keywords: cerebral ischemia; full-term newborns; interictal patterns; ictal patterns; electroencephalogram.

#### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является ревалентным и валидным методом исследования новорожденных и детей раннего возраста с патологией ЦНС [4]. Оценка ЭЭГ у доношенных новорожденных — высокочувствительный индикатор прогноза течения заболевания головного мозга безотносительно к его этиологии. Выделяют несколько категорий нарушений ЭЭГ в период новорожденности. Негативные симптомы: отсутствие нормальных, свойственных возрасту и состоянию ребенка форм ЭЭГ-ритмики (фоновые аномалии ЭЭГ), появление аномальных графоэлементов (эпилептиформная активность), регуляторные изменения ЭЭГ, обусловленные дисфункцией системы контроля состояния мозга и проявляющиеся в искажении структуры цикла сон-бодрствование [5].

Неонатальные судороги (НС) — возрастзависимые приступы, развивающиеся в первые 28 дней жизни у доношенных новорожденных и до 44-й недели гестации у детей, рожденных раньше срока [4, 6–9]. Значительная частота судорог у новорожденных и детей раннего возраста обусловлена морфофункциональными особенностями головного мозга, которые определяют высокую степень судорожной реактивности. В то же время не все судороги являются следствием такого заболевания, как эпилепсия. Но судороги у новорожденных — самые первые и важные проявления церебральной дисфункции [8].

По данным зарубежных исследований, частота встречаемости НС составляет 1,1–8,6 на 1000 новорожденных [10–13], что значительно выше, чем в более позднем возрасте. Наиболее частое время дебюта НС — первая неделя жизни (80 %).

Среди причин развития судорог в раннем неонатальном периоде гипоксически-ишемическое поражение головного мозга занимает основное место (40-48 %). Ранним клиническим проявлением церебральных повреждений у зрелых новорожденных с гипоксической энцефалопатией и соответствующими ей структурными церебральными изменениями (мультикистозная энцефаломаляция, парасагиттальный инфаркт, селективный нейрональный некроз) становятся судороги [16, 18]. У детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга и развитием судорожного синдрома в неонатальном периоде существует высокая вероятность развития неврологических осложнений в более старшем возрасте [1]. Так, у доношенных детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга и судорогами в неонатальном периоде в отдаленном периоде задержка психомоторного развития отмечается в 67 % случаев, симптомокомплекс детского церебрального паралича — в 63 % случаев, постнатальная эпилепсия — у 17-56 % [16]. В табл. 1 приведена клиническая классификапия НС по Е.М. Мізгаһі.

Таблица 1 / Table 1

Классификация неонатальных судорог по клиническим проявлениям Classification of neonatal seizures by clinical manifestations

Судороги / Seizures	Клиническая характеристика / Clinical manifestations					
Фокальные клонические / Focal clonic	Повторные, ритмичные сокращения мышечных групп конечностей, лица и туловища. Фокальные, мультифокальные; синхронные или асинхронные, на одной стороне тела; или вовлекают обе стороны одновременно, но асинхронно; не могут тормозиться сопротивлением или изменением положения / Repeated, rhythmic contractions of muscle groups of extremities, face and trunk. Focal, multifocal; synchronous or asynchronous, on one side of the body; or involve both parties simultaneously, but asynchronously; can not be inhibited by resistance or change in position					
Фокальные тонические / Focal tonic	Длительное напряжение (позотоническая установка) одной из конечностей: длительное асимметричное напряжение туловища; длительная девиация глазных яблок; не могут провоцироваться стимуляцией и тормозиться сопротивлением / Prolonged tension (setting) of one of the extremities: long asymmetric tension of the trunk; prolonged deviation of eyeballs; can not be provoked by stimulation and inhibited by resistance					

Окончание табл. 1 / Table 1 (continued)

Судороги / Seizures	Клиническая характеристика / Clinical manifestations
Генерализованные / тонические Generalized tonic	Длительное симметричное напряжение (позотоническая установка) конечностей, туловища и шеи: могут быть сгибательными, разгибательными, смешанными; могут провоцироваться или усиливаться при стимуляции; тормозиться сопротивлением, изменением положения / Prolonged symmetrical tension (setting) of the limbs, trunk and neck: may be flexural, extensor, mixed; may be provoked or aggravated by stimulation; inhibit resistance
Миоклонические / Myoclonic	Случайные, единичные, быстрые сокращения мышечных групп конечностей, лица или туловища: обычно не повторяются; если повторяются, то не сразу; могут быть генерализованными или фокальными, фрагментарными; могут провоцироваться стимуляцией / Random, single, rapid contraction of muscle groups of extremities, face or trunk: usually do not repeat; if repeated, then not immediately; can be generalized or focal, fragmented; can be provoked by stimulation
Спазмы / Spasms	Могут быть сгибательными, разгибательными, смешанными: могут протекать сериями; не могут провоцироваться стимуляцией и тормозиться сопротивлением / They can be flexible, extensible, mixed: they can flow in batches; can not be provoked by stimulation and inhibited by resistance
Моторные автоматизмы (атипичные неонатальные судороги):  • глазные;  • оральные и лингвальные;  • поступательные движения Motor automatisms  • eye;  • oral or movements of the language;  • transfer movements	Движения глазных яблок случайного, блуждающего характера или нистагм (отличные от тонического поворота глазных яблок): могут провоцироваться или усиливаться тактильной стимуляцией; сосание, жевание, высовывание языка: могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией; гребущие или плавательные движения: движения ног по типу педалирования, могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией; тормозиться сопротивлением или изменением положения / Movement of eyeballs of random, wandering nature or nystagmus (other than tonic rotation of eyeballs): may be provoked or enhanced by tactile stimulation. Sucking, chewing, sticking out of the tongue: can be provoked or intensified by stimulation. Rowing or swimming movements: foot movements by the type of pedaling, can be provoked or intensified by stimulation; inhibit resistance

*Цель настоящей работы* заключалась в изучении клинико-электрофизиологических особенностей НС при церебральной ишемии у доношенных новорожденных.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены в Перинатальном центре СПб ГПМУ в период 2016—2018 гг. Дети, включенные в обследование (21), находились в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии новорожденных. У всех новорожденных группы исследования диагностированы НС, причи-

ной которых служила перенесенная церебральная ишемия. Всем детям проведено клинико-лабораторное обследование, нейровизуализация, электрофизиологические исследования (ЭЭГ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Наследственность по эпилепсии у обследованных пациентов не отягощена, доброкачественные идиопатические НС, доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия зарегистрированы не были. Анамнестические и клинические данные детей группы исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Клинико-анамнестические данные обследованных детей Clinical and anamnestic data of the examined children

Показатели / Signs	Частота встречаемости в группе исследования (всего $n = 21$ ) / Incident rates in studies group
Масса рождения, г / Birth weight, g	$3085 \pm 1138$
Гендерность (мальчик/девочка) / Male/female	11/10
Низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах (менее 5 и 7 соответственно) / Low Apgar in 1 and 5 minutes	12 (60 %)

Окончание табл. 2 / Table 2 (continued)

Показатели / Signs	Частота встречаемости в группе исследования (всего $n = 21$ ) / Incident rates in studies group
Необходимость проведения реанимационных мероприятий в родильном зале / Needs for resustitation in birth	9 (42 %)
Аспирация меконием с последующим развитием дыхательной недостаточности / Aspiration with meconium	5 (23 %)
Врожденные пороки сердца с нарушением гемодинамики в раннем неонатальном периоде / CHD with violation hemodynamic in early neonatal period	2 (10 %)
Начало проявления судорог в первые 72 часа жизни / First seizures with 72 hours life	21 (100 %)
Частота клинического проявления судорожного синдрома / Incident rates of seizures manifestation	21 (100 %) До 3 приступов в сутки / Up to three attacks per day

У 21 (100%) ребенка отмечались фокальные моторные (клонические и тонические приступы) судороги, у одного новорожденного — моторные приступы в сочетании с вегетативным компонентом (эпизоды апноэ), у одного новорожденного — моторные орально-лингвальные автоматизмы. Всем детям проведена нейровизуализация (краниальная сонография), у 15 обследованных новорожденных однократно выполнена традиционная магнитнорезонансная томография (МРТ) головного мозга (томограф фирмы Philips Ingenia 1,5 Tl) в возрасте 3—6 недель жизни без седации. Использовали стандартные протоколы исследования головного мозга у новорожденных (программы 3D T1 ВИ, T2 ВИ, Flair и DWI).

ЭЭГ-исследование с параллельной записью видео по стандартному международному неонатальному протоколу проведено всем новорожденным детям группы исследования после первого — третьего судорожного приступа до начала проведения противосудорожной терапии (в раннем неонатальном периоде). Длительность каждой записи составила 50-60 минут, запись осуществляли во время спокойного бодрствования и засыпания. 12 пациентам выполняли динамическое исследование ЭЭГ при помощи энцефалографа-анализатора Nicolet. Использовали стандартные условия записи ЭЭГ, восьмиэлектродную систему с размещением электродов по международной системе в неонатальной модификации (10-20) в монои биполярных отведениях. Интерпретация данных ЭЭГ выполнена на отделении функциональной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

При статистической обработке данных рассчитывали средние величины (среднее арифметиче-

ское, среднее отклонение). Использовали прикладные программы Microsoft Office 2007.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов выполненной МРТ головного мозга позволил установить основные формы гипоксически-ишемической церебральной патологии у детей группы исследования, представленные в табл. 3.

Таблица 3 / Table 3 Характеристика данных нейровизуализации Characteristics of neuroimaging data

Основные МРТ-паттерны / (MR-patterns)	Частота выявления MPT-паттерна (всего $n = 15$ ) / Incident rates of MR-patterns ( $n = 15$ )				
Кистозная энцефаломаляция / Cystic encephalomalycia	8/53 %				
Ишемическое повреждение серого вещества коры больших полушарий и подкоркового белого вещества / Ischemic lesions of the gray matter of cerebral cortex and basal nuclei	5/33 %				
Повреждение базальных ганглиев (геморрагическое пропитывание) / Lesions of the basal nuclei (hemorrhagic impregnation)	2/13 %				
Смешанная гидроцефалия по атрофическому типу / Atrophy hydrocephaly	11/73 %				

Таблица 4 / Table 4

Характеристика электробиологической активности у новорожденных с судорожным синдромом и церебральной ишемией

Characteristics of electrobiological activity in newborn children with convulsive syndrome and cerebral ischemia

Показатели основной активности головного мозга / Character of background activity	Частота выявления / Incident rates (n = 15)
Прерывность основного ритма, из них паттерн «вспышка – подавление» / Interruption of background activity, bust-suppression	8/40 % 5/24 %
Основной/фоновый ритм в диапазоне $\lambda$ - $\theta$ -активности / Background activity in $\lambda$ - $\theta$ rates	18/86 %
Основной/фоновый ритм в диапазоне $\alpha$ - $\beta$ -активности / Background activity in $\alpha$ - $\beta$ rates	2/10 %
Амплитуда основного ритма в период непрерывной активности / Amplitude of background activity in continues	20–30 мкВ 21 (100 %)
Характеристика межиктальной фокальной острово Features interictal focal sharpactiv	
Комплексы «острая—медленная волна» / Complex sharp-slow waves	12/60 %
Полиспайки / Polyspikes	5/24 %
Вспышки островолновой активности в диапазоне $\theta$ -ритма / Bust of sharp activity with rates $\theta$ activity	4/20 %
Вспышки островолновой активности в диапазоне $\alpha$ - $\beta$ -ритма / Bust of sharp-slow with rates $\alpha$ activity	2/10 %
Иктальная эпилептическая активность / Ictal epileptic activity	2
Фокальный моноритмичный паттерн в диапазоне α / Focal monorythmic pattern with α waves rate	1
Фокальная ритмическая активность в виде комплексов «острая—медленная волна» с последующей супрессией основного ритма / Focal rhythmic activity as a complex sharp-slow wave with forehead suppression of background activity	1

Основное место среди церебральной патологии у пациентов занимали некротически-атрофические изменения больших полушарий головного мозга. Кистозная энцефаломаляция выявлена у 8 (53 %) детей, ишемическое повреждение подкоркового белого и серого вещества коры больших полушарий — у 5 (33 %), повреждение базальных ганглиев — у 2 (13 %). Атрофические изменения головного мозга (смешанная гидроцефалия по заместительному типу) визуализировались у 11 (73 %) детей.

Анализ результатов ЭЭГ у пациентов группы исследования выявил следующие особенности основной электрофизиологической активности головного мозга (табл. 4).

Изменения основной биоэлектрической активности головного мозга обнаружены у всех новорожденных группы исследования. Паттерн прерывистости основного ритма, где амплитуда ритма

в период прерывистости не превышала 10-15 мкВ, выявлен у восьми новорожденных. Средняя продолжительность прерывистости основной биоэлектрической активности составляла 25-35 секунд у всех новорожденных с паттерном непостоянной электробиологической активности. Максимальное угнетение биоэлектрической активности головного мозга со снижением амплитуды основного ритма менее 10 мкВ, проявляющееся паттерном «вспышка-подавление», отмечено у трех новорожденных. Паттерн «вспышка-подавление» регистрировался у пяти новорожденных с повреждением базальных ганглиев и у одного новорожденного с тяжелой атрофией головного мозга (смешанной гидроцефалией по атрофическому типу). Снижение амплитуды основного ритма в периоды непрерывной биоэлектрической активности головного мозга зафиксировано у всех новорожденных группы исследования. Кроме того, у большинства ново-

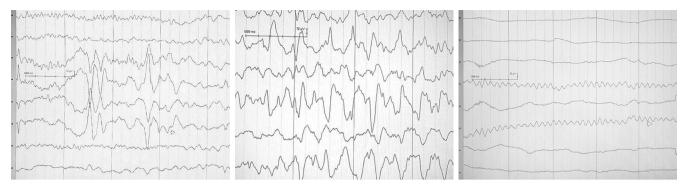


Рис. 1. Региональный эпилептиформный Рис. 2. Региональные комплексы паттерн — комплекс «острая – медленная волна»

«острая – медленная волна». Иктальный паттерн

Рис. 3. Моноритмичный паттерн фокального моторного приступа в диапазоне α-волна

slow wave complexes

Fig. 1. Regional interictal pattern - sharp- Fig. 2. Regional complexes of sharp-slow Fig. 3. Monorhythmic pattern of focal mowave. Ictal pattern

tor attack in the alpha-wave range

рожденных основной ритм активности регистрировался в медленноволновом диапазоне (3-6 Гц). Высокочастотная основная активность в диапазоне α-β-ритма выявлена только у двух новорожденных (с ишемическим повреждением серого коркового и белого подкоркового вещества больших полушарий).

Межиктальная островолновая фокальная активность обнаружена у 12 (60 %) новорожденных группы изучения (см. табл. 4). Фокальная островолновая активность не регистрировалась у пациентов с паттерном «вспышка-подавление». Односторонняя островолновая фокальная активность регистрировалась в лобно-центральных отведениях слева у четырех новорожденных (с ишемическим повреждением серого вещества коры больших полушарий и подкоркового белого вещества), в правых лобно-височных отведениях — у четырех новорожденных (с кистозной энцефаломаляцией и ишемическим повреждением серого вещества коры больших полушарий и подкоркового белого вещества), в правых затылочных отведениях у одного пациента (с ишемическим повреждением серого вещества коры больших полушарий и подкоркового белого вещества). Фокальная двусторонняя островолновая активность отмечена у пяти новорожденных в центрально-лобных отведениях (кистозная энцефаломаляция).

У многих новорожденных регистрировались разной морфологии островолновые паттерны. Фокальные комплексы «острая-медленная волна» (КОМВ) с амплитудой 100-150 мкВ выявлены у 12 новорожденных, у пяти из которых также наблюдался паттерн полиспайки. Паттерн полиспайки установлен всего у пяти новорожденных. Вспышки заостренной высокоамплитудной (до 150 мкВ) активности в диапазоне θ-волн выявлены у четырех новорожденных, и у одного из них определялись также КОМВ. Вспышки заостренной фокальной быстроволновой (α-β) активности регистрировались у двух новорожденных детей с паттернами полиспайки и КОМВ. На рис. 1 представлен региональный эпилептиформный паттерн — комплекс «острая-медленная волна».

У двух пациентов зарегистрированы иктальные паттерны. Клинически выявлены фокальные моторные приступы, сопровождающиеся региональными изменениями на ЭЭГ (ритмической активностью в диапазоне α-волн в лобно-височной области левого полушария и региональными комплексами «острая-медленная волна» в височных отведениях соответственно). На рис. 2 и 3 представлены паттерны фокальных моторных приступов.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

На основании исследований иктальной и межиктальной электробиологической активности головного мозга у доношенных новорожденных с судорожным синдромом при церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде выявлены типичные паттерны нарушения основной электробиологической активности, представленные депрессией основного ритма (у всех новорожденных), прерывистой активностью (у 40 % новорожденных) с максимальным ее проявлением в виде паттерна «вспышка-подавление» (у 24 % новорожденных), задержкой формирования основного ритма. Паттерн прерывистости основной электробиологической активности головного мозга определяется при его длительности более 10 секунд. В настоящем исследовании длительность прерывистости основной электробиологической активности составляла 25-35 секунд. Выявление патологической основной электробиологической активности у новорожденных считается прогностическим признаком неблагоприятного неврологического исхода. По мнению некоторых исследователей, чувствительность патологических паттернов основной электробиологической активности в прогнозировании неблагополучных исходов достигает 90 % [8]. Задержка формирования основного ритма электробиологической активности мозга проявлялась медленноволновой активностью в диапазоне  $\lambda$ - $\theta$ -волн у 86 % детей с церебральной ишемией. Патологическая быстроволновая основная активность зафиксирована только у двух (10 %) новорожденных с церебральной ишемией. В записи межиктальной ЭЭГ у 80 % новорожденных с судорожным синдромом с церебральной ишемией выявлена патологическая межиктальная фокальная/мультифокальная островолновая патологическая активность, представленная преимущественно КОМВ, полиспайками.

Существуют трудности в дифференцировке патологической и физиологической островолновой фокальной медленной активности у детей периода новорожденности. Характерной чертой неонатальной ЭЭГ являются транзиторные паттерны, время появления и исчезновения которых зависит от церебральной зрелости новорожденных [1, 4]. На ЭЭГ у здоровых доношенных новорожденных регистрируются острые медленные волны и спайки [11, 14]. Отличительные особенности патологической островолновой активности от физиологической заключаются в большом количестве паттернов КОМВ на ЭЭГ, их персистенции, высокой амплитуде (более 150 мкВ), сложной морфологии паттерна, а также в регистрации этих паттернов как в стадию сна, так и в состоянии спокойного бодрствования [8].

В данном исследовании у всех новорожденустановлена высокоамплитудная 100-150 мкВ), фокальная, медленноволновая активность как во время бодрствования, так и при засыпании. Полифокальные КОМВ и полиспайки наблюдались преимущественно у новорожденных с кистозной энцефаломаляцией. Полифокальные КОМВ при тяжелых распространенных церебральных повреждениях выявлены и в других исследованиях [10]. Эпилептиформные паттерны в виде фокальных вспышек высокоамплитудных заостренных θ-волн обнаружены у 20 % новорожденных с церебральной ишемией и судорожным синдромом. По мнению ряда исследователей, среди эпилептиформных паттернов в неонатальном периоде наиболее часто регистрируется высокоамплитудная островолновая активность в диапазоне 0-волн [15]. Эпилептиформная активность в виде фокальных заостренных вспышек быстрых волн в неонатальном периоде малохарактерна [14] и в настоящем исследовании выявлена у 13 % новорожденных.

При выполнении МРТ в позднем неонатальном или постнатальном периоде у всех новорожденных группы изучения зафиксированы значительные структурные ишемические изменения головного мозга с преобладанием деструктивно-атрофических изменений больших полушарий. Характер и топография участков повреждения головного мозга соответствуют многочисленным сведениям об особенностях ишемического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных [2-5, 15]. В настоящем исследовании такие патологические изменения электробиологической активности, как депрессия и прерывистость основной активности, полифокальная островолновая активность, регистрировались у новорожденных с тяжелыми ишемическими структурными повреждениями головного мозга, диагностированными МРТ. По мнению отдельных авторов, сходные изменения электробиологической активности в неонатальном периоде являются предикторами неблагоприятного исхода церебральных нарушений у новорожденных, которые наблюдались при стойких церебральных повреждениях [17].

#### выводы

У доношенных новорожденных с церебральной ишемией НС новорожденных представлены прежде всего фокальными моторными (клоническими и тоническими приступами) судорогами. На выполненной в раннем неонатальном периоде иктальной и межиктальной ЭЭГ регистрируются такие паттерны, как депрессия, прерывистость основной электробиологической активности, островолновая фокальная/полифокальная активность (преимущественно КОМВ, полиспайки). Межиктальные паттерны являются ранними предикторами церебральных структурных повреждений у доношенных новорожденных с судорожным синдромом и церебральной ишемией. По данным нейровизуализации основное место среди церебральной патологии у новорожденных пациентов занимали некротически-атрофические изменения больших полушарий головного мозга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Заваденко А.Н, Дегтярева М.Г. Заваденко Н.Н., Медведев М.И. Неонатальные судороги: особенности клинической диагностики // Детская больница. – 2013. – № 4. – С. 41–48. [Zavadenko AN, Degtyareva MG, Zavadenko NN, Medvedev MI. Neonatal convulsions: clinical diagnostics. *Children's hospital*. 2013;(4):41-48. (In Russ.)]

- 2. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М., 2006. [Pal'chik AB, Shabalov NP. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh. Moscow; 2006. (In Russ.)]
- 3. Пальчик А.Б. Эволюционная неврология. СПб., 2002. [Pal'chik AB. Evolyutsionnaya nevrologiya. Saint Petersburg; 2002. (In Russ.)]
- 4. Понятишин А.Е., Пальчик А.Б. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии. СПб: СОТИС– Мед, 2010. [Ponyatishin AE, Pal'chik AB. Elektroentsefalografiya v neonatal'noy nevrologii. Saint Petersburg: SOTIS-Med; 2010. (In Russ.)]
- 5. Строганова Т.А., Дегтярева М.Г. Володин Н.Н. Электроэнцефалография в неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. [Stroganova TA, Degtyareva MG, Volodin NN. Elektroentsefalografiya v neonatologii. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. (In Russ.)]
- 6. Основы перинатологии / Под ред. Н.П. Шабалова. M., 2002. [Osnovy perinatologii. Ed by N.P. Shabalov. Moscow; 2002. (In Russ.)]
- 7. Шабалов Н.П. Неонатология. М., 2004. [Shabalov NP. Neonatologiya. Moscow, 2004. (In Russ.)]
- 8. Barkovich AJ, Hallam D. Neuroimaging in perinatal hypoxic-ischemic injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1997;3(1):28-41. doi: 10.1002/(sici)1098-2779(1997)3:1<28:: aid-mrdd5>3.0.co;2-t.
- 9. Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy. Ed by B.F.D. Bourgeois, J.M. Pellock. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Demos Medical Publishing; 2008.
- 10. Etrebi MA, El-Samie A, El-Nahas EL, et al. Role of interictal Neonatal Electroencephalogram in

- diagnosis and Prognosis of Recurrent Neonatal Seizures. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg*. 2007;44(1):177-191.
- 11. Lai YH, Ho CS, Chiu NC, et al. Prognostic factors of developmental outcome in neonatal seizures in term infants. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(3):166-172. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.01.001.
- 12. Mizrahi EM, Hrachovy RA, Kellaway P. Atlas of Neonatal Electroencephalography. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- 13. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, et al. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures: a cohort study in a tertiary university hospital. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(2A):168-174. doi: 10.1590/S0004-282X2008000200005.
- 14. Okumura A. The diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Chang Gung Med J.* 2012;35(5):365-372.
- 15. Ramantani G. Neonatal epilepsy and underlying aetiology: to what extent do seizures and EEG abnormalities influence outcome? *Epileptic Disord*. 2013;15(4):365-375. doi: 10.1684/epd.2013.0619.
- 16. Lawrence RK, Inder TE. Anatomic changes and imaging in assessing brain injury in the term infant. *Clin Perinatol.* 2008;35(4):679-693, vi. doi: 10.1016/j. clp.2008.07.013.
- 17. Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76 Suppl 2: ii2-7. doi: 10.1136/jnnp.2005.069245.
- 18. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.

#### ◆Информация об авторах

Мария Юрьевна Фомина — д-р мед. наук, профессор, кафедра психоневрологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: myfomina@mail.ru.

Татьяна Владимировна Мелашенко— канд. мед. наук, врачневролог, отделение анестезиологии и реанимации новорожденных. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

Ольга Ивановна Павлова — врач, отделение функциональной диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: eegenmg@mail.ru.

#### ◆Information about the authors

Maria Y. Fomina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Department of Psychoneurology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: myfomina@mail.ru.

Tatiana V. Melashenko — MD, PhD, Neurologist of Department of Intensive Care for Newborns. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

Olga I. Pavlova — Physician, Functional Diagnostics Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: eegenmg@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9521-26

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРНЕТ-ЭКГ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СРОКОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

© Е.В. Тимофеев, Ч.А. Абдалиева, Э.В. Земцовский

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

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Абдалиева Ч.А., Земцовский Э.В. Опыт применения интернет-ЭКГ для оптимизации сроков госпитализации больных острым инфарктом миокарда // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 21–26. doi: 10.17816/PED9521-26 Поступила в редакцию: 03.09.2018

**Целью исследования** явилось изучение возможностей использования телеметрической интернет-ЭКГ в практике участкового терапевта для уточнения причины развития болевого синдрома и принятия решения о необходимости экстренной госпитализации. *Материалы и методы*. Врачами-терапевтами городской поликлиники было зарегистрировано 2022 записи ЭКГ на дому с использованием устройства «Кардиометр» (ЗАО «МИКАРД-ЛАНА», Санкт-Петербург) по поводу нарушений сердечного ритма и с целью дифференциальной диагностики кардиалгий. Решение о госпитализации принималось с учетом автоматического заключения с последующим сопоставлением результатов автоматического и экспертного заключений. Результаты. Отмечен высокий процент совпадений автоматического и врачебного заключения по нарушениям ритма сердца и проводимости, а также очаговым изменениям ЭКГ. Показано также полное совпадение автоматического и экспертного заключений по стадии и локализации инфаркта миокарда. Использование при посещении врачом больного на дому интернет-ЭКГ позволяет существенно увеличить долю больных инфарктом миокарда, госпитализированных в первые 6 часов от начала болевого приступа, и уменьшить число больных, госпитализированных в поздние сроки (более 24 часов). Заключение. Комплекс автоматического анализа ЭКГ с автоматической обработкой обеспечивает высокую точность диагностики нарушений сердечного ритма и острых очаговых изменений, что позволяет оперативно решать вопросы об экстренной госпитализации больных с инфарктом миокарда. Целесообразно оснастить подобными устройствами врачей, осуществляющих посещения больных на дому.

Ключевые слова: интернет-ЭКГ; ранняя диагностика инфаркта миокарда; автоматический анализ ЭКГ.

## EXPERIENCE USING INTERNET-ECG TO OPTIMIZE THE PATIENTS HOSPITALIZATION DURATION WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

© E.V. Timofeev, Ch.A. Abdalieva, E.V. Zemtsovsky

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

For citation: Timofeev EV, Abdalieva ChA, Zemtsovsky EV. Experience using internet-ECG to optimize the patients hospitalization duration with acute myocardial infarction. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):21-26. doi: 10.17816/PED9521-26

Received: 03.09.2018 Accepted: 19.10.2018

**The aim** of this study was to examine the efficiency of on-line Internet-electrocardiography (ECG) in the practice of GP (therapist) to clarify the factors causing chest pain and make a decision about the necessity of emergency hospitalization. *Materials and methods.* 2022 ECG recording made by the patients at home by means of "Cardiometr" device ("Micard Lana", St. Petersburg) were registered by GP (therapist) with concern to identify heart rhythm disorders and make a differential diagnosis of chest pain. The decision to hospitalize was taken in view of automatic detention. *Results.* A high percentage of coincidence between automatic and medical conclusion on violation of heart rhythm and ischemic ECG changes was revealed. It also showed total match of automatic and expert opinions about the myocardial infarction stage and its localization. Use of on-line Internet ECG helps to substantially increase the amount of patients hospitalized in first 6 hours after the onset of chest pain (37,7% vs 19,4%,  $\chi^2$  = 3,65, p = 0,05) and reduce the number of patients hospitalized in the late timeline (more 24 hours) (10,1% vs 27,8%,  $\chi^2$  = 5,42, p = 0,01). *Conclusion.* ECG automatic analysis provides high accuracy of diagnosis of cardiac arrhythmias and acute focal changes and will promptly resolve the necessity of emergency hospitalization of patients with myocardial infarction. It is advisable to equip the similar devices GP (therapist) carrying out visiting patients at home.

Keywords: telemetric ECG; early diagnosis of myocardial infarction; automatic ECG analysis.

Диагностика острого инфаркта миокарда (ОИМ) на догоспитальном этапе остается одной из актуальных проблем кардиологии. Сегодня имеет место как необоснованная госпитализация больных с кардиалгиями из-за трудностей дифференциальной диагностики ОИМ в условиях оказания амбулаторной помощи, так и запоздалая госпитализация больных, связанная с атипичным течением ОИМ. Поздняя госпитализация больных с острым коронарным синдромом (ОКС) связана с низкой информированностью населения об особенностях течения кардиальной патологии и поздним обращением за медицинской помощью. Другой причиной поздней госпитализации являются дефекты организации медицинской помощи врачами первого контакта.

Как известно, в Санкт-Петербурге в год снимается более 2,5 млн электрокардиограмм (ЭКГ), из них в амбулаторно-поликлинической сети регистрируется более 1 млн ЭКГ. Несмотря на столь внушительные количественные показатели, время ожидания регистрации ЭКГ в поликлиниках города составляет 1-2 недели, что и приводит к поздней диагностике ОИМ или необоснованной госпитализации больных с кардиалгиями. Возможности выполнения ЭКГ на дому весьма ограничены, поскольку сопряжены с необходимостью вызова автотранспорта и загруженностью отделений функциональной диагностики городских поликлиник. Нагрузка на отделение функциональной диагностики регулируется системой выдачи определенного количества талонов. При семичасовом рабочем дне норматив ЭКГ-заключений на врача отделения функциональной диагностики составляет 19-20 ЭКГ. Медсестра должна за рабочий день зарегистрировать 25 ЭКГ. Дополнительная нагрузка на сотрудников ЭКГ-кабинета связана с нередко возникающими неотложными состояниями. В случае когда речь идет о типичной картине ОКС, больного можно госпитализировать и без предварительной регистрации ЭКГ. Однако когда клиническая картина стертая или малосимптомная, пациент вынужден ожидать очереди на регистрацию ЭКГ, что приводит к поздней госпитализации.

Другая проблема возникает в связи с необходимостью регистрации ЭКГ на дому, что требует специального выезда медицинского персонала с электрокардиографом. Задержки диагностики ОИМ в таких случаях практически неизбежны, поскольку выезд среднего персонала на дом сопряжен с трудностями обеспечения автотранспортом и перегрузками ЭКГ-службы поликлиник. Бурное развитие медицинской техники привело

к созданию портативной аппаратуры, позволяющей предоставить портативный электрокардиограф (регистратор) каждому участковому врачу, однако врач-терапевт поликлиники зачастую не готов самостоятельно зарегистрировать ЭКГ и тем более ее интерпретировать. Возможным выходом из сложившейся ситуации, по нашему мнению, является внедрение телеметрической интернет-ЭКГ в практику участкового врача-терапевта.

ЭКГ-телеметрия представляет собой одно из направлений стремительно развивающейся телемедицины 1. Первым отечественным портативным 12-канальным телеэлектрокардиографом с облачной обработкой и хранением ЭКГ является «Кардиометр» (в дальнейшем — устройство), разработанный ЗАО «МИКАРД-ЛАНА» (Санкт-Петербург). Устройство весит 300 г, что позволяет врачу взять его на вызов, зарегистрировать и передать ЭКГ через Bluetooth на мобильный телефон, смартфон или персональный компьютер, имеющий выход в интернет. С мобильного телефона, смартфона или ноутбука ЭКГ передается на кардиосервер, где она подвергается компьютерной обработке. Сформированное автоматическое ЭКГ-заключение и результаты автоматического анализа сохраняются в индивидуальном архиве пользователя на сервере и могут быть отправлены на мобильный телефон или компьютер в виде краткого компьютерного заключения с предварительной классификацией ЭКГ на «норму», «отклонение от нормы» и «патология» (режим «Светофор»). К заключениям группы «отклонение от нормы» были отнесены ЭКГ, содержащие небольшие изменения сердечного ритма и/или формы предсердно-желудочкового комплекса. не имеющие клинического значения. Возможно получение и полного автоматического заключения по ЭКГ, включающего описание сердечного ритма и его нарушений и результатов анализа формы предсердно-желудочкового комплекса. Помимо заключения, врач может видеть на смартфоне и привычную ЭКГ. Более подробное описание методики и сравнение ее с аналогичными системами изложены в обзоре [2].

Для защиты обезличенных персональных данных пациентов, обрабатываемых «облачным кардиосервером», применяется идентификация и аутентификация пользователей и межсетевой экран. Обезличенные персональные данные передаются по каналам связи в открытом виде.

Приказ Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н об утверждении номенклатуры медицинских услуг. А05.10.004.001 Расшифровка, описание и интерпретация данных электрокардиографических исследований с применением телемедицинских технологий

Ранее сообщалось о положительном опыте использования интернет-ЭКГ для обследования пациентов в условиях крупного городского стационара. При этом отмечались существенное уменьшение времени ожидания лечащим врачом заключения по ЭКГ и достаточно высокая корректность результатов автоматического анализа в отношении выявления синусового ритма и фибрилляции предсердий, а также некоторых вариантов нарушения проводимости (полная блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада 1-й степени) [1]. В то же время возможность применения интернет-ЭКГ в амбулаторных условиях не оценивалась, не рассматривалась корректность автоматического анализа очаговых изменений ЭКГ. Прелставляется, что своевременная регистрация ЭКГ при амбулаторном посещении больного на дому с последующей быстрой расшифровкой способна существенно сократить время приема решения о необходимости госпитализации больного в профильные отделения стационара.

*Целью* настоящей работы явилось изучение возможности использования телеметрической интернет-ЭКГ в условиях городской поликлиники для уточнения причины развития болевого синдрома и принятия решения о необходимости экстренной госпитализации.

Задачи исследования:

- 1) определить потребности амбулаторной службы в регистрации ЭКГ на дому;
- сопоставить точность врачебного и автоматического заключений ЭКГ по ритму сердца и изменениям формы предсердно-желудочкового комплекса:
- 3) оценить возможность влияния использования интернет-ЭКГ на сроки госпитализации больных острым инфарктом миокарда.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» Санкт-Петербурга. Четырем участковым врачам-терапевтам поликлиники были выданы портативные устройства для регистрации ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. В период с 2014 по 2015 г. врачами при вызовах к больным на дом выполнено 2022 ЭКГ-обследования. Основными поводами для регистрации ЭКГ были подозрения на нарушения сердечного ритма и болевой синдром в грудной клетке. После регистрации ЭКГ и ее отправки на сервер врач в течение 1–2 минут получал автоматическое заключение, с учетом результатов которого решал вопрос о необходимости госпитализации. Все записи были позже подвергнуты экспертной оценке врачом функционально-

го отделения поликлиники. При выявлении ОИМ и принятии решения о госпитализации данные ЭКГ ретроспективно также сопоставляли с отраженными в выписном эпикризе результатами лабораторного и инструментального обследования.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.). Значимость различий между качественными признаками определяли при помощи непараметрических методов ( $\chi^2$ , p < 0.05).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе была определена потребность в регистрации ЭКГ на амбулаторном этапе при вызовах врача-терапевта на дому. По данным регистрационных карт, за полный календарный год в среднем поступает около 20 тысяч вызовов терапевта на дом. Из этого числа большинство больных предъявляют жалобы кардиологического характера (болевой синдром в грудной клетке, повышение артериального давления, нарушения сердечного ритма, явления сердечной недостаточности). Всем больным с названными жалобами для определения дальнейшей тактики ведения, в том числе принятия решения о госпитализации, необходима регистрация ЭКГ. Кроме того, согласно существующим медико-экономическим стандартам регистрацию ЭКГ следует проводить больным с затяжным течением острых респираторных заболеваний, больным неврологического профиля, в том числе с дистрофически-дегенеративными изменениями позвоночника с целью дифференциальной диагностики болевого синдрома в грудной клетке. Таким образом, в течение года в одной городской поликлинике требуется выполнить около 25 тысяч ЭКГ только при посещении больных на дому. Использование обычных систем регистрации ЭКГ, подразумевающих выезд на дом медицинской сестры на специальном транспорте, позволяет обеспечить ЭКГ-обследование не более двум тысячам больным, что составляет лишь 10 % от требуемого объема.

Мы проанализировали все 2022 ЭКГ, снятые участковыми терапевтами при посещении больных на дому, и проверили соответствие автоматического заключения по результатам анализа ритма сердца врачебно-экспертному (табл. 1).

Как видно из таблицы, все случаи автоматического распознавания синусового ритма и фибрилляции предсердий подтверждены врачом-экспертом. Также отмечено полное совпадение автоматического и врачебного анализов при выявлении как суправентрикулярной, так и желудочковой экстрасистолии. В то же время в одном случае ошибочно диагностировано трепетание предсердий.

Таблица 1 / Table 1

Сравнение точности автоматического и врачебного анализа ритма сердца Comparison of the accuracy of the automatic analysis and medical analysis arrhythmias

ЭКГ-синдромы / ECG syndromes	Автоматическая интерпретация / Automatic interpretation	Врачебное заключение / Medical conclusion
Синусовый ритм / Sinus rhythm	1835	1836
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	171	171
Трепетание предсердий / Atrial flutter	9	8
Миграция водителя ритма / Wandering pacemaker rhythm	7	2
Синусовый ритм с эпизодами миграции водителя / Sinus rhythm with episodes of wandering Pacemaker rhythm	0	5
AB-блокада 1-й степени / AV-block 1 degree	165	161
Экстрасистолия / Extrasystole	237	237

Это, вероятно, связано с наличием артефактов, которые могут быть расценены программой автоматического анализа как волны трепетания.

Отдельно следует отметить особенности оценки миграции водителя ритма. При наличии на одной и той же записи ЭКГ синусового ритма и участков с миграцией при формировании автоматического заключения в качестве ритма сердца отражается только миграция водителя ритма, в то время как врач-эксперт выносит в заключение оба названных ритма. Как следует из таблицы, эпизоды миграции на фоне основного синусового ритма были выявлены лишь у 5 пациентов (0,2 % обследованных). Обращает на себя внимание также гипердиагностика атриовентрикулярной блокады 1-й степени. Это обусловлено тем, что при автоматическом анализе отсутствует алгоритм, учитывающий взаимосвязь длительности интервала *PQ* с ЧСС.

Далее были проанализированы изменения на ЭКГ, касающиеся признаков очаговых изменений. В алгоритме автоматического анализа ЭКГ-диагностика очаговых изменений основана на выявлении патологического зубца Q, то есть речь может идти о наличии или отсутствии Q-инфаркта миокарда. При оценке стадийности очаговых изменений в автоматическое заключение введен термин «стадия неясна». Признаки очаговых изменений были выявлены на 173 ЭКГ, в 85 случаях диагностирована острая стадия, в 54 — подострая. Заключение о том, что стадия инфаркта миокарда неясна, было вынесено при анализе 34 ЭКГ. Врачом-экс-

пертом позже были подтверждены все случаи обнаружения острых очаговых изменений. После выписки из стационара ЭКГ-данные сопоставляли с результатами инструментального и лабораторного обследований. При этом отмечено полное совпадение автоматического заключения о локализации и стадии очаговых изменений на ЭКГ и заключительного клинического диагноза.

Суммируя результаты сопоставления автоматического и врачебного заключений в отношении формы предсердно-желудочкового комплекса, следует отметить хорошее совпадение результатов. Однако необходимо помнить об ограничениях, которые возникают при попытках автоматического анализа записей низкого качества. В таких случаях из-за плохого качества сигнала автоматическая интерпретация ЭКГ не может быть выполнена.

Далее мы оценили сроки госпитализации от начала болевого приступа у больных с клиникой острого коронарного синдрома. Из 173 пациентов с очаговыми изменениями на ЭКГ во время посещения врачом госпитализированы были 105 человек, 12 пациентов отказались от госпитализации. В остальных случаях (56 человек) обнаруженные очаговые изменения, сопоставленные с данными предыдущих ЭКГ-обследований, были расценены как проявления рубцовых постинфарктных изменений. Общеизвестно, что при ранней госпитализации больных ОИМ (в течение первых шести часов) прогноз существенно улучшается. Нами было проведено сравнение сроков госпитализации больных

Таблица 2 / Table 2

Сроки принятия решения о госпитализации больных острым инфарктом миокарда в зависимости от использования системы интернет-ЭКГ

The timing of the decision on hospitalization of patients with MI, depending on the use of the Internet-ECG

Сроки госпитализации / The timing of hospitalization	2013 36–100 %			/2015 00 %	p
0-6 часов / 0-6 hours	7	19,4	26	37,7	$0.05 (\chi^2 = 3.65)$
7–12 часов / 7–12 hours	19	52,8	36	52,2	0,95
Позднее 12 часов / After 12 hours	10	27,8	7	10,1	$0.01 \ (\chi^2 = 5.42)$

с диагнозом ОИМ в 2013 г., когда интернет-ЭКГ не применяли, и в 2014–2015 гг., когда врачи использовали систему интернет-ЭКГ (табл. 2).

Таким образом, при применении интернет-ЭКГ увеличивается число больных ОИМ, госпитализированных в сроки до 6 часов от начала болевого синдрома. Таким образом, число госпитализаций в ранние часы возрастает почти в 2 раза, а число поздних госпитализаций существенно снижается (27.8 и 10.1 % соответственно, p = 0.01).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Как видно из представленного материала, комплекс автоматического анализа ЭКГ с облачной обработкой и хранением ЭКГ обеспечивает высокую точность диагностики, сравнимую с результатами, достигаемыми врачом-функционалистом. С учетом минимального размера и веса прибора его следует включить в перечень оснащения врача-терапевта, выходящего на вызов к больному с болевым синдромом. Это позволит оперативно решать вопросы диагностики и тактики ведения больных с ОКС. Кроме того, применение комплекса «Кардиометр» даст возможность увеличить доступность ЭКГ-исследования пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлиническую сеть, улучшить диагностику различных форм ишемической болезни сердца, уменьшить необоснованную госпитализацию и увеличить госпитализацию лиц с атипичными и безболевыми формами ОИМ.

Таким образом, следует рекомендовать оснастить врачей первого контакта поликлиник портативными аппаратами для регистрации ЭКГ без привлечения среднего медицинского персонала с целью улучшения ранней диагностики ишемической болезни сердца. Широкое внедрение телеметрической интернет-ЭКГ в практику работы городских поликлиник, а также фельдшерско-акушерских пунктов и фельдшерских бригад скорой медицинской помощи будет способствовать суще-

ственным сдвигам в решении проблемы ранней диагностики кардиальной патологии, профилактики ОИМ и его осложнений. Регистрация интернет-ЭКГ на догоспитальном этапе позволит заметно сократить время от начала развития острого коронарного синдрома до постановки диагноза, существенно улучшить диагностику и своевременно госпитализировать больных с пароксизмальными расстройствами сердечного ритма.

#### выводы

- 1. За год только в одной городской поликлинике требуется выполнить около 25 тысяч ЭКГ на дому, при этом традиционная система регистрации с выездом бригады из поликлиники обеспечивает лишь 10 % потребностей городской поликлиники в регистрации ЭКГ.
- 2. Применение интернет-ЭКГ с последующей автоматической расшифровкой существенно расширяет возможности выявления нарушений сердечного ритма и очаговых изменений.
- 3. Использование аппаратов с автоматической оценкой ЭКГ участковыми терапевтами может способствовать ранней диагностике и своевременной госпитализации больных острым инфарктом миокарда.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Баллюзек М.Ф., Бугагин Д.В., Морозова Н.Н. Опыт унификации исследований ЭКГ-покоя с использованием облачной технологии для их автоматической интерпретации и хранения в многопрофильной больнице // Медицинский алфавит. − 2016. − Т. 1. − № 4. − С. 58−61. [Ballyuzek MF, Bugagin DV, Morozova NN. Experience of unification of ECG studies using cloud technology to automatically interpret and store in general hospital. *Meditsinskii alfavit*. 2016;1(4):58-61. (In Russ.)]
- 2. Земцовский Э.В., Абдалиева С.А., Баллюзек М.Ф., и др. Электрокардиограмма покоя в 12 общепри-

нятых отведениях. Настоящее и будущее // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 9. – С. 84–87. [Zemtsovskiy EV, Abdalieva SA, Ballyuzek MF, et al. Resting electrocardiography

in 12 common leads: the present and the future. *Russian journal of cardiology*. 2015;20(9):84-87. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-09-84-87.

#### ◆Информация об авторах

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

Чолпон Абдалиевна Абдалиева — ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

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

#### ◆Information about the authors

Eugene V. Timofev — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: darrieux@mail.ru.

Cholpon A. Abdalieva — Assistant Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5119443@mail.ru.

Eduard Veniaminovich Zemtsovsky — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9527-35

## ПИЩЕВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

© О.А. Крюкова <sup>1</sup>, Н.Н. Матышева <sup>2</sup>, А.Н. Дрыгин <sup>3</sup>

- <sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова», Санкт-Петербург;
- <sup>2</sup> СПбГУЗ «Детская городская больница № 2», Санкт-Петербург;
- <sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

*Для цитирования:* Крюкова О.А., Матышева Н.Н., Дрыгин А.Н. Пищевая сенсибилизация у пациентов с болезнями органов пищеварения // Педиатр. − 2018. − Т. 9. − № 5. − С. 27–35. doi: 10.17816/PED9527-35

Поступила в редакцию: 30.08.2018 Принята к печати: 10.10.2018

Аллергические реакции на пищевые антигены могут протекать по любому из четырех основных типов иммунопатологических реакций. Наиболее характерно сочетание нескольких типов реакций у одного больного. Изучен спектр пищевой сенсибилизации у пациентов с болезнями органов пищеварения (БОП) для корректировки их диетической терапии. Проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 205 пациентов: 180 пациентов с БОП (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), язвенный колит (ЯК), болезнь Крона) и 25 здоровых взрослых. Для выявления реакций I, III и IV типов с пищевыми аллергенами использовали комплекс методов — иммуноферментный анализ (IqE специфические) и реакцию торможения миграции лейкоцитов в модификации Н.Н. Матышевой и Л.С. Косицкой. Продукты, вызывающие положительные реакции, исключали из диет пациентов. У 100 % пациентов выявлены специфические реакции I, III и IV типов на пищевые аллергены, количество реакций возрастало пропорционально тяжести болезни: наибольшее — у больных ВЗК, наименьшее — у здоровых лиц. Исключение из рациона питания обнаруженных аллергенов, а также непищевых аллергенов, поступающих с продуктами питания, способствовало значительному клиническому улучшению, а у больных ЯК наступлению стойкой клинической и эндоскопической ремиссии. Для определения наиболее полного спектра пищевой сенсибилизации у пациентов с БОП необходимо применять методы оценки клеточного и гуморального типов сенсибилизации совместно. Диета исключения из рациона питания пищевых аллергенов у пациентов с БОП приводит к стойкому клиническому улучшению и длительному поддержанию ремиссии, особенно у больных ЯК.

**Ключевые слова:** пищевая гиперчувствительность; диета, индивидуальная диета; профилактика обострений язвенного колита; язвенный колит; воспалительные заболевания кишечника; диета у пациентов язвенным колитом.

#### FOOD SENSITIZATION IN PATIENTS WITH DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

© O.A. Kryukova<sup>1</sup>, N.N. Matysheva<sup>2</sup>, A.N. Drygin<sup>3</sup>

- <sup>1</sup>Clinical Hospital No. 122 named after L.G. Sokolov, St. Petersburg, Russia;
- <sup>2</sup> St. State Children's Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia;
- <sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Kryukova OA, Matysheva NN, Drygin AN. Food sensitization in patients with diseases of the digestive system. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):27-35. doi: 10.17816/PED9527-35

Received: 30.08.2018 Accepted: 10.10.2018

Allergic reactions to foods can occur in any one of four major types of reactions (P. Gell, R. Coombs). The most typical combination of several types of reactions, one patient. Food antigens can modify cellular and humoral immune response by influencing the emergence of new and for chronic diseases. *Objective:* to study the spectrum of food sensitization in patients with diseases of the digestive system (DDS) to adjust their dietary therapy. The laboratory examination and treatment of 210 patient: 185 patients with DDS (gastroesophageal reflux disease, chronic gastroduodenitis, biliary dyskinesia, irritable bowel syndrome, IBD (ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease) and 25 healthy adults. To identify the reactions I, III and IV type food allergens used a range of methods – ELISA (IgE-specific) and the reaction of inhibition of migration of leukocytes (RIML), modification N.N. Matyshevoy and L.S. Kositsky (2000). Products that implement positive reactions, patients were excluded from the diet. 100% of patients identified specific reactions I, III and IV type food allergy, the

number of responses increased in proportion to the severity of the disease, most patients with IBD, the smallest – in healthy individuals. Exclusion from the diet of the identified potential allergens contributed to a significant clinical improvement, and in patients with UC onset of persistent clinical and endoscopic remission. *Conclusion.* To determine the most complete range of food sensitization in patients with DDS is necessary to use methods for assessing cellular and humoral sensitization types together. Diet exclusion of food allergens from the diet of patients with DDS leads to persistent clinical improvement and long-term maintenance of remission, especially in patients with UC.

**Keywords:** food hypersensitivity; diet; an individual diet; ulcerative colitis; inflammatory bowel disease; the methods of selection of the diet for ulcerative colitis; prevention of exacerbations of ulcerative colitis.

Пищевая аллергия, будучи наиболее ранней сенсибилизацией по времени возникновения, оказывает существенное влияние на функционирование иммунной системы у детей и взрослых.

Одним из важнейших условий ее развития является нарушение пищеварительного барьера, селективно защищающего организм от антигенных субстанций. Разнообразные нарушения органов пищеварения сопровождаются изменением полостного, мембранного и внутриклеточного пищеварения, приводят к скоплению большого количества негидролизованных пищевых субстанций, повреждению слизистой кишечника, угнетению синтеза IgA и повышенной проницаемости эпителия кишечника, что способствует проникновению антигенов в кровоток, вызывая пищевую сенсибилизацию [1, 3, 10, 11, 13].

Аллергены пищевых продуктов представляют собой крупные молекулы с молекулярной массой более 10 000 дальтон (белки, нуклеопротеины, крупные полисахариды или гликопротеины, липопротеины, гаптены, которые соединяются с белками пищи). Иммуногенность подобных молекул увеличивается вместе с ростом их молекулярной массы [7].

Попадая в кровоток, пищевые антигены могут изменять как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, влияя на возникновение новых и течение хронических сопутствующих заболеваний.

#### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время изучение распространенности пищевой аллергии базируется преимущественно на регистрации ее клинических проявлений, результатах иммунологических тестов и кожных проб, определяющих преимущественно один тип аллергической реакции.

Сложность клинической диагностики связана прежде всего с тем, что клинические проявления аллергического воспаления (патофизиологическая стадия иммунопатологической реакции) могут быть выражены в различной степени, что зависит от множества причин — генетически обусловленной силы иммунного ответа, вида аллергена, пре-

имущественного типа реакции гиперчувствительности, реализованного при поступлении пищевого антигена и лр.

Это объясняется не потерявшей своего значения теорией Rinkel et al. (1951). При постоянной сенсибилизации прием аллергенной пищи всегда ведет к возникновению клинических симптомов из-за наличия высокой концентрации циркулирующих в крови или фиксированных в тканях антител к антигенам пищевых продуктов. При циклической сенсибилизации больные периодически хорошо переносят аллергенные продукты. В подобных случаях установить связь развития симптомов с приемом определенных продуктов практически невозможно. Состояние аллергизации отражают девять стадий циклической формы пищевой аллергии в зависимости от того, принимал ли больной пищу, содержащую аллергенные продукты. Продолжительность фаз и их последовательность могут колебаться в широких пределах (от замаскированной, латентной до сверхвыраженной сенсибилизации). Прослеживается различная переносимость аллергенной пищи в разные дни, что значительно усложняет клиническую диагностику аллергических реакций и возможность контроля за состоянием самим пациентом.

Другие авторы описывают так называемый эффект суммации: при сенсибилизации к нескольким пищевым продуктам каждый из них в небольших дозах может не давать реакции, а при одновременном приеме 2—3 видов аллергенной пищи возникают клинические симптомы [2].

При пищевой аллергии сильно выражена зависимость клинических реакций от дозы аллергена: только при очень высокой степени сенсибилизации тяжелые реакции могут провоцироваться приемом продуктов, содержащих аллерген в минимальных количествах. При низкой и средней степенях сенсибилизации больные могут без последствий употреблять небольшие количества аллергенного продукта.

У пациентов без ярко выраженной реакции на пищевой аллерген в случаях его неоднократного приема могут сформироваться стертые аллерги-

ческие реакции, сопровождающиеся хронизацией процесса, формированием патологических изменений в ЖКТ [14]. Вероятно, стертая клиническая симптоматика встречается значительно чаще, чем клинические проявления пищевой непереносимости, что может вести к ее недооценке как пациентами, так и медицинскими работниками.

Таким образом, проявления патофизиологической стадии иммунного ответа при пищевой гиперчувствительности носят неспецифический характер и могут выражаться преимущественно в симптомах острых и хронических заболеваний внутренних органов, нервной, костно-мышечной, иммунной и других систем органов.

Преимущественное поражение органов пищеварения связано с высокой концентрацией иммунокомпетентных клеток в слизистой кишечника, контактирующих с большим количеством поступающих в пищеварительный тракт антигенов. Особенности иммунного ответа слизистых желудочно-кишечного тракта обусловлены поступлением антигенов в пейеровы бляшки, в которых антигены взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами. После чего через лимфатические сосуды примированные Т- и В-лимфоциты поступают в кровеносное русло. Пройдя через системную циркуляцию, лимфобласты возвращаются в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, где осуществляется их дифференцировка в зрелые антителсекретирующие (в основном IgA) плазматические клетки и эффекторные Т-лимфоциты [5, 12]. Хоуминг 80 % лимфоцитов происходит благодаря экспрессии активированными Т- и В-лимфоцитами интегринов альфа-4 и бета-7 и соответствующего лиганда на эндотелиальных клетках сосудов кишечника.

Часть антигенов, попавших в желудочно-кишечный тракт, минуя пейеровы бляшки, поступает в кровяное русло и вызывает системный иммунный ответ. Известно, что у здоровых индивидуумов высокоактивная иммунная система кишечника регулируется таким образом, чтобы избежать чрезмерного кишечного ответа (оральная толерантность) на безвредные пищевые антигены и кишечные бактерии-комменсалы.

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что болезни желудочно-кишечного тракта, способствуя развитию и поддержанию сенсибилизации, нередко сами выступают в качестве шокового органа реализации пищевой аллергии, что усугубляет их течение.

В связи с этим вопросы пищевой сенсибилизации у пациентов с болезнями желудочно-кишечного тракта представляют особый клинический интерес. Устранение пищевых антигенов из диет

может повлиять на течение болезней органов пищеварения (БОП), а также, вероятно, на прогрессирование тяжелых, длительно существующих БОП, плохо поддающихся лечению.

В современных зарубежных классификациях неблагоприятных реакций на пищу наряду с IgE-опосредованными выделяют расстройства, обусловленные реализацией других механизмов иммунопатологических реакций, так называемые не-IgE-опосредованные пищевые индуцированные аллергические реакции на пищевые белки: проктит, индуцированный пищевыми белками (ПИПБ); энтеропатия, индуцированная пищевыми белками (ЭИПБ), и др. Эти расстройства описывают у детей в течение первых шести месяцев жизни. Важно отметить, что симптоматика при ПИПБ у детей схожа с симптомами, встречающимися при язвенном колите у детей и взрослых: обнаруживаются кровь, слизь в стуле, ребенка беспокоят кишечные колики и учащение стула. ПИПБ служит наиболее частой причиной ректального кровотечения у грудных детей. При эндоскопическом исследовании толстого кишечника обнаруживают сходные с язвенным колитом изменения: эритему, контактную кровоточивость, стертость сосудистого рисунка, в тяжелых случаях эрозии. Изменения локализуются, как правило, в прямой кишке, но иногда захватывают всю толстую кишку [10].

Реакции на пищу, индуцированные пищевыми белками, в литературных источниках связывают с реализацией «замаскированной» гиперчувствительности в ответ на поступление пищевых антигенов в период повышенной проницаемости кишечного барьера [8]. Существует относительно небольшое высококачественных исследований в отношении лечения не-IgE-опосредованной пищевой аллергии, но большая часть данных в них говорит о том, что элиминационная диета — это наилучший способ лечения проявлений этих заболеваний. Устранение коровьего молока или соевых белков из питания ребенка, использование глубокогидролизованных или аминокислотных смесей, лишенных антигенных свойств, ведет к полному устранению всех симптомов. В то же время аллергическая природа язвенного колита в настоящее время только обсуждается [4, 9].

Установление причины пищевой сенсибилизации у грудных детей, имеющих в рационе питания один продукт — молочную смесь из коровьего, козьего или соевого молока, сегодня не представляет проблемы. Изучение пищевой сенсибилизации взрослого человека, имеющего в рационе разнообразный набор пищевых продуктов, вызывает определенные сложности. Связано это с тем, что

клинические проявления не позволяют определить продукты, вызывающие аллергическую реакцию из-за стертой симптоматики, имеются значительные сложности в трактовке этих проявлений пациентами, а ведение пищевых дневников представляет собой трудоемкий процесс. При этом в случае не-IgE-зависимых иммунных реакций отсутствуют общепризнанные методы лабораторной диагностики причинных аллергенов [8, 10].

В связи с предполагаемым активным участием аллергических механизмов в патогенезе БОП использование элиминационных гипоаллергенных диет в лечении этих болезней патогенетически оправдано, а вопрос объективного подхода к подбору диетического лечения может иметь первостепенное значение.

Для подтверждения этой гипотезы мы провели исследование, в котором поставили следующие залачи.

- 1. Обследовать группу пациентов с болезнями органов пищеварения на пищевую гиперчувствительность, используя лабораторные технологии, позволяющие определять наибольшее количество пищевых аллергенов в рационе питания каждого обследуемого пациента. При этом важно выявлять все типы иммунопатологических реакций (четырех или даже пяти типов). Скрининговое лабораторное обследование должно учитывать клеточные и гуморальные механизмы аллергических реакций.
- 2. На основании скрининг-тестирования составить пациентам индивидуальную специфическую элиминационную гипоаллергенную диету.
- 3. Провести наблюдение за пациентами с различными заболеваниями, соблюдающими предложенную элиминационную диету, и выявить последующие эффекты.

#### ВЫБОР МЕТОДИКИ

Согласно общепризнанной классификации P. Gell и R. Coombs аллергические реакции на пищевые антигены могут протекать по любому из четырех основных типов иммунопатологических реакций. Следует подчеркнуть, что у больных крайне редко наблюдаются изолированные друг от друга типы реакций. Патогенетическую основу пищевой аллергии в большинстве случаев составляет сочетание двух-трех или даже всех типов реакций, выраженных в различной степени, нередко следующих друг за другом [7, 8, 10].

В литературных источниках сообщается о низкой эффективности лабораторных элиминационных диет, рекомендуемых пациентам на основании исключения пищевых продуктов, тестируемых

в рамках одного типа реакций или учитывающих только гуморальный тип ответа на пищевые антигены [2].

Известно, что использование комбинации *in vitro* тестов, одновременно выявляющих IgE-и IgG-специфические антитела, на 90 % более эффективно в идентификации пищевых аллергенов в сравнении с провокационными (проводимыми *in vivo*) пробами. Комбинация тестов на гиперчувствительность замедленного типа и гиперчувствительность немедленного типа более надежно подтверждает наличие аллергии [12].

Таким образом, наилучшим вариантом обследования таких пациентов является комплексный подход, а именно сочетание методов лабораторной диагностики, основанных на реакциях клеточного типа, и методов обнаружения специфических антител к пищевым антигенам. Подобная технология позволяет определить наиболее полный спектр пищевой сенсибилизации и может быть использована для составления специфической элиминационной лиеты для лечения пациентов.

## ИЗУЧЕНИЕ ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Материалы и методы. На первом этапе исследования проведены анкетирование и клинический осмотр 205 человек: 180 пациентов с различными болезнями желудочно-кишечного тракта в стадии обострения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь НР+, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), язвенный колит и болезнь Крона) и 25 здоровых взрослых. Целью анкетирования было выявление клинических симптомов пищевой гиперчувствительности на те продукты питания, на которые впоследствии были проведены лабораторные тесты.

В исследовании принимали участие пациенты различных возрастных групп — 18—45 лет (средний возраст —  $26,2\pm0,5$  года), имеющие диагноз, подтвержденный клиническими, лабораторными и эндоскопическими методами. На втором этапе обследования для подтверждения наличия пищевой сенсибилизации лабораторным способом были исследованы образцы крови на специфические иммунологические реакции на пищевые аллергены у всех 205 пациентов, имеющих и не имеющих клинические проявления пищевой аллергии, полученные данные каждой из групп были проанализированы в отдельности.

Для выявления полного спектра пищевой сенсибилизации был применен комплекс методов, учитывающий иммунные реакции на пищевые антигены клеточного и гуморального типов. Метод реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), предложенный В.Х. Хавинсоном, Н.С. Немченко, В.Г. Морозовым, использовался в модификации Н.Н. Матышевой и Л.С. Косицкой [6]. Модификация этого метода позволяет не только учитывать стадии клеточного иммунного ответа на специфические пищевые аллергены (стимуляция миграции лейкоцитов или торможение миграции лейкоцитов), но и косвенно оценивать гуморальный ответ, так как исследование «надосадка» (преципитат) в капилляре дает возможность установить наличие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые состоят из антигена, иммуноглобулинов, компонентов комплемента. Определяющим является и то обстоятельство, что эта реакция учитывает как специфические иммуноглобулины G-класса, так и другие специфические иммуноглобулины (IgM, IgA). Таким образом, реакция РТМЛ в описанной модификации позволяет определять иммунопатологические реакции III и IV типов. Помимо РТМЛ дополнительно выявляли специфические антитела-реагины IgE-класса методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением I типа иммунопатологических реакций.

При использовании указанного комплекса методов возможен учет реализации трех из четырех основных типов иммунных (иммунопатологических) реакций, развивающихся в ответ на поступление аллергенов из пищи во внутреннюю среду (I, III, IV типы).

С учетом результатов лабораторного обследования пациентам с хроническими заболеваниями органов пищеварения была назначена гипоаллер-

генная диета, составленная методом исключения из рациона питания: а) выявленных потенциально активных в качестве сенсибилизирующих агентов пищевых антигенов, на которые были получены положительные реакции (РТМЛ или ИФА), и б) непищевых аллергенов, поступающих с продуктами питания (консерванты, красители, ароматизаторы и другие Е-добавки), — так называемая индивидуальная специфическая элиминационная гипоаллергенная диета (ИСЭГ-диета) — дополнительно к базовой терапии основного заболевания. Перечень пищевых аллергенов, которые тестировали на предмет исключения из пищевого рациона, включал 124 наиболее распространенных аллергена.

Для подбора диеты каждому пациенту выполнено тестирование в среднем 50 пищевых продуктов (50 пищевых антигенов), каждый продукт исследовали в реакциях I, III и IV типов. Контрольный осмотр всех пациентов с БОП проводили через 2, 3, 6 и 12 месяцев. Тестирование пищевых антигенов с коррекцией диетической терапии осуществляли 1 раз в 3 месяца в течение 12 месяцев.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

По итогам анкетирования и осмотра пациентов с БОП клинические проявления пищевой аллергии или гистаминоподобные реакции на конкретные пищевые продукты имели только 15 % обследованных пациентов (30 пациентов) (табл. 1).

На следующем этапе проводили лабораторное обследование (РТМЛ в модификации Н.Н. Матышевой и Л.С. Косицкой и ИФА) на пищевую гиперчувствительность всех 205 чел.

На основании результатов лабораторного обследования было установлено, что у 100 % обследованных, включая здоровых лиц, регистрируются иммунопатологические реакции на те или иные пищевые антигены.

Таблица 1 / Table 1 Клинические проявления пищевой аллергии у пациентов с различными болезнями органов пищеварения Clinical manifestations of food allergy in patients with various ailments of gastrointestinal tract

Болезни органов пищеварения / Ailments of gastrointestinal tract	Всего паци- ентов / Total No. of patients	ов / проявления / No. Clinical		Отсутствуют клинические проявления / Clinical manifestations absent		Доля пациентов с симптомами аллергии от общего количества пациентов / Percentage of symptomatic patients with allergy from total no of patients
	Абс. Abs.	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	%
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с хроническим гастродуоденитом / Gastroesofageal reflux disease with chronic gastroduodenitis	10	0	_	10	100	_

Окончание табл. 1 / Table 1 (continued)

Болезни органов пищеварения / Ailments of gastrointestinal tract	Всего паци- ентов / Total No. of patients	Имею клиниче проявле Clinic manifesta prese	еские ния / cal ations	Отсутствуют клинические проявления / Clinical manifestations absent		Доля пациентов с симптомами аллергии от общего количества пациентов / Percentage of symptomatic patients with allergy from total no of patients
	Абс. Abs.	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	%
Хронический гастродуоденит / Chronic gastroduodenitis	25	5	20	20	80	2,5
Язвенная болезнь, HP+ / Gastroduodenal ulcer, HP+	20	4	25	16	75	2
Дискинезия желчевыводящих путей / Biliary dyskinesia	23	3	13	20	87	1,5
Синдром раздраженного кишечника с диареей / Irritable bowel syndrome with diarrhea	25	5	20	20	80	2,5
Язвенный колит / Ulcer colitis	30	4	13	26	87	2
Болезнь Крона / Crohn's disease	5	0	_	5	100	_
Смешанная патология / Mixed pathology	42	9	21	33	79	4,5
Контроль / Control	25	0	_	25	100	
Bcero / Total	205	30		175		15

Спектр реакций на пищевые антигены у пациентов, имеющих и не имеющих клинические проявления пищевой аллергии, различался. У пациентов без клинических проявлений аллергии преобладали аллергические реакции III и IV типов (иммунокомплексный и клеточно-опосредованный типы реакций). У пациентов с явными клиническими признаками пищевой аллергии регистрировали преимущественно I тип аллергических реакций (реагиновый).

Наибольший интерес представляло изучение спектра иммунопатологических реакций на пищевые антигены у пациентов, не имеющих классических проявлений пищевой аллергии, так как в таких случаях диагностика причинно-значимого аллергена, как правило, затруднена, что препятствует своевременному началу лечения состояний, вызванных пищевой гиперчувствительностью. Результаты обследования таких пациентов представлены в табл. 2.

Положительные реакции (I, III и IV типов) на различные пищевые аллергены в контроле у здоровых обследуемых наблюдались значительно реже, чем у пациентов с болезнями органов

пищеварения. У больных количество иммунных реакций I, III, IV типов регистрировали пропорционально тяжести заболевания, наибольшее — при ВЗК.

У пациентов, имеющих заболевания в стадии обострения с активностью воспалительного процесса, преобладали реакции гиперчувствительности замедленного типа (IV тип), при заболеваниях функционального характера (СРК, ДЖВП) без активного воспаления в равной мере представлены все реакции, у здоровых пациентов без желудочно-кишечных заболеваний и пациентов с заболеваниями в стадии ремиссии отмечалась тенденция к преобладанию реакций I типа.

Установлено, что тяжесть заболевания пропорциональна количеству продуктов, на которые выявлены положительные реакции (табл. 3).

Наибольшее количество реакций на пищевые антигены обнаружено у пациентов с ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона). При этих заболеваниях рекомендовано исключить из рациона питания свыше половины протестированных продуктов, при язвенном колите — до 60 % продуктов.

Таблица 2 / Table 2

Типы специфических иммунопатологических реакций на пищевые антигены у пациентов с болезнями органов пищеварения в стадии обострения без клинических проявлений пищевой аллергии (положительные пробы в % от общего числа исследуемых аллергенов)

Specific Immunopathologic reactions' types in patients with gastrointestinal diseases (GID) without food allergy manifestations (positive tests in % from total no of studies allergens)

Болезни органов пищеварения / Ailments of gastrointestinal tract	Реакции I типа, % / Type I reactions	Реакции III типа, % / Type III reactions	Реакции IV типа, % / Type IV reactions	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, $n=10$ / Gastroesofageal reflux disease, $n=10$	15	15	20	
Хронический гастродуоденит, $n = 25$ / Chronic gastritis, $n = 25$	17,5	13	19	
Язвенная болезнь, HP+, $n = 20$ / Gastroduodenal ulcer, HP+, $n = 20$	17	13	21	
Дискинезия желчевыводящих путей, $n = 23$ / Biliary dyskinesia, $n = 23$	13	14	13	
Синдром раздраженного кишечника, $n = 25$ / Irritable bowel syndrome, $n = 25$	14,5	13	12	
Язвенный колит, <i>n</i> = 30 / Ulcer colitis, <i>n</i> = 30	24	19	31	
Болезнь Крона, $n = 5$ / Crohn's disease, $n = 5$	20	18	32	
Смешанная патология, $n = 42$ / Mixed pathology, $n = 42$	21	15	24	
Контроль (здоровые), $n = 25$ / Healthy Control, $n = 25$	12	5	7	

Таблица 3 / Table 3

Количество пищевых продуктов, рекомендованных к исключению из пищевого рациона пациентам с болезнями органов пищеварения с учетом выявленной сенсибилизации, % от общего количества исследуемых антигенов Number of food stuffs recommended for exclusion from food ration of GID patients, in view of registered sensitization, % of total studied antiqens number

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Gastroesofageal reflux disease	Хронический гастродуоденит / Chronic gastroduodenitis	Язвенная болезнь / Gastro-duodenal ulcer	Дискинезия желчевыво- дящих путей / Biliary dyskinesia	Синдром раздраженного кишечника / Irritated bowels syndrome	Язвенный колит / Ulcer colitis	Болезнь Крона / Crohn's disease	Смешанная патология / Mixed pathology	Контроль / Control
47	40	44	36	34	60	58	52	20

Ранжировать пищевые антигены по частоте встречаемости не удалось: чаще других встречались аллергены молока и яиц, остальные пищевые аллергены давали положительные реакции с одинаковой частотой, то есть диеты носят чисто индивидуальный характер.

Следует отметить, что практически все пациенты могли составить диету из протестированных продуктов, обеспечивая себе полноценный рацион, проводя при необходимости дополнительное тестирование из широкого спектра представленных аллергенов.

В связи с тем, что элиминационная диета не является существенным фактором в лечении пациентов с хроническими болезнями гастродуоденальной зоны, обусловленными НР-инфекцией, а также ввиду эффективного лечения этих пациентов в рамках современных клинических рекомендаций положительный эффект от диеты в составе комплексного лечения этих пациентов не был таким заметным. У пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения (ДЖВП и СРК), часто со стойким, рецидивирующим характером течения болезни и иногда существенно нарушенным качеством жизни, использование ИСЭГ-диеты дополнительно к стандартной терапии привело к стойким положительным клиническим результатам, отсутствию обострений заболевания в течение 12 ме-

Наибольший интерес представляло изучение эффективности использования ИСЭГ-диеты у пациентов с язвенным колитом — тяжелым, инвалидизирующим заболеванием неизвестной этиологии, характерным для лиц трудоспособного возраста, плохо поддающееся стандартным методам лечения.

Пациентов с язвенным колитом наблюдали в течение 4 лет. Перед началом исследования пациенты были обследованы клиническими, иммунологическими, лабораторными, эндоскопическими методами.

Под клиническим наблюдением находилось 60 пациентов. 30 пациентов основной группы имели обострение легкой (n = 8) и средней степеней тяжести (n = 22) по Truelove-Witts. По локализации заболевания: проктиты (n = 2), левосторонние колиты (n = 24), тотальный колит (n = 4). По тяжести заболевания: 25 пациентов с хроническим рецидивирующим течением, 5 — с непрерывным. Пациенты получали ИСЭГ-диету в дополнение к стандартной базисной терапии: 5 больных — кортикостероиды, остальные 25 — препараты 5-АСК местно и внутрь (суммарно 5 г в сутки при легкой степени, до 8 г — при средней тяжести течения, в ремиссию соответственно 2 и 3 г). Частота лабораторного тестирования пищевых аллергенов в первый год наблюдения составляла 1 раз в 3 месяца, на втором году наблюдения — 1 раз в 6 месяцев, затем — 1 раз в год.

30 человек группы сравнения, соответствующие пациентам основной группы по протяженности и тяжести колита, получали в качестве диетотерапии стандартный стол № 4 в дополнение к установленной базисной терапии.

Исключение пищевых аллергенов в соответствии с индивидуальной диетой у пациентов с ВЗК привело к стойкому клиническому улучшению

и длительному поддержанию клинической и эндоскопической ремиссии в сравнении с пациентами, получающими стандартную диету, у большинства из которых (80 %) наблюдались ежегодные обострения.

Важным результатом работы стало и то, что пациенты основной группы, поддерживающие ремиссию заболевания с помощью диетотерапии (ИСЭГ-диета) в течение 4 лет, не прибегали к кортикостероидам и препаратам тиопуринового ряда (азатиоприна), в отличие от группы сравнения. За 4 года наблюдения только 1 пациент основной группы (3%) однократно получал кортикостероиды для индукции ремиссии, в группе сравнения за период наблюдения 23 пациента (76%) прибегали к использованию стероидов, азатиоприн применяли для индукции и поддержания ремиссии только пациенты группы сравнения — 5 человек (17%).

#### выводы

- Все обследованные пациенты с БОП, а также здоровые лица имеют лабораторные признаки пищевой сенсибилизации, реализующиеся в виде иммунопатологических реакций I, III, IV типов. Количество реакций возрастает пропорционально тяжести болезни, наибольшее отмечается у больных ВЗК, наименьшее — у здоровых лиц.
- 2. Для получения устойчивых клинических эффектов от элиминационных диет необходимо определять гиперчувствительность к пищевым аллергенам с использованием сочетания технологий лабораторной диагностики, основанных на реакциях клеточного типа, и методов выявления специфических антител-реагинов, учитывая наибольшее количество возможных реакций (всех типов).
- 3. Индивидуальная специфическая элиминационная гипоаллергенная диета у пациентов с язвенным колитом по результатам четырехлетнего наблюдения позволяет достичь стойкой клинической и эндоскопической ремиссии у большинства пациентов без применения стероидных препаратов и азатиоприна.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: Пособие для педиатров, аллергологов, нутрициологов, гастроэнтерологов. М., 2006. [Balabolkin II. Pishchevaya allergiya u detey. Posobie dlya pediatrov, allergologov, nutritsiologov, gastroenterologov. Moscow; 2006. (In Russ.)]
- 2. Барановский Ю.А., Назаренко Л.И., Райхельсон К.Л. Пищевая непереносимость: Учебно-методическое пособие. СПб.: Диалект, 2006. [Baranovskiy YA,

- Nazarenko LI, Raykhel'son KL. Pishchevaya neperenosimost'. Uchebno-metodicheskoe posobie. Saint Petersburg: Dialekt; 2006. (In Russ.)]
- 3. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсибилизацией у детей. М., 1986. [Vorontsov IM, Matalygina OA. Bolezni, svyazannye s pishchevoy sensibilizatsiey u detey. Moscow; 1986. (In Russ.)]
- 4. Кноринг Г.Ю., Немировский В.С., Матышева Н.Н., Алешин Ю.Н. Роль пищевой аллергии в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. − 1998. − Т. 8. − № 5. − С. 27. [Knoring GY, Nemirovskiy VS, Matysheva NN, Aleshin YN. Rol' pishchevoy allergii v patogeneze vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 1998;8(5):27. (In Russ.)]
- 5. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: учебное пособие для учащихся системы последипломного образования. М., 2006. [Kornienko EA. Aktual'nye voprosy korrektsii kishechnoy mikroflory u detey. Uchebnoe posobie dlya uchashchikhsya sistemy poslediplomnogo obrazovaniya. Moscow; 2006. (In Russ.)]
- 6. Матышева Н.Н. Новый способ определения специфической сенсибилизации организма к пищевым аллергенам // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2. № 2. С. 113–252. [Matysheva NN. Novyy sposob opredeleniya spetsificheskoy sensibilizatsii organizma k pishchevym allergenam. *Meditsinskaia immunologiia*. 2000;2(2):113-252. (In Russ.)]
- 7. Митин Ю.А. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний: Методические рекомендации. – СПб., 2010. [Mitin YA. Laboratornaya diagnostika

- allergicheskikh zabolevaniy. Metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]
- 8. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий врач. 2012. № 1. С. 16–25. [Novik GA, Tkachenko MA. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoy allergii u detey. *Practitioner*. 2012;(1):16-25. (In Russ.)]
- 9. Общая аллергология / Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб.: Нормед-Издат, 2001. [Obshchaya allergologiya. Ed by G.B. Fedoseev. Saint Petersburg; 2001. (In Russ.)]
- 10. Ревякина В.А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии у детей // РМЖ. 2000. № 18. С. 739. [Revyakina VA. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniya pishchevoy allergii u detey. *RMZh.* 2000;(18):739. (In Russ.)]
- 11. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб., 2006. [Tkachenko El, Uspenskiy YP. Pitanie, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)]
- 12. Федорович С.В., Жарин В.А. Пищевая аллергия. Минск: Харвест, 2007. [Fedorovich SV, Zharin VA. Pishchevaya allergiya. Minsk: Kharvest; 2007. (In Russ.)]
- 13. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. – М.: Миклош, 2004. [Khalif IL, Loranskaya ID. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika (nespetsificheskiy yazvennyy kolit i bolezn' Krona) klinika, diagnostika i lechenie. Moscow: Miklosh; 2004. (In Russ.)]
- 14. Panel NI-SE, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl): S1-58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.

#### ◆Информация об авторах

Ольга Анатольевна Крюкова — врач-терапевт, заведующая дневным стационаром Центральной поликлиники. ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург. E-mail: pleskovaolga@mail.ru.

Нина Николаевна Матышева — врач-иммунолог. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины», Санкт-Петербург. E-mail: n2mat@mail.ru.

Алексей Никонорович Дрыгин — д-р мед. наук, профессор, заведующий, научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 9112286592@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

Olga A. Kryukova — Physician, Head, Day Hospital. L. G. Sokolov Hospital No. 122 of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pleskovaolga@mail.ru.

Nina N. Matysheva — Immunologist. St. Mary Magdalene Children's City Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia. E-mail: n2mat@mail.ru.

Alexey N. Drygin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 9112286592@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9536-40

## ВЛИЯНИЕ ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ОБМЕН СИАЛОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

© И.В. Вольхина <sup>1</sup>, Е.Г. Бутолин <sup>2</sup>, Е.А. Скворцова <sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск

Для цитирования: Вольхина И.В., Бутолин Е.Г., Скворцова Е.А. Влияние липоевой кислоты на обмен сиалосодержащих соединений в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 36–40. doi: 10.17816/PED9536-40

Поступила в редакцию: 28.08.2018 Принята к печати: 11.10.2018

Окислительный стресс является одним из маркеров хронических заболеваний, в том числе сахарного диабета. К природным неферментным антиоксидантам относится липоевая (тиоктовая) кислота, которая также необходима для работы мультиферментных комплексов, катализирующих окислительное декарбоксилирование пирувата, d-кетоглутарата и других d-кетокислот, и, следовательно, играет важную роль в процессе получения энергии в аэробных условиях. Сиаловые кислоты относятся к полифункциональным соединениям, входящим в состав различных углеводсодержащих соединений (собственно гликопротеинов, протеогликанов, ганглиозидов), в том числе белков острой фазы крови. Целью нашей работы было сравнительное изучение влияния липоевой кислоты на показатели обмена сиалосодержащих соединений плазмы крови крыс при аллоксановом диабете. Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г в осенне-зимний период. Животные были разделены на три группы: первая — интактные крысы, у животных второй и третьей групп вызывали инсулинзависимый сахарный диабет однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата. Грызуны третьей группы получали липоевую кислоту внутримышечно. Степень развития окислительного стресса оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов в крови. Их показатели сравнивали с концентрациями глюкозы, свободных, олигои белоксвязанных сиаловых кислот в крови на 5, 10, 20, 30 и 40-й день эксперимента. Обнаружено, что на фоне введения липоевой (тиоктовой) кислоты экспериментальным животным понижается уровень гликемии, снижается интенсивность процессов окислительного стресса, а также уменьшается содержание свободных и олигосвязанных сиаловых кислот в плазме крови.

**Ключевые слова:** окислительный стресс; ТБК-активные продукты; липоевая кислота; аллоксановый диабет; сиалогликопротеины; сиаловые кислоты.

## EFFECT OF LIPOIC ACID ON THE EXCHANGE OF SIALO-CONTAINING COMPOUNDS IN RATS BLOOD PLASMA WITH ALLOXAN DIABET

© I.V. Volkhina<sup>1</sup>, E.G. Butolin<sup>2</sup>, E.A. Skvorsova<sup>2</sup>

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

For citation: Volkhina IV, Butolin EG, Skvorsova EA. Effect of lipoic acid on the exchange of sialo-containing compounds in rats blood plasma with alloxan diabet. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):36-40. doi: 10.17816/PED9536-40

Received: 28.08.2018 Accepted: 11.10.2018

Oxidative stress is one of the markers of chronic diseases, including diabetes. Lipoic (tioctic) acid refers to natural non-enzyme antioxidants which is also necessary for the operation of multienzyme complexes catalyzing oxidative decarboxylation of pyruvate,  $\alpha$ -ketoglutarate and other  $\alpha$ -keto acids, and a poet omu plays an important role in the process of obtaining energy under aerobic conditions. Sialic acids are related to polyfunctional compounds that are part of various carbohydrate-containing compounds (glycoproteins, proteoglycans, gangliosides), including acute blood proteins. The purpose of the study was a comparative study of the influence of lipoic acid lots on the exchange rates of compounds containing sialic acids in the blood plasma of rats with alloxan diabetes. Studies were conducted on white mongrel rats – males weighing 180-220 grams in the autumn-winter period. The animals were divided into three groups: the first – intact rats, in animals of the second and third groups, insulin-dependent diabetes mellitus (DM) was caused by a single subcutaneous injection of alloxan tetrahydrate. Rodents of the third group received lipoic acid intramuscularly. The degree of development of oxidative stress was assessed by the content of TBA-active products in the

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

blood. Their indicators were compared with the concentrations of glucose, free, oligo- and protein-bound sialic acids in the blood on days 5, 10, 20, 30 and 40 of the experiments. It was found that on the background of the introduction of lipoic (thioctic) acid to experimental animals, there is a decrease in the level of glycemia, a decrease in the processes of oxidative stress and indicators of free and oligo-related sialic acids in blood plasma.

**Keywords:** oxidative stress; thiobarbituric acid-reactive substances; lipoic acid; alloxan diabetes; sialoglycoproteins; sialic acid.

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено высокой распространенностью данного заболевания, хроническим его течением, ежегодным увеличением числа больных [2].

В патогенезе СД важная роль принадлежит развитию окислительного стресса. Одним из мощных природных антиоксидантов является липоевая (тиоктовая) кислота (ЛК), которая также необходима для работы мультиферментных комплексов, катализирующих окислительное декарбоксилирование пирувата, α-кетоглутарата и других α-кетокислот, и поэтому имеет большое значение в процессе получения энергии в аэробных условиях. Липоевая кислота при сахарном диабете позитивно влияет на показатели углеводного обмена. Применение данного антиоксиданта повышало чувствительность к инсулину, улучшало показатели гликемии [1, 11]. Высокая эффективность α-липоевой кислоты доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [3, 10, 13].

Сиаловые кислоты (СК) — производные нейраминовой кислоты, которые входят в состав различных низко- и высокомолекулярных соединений, являясь терминальными моносахаридными остатками в составе гликопротеинов и ганглиозидов. Среди представителей сиалогликопротеинов широко представлена группа острофазных белков крови: α,-кислый гликопротеин (орозомукоид), нейтрофильный лиα<sub>2</sub>-микроглобулин  $\alpha_1$ -макроглобулины, фертильности и др. У больных СД отмечается повышение содержания белков острой фазы [5, 6]. Данные литературы позволяют утверждать, что практически любые экстремальные воздействия на организм и воспалительные процессы приводят к повышению уровня общих и свободных сиаловых кислот в крови и тканях [4, 7, 9, 12].

*Целью* настоящего исследования было сравнительное изучение влияния липоевой кислоты на показатели обмена сиалосодержащих соединений плазмы крови крыс при аллоксановом диабете.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г в осенне-зимний период. В постановке опытов руководствовались

правилами проведения работ с экспериментальными животными.

Животные были разделены на три группы: первая — интактные крысы, у животных второй и третьей групп вызывали инсулинзависимый СД однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата (Fluka Chemica, Швеция) в дозе 170 мг/кг массы тела животного [8]. В каждой группе было от 6 до 12 животных. После индукции диабета, начиная с 4-го по 40-й день эксперимента крысы третьей группы (СД + ЛК) ежедневно получали липоевую кислоту в дозе 5 мг/100 г массы внутримышечно [1]. В плазме крови определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом (Human, Германия). Степень развития окислительного стресса оценивали по уровню ТБК-активных продуктов (ТБКАП) в крови (набор реактивов «ТБК-Агат», Россия). Содержание свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот (ССК, ОСК и БСК соответственно) в плазме крови определяли с помощью «СиалоТеста» (НПЦ «Эко-Сервис», Россия). Все изучаемые показатели исследовали на 5, 10, 20, 30 и 40-й день эксперимента.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета Statistica 6.0 фирмы StatSoft. Оценку значимости полученных данных (p) в сравниваемых выборках осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У контрольных животных содержание глюкозы в плазме крови составило  $6,05\pm0,12$  ммоль/л. Количество ТБКАП в плазме крови равнялось  $1,08\pm0,06$  мкмоль/л.

Согласно полученным данным (табл. 1) концентрация глюкозы в плазме крови крыс 2-й и 3-й групп статистически значимо превышала контрольные значения на протяжении всего эксперимента. Максимальные значения данного показателя наблюдались на 30-й день у крыс с аллоксановым диабетом, составляя  $21,53 \pm 3,61$  ммоль/л (p < 0,05).

В серии СД уровень ТБКАП в плазме крови превышал контрольные значения на протяжении всего опыта, кроме 5-го дня исследований. Содержание

Таблица 1 / Table 1

Содержание глюкозы, ТБК-активных продуктов и показателей обмена сиалосодержащих биополимеров в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом после коррекции липоевой кислотой

The content of glucose, TBCAP and indicators of biopolymers containing sialic acids in the blood plasma of rats with alloxan diabetes after correction with lipoic acid

Показатель, серия эксперимента /		Дни эксперимента / Days of experiment							
Indicator, a serie ment	_	Контроль / Control	5-й / 5 <sup>th</sup>	10-й / 10 <sup>th</sup>	20-й / 20 <sup>th</sup>	30-й / 30 <sup>th</sup>	40-й / 40 <sup>th</sup>		
Глюкоза, ммоль/л /	СД D	(05 + 0.12	13,05 ± 1,86*	14,34 ± 1,16*	8,84 ± 0,73*	21,53 ± 3,61*	11,98 ± 1,15*		
Glucose, mmol/l	СД + ЛК D + LA	$6,05 \pm 0,12$	7,73 ± 0,59*	14,16 ± 1,9*	7,49 ± 0,29*	9,73 ± 0,33*	8,44 ± 0,38*		
ТБКАП, мкмоль/л /	CД D	$1,08 \pm 0,06$	$1,55 \pm 0,35$	2,56 ± 0,13*	2,98 ± 0,50*	11,76 ± 0,79*	3,75 ± 0,62*		
TBAAP, mkmol/l	СД + ЛК D + LA	1,08 ± 0,00	$1,03 \pm 0,11$	2,08 ± 0,38*	2,91 ± 0,51*	2,79 ± 0,21*	$1,27 \pm 0,10$		
ССК, ммоль/л	CД D	$0.072 \pm 0.002$	$0,106 \pm 0,008*$	$0,196 \pm 0,012*$	$0,207 \pm 0,006*$	$0,255 \pm 0,049*$	$0,299 \pm 0,007*$		
FSA, mmol/l	СД + ЛК D + LA	$0.072 \pm 0.002$	$0,143 \pm 0,008*$	$0.163 \pm 0.009*$	$0,130 \pm 0,009*$	$0,153 \pm 0,005*$	$0,194 \pm 0,006*$		
ОСК, ммоль/л	CД D	$0.124 \pm 0.004$	$0,138 \pm 0,035$	$0,136 \pm 0,008$	$0,217 \pm 0,033*$	$0,231 \pm 0,029*$	0,318 ± 0,005*		
0011, 1111101/1	СД + ЛК D + LA	0,124 ± 0,004	$0,131 \pm 0,007*$	$0,156 \pm 0,009*$	$0,113 \pm 0,005*$	$0,136 \pm 0,004*$	0,18 ± 0,004*		
БСК, ммоль/л /	СД D	$2.10 \pm 0.04$	2,69 ± 0,27*	2,77 ± 0,06*	2,76 ± 0,11*	2,82 ± 0,16*	2,69 ± 0,08*		
PSA, mmol/l	СД + ЛК D + LA	2,10 ± 0,04	2,86 ± 0,13*	2,57 ± 0,06*	2,67 ± 0,08*	2,59 ± 0,06*	2,96 ± 0,12*		

 $\Pi$ римечание: \*различие с контролем статистически значимо (p < 0,05); СД —сахарный диабет; ТБКАП — ТБК-активные продукты; ССК — свободные сиаловые кислоты; ОСК — олигосвязанные сиаловые кислоты; БСК — белоксвязанные сиаловые кислоты; ЛК — липоевая кислота.

*Notes:* \*the difference with control is statistically significant (p < 0.05).

ССК и БСК в плазме крови животных было выше контрольных значений во все сроки эксперимента. Наиболее значительное повышение содержания ТБКАП и БСК наблюдалось на 30-й день исследований, составляя  $11,76\pm0,79$  мкмоль/л и  $2,82\pm0,16$  ммоль/л (p<0,05) соответственно. Концентрация ОСК также оставалась выше уровня контрольных животных на 10, 20, 30 и 40-й день эксперимента.

У животных, получавших липоевую кислоту на фоне СД, уровень ТБКАП был выше контрольных значений во все сроки исследований, за исключением 5-го и 40-го дней опытов. При этом данные значения ТБКАП были ниже, чем у крыс 2-й группы, кроме 20-го дня эксперимента. Концентрации ССК и БСК в плазме

крови грызунов были выше контрольных значений на протяжении всех дней опытов. Наиболее значительное повышение содержание ССК наблюдалось на 40-й день и составляло 0,194  $\pm$  0,006 ммоль/л (p < 0,001). Максимальное увеличение концентрации БСК отмечалось на 40-й день и равнялось 2,96  $\pm$  0,12 ммоль/л (p < 0,001). Уровень ОСК в плазме крови статистически значимо был выше контрольных значений во все исследуемые дни, кроме 20-го (0,113  $\pm$  0,005 ммоль/л).

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о снижении уровня гликемии и показателей окислительного стресса в плазме крови животных с аллоксановым диабетом на фоне введения липоевой кислоты. При этом выявлены однонаправленные изменения в содержании свободных и олигосвязанных сиаловых кислот в плазме крови данной группы экспериментальных крыс в сторону нормализации показателей, которые также могут указывать на уменьшение степени влияния экстремальных воздействий на организм.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Инсулинпотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 56. № 2. С. 27–35. [Volchegorskiy IA, Rassokhina LM, Miroshnichenko IY. Insulin-potentiating action of antioxidants in experimental diabetes mellitus. *Problems of endocrinology*. 2010;56(2):27-35. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201056227-35.
- 2. Дедов И.И. Сахарный диабет опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. № 1. С. 7–13. [Dedov II. Diabetes mellitus a dangerous treat to the mankind. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2012;67(1):7-13. (In Russ.)]
- 3. Занозина О.В., Рунов Г.П., Боровков Н.Н., Сорокина Ю.А. Альфа-липоевая кислота в коррекции электромиографических характеристик диабетической дистальной полинейропатии: фокус на маркеры окислительного стресса // Эффективная фармакотерапия. − 2015. − № 32. − С. 10−14. [Zanozina OV, Runov GP, Borovkov NN, Sorokina YA. Alpha-Lipoic Acid in Correction of Electromyographic Parameters of Diabetic Distal Polyneuropathy: the Markers of Oxidative Stress Emphasized. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(32):10-14. (In Russ.)]
- 4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). – СПб., 2007. [Zaychik AS, Churilov LP. Patokhimiya (endokrinnometabolicheskie narusheniya). Saint Petersburg; 2007. (In Russ.)]
- 5. Климонтов В.В., Тян Н.В., Фазуллина О.Н., и др. Белки острой фазы воспаления и адипоцитокины в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязи с составом тела и колебаниями уровня глюкозы в крови // Терапевтический архив. − 2016. − Т. 88. − № 10. − С. 35-41. [Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, et al. Acute-phase serum proteins and adipocytokines in women with type 2 diabetes mellitus: Relationships with body composition and blood glucose fluctuations. *Terapeutic Arkhive*. 2016;88(10):35-41. (In Russ.)]
- 6. Лазуткин М.Н., Намоконов Е.В., Мироманов А.М., и др. Диагностическая значимость цитокинов и бел-

- ков острой фазы в прогнозе гнойно-воспалительных осложнений стопы у больных сахарным диабетом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 91. № 8. С. 21–23. [Lazutkin MN, Namokonov EV, Miromanov AM, et al. Diagnostic significance of cytokines and proteins of acute phase in the prognosis of development of purulent-inflammatory complications of foot in the patients with diabetes mellitus. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk, Russia). 2009;91(8):21-23. (In Russ.)]
- 7. Миллер Д.А., Миллер Т.М., Некрасова И.Л., и др. Сиаловые кислоты показатель активности воспаления СОЖ у больных хроническим гастритом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 10. С. 36—37. [Miller DA, Miller TM, Nekrasova IL, et al. Sialovye kisloty pokazatel' aktivnosti vospaleniya SOZh u bol'nykh khronicheskim gastritom. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013;(10):36-37. (In Russ.)]
- 8. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана // Проблемы эндокринологии. 1987. Т. 33. № 4. С. 65–68. [Pal'chikova NA, Selyatitskaya VG, Shorin YP. Quantitative assessment of the sensitivity of experimental animals to the diabetogenic action of alloxan. *Problems of endocrinology*. 1987;33(4):65-68. (In Russ.)]
- 9. Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксузян А.В. Обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка при экспериментальном диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу // Сахарный диабет. 2010. Т. 13. № 1. С. 10–12. [Protasova SV, Butolin EG, Oksuzyan AV. Metabolism of carbohydrate-containing biopolymers in liver and gastric mucosa of rats with experimental diabetes and varying stress resistance. *Diabetes mellitus*. 2010;13(1):10-12. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-6010.
- 10. Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике // Медицинский совет. 2016. № 17. С. 28 33. [Strokov IA, Fokina AS. α-Lipoic acid as the main pharmacological drug for in- and outpatient treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet*. 2016;(17):28-33. (In Russ.)]
- 11. Kocak G, Aktan F, Canbolat Ö, et al. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 2000;13(6):308-318.
- 12. Rajappa M, Ikkruthi S, Nandeesha H, et al. Relationship of raised serum total and protein bound sialic

acid levels with hyperinsulinemia and indices of insulin sensitivity and insulin resistance in non-diabetic normotensive obese subjects. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7(1):17-19. doi: 10.1016/j.dsx.2013.02.030.

13. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol.* 2004;3(3):173-189. doi: 10.2165/00024677-200403030-00005.

#### ◆Информация об авторах

Ирина Витальевна Вольхина— канд. биол. наук, доцент, кафедра биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: volchinaiv@qmail.com.

Евгений Германович Бутолин — д-р мед. наук, профессор, кафедра биологической химии. ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск. E-mail: butoline@mail.ru.

Елена Аркадьевна Скворцова — аспирант кафедры биохимии. ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск. E-mail: skvor0280@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

*Irina V. Volkhina* — PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: volchinaiv@qmail.com.

Evgenii G. Butolin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Biological Chemistry. Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia. E-mail: butoline@mail.ru.

Elena A. Skvorsova — graduate student of the Department of Biochemistry. Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia. E-mail: skvor0280@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9541-46

#### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА КОМПРЕССИИ ЧРЕВНОГО СТВОЛА

© Д.И. Василевский, С.Г. Баландов, А.М. Игнашов, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Василевский Д.И., Баландов С.Г., Игнашов А.М., и др. Хирургическое лечение сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома компрессии чревного ствола // Педиатр. − 2018. − Т. 9. − № 5. − С. 41−46. doi: 10.17816/PED9541-46 Поступила в редакцию: 21.08.2018

Сочетание гастроэзофагеального рефлюкса и синдрома компрессии чревного ствола известно и отражено в литературе. В отдельных работах указывается на возможную патогенетическую взаимосвязь данных заболеваний. Общим фактором развития желудочно-пищеводного заброса при синдроме компрессии чревного ствола может быть дезорганизация моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта на фоне их хронической ишемии. Однако подтверждения или опровержения данной гипотезы до настоящего времени не получено. Немногочисленные исследования сочетания гастроэзофагеального рефлюкса и синдрома компрессии чревного ствола практически не касаются вопросов патогенеза. Недостаточно разработанными остаются и различные клинические аспекты комбинации обоих заболеваний. Современная концепция лечения желудочно-пищеводного заброса предполагает проведение консервативной терапии. Хирургическое лечение считается показанным только при неэффективности данного подхода. Однако рефрактерное к медикаментозной коррекции течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечается в 15-40 % случаев. Единственным эффективным способом устранения синдрома компрессии чревного ствола является хирургическое восстановление полноценного кровотока по этому сосуду. Однако необходимость дополнения декомпрессии чревного ствола антирефлюксной реконструкцией при сочетании данного заболевания с желудочно-пищеводным забросом остается спорным вопросом и требует дальнейшего изучения. В статье представлен анализ результатов обследования и лечения 84 пациентов с сочетанием синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, находившихся в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2011 по 2015 г. На основании проведенного исследования выявлены факторы, предрасполагающие или определяющие неэффективность медикаментозной терапии желудочно-пишеводного заброса при подобном сочетании заболеваний. Выделены основные симптомы, характерные для сочетания обоих заболеваний. Разработана и обоснована тактика лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, развившейся на фоне синдрома компрессии чревного ствола.

**Ключевые слова:** синдром компрессии чревного ствола; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; сочетание; лечение; хирургическое лечение; спиральная компьютерная томография; ультразвуковое дуплексной сканирование; импеданс рН-метрия.

### SURGICAL TREATMENT COMBINATION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND CELIAC TRUNK COMPRESSION SYNDROME

© D.I. Vasilevsky, S.G. Balandov, A.M. Ignashov, K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vasilevsky DI, Balandov SG, Ignashov AM, et al. Surgical treatment combination of gastroesophageal reflux disease and celiac trunk compression syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):41-46. doi: 10.17816/PED9541-46

Received: 21.08.2018 Accepted: 12.10.2018

The combination of gastroesophageal reflux disease and the celiac trunk compression syndrome is well known and reflected in the literature comorbidity. In some articles a possible pathogenetic relationship of these diseases was assumed. A common factor in the development of gastroesophageal reflux and the s celiac trunk compression syndrome can be disorganization of the motor function of the digestive tract on the background of their chronic ischemia. However there is no the confirmation or the refutation of this hypothesis. The various clinical aspects of the combination of both diseases insufficiently developed. The modern concept of treating gastroesophageal reflux disease involves conservative therapy. Surgical treatment of this illness is justified only in the not-effective pharmacological cases. Unfortunately,

refractory gastroesophageal reflux symptoms noted in 15-40% of cases during the drug medication. The only effective option to eliminate the celiac trunk compression syndrome is the surgical restoration of the full-value blood flow along this vessel. The need to complement the celiac trunk decompression with antireflux reconstruction in comorbidity cases remains a controversial issue and requires further studies. In the article presents an analysis of the results of examination and treatment of 84 patients with a combination of the celiac trunk compression syndrome and gastro-esophageal reflux disease. The factors predetermined or determined the ineffectiveness of drug therapy for gastroesophageal reflux in that comorbidity were identified. The tactics of treatment the gastroesophageal reflux disease the patients with the background of the celiac trunk compression syndrome, was developed and justified.

**Keywords:** celiac trunk compression syndrome; gastroesophageal reflux disease; combination; treatment; surgical treatment; spiral computed tomography; ultrasonic duplex scanning; impedance of pH-metry.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

В соответствии с современными представлениями гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь рассматривается в качестве комплекса симптомов и осложнений, развивающихся вследствие заброса желудочного содержимого в пищевод.

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослого населения России соответствует показателям других экономически развитых стран и составляет 14 % [7].

В патогенезе заболевания основную роль играют нарушение барьерных механизмов гастроэзофагеального перехода, угнетение пищеводного клиренса (в первую очередь — пропульсивной моторики) и повышение давления в желудке и двенадцатиперстной кишке. Определенное значение в развитии данной патологии могут иметь снижение выработки или изменение химических свойств слюны, уменьшение продукции слизи собственными железами пищевода, повышение чувствительности эзофагеального эпителия и целый ряд других причин. Сложные взаимовлияния всех отмеченных факторов определяют многообразие клинических и органических проявлений заболевания [1, 3, 6].

В современное понимание синдрома компрессии чревного ствола входит сложный комплекс клинических симптомов, возникающих в результате редукции кровотока в данном сосуде и развития хронической ишемии органов брюшной полости [2, 5].

Наиболее частой причиной компрессионного стеноза чревного ствола служит его сдавление срединной дугообразной связкой диафрагмы. Считается, что подобный вариант анатомического строения встречается у 5–20 % людей и может передаваться по аутосомно-доминантному типу наследования. Другим механизмом развития заболевания может быть компрессия артерии измененными элементами чревного сплетения. Возможны и иные, более редкие факторы возникновения данного патологического состояния [4, 5, 10, 11].

В популяции синдром компрессии чревного ствола встречается у 0,4 % людей. Столь значительное расхождение частоты встречаемости анатомических предпосылок для развития заболевания и его клинических проявлений позволяет предположить наличие дополнительных, вероятно физиологических, условий, приводящих к его манифестации. Наиболее очевидными, однако практически не поддающимися изучению, являются индивидуальные особенности коллатерального кровоснабжения органов брюшной полости из других магистральных сосудов [2, 13].

Возможность сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома компрессии чревного ствола известна и в той или иной мере отражена в литературе. С другой стороны, клинические вопросы данной проблемы до настоящего времени практически не изучены. В отдельных работах, посвященных подобной комбинации, отмечается возможная взаимосвязь некоторых факторов патогенеза обоих заболеваний. Наиболее очевидным и важным общим механизмом развития синдрома компрессии чревного ствола и желудочно-пищеводного заброса может быть нарушение моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта вследствие хронической ишемии [12].

Современная стратегия лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни предполагает консервативную терапию. Хирургическое устранение желудочно-пищеводного заброса считается оправданным только при неэффективности (непереносимости) фармакологического лечения [3, 6].

Рефрактерность симптомов заболевания к медикаментозной терапии отмечается в 15–40 % случаев и может иметь различные причины. Одним из возможных факторов подобного течения гастроэзофагеального рефлюкса в настоящее время считается стойкое тяжелое расстройство моторной активности пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Имеющиеся в арсенале современной терапевтической медицины средства не позволяют эффективно воздействовать на подобный вариант течения заболевания [3].

Единственно радикальным способом лечения синдрома компрессии чревного ствола является хирургическое устранение окклюзии данного сосуда. Получившие широкое распространение в последние два десятилетия эндоваскулярные технологии восстановления кровотока при самых разных заболеваниях, в случае компрессионного стеноза чревного ствола не позволяют добиться необходимого эффекта [5, 8, 9].

Встречающееся в клинической практике сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома компрессии чревного ствола в совокупности с отсутствием общепринятых представлений о стратегии и методах лечения подобной комбинации патологических состояний послужили основанием для более предметного изучения проблемы.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Для поиска ответов на поставленные вопросы был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 84 пациентов с сочетанием синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, находившихся в клинике факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» РФ в период с 2011 по 2015 г.

Мужчин было 30 (35,7%), женщин — 54 (64,3%). Средний возраст пациентов составил 32,8 года.

К заключению о наличии синдрома компрессии чревного ствола приходили на основании клинических проявлений заболевания (боль в животе, усиливающаяся после приема пищи или физической нагрузки), данных ультразвукового дуплексного сканирования и спиральной компьютерной ангиографии висцеральных сосудов. В отдельных случаях требовалось выполнение прямой аортографии.

При диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни исходили из основных симптомов заболевания (изжога, отрыжка, дисфагия, одинофагия) и результатов эзофагогастроскопии и импеданс-рН-метрии пищевода. При необходимости выполняли гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пишевода.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Всем 84 пациентам с доказанным сочетанием обоих заболеваний для устранения проявлений гастроэзофагеального рефлюкса первым этапом лече-

ния назначали восьминедельный курс консервативной терапии, включавшей ингибиторы протонной помпы, антациды и прокинетики.

При эффективном медикаментозном контроле симптомов желудочно-пищеводного заброса хирургическое лечение данного заболевания считалось нецелесообразным. Таких больных было 29 (34.5 %).

В данной группе пациентов при эзофагогастроскопии в 18 из 29 случаев морфологических изменений не отмечалось и наличие гастроэзофагеального рефлюкса было подтверждено на основании 24-часовой импеданс-рН-метрии пищевода. У 11 больных имели место легкие изменения слизистой оболочки пищевода (эзофагит стадии A, В по Лос-Анджелесской классификации).

Средний показатель степени стеноза чревного ствола у пациентов с поддающейся медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью по данным дуплексного сканирования и компьютерной ангиографии составил 55,4 %.

У 55 (65,5 %) больных проявления желудочнопищеводного заброса сохранялись на фоне консервативной терапии. Подобный вариант течения заболевания рассматривали в качестве показания к выполнению антирефлюксной реконструкции.

При эзофагоскопии у 50 (90,1 %) из них отмечались эрозивные изменения слизистой оболочки пищевода, в том числе у 12 (21,8 %) — тяжелые (стадии С, D). У двоих (3,6 %) была диагностирована цилиндроклеточная метаплазия по желудочному типу, у трех человек (5,5 %) органических изменений при эзофагогастроскопии обнаружить не удалось.

Средний показатель степени стеноза чревного ствола у пациентов с рефрактерным к медикаментозной терапии гастроэзофагеальным рефлюксом составил 70,1 % и был достоверно выше, чем у больных с поддающимся консервативной терапии вариантом заболевания (p < 0,0001).

Всем 84 пациентам с сочетанием заболеваний была осуществлена декомпрессия чревного ствола. Во всех случаях хирургическое вмешательство выполняли из традиционного доступа. Данный подход определялся стремлением к снижению риска неконтролируемого кровотечения из чревного ствола или аорты при проведении манипуляций.

Пациентам с неподдающейся медикаментозной терапии желудочно-пищеводным забросом хирургическое вмешательство дополняли антирефлюксной реконструкцией "short floppy" R. Nissen.

Выбор методики определялся ее доказанным хорошим эффектом при коррекции проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возмож-

ностью выполнения пациентам с любыми типами нарушений моторной активности пищевода.

Интраоперационных осложнений и летальных исходов не было. У четырех (7,3 %) пациентов имела место легкая функциональная дисфагия, самостоятельно купировавшаяся к четвертой неделе послеоперационного периода. В 11 (13,1 %) случаях после устранения синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечались явления гипомоторной дискинезии желудка и симптомы метеоризма, потребовавшие консервативного лечения.

На основании анализа применявшихся подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с сочетанием синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни был разработан алгоритм выбора лечебной тактики (рис. 1).

Отдаленные результаты удалось оценить у 78 из 84 пациентов. Среди них 29 больных перенесли изолированную декомпрессию чревного ствола и 49 пациентов — в комбинации с фундопликацией "short floppy" R. Nissen.

Клинические проявления синдрома компрессии чревного ствола и желудочно-пищеводного заброса отсутствовали у 67 больных (85,9 %).

По результатам ультразвукового дуплексного сканирования у 75 (96,2 %) из 78 больных отмечалась нормализация анатомических и гемодинамических показателей чревного ствола через полгода после операции. У 3 (3,8 %) пациентов обнаружен остаточный стеноз чревного ствола (до 30 % просвета сосуда) без клинических проявлений. Окклюзия, потребовавшая повторной операции и выделения чревного ствола из рубцовых сращений, возникла у двух пациентов (2,6 %).

#### Алгоритм лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с синдромом компрессии чревного ствола / Algorithm the treatment combination of gastroesophageal reflux disease and the syndrome of compression of the celiac trunk Доказанное сочетание синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Proven combination of syndrome compression of the celiac trunk and gastroesophageal reflux disease Восьминедельный курс медикаментозной терапии / Eight-week course of drug therapy Оценка клинических симптомов, данных ЭГДС / Evaluation of clinical symptoms and esophagogastroscopy results Сочетание синдрома компрессии чревного Сочетание синдрома компрессии чревного ствола со степенью стеноза более 60 % ствола со степенью стеноза до 60 % и поди резистентной к медикаментозной терапии дающейся медикаментозной терапии гастрогастроэзофагеальной рефлюксной болезни / эзофагеальной рефлюксной болезни / Combination of SCCT with a degree of arterial Combination of SCCT with a degree of artestenosis of more than 60% and resistant to rial stenosis up to 60% and susceptible to medication GERD medication GERD

Рис. 1. Алгоритм лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с синдромом компрессии чревного ствола Fig. 1. Algorithm the treatment combination of gastroesophageal reflux disease (GERD) and the syndrome of compression of the celiac trunk (SCCT)

Декомпрессия чревного ствола и антисекре-

торная терапия /

Surgical decompression of the celiac trunk

and conservative therapy of GERD

Декомпрессия чревного ствола и фундопликация «short floppy» R. Nissen /

Surgical decompression of the celiac trunk

and "short floppy" R. Nissen fundoplication

Рецидив гастроэзофагеального рефлюкса констатирован у четырех (8,2 %) из 49 пациентов, перенесших антирефлюксную операцию. Эффективную консервативную терапию получают трое, один больной перенес повторную фундопликацию.

При изолированной декомпрессии чревного ствола у 26 больных из 29 (89,6%) клинических проявлений желудочно-пищеводного заброса на фоне медикаментозной терапии не отмечено.

#### выводы

- 1. Неэффективность консервативной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развившейся на фоне синдрома компрессии чревного ствола, может быть следствием значительной редукции кровотока (> 60 %) в висцеральных артериях и служит показанием к проведению одномоментного оперативного лечения обоих заболеваний.
- 2. При эффективной медикаментозной терапии проявлений желудочно-пищеводного заброса, развившегося на фоне синдрома компрессии чревного ствола со степенью стеноза до 60 %, хирургическое лечение следует ограничить изолированной декомпрессией чревного ствола.
- 3. Оптимальным методом одномоментного хирургического лечения синдрома компрессии чревного ствола и рефрактерной к медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является декомпрессия чревного ствола и антирефлюксная реконструкция "short floppy" R. Nissen.
- Предложенный алгоритм лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома компрессии чревного ствола позволил добиться эффективного контроля клинических проявлений обоих патологических состояний у основной массы (85,9 %) пациентов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- Барретт Д.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и гастрит // Острая абдоминальная патология / Под ред. Д. Клайна, Л. Стед. М.: БИНОМ, 2014. С. 90–96. [Barrett DM. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' i gastrit. In: Ostraya abdominal'naya patologiya. Ed by D.M. Cline, L.M. Stead. Moscow: BINOM; 2014. P. 90-96. (In Russ.)]
- 2. Белякин С.А., Кохан Е.П., Мироненко Д.А. Хроническая абдоминальная ишемия. М.: БИНОМ, 2014. [Belyakin SA, Kokhan EP, Mironenko DA. Khronicheskaya abdominal'naya ishemiya. Moscow: BINOM; 2014. (In Russ.)]

- 3. Василевский Д.И., Кулагин В.И. Хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. М.: СИМК, 2015. [Vasilevskiy DI, Kulagin VI. Khirurgicheskoe lechenie gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni. Moscow: SIMK; 2015. (In Russ.)]
- 4. Власова М.И. Хирургическая анатомия чревного сплетения и обоснование техники декомпрессии чревного ствола при его экстравазальном стенозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. [Vlasova MI. Khirurgicheskaya anatomiya chrevnogo spleteniya i obosnovanie tekhniki dekompressii chrevnogo stvola pri ego ekstravazal'nom stenoze. [dissertation] Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
- 5. Игнашов А.М. Клиника, диагностика и хирургическое лечение стеноза чревного ствола: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; Л., 1981. [Ignashov AM. Klinika, diagnostika i khirurgicheskoe lechenie stenoza chrevnogo stvola. [dissertation] Moscow; Leningrad; 1981. (In Russ.)]
- 6. Кубышкин В.А., Шумкина Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. И.И. Затевахина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 334–346. [Kubyshkin VA, Shumkina LV. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn'. In: Abdominal'naya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie. Ed by I.I. Zatevakhin. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 334-346. (In Russ.)]
- 7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 6. С. 4–12. [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Mnogotsentrovoe issledovanie "Epidemiologiya gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni v Rossii" (MEGRE): pervye itogi. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009;(6):4-12. (In Russ.)]
- 8. Семенов Д.Ю., Поташов Л.В., Цибин А.Ю., Ребров А.А. Опыт применения эндовидеохирургии при лечении больных компрессионным стенозом чревного ствола // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2008. Т. 167. № 5. С. 130. [Semenov DY, Potashov LV, Tsibin AY, Rebrov AA. Opyt primeneniya endovideokhirurgii pri lechenii bol'nykh kompressionnym stenozom chrevnogo stvola. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2008;167(5):130. (In Russ.)]
- 9. Baccari P, Civilini E, Dordoni L, et al. Celiac artery compression syndrome managed by laparoscopy. *J Vasc Surg.* 2009;50(1):134-139. doi: 10.1016/j. jvs.2008.11.124.
- 10. Dunbar JD, Molnar W, Beman FF, Marable SA. Compression of the celiac trunk and abdominal angina.

- Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1965;95(3): 731-744. doi: 10.2214/ajr.95.3.731.
- 11. Harjola PT. A Rare Obstruction of the Coeliac Artery. Report of a Case. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1963;52:547-550.
- 12. di Libero L, Varricchio A, Tartaglia E, et al. Laparoscopic treatment of celiac axis compression syndrome (CACS)
- and hiatal hernia: Case report with bleeding complications and review. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(10): 882-885. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.06.021.
- 13. Rongies-Kosmol M, Jakimowicz T. Celiac artery compression syndrome. Mini-review. *Acta Angiol*. 2015;21(1):21-24. doi: 10.5603/aa.2015.0005.

#### Информация об авторах

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.

Станислав Георгиевич Баландов — врач-хирург, заведующий, хирургическое отделение № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: stasbal@qmail.com.

Анатолий Михайлович Игнашов — д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: a.m.ignashov@yandex.ru.

Кристина Александровна Анисимова — врач-хирург, хирургическое отделение № 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.

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.

#### ◆ Information about the authors

Dmitrij I. Vasilevsky — MD, PhD, Dr Med Sci, 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.

Stanislav G. Balandov — Surgeon, Head, Surgical Department No. 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: stasbal@gmail.com.

Anatoly M. Ignashov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Faculty Surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.m.ignashov@yandex.ru.

*Kristina A. Anisimova* — Surgeon of the 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.

Leysan I. Davletbaeva — Resident of the 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.

DOI: 10.17816/PED9547-52

# ОСОБЕННОСТИ РОСТОВЫХ ПРОЦЕССОВ У МАЛЬЧИКОВ И ЮНОШЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ПРОПОРЦИЙ И ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЮЖНОЙ ЧАСТИ КЫРГЫЗСТАНА

© А.Э. Саттаров <sup>1</sup>, Н.Р. Карелина <sup>2</sup>

- 1 Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан;
- <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 47–52. doi: 10.17816/PED9547-52 Поступила в редакцию: 21.08.2018

**Целью** нашей работы явилась оценка пропорциональности тела и типа телосложения у мальчиков и юношей высокогорной и среднегорной зон Кыргызстана. *Материалы и методы.* Обследовано 555 мальчиков и юношей 12-17 лет, проживающих в разных регионах Кыргызстана, а именно в высокогорье (высота 3325 и 3100 м над уровнем моря) и среднегорье (высота 1050 м над уровнем моря): Алайской долине — 238 человек и антропогенно-техногенной зоне г. Ош — 317 человек. Применен метод антропометрических измерений, состав массы тела рассчитывали по J. Mateigka (1921). Компьютерное соматотипирование проводили по методике Р.Н. Дорохова (1991). Для обследованной группы мальчиков и юношей определены величины коэффициента гетерохронности и индекса гармоничности морфологического развития по методике С.А. Пушкарева (1983). *Результаты*. Наибольшее количество обследованных школьников (40-60 %) обеих групп обладают нормостеноидными пропорциями. Дисгармония пропорций тела выражается в его долихоморфизации (астеноидные пропорции), в каждой группе совпадает со сроками окончания пубертатного периода (16 лет) и сохраняется в юношеском возрасте (17 лет), особенно у жителей высокогорья. У школьников микромезосомного (МиМеС) типа высокогорья максимальное увеличение длины тела приходится на начало пубертатного периода (13-14 лет), массы тела — на середину этого периода (14-15 лет). Напротив, у подростков макромезосомного (MaMeC) и мезосомного (MeC) типов начало пубертата знаменуется увеличением массы тела, а рост длины тела отмечен в 16-17 лет. У подростков МиМеС-типа антропогенно-техногенной зоны максимальное увеличение массы тела отмечено в 13-14 лет, а длины тела — в конце пубертатного возраста (16-17 лет). У представителей MaMeC- и MeC-типов этой зоны проживания максимальные прибавки массы тела зафиксированы в середине пубертата (14-15 лет), длины тела у школьников МеС-типа — в 15-16 лет, подростков МаМеС-типа в 16-17 лет. На основе соматотипирования выявлена гетерохронность процессов роста мальчиков и юношей, имеющих различные соматотипы и проживающих в различных экологических зонах Кыргызстана.

**Ключевые слова:** здоровье ребенка; процессы роста; соматотип и пропорции тела мальчиков и юношей Ошской области Кыргызстана; гетерохронность развития.

## FEATURES OF GROWTH PROCESSES IN BOYS AND YOUTHS OF VARIOUS PROPORTIONS AND CONSTITUTION TYPES LIVING IN THE SOUTH PART OF KYRGYZSTAN

© A.E. Sattarov 1, N.R. Karelina 2

- <sup>1</sup>Osh State University, Osh, Kyrgyzstan;
- <sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Sattarov AE, Karelina NR. Features of growth processes in boys and youths of various proportions and constitution types living in the south part of Kyrgyzstan. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):47-52. doi: 10.17816/PED9547-52

Received: 21.08.2018 Accepted: 10.10.2018

**The purpose** of our work was to assess proportionality of body and type of a constitution of boys and young men of mountain and mid-mountain zones of Kyrgyzstan. **Materials and methods**. 555 boys and youths of 12-17 years living in different regions of Kyrgyzstan, namely in highlands (3100-3325 m above sea level) and middle mountains (1050 m above sea level) – the Alay valley – 238 persons and anthropogenically technogenic zone Osh – 317 persons were examined. The method of anthropometrical measurements was applied, the structure of body weight was counted on J. Mateigka. The computer somatotyping was carried out by means of Dorokhov's technique. For the examined group

coefficient of a heterochronicity and the index of "harmony of morphological development" (IGMR) were determined by S.A. Pushkarev's technique. *Results*. The greatest number of students (40-60%) of both groups possess normostenoid proportions. Disharmony of proportions of body is expressed in dolichomorphization (astenoid proportions) in each group coincides with completion of the pubertal period (16 years), and remains at youthful age (17 years), especially inhabitants of highlands. In students of MIMES from highlands maximum increase in length of body is the share of the beginning of pubertal period (13-14 years), body weights in the middle of this period (14-15 years). On the contrary, in teenagers of MAMES and MONTH the beginning of puberty is marked by increase in body weight, and length at 16-17 years. In teenagers of MIMES from anthropogenically technogenic zone maximum increase in body weight is noted at 13-14 years, and body lengths at the end of puberty (16-17 years). In representatives of MAMES- and MONTH in this zone of accommodation the maximum increases of body weight were established at the middle of a puberty (14-15 years), and body length in students of MONTH type at 15-16 years, teenagers of MAMES of type – at 16-17 years. On the basis of a somatotyping the heterochronicity of processes of growth in boys and youths having various somatotype living in various ecological zones of Kyrgyzstan is revealed.

**Keywords:** health of the child; growth processes; somatotype and proportions of body in boys and youths of Osh region of Kyrgyzstan; development of heterochronicity.

#### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Здоровье ребенка в высокой степени зависит от конкретной экологической ситуации и сроков пребывания в ней. Ответные реакции детского организма на воздействие экологических факторов разнообразны и характеризуются изменениями темпов роста и развития, нарушениями гармоничности этих процессов. Проявляется стимулирующее развитие систем, которые определяют уровень приспособления к конкретным экологическим условиям [2, 4, 8, 9]. Сложный междисциплинарный характер проблемы обоснования дефиниции «здоровье», ее теоретическая и прикладная направленность в медицине, биологии, антропологии, психологии, социальной философии и других отраслях науки отражают сложившуюся ситуацию. А.А. Баранов (1999) определяет здоровье как возможность организма человека адаптироваться к изменениям окружающей среды, взаимодействуя с ней свободно на основе биологической, психической и социальной сущности человека [3].

Нынешняя территория Ошской области занимает южную часть Кыргызстана. В целом климат здесь континентальный, преобладает полупустынная, горно-степная и луговая растительность. Рельеф области имеет горный характер, с колебаниями высот от 500 м на севере до 7000 м над уровнем моря на юге, межгорные долины и впадины находятся на высоте от 900 до 3000 м над уровнем моря. Климат области формируется под воздействием воздушных масс умеренных широт, господствующих здесь главным образом в зимнее время года, и тропических масс, формирующихся над Средней Азией в летнее время. Гипоксическое состояние в эволюционном и онтогенетическом плане является наиболее естественным биологическим фактором, влияющим на процессы жизнедеятельности организма коренных жителей среднеи высокогорья. С ним организм сталкивается уже на ранних этапах своего развития. Гипоксия представляет собой ведущий фактор высокогорья, определяющий морфофункциональные особенности организма горца, которые обеспечивают необходимый кислородный режим при различных условиях жизнедеятельности (то есть физической и умственной активности). У детей-горцев легочная гипертензия выражена даже в большей мере, чем у взрослых: «равнинные» и «высокогорные» дети рождаются с признаками легочной гипертензии, в процессе длительной адаптации к гипоксическому стимулу организм горца энергетически более экономно решает проблему газообмена в сравнении с жителями равнин. Антропологический состав населения Средней Азии смешанный, ибо на протяжении веков на обширных просторах этого региона взаимодействовали европеоидные и монголоидные расы. Климато-географические условия в локальных экологических нишах способствовали расовой дифференциации. Основные группы по национальности представлены кыргызами [2, 13, 14].

Физическое развитие, как один из основных критериев здоровья, характеризуется интенсификацией ростовых процессов и их замедлением, наступлением половой зрелости и формированием дефинитивных размеров тела. Оно тесно связано с адаптационным резервом детского организма, расходуемым на достаточно длительном отрезке онтогенеза. Процессы роста и развития протекают непрерывно и носят поступательный характер. Однако их темп линейно не зависит от возраста. Реализация ростового процесса есть результат вза-имодействия биологических факторов, присущих человеку как биологическому виду, с конкретными условиями окружающей среды [5, 7]. Изучение

пропорционального развития тела человека на основных возрастных этапах позволит выявить закономерности онтогенеза человека как биологического вида. По мнению Б.А. Никитюка (2000) [10], пропорция тела человека составляет основу конституции, которая образует базу для теоретической и клинической медицины.

*Цель* — оценка пропорциональности тела и телосложения у мальчиков и юношей высокогорной и среднегорной зон Кыргызстана.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования обследовано 555 мальчиков и юношей 12-17 лет, проживающих в разных регионах Кыргызстана, а именно в высокогорье (высота 3325 и 3100 м над уровнем моря) и среднегорье (высота 1050 м над уровнем моря): Алайской долине — 238 человек и антропогеннотехногенной зоне г. Ош — 317 человек. Применен метод антропометрических измерений, состав массы тела рассчитывали по J. Mateigka (1921). Компьютерное соматотипирование проводили по методике Р.Н. Дорохова (1991) [6]. Выделяют пять основных соматических типов: наносомный (HaC), микросомный (МиС), мезосомный (МеС), макросомный (МаС) и мегалосомный (МеГС), а также два переходных соматических типа — микромезосомный (МиМеС) и макромезосомный (МаМеС). Для обследованной группы мальчиков и юношей определены величины коэффициента гетерохронности и индекса гармоничности морфологического развития (ИГМР) по методике С.А. Пушкарева (1983) [12]. Для математико-статистической обработки полученных результатов использовали программу Microsoft Excel 7.0, множественный дискриминантный анализ данных осуществляли с помощью программы SPSS15,0 for Windows.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализирована динамика пропорциональности тела мальчиков и юношей, проживающих в условиях высокогорья (п. Алай) и среднегорья (г. Ош). Пропорции тела оценивали с помощью ИГМР по методике С.А. Пушкарева (1983) [12]. ИГМР построен на взаимозависимости размерных признаков, свидетельствующих о том, что в возрасте 7–17 лет при гармоничном развитии длина тела равна двум размерам окружности грудной клетки с колебаниями 2–5 % в сторону увеличения или уменьшения значений, а разница между длиной тела и массой тела характеризует определенную направленность развития — пикноидную или астеноидную. Значение индекса снижается

с увеличением массы тела и окружности грудной клетки и повышается с увеличением длины тела. Чем больше отклонение индекса от числа 100, тем значительнее нарушение гармоничности. Границы оценки морфологического развития рассчитывают с соответствующим рассеянием массы тела и окружности грудной клетки по 0,678 и по 1,58 при определенной длине тела. Полученные данные на основе индекса свидетельствуют о гетерохронности развития обследованных подростков и юношей.

Анализ возрастной динамики соотношения пропорциональности тела по методике ИГМР у мальчиков и юношей, проживающих в условиях высокогорья, в возрасте 12–17 лет выявил, что в 17 лет 41,9 % юношей обладают пикноидными пропорциями, в 13 и 17 лет 37,8 и 38,7 % — астеноидными, а в 14 лет 59,2 % — нормостеноидными. Все это свидетельствует о гетерохронности процессов роста жителей высокогорья.

Наши данные подтверждаются результатами исследований А. Абдыганыева (2014), А.В. Степановой и Е.З. Годиной (2015) [1, 14]. А.В. Степанова и Е.З. Година (2015) [14] отмечают, что для детей, проживающих в высокогорье, характерна более выпуклая форма грудной клетки, что можно рассматривать как результат адаптации к гипоксии.

Индексы являются не основными, а только дополнительными критериями физического развития детей. Весо-ростовые соотношения, как показатели морфофункционального развития детского организма, имеют большое значение в системе «растущий организм—окружающая среда». И в этом качестве они служат предметом как антропологического, так и общего медицинского наблюдения. Индивидуальная оценка весо-ростовых соотношений с учетом этнотерриториальной принадлежности, возраста, пола и соматотипа — средство первичного контроля за здоровьем детского контингента, способствующее оптимизации профилактической работы [17, 18].

Конституциональная анатомическая диагностика, основу которой составляет антропометрический метод, широко апробирована на практике, результаты ее использования сопоставимы, при этом не требуется существенных временных затрат, а также специального дорогостоящего оборудования. Представители различных соматотипов отличаются не только анатомическими характеристиками телосложения, но и особенностями реактивности. Наряду с этим ощущается дефицит данных о физическом статусе человека в условиях нормы, особенно это касается различных возрастно-половых и этнических групп населения. Немалую роль в этом аспекте играют и экстремальные, климатогеографические, биосоциальные и другие средовые факторы. Рассматривая вопросы разработки оптимального подхода в определении уровня физического развития, следует различать две характеристики: общий его уровень и варианты соматического типа. Поскольку типовые конституциональные особенности строения и функции отражают индивидуальную изменчивость, их можно рассматривать и как основу характеристики индивидуального здоровья [10, 13].

При анализе распределения соматических типов по габаритному уровню варьирования было установлено, что большую долю у мальчиков и юношей 12–17 лет, проживающих в высокогорье, составляют представители переходных МаМеС- и МиМеС-типов, самую меньшую долю — обладатели основного МеС-типа (табл. 1).

Обращает на себя внимание исследование Дж. Харрисона и др. (1968) [16]. Этими авторами показано, что и взрослые и дети имеют на высокогорье более крупные размеры тела, чем на равнине. Массивное телосложение объясняется повышенным основным обменом. Крупная грудная клетка сочетается с более высокой жизненной емкостью легких [7, 8, 15]. А.В. Степанова и Е.З. Година (2015) [13] свидетельствуют, что анализ распределения типов конституции выявил низкий процент

встречаемости мускульного типа, высокую частоту встречаемости торакального, а также увеличение частоты встречаемости дигестивного типа в высокогорье. Дискриминантный анализ позволил предсказать принадлежность мальчиков 12–17 лет пос. Алай и г. Ош к трем и более непересекающимся группам. Получены достоверные различия между соматическими группами по следующим показателям: ширине плеч, абсолютным показателям жирового, мышечного и костного компонентов, массы тела и длины: тела, нижней конечностей и туловища, а также по пропорциям ( $p \le 0,01$ –0,5).

У мальчиков МеС- и МаМеС-типов наблюдается одинаковая картина прироста массы тела. Максимальное увеличение веса тела приходится на период 13—15 лет, в среднем — на 6,45 кг в год. У представителей МиМеС-типа отмечено самое большое увеличение веса — на 8,3 кг. К 16—17 годам у всех обследованных подростков и юношей интенсивность увеличения массы тела снижается до 1,0 кг в год.

Наибольшее увеличение длины тела в год у подростков МиМеС-типа отмечено в период 13–14 (4,4 см) и 16–17 (3,5 см) лет; у обладателей МеС-типа довольно высокие цифры прироста длины тела в год приходятся на периоды 12–13 (4,3 см) и 16–17 (7,1 см) лет; подростки и юноши МаМеС-типа интенсивно растут в длину в возрасте 13–14 (4,8 см в год) и 16–17 (6,9 см в год) лет.

Таблица 1 / Table 1

Соотношение типов телосложения у мальчиков и юношей 12–17 лет (%) Ratio of types of a constitution at boys and young men of 12-17 years (%)

Возраст/местность / Age/area	Алай / Alay				Oш / Osh			
	MaC /IAU	MaMeC / IAU month	MeC / month	МиМеС / Mis month	MaC-Ma- MeC / IAU month	MeC / month	МиМеС / Mis month	МиС / Mis
12 лет / 12 years	9	20	27	44	12/19	17	35	8
13 лет / 13 years	0	32	27	42	/26	31	43	0
14 лет / 14 years	0	36	34	30	/39	26	35	0
15 лет / 15 years	0	37	26	37	/41	24	35	0
16 лет / 16 years	0	38	28	37	/43,1	25,5	29,4	0
17 лет / 17 years	0	42	19	39	30,8	42,3	26,9	0

*Примечание.* МаС — макросомный; МеС — мезосомный; МаМеС — макромезосомный; МиМеС — микромезосомный; МиС — микросомный.

Note. MaS – macrosomy; MaMeS – macromesosomatic; MeS – mesosomatic; MiMeS – micromesosomatic; MiS – microsomal

Анализ возрастной динамики соотношения пропорциональности тела по методике ИГМР у подростков и юношей среднегорья 12–17 лет свидетельствует, что в 13 лет 43,4% обследованных имеют астеноидные пропорции, в 15 лет 32,6%—пикноидные; к 16–17 годам доминируют юноши, обладающие нормостеноидными пропорциями (48,1–54,1%).

Как известно, соматотип является маркером ростовых процессов подрастающего поколения. У жителей г. Ош первый наибольший прирост массы тела отмечен в 12–13 лет: МаМеС-тип — на 4,9 кг, МиМеС-тип — на 5,8 кг и МеС-тип — на 6,3 кг. Второй пик приходится на середину пубертатного периода (14–15 лет), меньше всех прибавляют подростки МиМеС-типа — 3,4 кг в год, у представителей МеС- и МаМеС-типов увеличение веса почти одинаковое — 4,3 и 4,6 кг соответственно. К юношескому возрасту прирост снижается у МеС-типа до 3,6 кг в год, а у МиМеС- и МаМеС-типов до 2,7 кг в год ( $p \le 0,05$ ).

Наибольшее увеличение длины тела у подростков МаМеС-типа наблюдалось в возрасте 14–15 (5,9 см в год) и 16–17 (7,8 см в год) лет; у обладателей МеС- и МиМеС-типов активный рост в длину выявлен в начале пубертатного периода (12–13 лет) на 4,1 и 4,5 см в год соответственно и в конце пубертата (15 лет) — на 7,3 и 5,7 см соответственно ( $p \le 0,05$ ).

Таким образом, по индексу гармоничного морфологического развития мальчики и юноши обеих исследованных групп (пос. Алай и г. Ош) имеют почти одинаковую картину пропорциональности тела. Наибольшее количество обследованных школьников (40–60 %) обеих групп обладают нормостеноидными пропорциями. Дисгармония пропорций тела выражается в его долихоморфизации (астеноидные пропорции), в каждой группе совпадает со сроками окончания пубертатного периода (16 лет) и сохраняется в юношеском возрасте (17 лет), особенно у жителей высокогорья. Подобную дисгармонию пропорций тела установила Т.В. Панасюк (2008) [11] у детей обоего пола в возрасте первого детства в результате препубертатного скачка роста.

По мнению Б.А. Никитюка (2000) [10], конституциональная принадлежность организма человека выступает основополагающим фактором в формировании особенностей его строения на эволютивном этапе онтогенеза и может быть даже рассмотрена в качестве генетического маркера роста и развития. Рост и физическое развитие человека характеризуется в первую очередь тотальными размерами его тела — длиной и массой. У школьников МиМеС-типа высокогорья максимальное

увеличение длины тела приходится на начало пубертатного периода (13–14 лет), массы тела — на середину этого периода (14–15 лет). Напротив, у подростков МаМеС- и МеС-типов начало пубертата знаменуется увеличением массы тела, а рост длины тела отмечен в 16–17 лет.

У подростков МиМеС-типа антропогенно-техногенной зоны максимальное увеличение массы тела отмечено в 13–14 лет, а максимальное увеличение длины тела — в конце пубертатного возраста (16–17 лет). У представителей МаМеС- и МеСтипов в этой зоне проживания максимальные прибавки массы тела установлены в середине пубертата (14–15 лет), а длины тела у школьников МеС-типа — в 15–16 лет, подростков МаМеС-типа — в 16–17 лет. На основе соматотипирования и методов многомерной статистики выявлена гетерохронность процессов роста мальчиков и юношей, имеющих различные соматотипы и проживающих в различных экологических зонах Кыргызстана.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Абдыганыев А. Особенности роста массы и длины тела у школьников-кыргызов в условиях высокогорья // Аспирант и соискатель. 2014. № 4. С. 82–84. [Abdyganyev A. Osobennosti rosta massy i dliny tela u shkol'nikov-Kyrgyzov v usloviyakh vysokogor'ya. Aspirant i soiskatel'. 2014;(4):82-84. (In Russ.)]
- 2. Алексеева Т.И. Адаптивные процессы в популяциях человека. М.: Изд-во МГУ, 1986. [Alekseeva Tl. Adaptivnye protsessy v populyatsiyakh cheloveka. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1986. (In Russ.)]
- 3. Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 1999. Т. 78. № 3. С. 4–6. [Baranov AA. Health of Russian children: scientific and organizational priorities. *Pediatriia*. 1999;78(3):4-6. (In Russ.)]
- 4. Глазырина Т.М., Ганапольский В.П., Юсупов В.В., Ятманов А.Н. Модель устойчивости к факторам высокогорья у лиц призывного возраста // Экстремальная деятельность человека. 2016. № 4. С. 29–31. [Glazyrina TM, Ganapol'skiy VP, Yusupov VV, Yatmanov AN. Model of resistance to high altitude factors in persons military age. *Ekstremal'naya deyatel'nost' cheloveka*. 2016;(4):29-31. (In Russ.)]
- 5. Година Е.З. Динамика процессов роста и развития у человека: пространственно-временные аспекты: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2001. [Godina EZ. Dinamika protsessov rosta i razvitiya u cheloveka: prostranstvenno-vremennye aspekty. [dissertation] Moscow; 2001. (In Russ.)]
- 6. Дорохов Р.Н. Соматотипирование детей и подростков // Новости спортивной и медицинской антропо-

- логии. 1991. № 3. С. 107–121. [Dorokhov RN. Somatotipirovanie detey i podrostkov. *Novosti sportivnoy i meditsinskoy antropologii*. 1991;(3):107-121. (In Russ.)]
- 7. Жумабаева Н.Т. Роль эндокринной системы в физическом развитии детей препубертатного возраста, постоянно проживающих в условиях высокогорья: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Бишкек, 2012. [Zhumabaeva NT. Rol' endokrinnoy sistemy v fizicheskom razvitii detey prepubertatnogo vozrasta, postoyanno prozhivayushchikh v usloviyakh vysokogor'ya. [dissertation] Bishkek; 2012. (In Russ.)]
- 8. Каракеева Г.Ж. Состояние здоровья детей из многодетных семей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2012. [Karakeeva GZ. Sostoyanie zdorov'ya detey iz mnogodetnykh semey. [dissertation] Bishkek; 2012. (In Russ.)]
- 9. Кононец И.Е., Адаева А.М., Уралиева Ч.К. Физическое развитие подростков 14–16 лет городской и сельской местности // Вестник КРСУ. 2012. Т. 12. № 2. С. 81–85. [Kononets IE, Adaeva AM, Uralieva CK. Fizicheskoe razvitie podrostkov 14-16 let gorodskoy i sel'skoy mestnosti. *Vestnik KRSU*. 2012;12(2):81-85. (In Russ.)]
- 10. Никитюк Б.А. Интеграция знаний в науках о человеке: Современная интегративная антропология. М.: СпортАкадемПресс, 2000. [Nikityuk BA. Integratsiya znaniy v naukakh o cheloveke: Sovremennaya integrativnaya antropologiya. Moscow: SportAkademPress; 2000. (In Russ.)]
- 11. Панасюк Т.В. Конституциональная принадлежность как основа прогноза роста и развития детей от 3 до 17 лет: Автореф. ... д-ра биол. наук. СПб., 2008. [Panasyuk TV. Konstitutsional'naya prinadlezhnost' kak osnova prognoza rosta i razvitiya detey ot 3 do 17 let. [dissertation] Saint Petersburg; 2008. (In Russ.)]
- 12. Пушкарев С.А. Критерии оценки гармонического морфологического развития детей школьного возраста // Теория и практика физической культуры. 1983. № 3. С. 18–21. [Pushkarev SA. Kriterii otsenki garmonicheskogo morfologicheskogo razvitiya detey shkol'nogo vozrasta. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 1983;(3):18-21. (In Russ.)]

#### ◆Информация об авторах

Абсамат Эрмаматович Саттаров — старший преподаватель, кафедра гистологии и патанатомии, медицинский факультет. Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан. E-mail: absamat@list.ru.

Наталья Рафаиловна Карелина— д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Karelina\_nr@gpma.ru.

- 13. Сакибаев К.Ш., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., и др. К вопросу конституциональной диагностики физического развития человека и его адаптационной возможности в условиях нормы // Успехи современного естествознания. 2015. № 7. С. 44–48. [Sakibaev KS, Nikityuk DB, Klochkova SV, et al. To the question of constitutional diagnosis of human physical development and it's adaptive possibilities normal conditions. *Advances in current natural sciences*. 2015;(7):44-48. (In Russ.)]
- 14. Степанова А.В., Година Е.З. Рост и развитие детей в условиях высокогорья: межгрупповой анализ // Вестник Московского университета. Серия 23. «Антропология». 2015. № 4. С. 14–33. [Stepanova AV, Godina EZ. Growth and development of children at high altitudes: interpopulation comparison. Part I. Morphofunctional characteristics of girls. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23. "Antropologiya". 2015;(4):14-33. (In Russ.)]
- 15. Тегако Л., Кметинский Е. Антропология: учебное пособие. М.: Новое знание, 2008. [Tegako L, Kmetinskiy E. Antropologiya: uchebnoe posobie. Moscow: Novoe znanie; 2008. (In Russ.)]
- 16. Харрисон Дж.А., Уайнер Дж.С., Таннер Дж.М., Барникот Н.А. Биология человека. М.: Мир, 1968. [Harrison JA, Weiner JS, Tanner JM, Barnicot NA. Human biology. Moscow: Mir; 1968. (In Russ.)]
- 17. Ямпольская Ю.А. Оценка физического развития в гигиене детей и подростков // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы спортивной морфологии и интегративной антропологии». М., 2006. С. 390. [Yampol'skaya Yu.A. Otsenka fizicheskogo razvitiya v gigiene detey i podrostkov. (Conference proceedings) Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye problemy sportivnoy morfologii i integrativnoy antropologii". Moscow; 2006. P. 390. (In Russ.)]
- 18. Ямпольская Ю.А. Оценка физического развития ребенка и коллектива // Итоги науки и техники ВИНИТИ. Серия «Антропология». М., 1989. С. 135–197. [Yampol'skaya YA. Otsenka fizicheskogo razvitiya rebenka i kollektiva. In: Itogi nauki i tekhniki VINITI. Seriya "Antropologiya". Moscow; 1989. P. 135-197. (In Russ.)]

#### ◆Information about the authors

Absamat E. Sattarov — Senior Teacher, Department of Histology and Patanatomiya, Medical Faculty. Osh State University, Osh, Kyrgyzstan. E-mail: absamat@list.ru.

Natalya R. Karelina — MD, PhD, Dr Med Sci, MD, Professor, Head, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Karelina\_nr@gpma.ru.

DOI: 10.17816/PED9553-58

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

© Т.И. Нелунова <sup>1</sup>, Т.Е. Бурцева <sup>2</sup>, Н.М. Гоголев <sup>2</sup>, В.Г. Часнык <sup>1</sup>, В.И. Орел <sup>1</sup>, Н.А. Гурьева <sup>1</sup> <sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; <sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» МОН РФ, Якутск

Для цитирования: Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Гоголев Н.М., и др. Распространенность и структура врожденных пороков сердца у новорожденных Республики Саха (Якутия) // Педиатр. - 2018. - Т. 9. - № 5. - С. 53-58. doi: 10.17816/PED9553-58

Поступила в редакцию: 29.08.2018 Принята к печати: 02.10.2018

Врожденные пороки сердца (ВПС) — одна из серьезных проблем практического здравоохранения, особенно в неонатологии и педиатрии. В настоящее время ВПС сохраняют лидирующие позиции по распространенности в сравнении с прочими врожденными пороками развития (ВПР) у детей, составляя, по разным оценкам, от 18 % до трети всех случаев в структуре ВПР [1, 3, 4, 6, 8]. В настоящее время внедрение ранних и своевременных методов диагностики и лечения позволило существенно снизить инвалидность и смертность от этой патологии. В статье представлен анализ распространенности и структуры ВПС у новорожденных по данным единственного многопрофильного Педиатрического центра в Республике Саха (Якутия). В ходе исследования были проанализированы 1950 медицинских карт, заполненных в течение двух временных интервалов: в период 2001–2003 гг. и в период 2013–2015 гг. Новорожденные, включенные в исследование, были разделены на три группы. Критериями разделения на группы служили результаты эхокардиографии, величины сброса крови через шунт на межпредсердной перегородке и величины шунтирования крови через функционирующий артериальный проток. Для сравнения распространенности ВПС среди новорожденных в зависимости от географических, климатических, социальных, медицинских и прочих условий вся территория Республики Саха была разделена на пять социально-территориальных зон.

Ключевые слова: эпидемиология; врожденные пороки сердца; дети; новорожденные; Якутия; Россия.

### THE INCIDENCE AND STRUCTURE OF CONGENITAL HEART DISEASES IN NEWBORNS IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

© T.I. Nelunova<sup>1</sup>, T.E. Burtseva<sup>2</sup>, N.M. Gogolev<sup>2</sup>, V.G. Chasnyk<sup>1</sup>, V.I. Orel<sup>1</sup>, N.A. Gureva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

For citation: Nelunova TI, Burtseva TE, Gogolev NM, et al. The incidence and structure of congenital heart diseases in newborns in the Republic of Sakha (Yakutia). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):53-58. doi: 10.17816/PED9553-58

Received: 29.08.2018 Accepted: 02.10.2018

Congenital heart disease (CHD) is one of the major problems of practical health care and especially in neonatology and Pediatrics. Currently, congenital heart defects remain the leading position from the point of view of prevalence compared to other congenital malformations in children, accounting for, according to various estimates, from 18% to one-third of all cases in the structure of the CDF [1, 3, 8]. Currently, the introduction of early and timely methods of diagnosis and treatment have significantly reduced disability and mortality from this disease. The article presents an analysis of the prevalence and structure of congenital heart defects in newborns according to the data of the only multidisciplinary Pediatric center in the Republic of Sakha (Yakutia). In the course of the study were analyzed 1950 medical records, filled in for two time intervals: 2001-2003 and 2013-2015 Newborns included in the study were divided into three groups. The criteria for division into groups were the results of echocardiography, the size of blood discharge through the shunt on the atrial septum and the size of blood bypass through the functioning arterial duct. For comparison, the prevalence of CHD among newborns depending on geographical, climatic, social, medical and other conditions, the entire territory of the Republic of Sakha (Yakutia) was divided into 5 socio-territorial zones.

Keywords: epidemiology; congenital heart diseases; children; newborns; Yakutia; Russia.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

В Российской Федерации, по данным ЦНИИ информатизации и организации здравоохране-

ния МЗ РФ, показатель заболеваемости врожденными аномалиями системы кровообращения в 2016 г. оказался на уровне 441,9, в 2017 г. —

429,6 на 100000 детского населения, по Дальневосточному федеральному округу в 2016 г. — 477,5, в 2017 г. — 513,0 на 100000 детского населения, в Республике Саха (Якутия) заболеваемость врожденными аномалиями системы кровообращения составила в 2016 г. — 269,1, в 2017 г. — 190,3 на 100000 населения [2]. При этом распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) в отдельных регионах Российской Федерации характеризуется значительной вариабельностью. По данным регионального регистра Республики Саха (Якутия) (РС (Я)), распространенность врожденных пороков развития (ВПР) характеризуется постепенным повышением и в 2011 г. этот показатель составил 29.1 на 1000 детского населения. Врожденные аномалии кардиоваскулярной системы в структуре пороков развития в целом, по данным регистра РС (Я), занимают доминирующую позицию — 37 %, согласно регистру РФ — 33,89 %, в то время как в европейских странах, по данным регистра EUROCAT, удельный вес ВПС был существенно ниже — 20,83 % [5].

*Цель исследования* — изучить распространенность и структуру ВПС у новорожденных РС (Я) по данным Перинатального центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 НЦМ».

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное ретроспективное клиническое исследование проводили на базе Перинатального центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 НЦМ». База данных составлена на основании результатов анализа 1950 медицинских карт, заполненных в течение двух временных интервалов: период А (2001–2003) и период В (2013–2015). Исходные данные аккумулировали в базу с помощью программного обеспечения Microsoft® Excel, все статистические операции выполняли с помощью программного обеспечения SPSS® Statistics (компания IBМ®, США).

ВПС регистрировали согласно номенклатурным рубрикам Q20-Q28 «Врожденные аномалии системы кровообращения» XVII класса «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ-10). В качестве первичной документации использованы: стационарные журналы (форма № 010у пр. МЗ СССР 04.10.1980 № 1030); статистические карты стационарного больного (форма № 066/у-02 пр. МЗ РФ 30.12.2002 № 413).

Всем новорожденным, помимо измерения стандартных антропометрических параметров,

выполнено ультразвуковое исследование — эхокардиография с допплерографией с целью оценки анатомической структуры и функции сердца и крупных сосудов на аппарате Philips ATL HDI-3000, Philips EPIO-7.

Учитывая особенности переходного кровообращения в периоде новорожденности, персистирование открытого овального окна (ООО) и наличие функционирующего артериального протока (ФАП), все дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) в зависимости от величины сброса крови через шунт на межпредсердной перегородке (МПП) были разделены на: 1) маловероятный ДМПП (по сути ООО), когда сброс на МПП составлял 0,1–0,35 см; 2) вероятный ДМПП: сброс на МПП — 0,36–0,55 см; 3) высоковероятный или подтвержденный ДМПП: сброс на МПП — 0,56–1,0 см.

Все новорожденные, включенные в выборочную совокупность, были разделены на три группы в соответствии с результатами эхокардиографии, величиной сброса крови через шунт на МПП и величиной шунтирования крови через ФАП.

Группа 1 ВПС: маловероятные ВПС. Включены: 1) изолированный и маловероятный ДМПП; 2) маловероятный ДМПП в сочетании с ФАП с величиной сброса крови менее 0,2 см.

Группа 2 ВПС: вероятные ВПС. Включены: 1) изолированный вероятный ДМПП; 2) вероятный ДМПП в сочетании с ФАП менее 0,2 см.

Группу 3 ВПС составили новорожденные с подтвержденными ВПС, в которую включены: 1) простые ВПС: дефект межпредсердной перегородки высоковероятный, дефект межжелудочковой перегородки без и/или в сочетании с ФАП и 2) сложные ВПС, без и/или в сочетании с ФАП. У всех пациентов 3-й группы диагноз сложных ВПС, кроме эхокардиографических методов, был подтвержден рентгеноконтрастными методами исследования.

Анализ распространенности ВПС по территории РС (Я) осуществляли в соответствии с принципом социально-территориального зонирования [7] с некоторыми поправками по Анабарскому и Нюрбинскому районам, которые из зоны арктических и сельских районов были переквалифицированы в зону смешанных районов. Всю территорию разделили на пять социально-территориальных зон: 1-я зона — арктическая, 10 заполярных и приполярных районов; 2-я зона — промышленная, группа из 5 районов с развитой горнодобывающей промышленностью; 3-я зона — сельскохозяйственная, группа из 10 районов Центральной Якутии; 4-я зона — смешанная, 9 разрозненных районов, имеющих черты сельскохозяйственных и аркти-

ческих районов и с небольшой долей горнодобывающей промышленности. И Якутск — столица  $PC(\mathfrak{R})$  — 5-я зона.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным, за период А зарегистрировано 724 случая, за период В — 1226 случаев ВПС среди новорожденных, родившихся живыми и находившихся на обследовании, лечении, а также на этапе выхаживания по поводу недоношенности в профильных отделениях.

Всего среди всей выборочной совокупности диагнозов ВПС группа маловероятных ВПС (группа 1) составила 51,7 % (1009 случаев), группа вероятных ВПС (группа 2) — 9,7 % (190 случаев), группа подтвержденных ВПС (группа 3) — 38,5 % (751 случай).

Всего за два исследуемых периода зарегистрировано ВПС 1, 2 и 3-й групп: в арктической зоне (зона 1) — 98 случаев, в промышленной зоне (зона 2) — 78 случаев, в сельскохозяйственной зоне (зона 3) — 558 случаев, в смешанной зоне (зона 4) — 228 случаев, в зоне Якутска (зона 5) — 994 случая.

Из них в зоне 1 на долю ВПС 1-й группы пришлось 38,8 %, на долю ВПС 2-й группы — 12,2 %, на долю ВПС 3-й группы — 49 % от всех случаев ВПС. В зоне 2 ВПС 1-й группы составили 42,3 %, ВПС 2-й группы — 11,5 %, ВПС 3-й группы — 46,2 %. В 3-й социально-территориальной зоне ВПС 1-я группы составили 50,2 %, ВПС

2-й группы — 10,2 %, ВПС 3-й группы — 39,6 %. В 4-й зоне ВПС 1-й группы составили 49,5 %, ВПС 2-й группы — 9,5 %, ВПС 3-й группы — 41 %. В 5-й зоне ВПС 1-й группы составили 55,1 %, ВПС 2-й группы — 9,2 %, ВПС 3-й группы — 35,7 %. Нами не зарегистрировано статистически достоверных результатов распространенности ВПС по социально-территориальным зонам (p = 0,057).

По данным нашего исследования получены следующие результаты: в трех зонах (сельскохозяйственной, смешанной, Якутск) доля маловероятных ВПС (1-я группа) превалировала над долей подтвержденных ВПС (3-я группа), что равнялось 50,2, 49,3, 55,1 % соответственно. В то же время в арктической зоне доля ВПС 3-й группы составила 49,8 % и была выше доли ВПС 1-й группы — 38,8 %. В промышленной зоне соотношение маловероятных и подтвержденных ВПС было примерно равно 42,3 и 46,2 %. В группе 2 оно составляло 9,2–12,2 % в зонах 5 и 1 соответственно. Данные представлены в табл. 1.

При изучении распространенности групп ВПС в зонах проживания по временным периодам не обнаружено статистически значимых различий. Тем не менее была выявлена тенденция к повышению удельного веса подтвержденных ВПС (группы 3) во всех пяти зонах в периоде В — от 22,6 до 45,2 % в зоне Якутска и максимально от 30,8 до 55,6 % в арктической зоне. В среднем ВПС 3-й группы составляли 49,72 % случаев, как показано в табл. 2.

Таблица 1 / Table 1 Распространенность групп врожденных пороков сердца по социально-территориальным зонам Республики Саха (Якутия), % Prevalence of CHD groups in the socio-territorial zones of the RS (Y), %

Группа ВПС / Group CHD	Зона 1 / Zone 1 (n = 98)	Зона 2 / Zone 2 (n = 78)	Зона 3 / Zone 3 (n = 558)	Зона 4 / Zone 4 (n = 228)	Зона 5 / Zone 5 (n = 994)
1-я / 1 <sup>st</sup>	38,8	42,3	50,2	49,5	55,1
2-я / 2 <sup>nd</sup>	12,2	11,5	10,2	9,5	9,2
3-я / 3 <sup>rd</sup>	49	46,2	39,6	41	35,7

Таблица 2 / Table 2
Распространенность групп врожденных пороков сердца по социально-территориальным зонам и периодам
Prevalence of CHD groups in the socio-territorial zones and periods

Группа ВПС Group CHD	Зона 1 / Zone 1 (n = 98)		Зона 2 / Zone 2 (n = 78)		Зона 3 / Zone 3 $(n = 558)$		Зона 4 / Zone 4 (n = 228)		Зона 5 / Zone 5 (n = 994)	
	Период A Period A (n = 26)	Период В Period В (n = 72)	Период A Period A (n = 23)	Период В Period В (n = 55)	Период A Period A (n = 189)	Период В Period В (n = 369)	Период A Period A (n = 70)	Период В Period В (n = 152)	Период A Period A (n = 416)	Период В Period В ( <i>n</i> = 578)
1-я / 1 <sup>st</sup>	61,5	30,6	69,6	30,9	68,3	40,9	71,4	39,5	72,8	42,4
2-я / 2 <sup>nd</sup>	7,7	13,9	4,3	14,5	3,2	13,8	2,9	12,5	4,6	12,5
3-я / 3 <sup>rd</sup>	30,8	55,6	26,1	54,5	28,6	45,3	25,7	48	22,6	45,2

Таблица 3 / Table 3

Распределение простых врожденных пороков сердца по зонам и периодам, % Distribution of simple CHD by zones and periods

Простые ВПС, период / Simple CHD, period	Зона 1 / Zone 1	Зона 2 / Zone 2	Зона 3 / Zone 3	Зона 4 / Zone 4	Зона 5 / Zone 5
Период А / Period A, n = 158	30,8	21,7	26,5	15,7	20,2
Период В / Period B, n = 471	38,9	34,5	35	40,8	40,3

Таблица 4 / Table 4

Распределение сложных врожденных пороков сердца по зонам и периодам, % Distribution of complex CHD by zones and periods, %

Сложные ВПС, период / Complex CHD, period	Зона 1 / Zone 1	Зона 2 / Zone 2	Зона 3 / Zone 3	Зона 4 / Zone 4	Зона 5 / Zone 5
Период A / Period A, $n = 22$	_	4,3	2,1	10,0	2,4
Период В / Period B, n = 100	16,7	20,0	10,3	7,2	4,8

Из всей выборки (1950 случаев) диагнозов ВПС группа подтвержденных ВПС составила 38,8 %. В структуре подтвержденных ВПС 88,8 % пришлось на долю простых ВПС и 16,2 % на долю сложных ВПС. При анализе распределения простых подтвержденных ВПС по социально-территориальным зонам проживания и по периодам А и В были выявлены статистически незначимые показатели роста удельного веса и частоты ВПС в зоне 1 — 30,8–38,9 % и в зоне 2 — 21,7–34,5 %, как показано в табл. 3, 4.

В зонах 3, 4 и 5, по нашим данным, наблюдался статистически значимый рост простых ВПС. Так, для зоны 3 в периоде В доля простых ВПС повысилась с 26,5 до 35 %; для зоны 4 — с 15,7 до 40,8 %; для зоны 5 — с 20,2 до 40,3 %.

Анализ распределения сложных ВПС по пяти зонам проживания и по временным периодам продемонстрировал статистически незначимые показатели роста удельного веса и частоты сложных ВПС в зоне 2. Так, в зоне 2 доля сложных ВПС повысилась с 4,3 до 20,0 %. В зоне 4 наблюдались статистически незначимые результаты снижения удельного веса сложных ВПС с 10 до 7,2 %.

В зонах 1, 3 и 5, по нашим данным, был зарегистрирован статистически значимый рост сложных ВПС. Обращает на себя внимание, что в зоне 1 в периоде А не зафиксировано ни одного случая сложного ВПС. Но уже в периоде В удельный вес сложных ВПС составил 16,7 %.

При изучении структуры сложных ВПС получены следующие результаты. Всего за два периода наблюдений выявлено 122 случая сложных ВПС. Обнаружены статистически подтвержденные показатели распределения нозологических форм сложных ВПС по зонам проживания. В структуре сложных ВПС наиболее часто встречалась тетрада Фалло — 22,1 % (27), обструктивные заболевания аорты — 13,9 % (17), атрезия легочной артерии — 10,3 % (13) и по 7,4 % (9) полный общий атриовентрикулярный канал (АВК), аномалия Эбштейна, сочетанный сложный ВПС. Обращает на себя внимание, что большее разнообразие по нозологическим формам наблюдалось в зонах 4 и 5, что, возможно, объясняется большей плотностью населения в сельской зоне и в Якутске. В зоне 3 получены несколько другие результаты по распределению сложных ВПС. Так, чаще всего здесь встречаются обструктивные заболевания аорты, их доля составила 21,4 %, на втором месте находится сочетанный сложный ВПС (16,7 %) и только на третьем месте — тетрада Фалло (14,3 %), далее по 9,3 % приходится на долю атрезии легочной артерии, аномалий трехстворчатого клапана. Сложные сочетанные ВПС отмечались только в зонах 3 и 4.

При изучении соотношений простых и сложных ВПС в 3-й группе (подтвержденных ВПС) нами выявлены статистически значимые результаты повышения доли сложных ВПС в структуре под-

The ratio of complex and simple CHD by socio-territorial zones and periods, %										
Виды ВПС /	Зона 1 / Zone 1		Зона 2 / Zone 2		Зона 3 / Zone 3		Зона 4 / Zone 4		Зона 5 / Zone 5	
The types of CHD	Период A Period A	Период В Period B	Период A Period A	Период В Period B		1 *	Период A Period A	1 1	Период A Period A	Период В Period B
Простые / Simple, %	100	70	83,3	63,3	92,6	77,2	61,1	84,9	89,4	89,3
Сложные /	0	20	16.7	267	7.4	22.0	20.0	15.1	10.6	10.7

7.4

Таблица 5 / Table 5
Соотношение сложных и простых врожденных пороков сердца по социально-территориальным зонам и периодам, %
The ratio of complex and simple CHD by socio-territorial zones and periods. %

твержденных ВПС с 7,4 до 22,7 % в сельской зоне и снижения доли сложных ВПС в смешанной зоне с 38,9 до 15,1 %, как показано в табл. 5.

Complex, %

30

167

36.7

Анализ распространенности и структуры врожденных пороков сердца у новорожденных РС (Я) выявил следующие особенности.

- 1. За последние 10 лет отмечен статистически достоверный рост удельного веса простых ВПС среди всех подтвержденных ВПС в сельскохозяйственной зоне и в зоне Якутск за период 2013–2015 гг. в сравнении с периодом 2001–2003 гг.
- 2. За последние 10 лет отмечен статистически достоверный рост удельного веса сложных ВПС среди всех подтвержденных ВПС в арктической, сельскохозяйственной зонах и в зоне Якутск за период 2013–2015 гг. в сравнении с периодом 2001–2003 гг. Данные результаты, возможно, объяснимы улучшением материальной базы медицинских учреждений и качеством диагностики ВПС, в частности активным применением рентгеноконтрастных методов исследования.
- 3. В структуре сложных ВПС наиболее часто встречалась тетрада Фалло 22,1 % (27), обструктивные заболевания аорты 13,9 % (17), атрезия легочной артерии 10,3 % (13) и по 7,4 % (9) распределились полный общий АВК, аномалия Эбштейна, сочетанный сложный ВПС.
- 4. По распределению нозологических форм сложных ВПС по зонам проживания имелись структурные отличия: в сельскохозяйственной зоне чаще отмечались обструктивные заболевания аорты и сочетанный сложный ВПС, чем тетрада Фалло. Сложные сочетанные ВПС встречались только в промышленной и сельскохозяйственной зонах.
- 5. Большее разнообразие в структуре сложных ВПС по нозологическим формам наблюдалось в сельскохозяйственной зоне и Якутске, что, возможно, объясняется большей плотностью населения в сельской зоне и Якутске.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 18-05-60035 Арктика).

#### **ЛИТЕРАТУРА**

22.8

38 9

1. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 6. – С. 7–11. [Belozerov YuM, Bregel LV, Subbotin VM. Prevalence of congenital heart defects in children at the present stage. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2014;59(6):7–11. (In Russ.)]

15.1

10.6

10.7

- 2. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2017 году. Статистические материалы, часть V. М., 2018. С. 135-136. Доступно по: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god. [The incidence of children in Russia (0-14 years) in 2017. Statistical materials, part V. Moscow; 2018. P. 135-136. Available from: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-linformatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god. (In Russ.)]
- 3. Зелинская Д.И., Балева Л.С. Детская инвалидность. M.: Медицина, 2001. [Zelinskaya DI, Baleva LS. Children's disability. Moscow: Meditsina; 2001. (In Russ.)]
- 4. Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Прометной Д.В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // Педиатр. 2017. Т. 8. № 3. С. 5 14. [Ivanov DO, Orel VI, Alexandrovich YuS, Prometnoy DV. Infant mortality in Russian Federation and influence on its dynamic factors. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(3):5-14. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED835-14.
- 5. Полунина Н.В., Разумовский А.Ю., Саввина В.А., и др. Частота врожденных аномалий как составляющая показателя здоровья детского населения региона // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. Т. 59. № 5. С. 47–51. [Polunina NV. Razumovsky AYu, Savvina VA, et al. The rate of congenital anomalies as a healthy index component in the pediatric population of a region. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(5):47-51. (In Russ.)]

- 6. Служба охраны матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2017 году: Учебно-методическое пособие / под ред. Д.О. Иванова, В.И. Орла. СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2018. 168 с. [Security for mother and child Saint Petersburg in 2017, text-book. Ed. by D.O. Ivanov, V.I. Orel. Saint Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2018. 168 p. (In Russ.)]
- 7. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера. Новосибирск: Наука, 2008. [Tyrylgin MA. Problems of protection of health of the population of the Far North. Novosibirsk: Nauka; 2008. (In Russ.)]
- 8. Fahed A, Geib BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circulation Research*. 2013;112(4):707-720. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300853.

#### ◆Информация об авторах

Туяра Ивановна Нелунова — аспирант. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nelunova-ti@mail.ru.

Татьяна Егоровна Бурцева — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и детской хирургии Медицинского института. ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» МОН РФ, Якутск. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Николай Михайлович Гоголев — канд. мед. наук, директор Медицинского института. ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» МОН РФ, Якутск. E-mail: gogrcemp@mail.ru.

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

Василий Иванович Орел — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp ozz@mail.ru.

Наталья Алексеевна Гурьева — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp\_ozz@mail.ru.

#### ◆Information about the authors

Tuyara I. Nelunova — Postgraduate Student. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nelunova-ti@mail.ru.

Tatiana E. Burtseva — MD, Professor of Pediatrics and Pediatric Surgery at the Medical Institute. North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Nikolai M. Gogolev — MD, PhD, Director of the Medical Institute. North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia. E-mail: gogrcemp@mail.ru.

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

Vasily I. Orel — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp ozz@mail.ru.

Natalya A. Gureva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp\_ozz@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9559-65

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© А.А. Пашкевич <sup>1</sup>, В.Н. Ковалев <sup>2</sup>, М.И. Никитина <sup>2</sup>, И.В. Кайстря <sup>3</sup>, В.В. Дорофейков <sup>4</sup>, Л.А. Желенина <sup>1</sup>, М.М. Костик <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; <sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги», Санкт-Петербург;
- <sup>3</sup> СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
- <sup>4</sup> ФГБУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург

*Для цитирования:* Пашкевич А.А., Ковалев В.Н., Никитина М.И., и др. Оценка эффективности коррекции дефицита витамина D у детей с муковисцидозом в Санкт-Петербурге: результаты 12-месячного проспективного исследования // Педиатр. - 2018. - Т. 9. - № 5. - С. 59-65. doi: 10.17816/PED9559-65

Поступила в редакцию: 28.08.2018 Принята к печати: 05.10.2018

Актуальность. Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом (МВ) является серьезной проблемой. Адекватная обеспеченность витамином D данных пациентов принципиально важна для нормальной минерализации костной ткани и функционирования многих систем организма. *Цель* — изучить эффективность коррекции дефицита витамина D у детей с муковисцидозом в Санкт-Петербурге. *Материалы и методы*. В исследование были включены 92 ребенка с МВ в возрасте от 0 до 17 лет (49 мальчиков, 43 девочки), которые не принимали препараты витамина D, на регулярной основе до включения в исследование. Всем детям определяли уровень 25(OH)D в сыворотке крови трижды (0-6-12 мес.). Витамин D, назначали в дозировках, рекомендованных современными консенсусами. В последующем проводили коррекцию приема дозы холекальциферола. данные о регулярности терапии собирали путем личной беседы с пациентом и/или его родителями. Для оценки костного метаболизма определяли уровни общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы. Всем пациентам проводили антропометрические исследования. Для оценки состояния костной ткани всем пациентам выполняли количественную ультразвуковую денситометрию на дистальном конце лучевой кости. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Применяли методы непараметрической статистики (тесты Манна – Уитни и Крускала – Уоллиса, ХИ2ТЕСТ, Фишера, Мак-Немара, тест Вилкоксона и Фридмана), корреляционный анализ Спирмена. *Результаты*. При первичном определении у 80 % обследованных выявлено снижение витамина D менее 30 нг/мл. К третьему этапу определения концентрации 25(ОН)D, в крови комплаентными оказались только 66 (71,7 %) пациентов. Практически у всех, кто принимал витамин D в рекомендованных дозах, повысился его уровень в крови. На фоне терапии препаратами витамина D, в течение 12 месяцев отмечен прирост уровня 25(OH)D в среднем на 33.7 % в группе комплаентных пациентов. Лучшие показатели прироста имели пациенты младшего возраста с исходно более высокими уровнями 25(ОН)D. Пациентам с менее выраженным дефицитом 25(ОН)D требовался прием пропорционально меньших доз для достижения необходимого результата. Выявлены различия в достижении нормального уровня 25(ОН)D, связанные с возрастом и исходной концентрацией 25(ОН)D.

**Ключевые слова:** муковисцидоз; витамин D; 25(OH)D<sub>2</sub>.

# EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF VITAMIN D DEFICIENCY CORRECTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS IN ST. PETERSBURG: RESULTS OF A 12-MONTH PROSPECTIVE STUDY

© A.A. Pashkevich<sup>1</sup>, V.N. Kovalev<sup>2</sup>, M.I. Nikitina<sup>2</sup>, I.V. Kaistrya<sup>3</sup>, V.V. Dorofeikov<sup>4</sup>, L.A. Zhelenina<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
- <sup>2</sup> City Children's Hospital Saint Olga, Saint Petersburg, Russia;
- <sup>3</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;
- <sup>2</sup> Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pashkevich AA, Kovalev VN, Nikitina MI, et al. Evaluation of the effectiveness of vitamin D deficiency correction in children with cystic fibrosis in St. Petersburg: results of a 12-month prospective study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):59-65. doi: 10.17816/PED9559-65

Received: 28.08.2018 Accepted: 05.10.2018

Background. Vitamin D deficiency is a frequent problem in the patients with cystic fibrosis (CF). Adequate vitamin D supplementation need for normal bone mineralization and different systems functioning. *The aim* of our study was to evaluate the efficacy of vitamin D deficiency correction in CF pediatric patients in Saint Petersburg. Materials and methods. In the study were included 92 CF children aged from 0 to 17 years (49 boys and 43 girls) who had not previous vitamin D. treatment. 25(OH)D levels were measured 3 times during the study (0-6-12 months). Vitamin D, supplementation was made according to contemporary consensuses. During the study the vitamin D, doses correction was made. The patient's adherence to treatment was evaluated on the basis of the personal communications. For assessment of bone metabolism we checked levels of total and ionized calcium, phosphorus, parathormone, alkaline phosphatase. In all patients anthropometry, ultrasound distal radius densitometry was performed. Statistical analysis was made with Statistica 10.0 software. Mann-Whitny, Kruskall-Wallis, Wilcoxon matched paired test, chi2 and Fisher's exact tests, Mac-Nemar and Fridman's test and Spearman's correlation analysis were utilized. Results. Vitamin D deficiency (250HD < 30 ng/ml) was detected in the 80% of the patients. Only 66 (71.7%) patients were complaint. The majority of the complaint patients increased 25OHD level during 12 months trial on the 33.7%. The best 25OHD increment indicators had young patients with initially higher levels of the 250HD. Patients who were less 25(OH)D deficient required proportionally lower vitamin  $D_x$  doses for correction. *Conclusions:* founded differences in the possibility to 25(OH)D normalization related with age and initial 25(OH)D level.

Keywords: cystic fibrosis; vitamin D; 25(OH)D<sub>z</sub>.

#### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Муковисцидоз (МВ) — наиболее распространенное наследственное заболевание, значительно сокращающее продолжительность и снижающее качество жизни пациентов без адекватного лечения [3]. Частота болезни в России сегодня в среднем составляет 1 на 10 000 новорожденных [9]. Среди популяции больных МВ наиболее часто встречается мутация F508del [8]. Нарушение процессов метаболизма костной ткани, типичное для пациентов с муковисцидозом, может не только приводить к замедлению темпов линейного роста ребенка, но и сопровождаться низкотравматичными переломами костей скелета, что служит причиной длительной иммобилизации пациента и, как следствие, бронхолегочного обострения [1].

Нарушение метаболизма костной ткани у пациентов с МВ носит мультифакторный характер [1, 5]. Одной из наиболее значимых причин нарушений костного метаболизма при МВ, а также при других хронических воспалительных заболеваниях является дефицит витамина D [2, 4, 7]. Основными причинами дефицита витамина D у пациентов с МВ считаются: мальабсорбция, обусловленная экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушение метаболизма витамина D ввиду патологии печени, снижение инсоляции из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, географическая широта проживания пациента, низкий нутритивный статус с недостатком жировой ткани, а также повышенное расходование витамина D в результате персистирующего хронического воспаления [15]. Дефицит витамина D приводит к нарушению абсорбции кальция, нарушению минерализации скелета, задержке линейного роста и нарушению костной прочности [12–14]. Среди внескелетных проявлений дефицита витамина D следует отметить повышенную частоту инфекционно-зависимых осложнений, требующих госпитализации, и снижение показателей функции внешнего дыхания [11, 16, 18].

Второе десятилетие продолжается обсуждение доз витамина D необходимых для больных МВ. С появлением новых данных, опирающихся только на доказательную медицину, стандарты претерпели обновления и неоднократно дополнялись. Последнее обновление датируется 2012 г. и выпущено Фондом муковисцидоза (The Cystic Fibrosis Foundation) [21]. Согласно данному консенсусу рекомендовано определение уровня именно 25(ОН)D в крови, а не других его метаболитов, предпочтительно в зимние месяцы, когда его уровень наиболее низок [21]. Доза холекальциферола должна назначаться в зависимости от возраста и полученных результатов и может достигать 10000 МЕ в сутки [21]. В настоящее время ведутся дискуссии о необходимости приема не только витамина D, но и D<sub>2</sub>, идет поиск оптимальной дозировки и режима приема, однако не хватает данных о предикторах, определяющих выбор более или менее высоких доз витамина D [10, 17, 20].

*Цель исследования* — изучить эффективность коррекции дефицита витамина D у детей с муковисцидозом в Санкт-Петербурге.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное продленное исследование были включены 92 ребенка с МВ в возрасте от 0 до 17 лет (49 мальчиков, 43 девочки). Диагноз МВ установлен на основании диагностических критериев ECFS2014 г. [19]. Среди обследованных детей в возрасте до 3 лет было 33 ре-

бенка: от 3 до 6 лет — 21, от 6 до 12 лет — 24, от 12 до 18 — 14 человек. До начала лекарственной терапии пациентам определяли уровень витамина 25(OH)D в сыворотке крови, взятой натощак, автоматизированным методом на анализаторе Architect i1000 (Abbott, США) с использованием реагентов, контрольных и калибровочных материалов производителя. Аппаратура и реагенты имели все необходимые разрешения Росздравнадзора для диагностического использования в медицинской практике, диапазон измерений маркера составил от 4 до 160 нг/мл. Исследование проводили с февраля по май 2017 г., когда, по мнению экспертов, солнце в Северо-Западном регионе России находится так низко, что синтез витамина D в коже практически не происходит [6]. На основании последнего консенсуса по остеопорозу мы использовали следующие градации уровня 25(OH)D: адекватное содержание, или норма (от 30 до 100-150 нг/мл), недостаточность, или субоптимальное поступление (от 20 до 30 нг/мл), дефицит (10-20 нг/мл) и выраженный дефицит витамина D, или авитаминоз (< 10 нг/мл) [6, 21]. В исследование включали только тех пациентов, которые не принимали препараты витамина Д, на регулярной основе. Всем пациентам назначали терапию препаратами витамина D, в дозировках, рекомендованных современными консенсусами [1, 21]. При выборе препарата предпочтение отдавали водорастворимым формулам, но окончательный выбор оставался за пациентом. Главным принципом было соблюдение режима приема и рекомендованной дозы в международных единицах в сутки. Пациентам по данным второго измерения осуществляли коррекцию дозы витамина D<sub>3</sub>. На этапе второго и третьего измерений уровня витамина Д собирали данные о регулярности терапии препаратами витамина Д, путем личной беседы с пациентом и/или его законным представителем. Некомплаентные, по мнению экспертов, пациенты исключались из анализа. Пациентов, успешно закончивших исследование, на основании уровня 25(OH)D в крови подразделяли на тех, у кого уровень 25(ОН)D (> 30 нг/мл) нормализовался и не нормализовался на фоне 12-месячной терапии препаратами витамина D<sub>3</sub>. Для оценки состояния костного метаболизма определяли уровни общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), общей щелочной фосфатазы (ОЩФ). Всем пациентам проводили антропометрические исследования. Для оценки состояния костной ткани всем пациентам выполняли количественную ультразвуковую денситометрию (КУЗ) с измерением скорости прохождения звука (Speed of Sound — SOS) на дистальном конце лучевой кости с помощью прибора Sunlight MiniOmni P (Beam-Med Ltd.), имеющего педиатрическую базу данных. Для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы у всех пациентов определяли уровень фекальной эластазы-1 кала (ФЭ-1). Мутации в гене *CFTR* идентифицировали на этапе диагностики заболевания разными методами в образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической цельной крови при помощи: мультиплексной ПЦР на частые мутации, методом NGS-секвенирования и/или прямого секвенирования экзонов и фланкирующих интрон-экзон областей гена *CFTR*.

Функцию внешнего дыхания исследовал один специалист в соответствии с критериями ERS/ATS на аппарате с пакетом программного обеспечения MasterScreen PFT (VIASYS Health care, GmbH). Оценивали следующие показатели: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Полученные результаты анализировали путем сопоставления данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля (Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки).

Физическую активность (ФА) и инсоляцию определяли по анкете, которую заполняли пациенты при первом визите. Уровень ФА был разделен на: 1) обычный (посещение школьно-дошкольных учреждений, занятия кинезитерапией), без дополнительных занятий физической культурой; 2) 2 часа в день дополнительных занятий вместе с обычными физическими нагрузками; 3) 6 часов в день занятий в дополнение к обычным. Инсоляцию оценивали как указание на факт выезда за пределы привычной климатической зоны в широты с более теплым климатом не менее чем на 14 дней за последние 12 месяцев, до включения в исследование.

Статистическую обработка данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом. При статистическом анализе использовали методы непараметрической статистики для сравнения двух и более групп независимых количественных переменных: тест Манна – Уитни, тест Крускала – Уоллиса, тест для сравнения групп независимых категориальных признаков, XИ2ТЕСТ и точный критерий Фишера, для сравнения двух и более зависимых групп количественных признаков — тесты Вилкоксона и тест Фридмана, для зависимых категориальных признаков — тест Мак-Немара. Также проводи-

ли корреляционный анализ методом Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при p < 0.05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее 12-месячное исследование успешно закончили 66 пациентов (71,7%), доля некомплаентных пациентов/родителей составила 28,3%. На фоне терапии препаратами витамина  $D_3$  в течение 12 месяцев отмечен прирост уровня 25(OH)D в среднем на 33,7% в группе комплаентных пациентов. Исходные уровни и динамика уровней 25(OH)D в крови пациентов с МВ до начала приема препаратов витамина D и через 12 месяцев у комплаентных пациентов представлены в табл. 1.

Поскольку дозу витамина  $D_3$  определяли дифференцированно в зависимости от возраста или исходного уровня 25(OH)D согласно рекомендациям международного и национального консенсуса по ведению пациентов с MB, нами были получены статистически значимые различия в дозах витамина  $D_3$ , которые назначались пациентам в за-

висимости от исходных уровней 25(OH)D [1, 21]. Пациенты с разной степенью исходного дефицита 25(OH)D по-разному восстанавливали конечный уровень 25(OH)D. Обращало на себя внимание, что лучшие показатели прироста имели пациенты с исходно более высокими уровнями 25(OH)D. Пациентам с менее выраженным дефицитом 25(OH)D требовался прием пропорционально меньших доз для достижения необходимого результата (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная достоверная корреляция между дозой витамина  $D_3$  и финальной концентрацией 25(OH)D (рис. 1, a), а также между исходной концентрацией 25(OH)D и терапевтической дозой витамина  $D_3$  (рис. 1, b). Обращает на себя внимание отсутствие линейной зависимости между исходными и конечными уровнями 25(OH)D, а также дозой витамина  $D_3$  (рис. 1, c).

При сравнительном анализе исходных характеристик пациентов с муковисцидозом, у которых уровень 25(OH)D нормализовался в ходе терапии препарата-

Таблица 1 / Table 1 Динамика уровней 25(OH)D на фоне 12-месячной терапии витамином D у комплаентных пациентов с муковисцидозом / Dynamics of 25(OH)D levels during of 12-month vitamin D therapy in compliant patients with cystic fibrosis

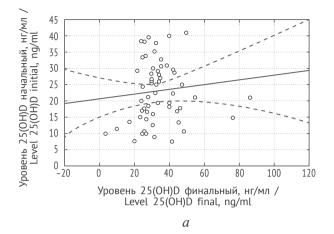
Уровень 25(OH)D / Level 25(OH)D	Исходно / Initially	Через 12 месяцев / After 12 months	p
M (M ± SD), ng/ml Me (25 %;75 %), ng/ml	23,3 ± 9,4 23,5 (14,9; 29,7)	35,3 ± 15,1 32,4 (28,2; 40,2)	0,0000001 0,0000001
> 30 ng/ml, n (%)	16 (24,2)	38 (57,6)	< 0,001
< 30 ng/ml, n (%)	50 (75,6)	28 (42,4)	< 0,001
20–30 ng/ml, n (%)	24 (36,4)	24 (36,4)	1,0
10–20 ng/ml, n (%)	20 (30,3)	3 (4,5)	< 0,001
< 10 ng/ml, n (%)	6 (9,1)	1 (1,5)	< 0,001

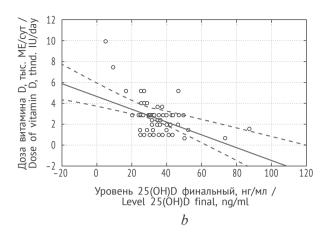
 $\Pi$ римечание: M — среднее арифметическое / The arithmetic mean. Me — медиана / Median.

Taблица~2 / Table~2 Динамика степени дефицита 25(OH)D на фоне 12-месячной терапии витамином  $D_3$ , а также терапевтические дозы / Dynamics of the 25(OH)D deficiency grades and vitamin  $D_3$  therapeutic doses

Уровень 25(OH)D нг/мл /	Витамин D, Vitamin D,	p	
Level 25(OH)D ng/ml	> 30	< 30	
Bcero / Total	2,0 (1,45–3,0)	3,0 (2,25-4,0)	0,012
< 10 (n = 6)	2,25 (1,0-3,5)	4,0 (3,0-7,5)	0,53
10–20 ( <i>n</i> = 20)	3,0 (2,0-3,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,02
20–30 ( <i>n</i> = 24)	2,5 (2,0-3,0)	2,25 (1,5–3,0)	0,489
> 30 (n = 14)	1,0 (1,0-2,0)	1,5 (1,0-3,0)	0,438
p	0,298	0,021*	

Примечание: \*У больных, не достигших нормального уровня витамина D, есть достоверные различия в назначаемых дозах в зависимости от исходного уровня витамина D в крови / Patients who have not reached the normal level of vitamin D have significant differences in the prescribed doses, depending on the initial level of vitamin D in the blood.





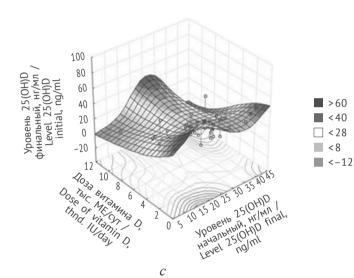


Рис. 1. Корреляция между начальной и финальной концентрацией витамина D в крови (p = 0,09) (a); корреляция между дозой витамина D и финальной концентрацией в сыворотке крови (p = 0,0001) (b); корреляция между начальной, финальной концентрациями витамина D и дозой препарата (трехмерная корреляционная модель) (c)

Fig. 1. Correlation between the initial and final concentration of vitamin D in the blood (p = 0.09) (a); correlation between vitamin D dose and final serum concentration (p = 0.0001) (b); correlation between the initial and final concentrations of vitamin D and the dose of the drug (three-dimensional correlation model) (c)

Таблица 3 / Table 3

Сравнение исходных количественных характеристик пациентов с муковисцидозом в зависимости от последующей нормализации уровня 25(ОН)D через 12 месяцев терапии /

Comparison of the initial quantitative data of the cystic fibrosis patients depend on the subsequent 25(OH)D normalization during 12 months treatment period

Параметры / Parameters	Уровень 25(C Level 25(C	p	
	> 30 (n = 38)	< 30 (n = 28)	
Возраст, лет / Age, years	3,0 (1,0; 6,0)	6,5 (3,0; 10,0)	0,02
Кумулятивная доза, тыс. ME / Cumulative dose, thnd. IU	862,0 (622,3; 1246,5)	1200,0 (852,5; 1662,0)	0,03
Bec, кг / Weight, kg	14,3 (8,1; 19,0)	19,0 (13,5; 26,5)	0,03
Bec, % / Weight, %	22,1 (6,4; 50,3)	19,0 (9,0; 36,6)	0,65
Рост, z-score / Height, z-score	-0,9 (-1,9; 0,1)	-0,7 (-1,6; -0,1)	0,76
ИМТ, % / ВМІ, %	28,0 (16,7; 61,3)	29,5 (19,5; 39,4)	0,68

ми витамина  $D_3$ , были выявлены следующие различия. Пациенты, у которых уровень 25(ОН)D не нормализовался, были более старшего возраста (p = 0,02), получили большую кумулятивную дозу витамина  $D_3$  (p = 0,03) (табл. 3). Различий в показателях КУЗ —

скорость прохождения звука на дистальном конце лучевой кости (p = 0.83), ФВД (ФЖЕЛ % p = 0.31; ОФВ, p = 0.72) — не обнаружено.

При изучении категориальных признаков достоверных различий у пациентов с МВ в зави-

симости от последующей нормализации уровня  $25(\mathrm{OH})\mathrm{D}$  через 12 месяцев терапии по генотипу, показателям костного метаболизма, ФВД, терапии, инсоляции, степени поражения печени и другим сопутствующим заболеваниям не получено. Однако выявлена тенденция различий в уровне физической активности (p=0,06) и показателях роста z-score (p=0,09).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У подавляющего большинства детей с МВ в Санкт-Петербурге имеется дефицит витамина D, выраженный в разной степени. На фоне терапии витамином  $D_3$  в рекомендованных дозах у детей младшей возрастной группы нормализация уровня 25(OH)D > 30 нг/мл происходит чаще и при назначении меньших доз по сравнению с детьми старшего возраста. Требуются дальнейшие исследования, направленные на поиск предикторов, определяющих ответ на терапию витамином  $D_3$ .

Конфликт интересов: исследование проведено при финансовой поддержке благотворительного фонда «Острова».

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 4. С. 537–545. [Baranova IA, Kondrat'eva EI, Krasovskiy SA. Osteoporosis in cystic fibrosis patients: prevention and therapeutic opportunities. *Russian Pulmonology.* 2017;27(4):537-545. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-537-545.
- 2. Габрусская Т.В., Костик М.М., Насыхова Ю.А., и др. Влияние Taql-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Педиатр. 2017. Т. 8. № 3. С. 111–119. [Gabrusskaya TV, Kostik MM, Nasyhova YA, et al. Role of Taql-Genetic Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene in Bone Metabolism in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(3):111-119. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED83111-119.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Исторический обзор // Муковисцидоз / Под. ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М.: Медпрактика-М, 2014. – С. 11. [Kapranov NI, Kashirskaya NY. Istoricheskiy obzor. In: Mukovistsidoz. Ed by N.I. Kapranov, N.Y. Kashirskaya. Moscow: Medpraktika-M; 2014. P. 11. (In Russ.)]
- 4. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Шмаргина Г.В., и др. Содержание витамина D при муковисцидозе у пациентов московского региона // Сборник тезисов

- III Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз в педиатрии»; Москва, 4–6 октября 2017. М., 2017. С. 74. [Kondrat'eva El, Zhekayte EK, Shmargina GV, et al. Soderzhanie vitamina D pri mukovistsidoze u patsientov moskovskogo regiona. In: Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Moscow City Congress of Pediatricians "Trudnyy diagnoz v pediatrii"; Moscow, 4-6 Oct 2017. Moscow; 2017. P. 74. (In Russ.)]
- 5. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Krasovskiy SA. Osteoporoz u vzroslykh bol'nykh mukovistsidozom. [dissertation] Moscow; 2012. (In Russ.)]
- 6. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белая Ж.Е. Остеопороз: руководство для врачей / Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belaya ZE. Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachey. Ed by O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
- 7. Пашкевич А.А., Борисенко Т.С., Кайстря И.В., и др. Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом // Лечение и профилактика. 2018. Т. 8. № 1. С. 5–12. [Pashkevich AA, Borisenko TS, Kaistrya IV, et al. Vitamin D Deficiency in Children with Mucoviscidosis. *Disease treatment and prevention*. 2018;8(1):5-12. (In Russ.)]
- 8. Петрова Н.В., Гинтер Е.К. Молекулярно-генетические аспекты муковисцидоза // Муковисцидоз / Под. ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М, 2014. С. 44–45. [Petrova NV, Ginter EK. Molekulyarno-geneticheskie aspekty mukovistsidoza. In: Mukovistsidoz. Ed by N.I. Kapranov, N.Y. Kashirskaya. Moscow: Medpraktika-M; 2014. P. 44-45. (In Russ.)]
- 9. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Обоснование диагностических подходов к выявлению муковисцидоза // Муковисцидоз / Под. ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М, 2014. С. 103. [Sherman VD, Kapranov NI, Kashirskaya NY. Obosnovanie diagnosticheskikh podkhodov k vyyavleniyu mukovistsidoza. In: Mukovistsidoz. Ed by N.I. Kapranov, N.Y. Kashirskaya. Moscow: Medpraktika-M; 2014. P. 103. (In Russ.)]
- 10. Abrol E, Ranganathan S. Optimizing vitamin D levels through the winter months in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14 Suppl 1: S111. doi: 10.1016/S1569-1993(15)30385-4.
- 11. Abu-Fraiha Y, Elyashar-Earon H, Shoseyov D, et al. Vitamin D influence on respiratory exacerbations and hospitalizations in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015;14 Suppl 1: S8. doi: 10.1016/S1569-1993(15)30025-4.
- 12. Elkin SL, Vedi S, Bord S, et al. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest

- of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1470-1474. doi: 10.1164/rccm.200206-5780C.
- 13. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv Nutr.* 2011;2(3):244-253. doi: 10.3945/an.111.000398.
- Hahn TJ, Squires AE, Halstead LR, Strominger DB. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1979;94(1):38-42. doi: 10.1016/S0022-3476(79)80346-7.
- 15. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:218691. doi: 10.1155/2010/218691.
- 16. Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):154-162. doi: 10.1016/j.prrv.2013.11.002.
- 17. Mailhot M, Labrèche E, Coriati A, et al. Long-term and seasonal impact of a vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation protocol on vitamin D [25(OH)D]

- serum levels among cystic fibrosis adults in a Montreal clinic. *J Cyst Fibros*. 2015;14 Suppl 1: S111. doi: 10.1016/S1569-1993(15)30384-2.
- 18. McPhail GL, Chini B, Siracusa C, et al. Vitamin D insufficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14 Suppl 1: S112. doi: 10.1016/S1569-1993(15)30387-8.
- 19. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- 20. Spirevska L, Jakovska T, Fustik S. Prevalence of vitamin D deficiency and effectiveness of higher dose oral vitamin D supplementation in cystic fibrosis center in R. Macedonia. *J Cyst Fibros*. 2017;16 Suppl 1: S141-2. doi: 10.1016/S1569-1993(17)30649-5.
- 21. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1082-1093. doi: 10.1210/jc.2011-3050.

#### ◆Информация об авторах

Александр Анатольевич Пашкевич — соискатель, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pashkevich aa@live.ru.

Виктор Николаевич Ковалев — педиатр. СПб ГБУЗ «ДГБ Святой Ольги», Санкт-Петербург. E-mail: kovalevpma2009@rambler.ru.

Марина Ивановна Никитина — педиатр. СПб ГБУЗ «ДГБ Святой Ольги», Санкт-Петербург. E-mail: 1961marina1@rambler.ru.

Ирина Вячеславовна Кайстря— аспирант. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: irinaliz@mail.ru.

Владимир Владимирович Дорофейков — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии. ФГБУ высшего образования «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург. E-mail: vdorofeykov@yandex.ru.

Людмила Александровна Желенина — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: jelenina@mail.ru.

Михаил Михаилович Костик — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

#### ◆Information about the authors

Aleksandr A. Pashkevich — Post-Graduate Student, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pashkevich aa@live.ru.

Viktor N. Kovalev — Pediatrician. City Children's Hospital Saint Olga, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kovalevpma2009@rambler.ru.

Marina I. Nikitina — Pediatrician. City Children's Hospital Saint Olga, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 1961marina1@rambler.ru.

*Irina V. Kajstrry* — Post-Graduate Student. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irinaliz@mail.ru.

Vladimir V. Dorofeikov — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of biochemistry. Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vdorofeykov@yandex.ru.

Ludmila A. Jelenina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jelenina@mail.ru.

Michail M. Kostik — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.





DOI: 10.17816/PED9566-74

### К ВОПРОСУ О ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ АДРЕНАРХЕ У ДЕВОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© О.В. Лагно <sup>1</sup>, Е.В. Плотникова <sup>1</sup>, Н.П. Шабалов <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Лагно О.В., Плотникова Е.В., Шабалов Н.П. К вопросу о преждевременном адренархе у девочек (обзор литературы) // Педиатр. -2018. - Т. 9. - № 5. - С. 66-74. doi: 10.17816/PED9566-74

Поступила в редакцию: 28.08.2018 Принята к печати: 03.10.2018

В статье представлены современные данные о патогенезе и диагностике преждевременного адренархе (ПА). Клинически адренархе проявляется «пубархе» — лобковым оволосением. Усиление продукции надпочечниковых андрогенов с 5-7 лет у девочек характеризует начало периода адренархе. В статье описан механизм развития адренархе и ПА с точки зрения разных исследователей этой многогранной проблемы. В зарубежной терминологии в связи с этим используют понятия преждевременного пубархе, преждевременного и/или чрезмерного адренархе, последнее как раз соответствует российскому значению диагноза ПА, когда исключены органические, генетические причины преждевременного пубархе, а также истинное преждевременное половое развитие. Изложен подход отечественных и зарубежных эндокринологических школ к дифференциальной диагностике ПА с вышеперечисленной патологией. Особое внимание уделяется диагностике неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, дебютирующей по типу ПА. В статье собраны данные литературы, опубликованные зарубежными и российскими исследователями по структуре ПА, а также нашли отражение вопросы о проблеме гиперандрогенных нарушений в детском возрасте, возможных исходах и подходах к лечению. У девочек с ПА существует риск развития пубертата с клиническими проявлениями синдрома гиперандрогении и последующим формированием синдрома поликистозных яичников и инсулинорезистентности. В статье также изложены представления российских и зарубежных специалистов о лабораторных и клинических маркерах ПА. Дискутабельным остается вопрос: насколько физиологичен процесс ПА, а также кому, как и в каком возрасте начинать профилактику возможных гиперандрогенных и метаболических нарушений? Проблему ПА можно рассматривать как мультидисциплинарную, так как в ее решение вовлечены детские эндокринологи, педиатры, детские гинекологи, генетики, онкологи, клинические фармакологи.

**Ключевые слова:** преждевременное адренархе; преждевременное пубархе; гиперандрогения; вирилизация; неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников; синдром поликистозных яичников.

### TO THE QUESTION ABOUT PREMATURE ADRENARCHE AT GIRLS (THE LITERATURE REVIEW)

© O.V. Lagno<sup>1</sup>, E.V. Plotnikova<sup>1</sup>, N.P. Shabalov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lagno OV, Plotnikova EV, Shabalov NP. To the question about premature adrenarche at girls (the literature review). Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):66-74. doi: 10.17816/PED9566-74

Received: 28.08.2018

The article contains the up to date information about pathogenesis and diagnostics of premature adrenarche. The first clinical feature of adrenarche is the development of pubic hair. Girls aged 5-7 year old start adrenarche when the adrenal glands increase production of androgens. The article describes mechanism of development adrenarche and premature adrenarche according to different specialists who had been researching this complex problem. International

Accepted: 03.10.2018

ОБЗОРЫ / REVIEWS 67

terminology has a term of precocious pubarche, which relates to premature or/and excessive adrenarche, the latter correlated with Russian diagnosis of premature adrenarche, when organic and genetic causes of precocious pubarche and precocious puberty had been excluded. The article shows an approach of Russian and international endocrinologists towards the differential diagnosis between premature adrenarche and other pathologies which were described above. Special attention has been given to a diagnosis of an atypical form of congenital adrenal hyperplasia, which presents with symptoms similar to premature adrenarche. The article has collected information from the literature published by international and Russian researchers regarding the structure of premature adrenarche. The article also highlights the problem of hyperandrogenic dysfunctions in childhood, their possible outcomes and management methods. Girls with premature adrenarche carry risks of developing puberty with clinical manifestation of hyperandrogenic syndrome and, consequently, developing polycystic ovary syndrome and insulin resistance. The article also presents an opinion of Russian and international specialists regarding non clinical and clinical markers of premature adrenarche. The question which remains under discussion: How physiological process of premature adrenarche is, and also to whom, how and at what age the prophylaxis of possible hyperandrogenic and metabolic dysfunctions should be given. The problem of premature adrenarche should be considered as multidisciplinary, as many various specialties such as paediatric endocrinologists, paediatricians, paediatric gynaecologists, geneticists, oncologists and clinical pharmacologists have been involved in finding solution to this problem.

**Keywords:** premature adrenarche; precocious pubarche; hyperandrogenic syndrome; virilisation; nonclassical congenital adrenal hyperplasia; polycystic ovary syndrome.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Проблема гиперандрогенных нарушений у женщин фертильного возраста и девушек-подростков широко обсуждается среди гинекологов и эндокринологов [9]. Надо заметить, что первые признаки этих нарушений могут быть обнаружены уже в препубертатном периоде, в возрасте, когда девочки находятся под наблюдением педиатров и детских эндокринологов.

У девочек с возраста 5-7 лет (период препубертата) наступает фаза адренархе — усиление продукции андрогенов корой надпочечников. Процесс пубархе вторичен по отношению к адренархе [2]. Преждевременное адренархе (ПА), сопровождающееся чрезмерным увеличением продукции надпочечниковых андрогенов, обычно приводит к преждевременному (до 8 лет) появлению лобковых волос, или преждевременному пубархе, и также может включать преждевременное появление аксиллярного оволосения и «взрослый» запах пота за счет апокринового типа секреции сальных желез [30]. По мнению некоторых авторов, ПА может предшествовать развитию метаболического синдрома (МС) [30, 31]. Является ли ПА нормальным вариантом течения пубертата или дерегуляция адреналового стероидогенеза может стать источником гиперандрогении у взрослых? В ряде зарубежных исследований показана современная тенденция к более раннему началу пубертата у девочек, чем в предыдущие десятилетия [23, 35]. В свете эмпирических наблюдений многих здоровых девочек, у которых начался лобковый и аксиллярный рост волос младше 8 лет, Общество детских эндокринологов Лоусона Уилкинса Северной Америки (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) пересмотрело определение ПА. Преждевременным предложено считать развитие лобкового оволосения до 7 лет у белых девочек и до 6 лет у представительниц негроидной расы [34].

#### МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АДРЕНАРХЕ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

Адренархе развивается в тот момент, когда функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси находится на низком уровне активности. Таким образом, адренархе не зависит от физиологического пубертата, функции гонад или гонадотропинов. Считается, что при нормальном половом созревании адренархе временно координирует с гонадархе, но, видимо, не играет особой роли в его прогрессировании [14]. Предполагают, что обязательными условиями для развития адренархе и гонадархе являются достижение определенной массы жировой ткани и синтез лептина, активирующего фосфорилирование Р450С17α (ранее обозначали этот фермент как 17-α-гидроксилазу) и синтез андрогенов, в частности дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭА-С) [21]. После первого года жизни и до начала адренархе надпочечники секретируют ДГЭА, ДГЭА-С и андростендион (А<sub>4</sub>) в небольшом количестве. За два и более года до повышения секреции гонадотропинов и половых гормонов секреция их возрастает. Усиленная секреция андрогенов надпочечниками начинается в возрасте 5-7 лет (процесс, получивший название адренархе). Уровень адреналовых андрогенов постепенно нарастает в период пубертата, достигая максимума к 18-20 годам [2]. По данным российских источников литературы, фаза адренархе у здоровых лиц женского пола начинается с 6-8 лет [14]. Адренар68 OF3OPBL/REVIEWS

хе предшествует появлению самых ранних признаков полового созревания и совпадает по времени с ускорением роста и прогрессированием костного возраста [3, 4, 10, 14].

Механизмы регуляции адренархе в большей степени неизвестны. Предполагают, что дисрегуляция цитохрома Р450с17α стимулирует избыточный синтез ДГЭА и А, до начала пубертата и приводит к чрезмерному или усиленному адренархе, как называют в зарубежной литературе вариант преждевременного пубархе, не связанный с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников и опухолевым процессом, которое клинически проявляется изолированным пубархе [15, 36]. По данным других авторов, при ПА снижается активность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы и возрастает активность 17,20-лиазы. Эти ферментативные изменения приводят к увеличению базального и стимулированного АКТГ уровня  $\Delta^5$ -стероидов (17-гидроксипрегненолона и ДГЭА) и в меньшей степени —  $\Delta^4$ -стероидов (особенно  $A_a$ ) в сыворотке крови. Содержание этих стероидов и ДГЭА-С обычно достигает уровней, характерных для ранних стадий нормального полового созревания [2, 14].

Повышенный риск ПА и МС установлен у детей с малой массой тела для своего гестационного возраста. Это связано, по-видимому, с инсулинорезистентностью (ИР) и снижением резервов β-клеток из-за недостаточности питания плода [2]. Ряд исследователей согласны с тем, что низкая масса тела при рождении с последующей быстрой ее прибавкой являются одними из признанных пусковых механизмов ПА [17, 30]. В то же время, по данным обследования 63 девочек 6–8 лет с ПА и 80 девочек группы контроля, не было значимых различий в их массе тела при рождении [48].

Большинство зарубежных исследователей полагают, что ПА является следствием генетически детерминированной гиперактивности и более раннего созревания цитохрома P450c17α, приводящего к усилению биосинтеза андрогенов не только в надпочечниках, но и в последующем в яичниках. P450c17α регулируется (параллельно в надпочечниках и яичниках) единым универсальным геном *СУР17*, локализующимся на 10q24.32. Таким образом, ферменты и их роль в стероидогенезе наиболее важны в понимании адренархе [15, 36, 44].

При ПА такие андрогены, как ДГЭА,  $A_4$  и тестостерон, обычно умеренно повышены для хронологического возраста, но находятся в пределах нормального диапазона в соответствии со стадией полового созревания по Таннеру [25, 43]. В некоторых случаях раннее развитие лобкового оволосения

ассоциируется с нормальным уровнем андрогенов к соответствующему хронологическому возрасту, что предполагает повышенную периферическую чувствительность к андрогенам [30].

#### ИСХОДЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

В последние годы особое внимание уделяется возможности ДГЭА, ДГЭА-С оказывать влияние на чувствительность к инсулину и обмен жиров. Изучение функциональной активности ДГЭА и ДГЭА-С при ИР имеет практический интерес, поскольку речь идет о доклинической стадии МС [12]. Отмечено, что у девочек с ПА и низкой массой тела при рождении в анамнезе половое созревание имеет тенденцию начинаться раньше и иметь более ускоренное течение, так что конечный рост может быть умеренно уменьшен. Гиперинсулинемия, по-видимому, представляет собой ключевой фактор в развитии этой последовательности событий. Предполагают, что терапия метформином у таких девочек может полностью реверсировать прогрессирование клинических проявлений яичниковой гиперандрогении, уменьшить избыточный висцеральный жир и отсрочить развитие пубертата без снижения линейного роста и минерализации костей с улучшением конечного роста. Долгосрочное наблюдение за этими пациентами необходимо, чтобы полностью определить окончательные эффекты повышения чувствительности инсулина, а также обеспечить их сохранение после прекращения терапии [30].

Результаты крупного ретроспективного исследования, проведенного в Финляндии, говорят в пользу того, что у девочек с ПА выше распространенность МС, ниже чувствительность к инсулину и выше концентрация сывороточного инсулина. Надо отметить, что компоненты МС наблюдались намного реже у девочек с ПА, не имеющих избыточной массы тела. В то же время у таких девочек был ниже уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что предполагает более высокий уровень свободных андрогенов. Результаты исследования показали необходимость оценки ИР у девочек с ПА, имеющих высокий индекс массы тела [48]. Возможно, ранняя идентификация пациенток с такими нарушениями позволит начать раннюю терапию, заключающуюся в изменении образа жизни, включая диету и физическую активность [45, 48]. Преобладание у девочек с ПА избыточной жировой ткани по сравнению с группами контроля было зарегистрировано и в других исследованиях [22, 49]. К настоящему времени получены первые результаты превентивного лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у девоОБЗОРЫ / REVIEWS 69

чек с низкой массой тела при рождении и ПА. Семилетнее наблюдение за такими пациентками (с 8 до 15 лет) показало, что раннее начало терапии метформином (в возрасте 8–12 лет) в сравнении с началом терапии в 13–14 лет более эффективно способствует предотвращению или приостановке развития гиперандрогении, олигоменореи и СПКЯ. Исследователи полагают, что временное окно позднего детства и раннего пубертата более критично для развития и, таким образом, более важно для предупреждения развития СПКЯ [32].

#### СТРУКТУРА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

По данным эпидемиологических исследований, распространенность неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (НК ВГКН) вследствие недостаточности 21-гидроксилазы (21-Г) среди детей с преждевременным пубархе составляет в среднем 3–6%. Нарушения активности других ферментов стероидогенеза (3β-гидроксистероиддегидрогеназы и 11β-гидроксилазы) встречаются крайне редко [2]. При обследовании 158 девочек с клинической картиной ПА в Южной Америке у 16,8% установлено преждевременное половое развитие центрального генеза, у 9,2% — НК ВГКН, у 74% — ПА [28].

Аналогичное российское исследование структуры синдрома гиперандрогении у пациенток в возрасте 4–8 лет показало, что среди 41 пациентки, обратившейся по поводу преждевременного пубархе, у 3 девочек (7,3 %) диагностирована НК ВГКН вследствие недостаточности 21-Г, 38 девочкам (92,7 %) был установлен диагноз ПА [1].

В Шотландии было обследовано 52 ребенка с клинической картиной ПА. У 1-й девочки была диагностирована НК ВГКН (1,9%). Среди обследованных пациентов преобладали девочки (80%). В этой группе пациенток не было выявлено низких росто-весовых показателей при рождении. Отмечалась тенденция к избытку массы тела и соответствующая ей гиперинсулинемия и низконормальный уровень ГСПС. Средний уровень (М) иммунореактивного инсулина (ИРИ) составил 9,0 мМе/л,  $M_{\text{ДГЭА-C}}$  — 2,1 мкмоль/л,  ${
m M}_{{
m A}4}$  — 3,1 нмоль/л. Уровень ДГЭА-С превышал норму у 60 %, а  $A_4$  — у 53 % детей с установленным диагнозом ПА. Исследователи обнаружили повышенный уровень антимюллерова гормона (15,7 пмоль/л) у 27 девочек, свидетельствующий о созревании фолликулов (нормальное значение — 5 пмоль/л у девочек в возрасте 5-8 лет). По данным УЗИ развитие матки и яичников расценивалось как допубертатное [41]. По результатам отечественных

исследований у пациенток с установленным диагнозом ПА концентрация ИРИ в среднем была повышена и составила  $15,04 \pm 8,81$  мкЕд/мл, средние концентрации ДГЭА-С соответствовали возрастной норме,  $A_4$  — II стадии пубертата по Таннеру [1].

В ходе ретроспективного исследования большой группы детей (238 человек), наблюдаемых по поводу преждевременного пубархе в период между 1999—2006 гг. во Франции, установлено, что уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) плазмы ниже 2 нг/мл со 100 % чувствительностью и 99 % специфичностью исключает НК ВГКН. Исследователи говорят о том, что следует учитывать этот показатель при отборе на АКТГ-тест (тест с препаратом адренокортикотропного гормона). В ходе данной работы у 10 пациентов (4 %) была зарегистрирована НК ВГКН (дефицит 21-Г) и 1 случай 11-β-гидроксилазной недостаточности по ДНК-анализу [16].

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

Дети с ПА могут иметь умеренное ускорение линейного роста и опережение костного возраста не более 2 SD. При преждевременном развитии аксиллярных и лобковых волос, особенно у девочек, необходимо исключить другие патологические причины, такие как истинное преждевременное половое созревание, вирилизирующие опухоли, НК ВГКН. ПА отличается от преждевременного полового созревания незначительным ускорением костного возраста, отсутствием вирилизации, импульсного ритма секреции гонадотропинов, а также развития молочных желез у девочек. По существу, ПА — это диагноз исключения [18, 32].

Вероятность развития андрогенсекретирующей опухоли у детей связывают со следующими признаками: внезапное начало, преждевременное появление волос на лобке и в подмышечных впадинах, быстрый темп прогрессирования гирсутизма, появление угревой сыпи и признаков вирилизации, таких как увеличение клитора, снижение тембра голоса, ускорение роста и повышение мышечной массы, появление либидо [2, 30, 37]. При многих опухолях имеет место относительная недостаточность 11В-гидроксилазы, и они секретируют большое количество дезоксикортикостерона. Такие опухоли нередко бывают злокачественными, а у больных развивается артериальная гипертония [2]. Учитывая опасность для жизни андрогенсекретирующих опухолей и недостаточную эффективность в качестве скрининга у детей клинических показателей, необходимо оценивать уровни ДГЭА-С, общего тестостерона (Т) [50]. При опухолях коры надпо70 OF3OPBI/REVIEWS

чечников в сыворотке обычно значительно повышено содержание ДГЭА-С и А,. Часто возрастает и уровень Т, что, как правило, обусловлено периферическим превращением А, в Т, однако наблюдались и тестостеронсекретирующие аденомы у детей. Если ДГЭА-С в норме, а уровень Т в 2 раза превышает норму — необходимо исключать андрогенпродуцирующую опухоль яичников [42]. На следующем этапе диагностики применяют визуализирующие методы исследования. Опухоли надпочечников и яичников обычно выявляют при ультрасонографии. Лечение — хирургическое. Перед операцией необходимо с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии проверить наличие метастазов в грудной клетке, а также в органах брюшной полости и таза [2].

Большинство исследователей придерживаются той точки зрения, что также необходимо исключить НК ВГКН у любого ребенка, который имеет необычно раннее или быстрое развитие пубархе, ассоциированное с ростовым скачком [46]. Другие авторы по результатам своих ретроспективных исследований считают нецелесообразным проводить рутинно всем девочкам с ПА стимулирующие пробы в качестве скрининга, а рекомендуют только у тех, кто относится к этническим группам риска по НК ВГКН [29]. Чтобы дифференцировать ПА от НК ВГКН вследствие недостаточности 21-Г выполняют пробу с АКТГ с определением промежуточных продуктов стероидогенеза (главным образом, 17-ОНП) в сыворотке крови [2, 16]. На фоне стимуляции целесообразно определять другие стероиды для исключения редких форм ВГКН. Максимальную информацию дает определение стероидного профиля с помощью тандемной масс-спектрометрии [11].

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ

Неклассический вариант ВГКН, так же как и классический, чаще вызывается дефицитом 21-Г, обусловленным мутацией в гене *СУР21А2*. По данным популяционного исследования в США, частота НК ВГКН составила 1 % (1 на 100 человек) среди разнородного населения Нью-Йорка [39]. Частота НК ВГКН вследствие недостаточности 21-Г в общей популяции очень высока — до 0,3 %. В некоторых этнических группах встречается еще чаще: 1,6 % в Югославии, 1,9 % в Испании, 3,7 % (1:27 человек) — у евреев Западной Европы (Ashkenazi). Сведения о частоте НК ВГКН у детей

с ПА в литературе носят крайне противоречивый характер, что, по-видимому, объясняется различным методическим подходом в оценке получаемых гормональных показателей и различными по этническому и количественному составу группами [5]. По данным российских исследований, частота НК ВГКН, подтвержденная наличием мутации в гене *CYP21A2*, в группе девочек с ПА и пубертатной гиперандрогенией составила 8,3 % [7].

У девочек с НК ВГКН при рождении признаки пренатальной вирилизации отсутствуют, наружные гениталии сформированы по женскому типу. Симптомы умеренной или слабой вирилизации могут появляться с препубертатного возраста: небольшое ускорение темпов роста и окостенения, нередко ПА [8]. Зарубежные исследователи к числу признаков НК ВГКН у детей относят: преждевременное пубархе [16, 23, 40], вульгарные угри [40], ускорение роста и костного возраста на 2 SD и более [20]. Ряд исследователей указывает на то, что, хотя для пациентов с НК ВГКН характерен высокий рост в детстве, в дальнейшем зоны роста закрываются раньше, влияя тем самым на конечный рост [38, 39]. Данные других исследований свидетельствуют о том, что НК ВГКН не оказывает влияния на конечный рост детей: несмотря на ускорение костного возраста у некоторых детей с НК ВГКН, средний рост взрослых вполне достигал нормальных диапазонов [27]. Имеются данные, что индивидуумы, несущие сочетание легких и тяжелых мутаций СҮР21А2 аллелей, могут иметь легкую клиторомегалию или частичный урогенитальный синус [46].

В работе Е.В. Панфиловой продемонстрировано, что такие клинические симптомы, как преждевременное пубархе, гирсутизм, acne vulgaris, не являются специфичными для НК ВДКН и не имеют дифференциально-диагностического значения. Однако андрогенизация гениталий в виде гипертрофии клитора, особенно у девочек с ПА, — признак, настораживающий в отношении данной болезни. У пациенток с НК ВГКН, подтвержденной наличием мутации в гене *CYP21A2*, значительно повышен базальный и стимулированный уровень 17-ОНП. Наиболее достоверным гормональным критерием НК ВГКН следует считать уровень 17-ОНП, превышающий 20 нмоль/л [7].

«Золотым стандартом» в диагностике НК ВГКН принят короткий тест с препаратом Синактен (1-24-АКТГ — соединение из первых 24 аминокислот, входящих в состав 39-аминокислотной цепи эндогенного АКТГ) в дозе 0,25 мг. Методика теста заключается в определении базального 17-ОНП утром (в интервале 8.00–9.00 ч)

ОБЗОРЫ / REVIEWS 71

с последующим в/в введением Синактена. Уровень 17-ОНП определяют через 30 и 60 мин после стимуляции [5, 13, 46]. Исследования, проведенные в Латинской Америке, основывались на диагностике НК ВГКН с учетом следующих критериев: повышение 17-ОНП > 5 нг/мл при исследовании базового уровня гормона и/или после стимуляции кортикотропином (cosyntropin для инъекций) 0,25 мг в/м в интервале 7.00-8.00 ч. Уровень 17-ОНП и кортизола оценивали на 0-й и 60-й минутах [47]. В России АКТГ-тест рекомендуют проводить при базальном уровне 17-ОНП от 2 до 5 нг/мл, для подростков — в раннюю фолликулиновую фазу. Препарат АКТГ продленного действия (tetracosactide 1 мг/1 мл) вводят в/м в дозе  $0.2 \text{ мг/м}^2$ , но не более 0.25 мг [8]. В этом случае взятие крови для исследования стимулированных уровней осуществляют через 1 час и через 10-12 часов после введения Синактена. Преимущественно исследователи сходятся во мнении, что для диагностики НК ВГКН (дефицит 21-Г) необходимо констатировать повышение уровня 17-ОНП (либо базального, либо АКТГ-стимулированного) выше 10 нг/мл [16, 19, 26]. Данные литературы согласуются с отечественными рекомендациями по ведению пациентов с ВГКН в детском возрасте [11]. Протокол пробы с Синактеном (тетракозактид, синтетический аналог АКТГ): берут кровь для определения уровней 17-ОНР и кортизола, после чего внутривенно вводят 250 мкг тетракозактида в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения уровней 17-ОНР и кортизола. При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно выполнение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После введения 1 мл Синактен-депо (соответствует 1 мг препарата) кровь для определения уровней 17-ОНР и кортизола берут через 10-12 и 24 часа. В норме уровень кортизола в условиях стимуляции превышает 500 нмоль/л, при этом уровень 17-ОНР не должен превышать 36 нмоль/л. При дефиците 21-Г уровень 17-ОНР превышает 45 нмоль/л, диапазон от 36 до 45 нмоль/л является «серой» зоной и требует дальнейшей подтверждающей диагностики.

Что касается патогномоничности повышения уровня других гормонов, следует отметить, что в одном из недавних исследований, целью которого было проанализировать гормональные маркеры НК ВГКН среди детей с преждевременным пубархе, установлено, что уровни  $A_4$  выше 0,95 нг/мл и Т выше 0,15 нг/мл были ассоциированы с НК ВГКН, однако их прогностическая ценность ниже, чем у 17-ОНП [16].

При сомнительных результатах АКТГ-теста проводят генетическую диагностику. На первом этапе осуществляют поиск частых мутаций в гене *CYP21* (V281L, P30L, P450S). Обнаружение двух мутаций позволяет поставить диагноз. При выявлении одной мутации проводят полное секвенирование гена *CYP21* [11, 46].

#### ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

При комплексном обследовании пациенток с клиникой ПА недавно было установлено, что при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе у матерей девочек с ПА уровни ДГЭА-С и  $A_4$  достоверно (p < 0,001) выше по сравнению с детьми с ПА и неотягощенным антенатальным периодом. Эмоциональная лабильность и повышенная утомляемость достоверно коррелируют с повышением ДГЭА,  $A_4$  (p < 0,01), кортизола (p < 0,05), что позволяет считать ПА состоянием, имеющим клиническое значение и способным отразиться на качестве жизни [1].

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Барашева О.В. Клинико-лабораторные варианты синдрома гиперандрогении у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. [Barasheva OV. Kliniko-laboratornye varianty sindroma giperandrogenii u detey i podrostkov. [dissertation] Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
- 2. Эндокринная система // Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону. – М., 2009. – C. 759–847. [Endocrine system. In: Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. Moscow; 2009. P. 759–847. (In Russ.)]
- 3. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. М.: Адаманть, 2004. [Goncharov NP, Katsiya GV, Nizhnik AN. Formula zhizni. Degidroepiandrosteron: svoystva, metabolizm, biologicheskoe znachenie. Moscow: Adamant; 2004. (In Russ.)]
- 4. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство. СПб., 1998. [Gurkin YA. Ginekologiya podrostkov. Rukovodstvo. Saint Petersburg; 1998. (In Russ.)]
- 5. Дедов И.И., Марова Е.И., Вакс В.В. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): методическое пособие для врачей. М., 2000. [Dedov II, Marova EI, Vaks VV. Nadpochechnikovaya nedostatochnost' (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie): metodicheskoe posobie dlya vrachey. Moscow; 2000. (In Russ.)]
- 6. Дедов И.И., Семечева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит

72 O G 3 O P b I / R E V I E W S

Студио, 2002. [Dedov II, Semecheva TV, Peterkova VA. Polovoe razvitie detey: norma i patologiya. Moscow: Kolor It Studio; 2002. (In Russ.)]

- 7. Панфилова Е.В., Карева М.А., Колесникова Г.С., и др. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников у девочек-подростков // Проблемы эндокринологии. 2006. Т. 52. № 5. С. 26–31. [Panfilova EV, Kareva MA, Kolesnikova GS, et al. The nonclassical form of congenital adrenal cortical dysfunction in adolescent girls. *Problems of endocrinology*. 2006;52(5):26-31. (In Russ.)]
- 8. Плотникова Е.В., Скородок Ю.Л., Нагорная И.И. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром): Методическое пособие. СПб.: Изд-во СПбГПМА, 2010. [Plotnikova EV, Skorodok YL, Nagornaya II. Vrozhdennaya giperplaziya kory nadpochechnikov (adreno-genital'nyy sindrom). Metodicheskoe posobie. Saint Petersburg: SpbGPMA; 2010. (In Russ.)]
- 9. Соболева Е.Л., Потин В.В., Тарасова М.А. Гирсутизм: Пособие для врачей. СПб.: Н-Л, 2007. [Soboleva EL, Potin VV, Tarasova MA. Girsutizm. Posobie dlya vrachey. Saint Petersburg: N-L; 2007. (In Russ.)]
- 10. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб., 2004. [Stroev YI, Churilov LP. Endokrinologiya podrostkov. Saint Petersburg; 2004. (In Russ.)]
- 11. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. [II Dedov, VA Peterkova, editors. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detey s endokrinnymi zabolevaniyami. Moscow: Praktika; 2014. (In Russ.)]
- 12. Чагай Н.Б., Геворкян М.А. Функция коры надпочечников при синдроме поликистозных яичников // Проблемы репродукции. 2007. Т. 13. № 4. С. 35–39. [Chagay NB, Gevorkyan MA. Funktsiya kory nadpochechnikov pri sindrome polikistoznykh yaichnikov. *Modern reproductive technologies*. 2007;13(4):35-39. (In Russ.)]
- 13. Чагай Н.Б., Фадеев В.В. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. 2009. Т. 15. № 3. С. 93–98. [Chagay NB, Fadeev VV. Slozhnosti differentsial'noy diagnostiki i terapii neklassicheskoy formy vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov u patsientok reproduktivnogo vozrasta. *Modern reproductive technologies*. 2009;15(3):93-98. (In Russ.)]
- 14. Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. Руководство по детской эндокринологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Brook CGD, Brown RS. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]

- 15. Шилин Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // Фарматека. 2003. № 16. С. 51–58. [Shilin DE. Korrektsiya metabolicheskikh i endokrinnykh narusheniy pri lechenii giperandrogenii u devochek i devushek. *Farmateka*. 2003;(16):51-58. (In Russ.)]
- 16. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2835-2840. doi: 10.1210/jc.2009-0314.
- 17. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(3):288-296. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01858.x.
- 18. Auchus RJ. The classic and nonclassic concenital adrenal hyperplasias. *Endocr Pract.* 2015;21(4):383-9. doi: 10.4158/EP14474.RA. Epub 2014 Dec 22. Review.
- 19. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(4):810-815. doi: 10.1210/jcem.78.4.8157702.
- 20. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, et al. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):582-589. doi: 10.1210/jcem.79.2.8045980.
- 21. Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle EJ. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology*. 2000;141(4):1446-1454. doi: 10.1210/endo.141.4.7402.
- 22. Cebeci AN, Tas A. Higher body fat and lower fat-free mass in girls with premature adrenarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(1):45-48. doi: 10.4274/jcrpe.1525.
- 23. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1570-1574. doi: 10.1210/jcem.84.5.5683.
- 24. DiVall SA, Radovick S. Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(1):1-4. doi: 10.1097/MED.0b013e3283207937.
- 25. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med.* 2001;52:401-419. doi: 10.1146/annurev.med.52.1.401.
- 26. Escobar-Morreale HF, Sanchon R, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):527-533. doi: 10.1210/jc.2007-2053.
- 27. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by

- 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138(1):26-32. doi: 10.1067/mpd.2001.110527.
- 28. Eyzaguirre FC, Bancalari R, Youlton R, et al. [Precocious pubarche: experience in 173 cases]. *Rev Med Chil.* 2009;137(1):31-8. doi: /S0034-98872009000100005.
- 29. Ghanny BA, Malhotra S, Kumta S, et al. Should children with isolated premature adrenarche be routinely evaluated for non-classical congenital adrenal hyperplasia? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(3):351-6. doi: 10.1515/jpem-2015-0252.
- 30. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(1):63-76. doi: 10.1007/s11154-008-9096-v.
- 31. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21(6):671-696. doi: 10.1210/edrv.21.6.0416.
- 32. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, et al. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8): E1262-1267. doi: 10.1210/jc.2011-0555.
- 33. Kaplowitz P, Bloch C, Section on Endocrinology AAoP. Evaluation and Referral of Children with Signs of Early Puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi: 10.1542/peds.2015-3732.
- 34. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the Age Limit for Defining When Puberty Is Precocious in Girls in the United States: Implications for Evaluation and Treatment. *Pediatrics*. 1999;104(4):936-941. doi: 10.1542/peds.104.4.936.
- 35. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3: S208-217. doi: 10.1542/peds.2007-1813F.
- 36. Miller WL. Androgen synthesis in adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(1):3-17. doi: 10.1007/s11154-008-9102-4.
- 37. Mofid A, Seyyed Alinaghi SA, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Pract*. 2008;62(3):433-443. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01621.x.
- 38. New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(8 Suppl 3):91-95.

- 39. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4205-4214. doi:10.1210/jc.2006-1645.
- 40. Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, et al. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol*. 1998;48(2):209-215. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.3811205.x.
- 41. Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4): 496-501. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03739.x.
- 42. Pugeat M, Dechaud H, Raverot V, et al. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71(1):2-7. doi: 10.1016/j. ando.2009.12.007.
- 43. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):787-796. doi: 10.1210/jc.2006-2012.
- 44. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2578-2588. doi: 10.1056/NEJMcp033496.
- 45. Saenger P, Dimartino-Nardi J. Premature adrenarche. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(9):724-733. doi: 10.1007/BF03343917.
- 46. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(1):77-82. doi: 10.1007/s11154-008-9097-x.
- 47. Spritzer PM. [Etiological diagnosis of hirsutism and implications for the treatment]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(1):41-47. doi: 10.1590/S0100-72032009000100008.
- 48. Utriainen P, Jaaskelainen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4282-4285. doi: 10.1210/jc.2006-2412.
- 49. von Oettingen J, Sola Pou J, Levitsky LL, Misra M. Clinical presentation of children with premature adrenarche. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(12):1140-1149. doi: 10.1177/0009922812456238.
- 50. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: A populational study. *Gynecol Endocrinol*. 2009;13(6):394-400. doi: 10.3109/09513599909167586.

## ◆Информация об авторах

Ольга Васильевна Лагно — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: olqa1526@yandex.ru.

#### ◆ Information about the authors

Olga V. Lagno — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Childhood Diseases with a Course of General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olga1526@yandex.ru.

## ◆Информация об авторах

Елена Валерьевна Плотникова — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: miss.plotnico@yandex.ru.

Николай Павлович Шабалов — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра и клиника детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: npshabalov@yandex.ru.

#### ◆Information about the authors

Elena V. Plotnikova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: miss.plotnico@yandex.ru.

Nikolai P. Shabalov — PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Childhood Illness. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: npshabalov@yandex.ru.

DOI: 10.17816/PED9575-93

# МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИМ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДАХ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

© М.Ф. Ипполитова <sup>1</sup>, Е.С. Михайлин <sup>2</sup>, Л.А. Иванова <sup>2</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр для детей "Ювента"» (репродуктивное здоровье)», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10», Санкт-Петербург

 $\mathcal{L}$ ля цитирования: Ипполитова М.Ф., Михайлин Е.С., Иванова Л.А. Медико-социальная помощь несовершеннолетним при беременности, родах и в послеродовом периоде // Педиатр. − 2018. − Т. 9. − № 5. − С. 75−93. doi: 10.17816/PED9575-93

Поступила в редакцию: 04.09.2018 Принята к печати: 12.10.2018

Анализ состояния репродуктивного потенциала позволяет акушерско-гинекологической и педиатрической службам прогнозировать демографическую ситуацию, состояние здоровья будущих беременных, рожениц, родильниц и рожденных детей. Медико-социальные аспекты беременности, родов и послеродового периода у подростков остаются предметом для дискуссий. В статье представлен комплексный анализ факторов, влияющих на репродуктивный потенциал. Выявлены особенности течения беременности, родов и послеродового периода у несовершеннолетних. Установлена необходимость соблюдения определенных принципов и междисциплинарного подхода при ведении беременности, родов у несовершеннолетних. Рассмотрены вопросы профилактики непланируемых беременностей, в том числе повторных, инфекций, передающихся половым путем (от воздержания до надежных и доступных методов контрацепции). Продемонстрирована необходимость комплексного подхода и совместной работы акушера-гинеколога, психолога, социального работника и юриста при ведении беременности у несовершеннолетних. Комплексный подход должен включать: репродуктивное просвещение с формированием ответственного отношения к здоровью с целью профилактики непланируемых беременностей; ведение беременности, родов и послеродового периода с учетом возрастных особенностей, соблюдения определенных принципов и междисциплинарного подхода; комплекс социальных мер для поддержки несовершеннолетних от момента репродуктивного выбора до воспитания ребенка несовершеннолетней.

**Ключевые слова:** беременность; роды; послеродовой период; аборты; несовершеннолетние; охрана репродуктивного здоровья подростков.

# HEALTH AND SOCIAL CARE OF MINORS IN PREGNANCY, CHILDBIRTH AND THE POSTPARTUM PERIOD

© M.F. Ippolitova<sup>1</sup>, E.S. Mikhailin<sup>2</sup>, L.A. Ivanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Consultative and Diagnostic Center for Children "YUVENTA" (reproductive health), Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Maternity Home No. 10, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ippolitova MF, Mikhailin ES, Ivanova LA. Health and social care of minors in pregnancy, childbirth and the postpartum period. Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):75-93. doi: 10.17816/PED9575-93

Received: 04.09.2018 Accepted: 12.10.2018

The analysis of the reproductive potential allows obstetric-gynecological and pediatric services to predict the demographic situation, the state of health of future pregnant women, parturient women, puerperas and born children. The medico-social aspects of pregnancy, childbirth and the post-natal period in adolescents remain subject to debate. The article presents a comprehensive analysis of the factors influencing the reproductive potential. The features of the course of pregnancy, childbirth and the postnatal period in minors have been revealed. The need to observe certain principles and interdisciplinary approach in the management of pregnancy, childbirth in juveniles is established. Questions of preventive maintenance of unplanned pregnancies, including repeated, sexual infections (from abstinence to reliable and accessible methods of contraception) are considered. Demonstrated the need for an integrated approach and joint work of the obstetrician-gynecologist, psychologist, social worker and lawyer in the conduct of pregnancy in minors. An integrated approach should include: reproductive education with the formation of a responsible attitude towards health in order to prevent unplanned pregnancies, including repeated (from abstinence to reliable and affordable methods of contraception); the management of pregnancy, childbirth and the post-natal period, taking into account age characteristics, observance of certain principles and interdisciplinary

**76** O G 3 O P Ы / R E V I E W S

approach; a set of social measures to support minors from the moment of reproductive choice to the upbringing of a child by a minor.

Keywords: pregnancy; childbirth; the postpartum period; abortions; minors; reproductive health of adolescents.

Приоритет охраны здоровья детей и женщин в период беременности и родов является ведущим принципом охраны здоровья населения Российской Федерации <sup>1</sup>.

Анализ состояния репродуктивного потенциала позволяет акушерско-гинекологической и педиатрической службам прогнозировать демографическую ситуацию, состояние здоровья будущих беременных, рожениц, родильниц и рожденных детей.

По оценке Росстата<sup>2</sup>, численность постоянного населения на 1 января 2017 г. в Российской Федерации составила 146,8 млн человек. Численность детей и подростков в возрасте до 18 лет, постоянно проживающих в России, — 29 млн 574 тыс. человек, в том числе 9 млн 582 тыс. человек в возрасте от 0 до 5 лет; 3 млн 515 тыс. человек — 5–6 лет; 13 млн 798 тыс. человек — 7–15 лет; 2 млн 679 тыс. человек — 16–17 лет.

В 2016 г. в Российской Федерации родилось на 51,9 тыс. детей меньше, чем в 2015 г. (2016 г. — 1888,7 тыс. детей; 2015 г. — 1940,6 тыс. детей), при этом суммарный коэффициент рождаемости, характеризующий среднее число детей, рожденных одной женщиной репродуктивного возраста, снизился и в 2016 г. составил 1,762 ребенка на 1 женщину (2015 г. — 1,777 ребенка; 2014 г. — 1,750 ребенка). При этом общий коэффициент рождаемости в 2016 г. составил 12,9 родившихся на 1000 человек населения (2015 г. — 13,3 родившихся). Это обусловлено снижением численности женщин репродуктивного возраста (на 1 января 2017 г.), а по сравнению с началом 2016 г. снижение численности женщин в возрасте 19-29 лет составило 5,6 %, или 614 тыс. человек.

По данным Федеральной службы государственной статистики (Federal State Statistics Service), показатель родившихся в среднем за год на 1000 женщин в возрасте 15–19 лет закономерно снижается <sup>3</sup>.

Беременность у несовершеннолетних представляет собой медицинскую и социальную проблему,

требующую решения на государственном уровне [13].

К основным психосоциальным ранней беременности относятся невозможность получения полноценного образования, бедность, ограниченные профессиональные возможности, воспитание ребенка в неполной семье и повторные незапланированные беременности [1, 10]. Еще одним важным фактором является увеличение количества детей, родившихся вне брака. Частота рождения внебрачных детей у несовершеннолетних в 2 раза выше, чем у женщин среднего репродуктивного возраста, что, как считается, обусловлено увеличением среднего возраста вступления женщины в брак и изменением сексуальной активности несовершеннолетних [57]. Изменение сексуального поведения несовершеннолетних может быть в значительной мере связано с воздействием средств массовой информации (СМИ), особенно телевидением. СМИ способствуют приобретению знаний несовершеннолетними и влияют на их сексуальное поведение. В странах, в которых отсутствуют программы полового воспитания, СМИ становятся источниками обучения [53].

Важно отметить, что изменения в сексуальном поведении не сопровождаются увеличением частоты использования различных методов контрацепции, что приводит к увеличению числа беременностей среди не состоящих в браке женщин и количества детей, рожденных вне брака. Беременность у несовершеннолетних зачастую влечет нежелательные социальные последствия, такие как отказ от продолжения школьного образования, социальная изоляция, незаконные аборты или отказ от детей [66, 68].

Несовершеннолетние матери, несмотря на свою относительную биологическую зрелость, еще не достигли психологической и социальной самостоятельности для полноценного воспитания ребенка [44].

К наиболее важным проблемам несовершеннолетних матерей относятся трудности во взаимоотношениях с окружающими, заниженная самооценка и, как следствие, неуверенность в себе, стремление к одобрению поступков близкими людьми и сильная зависимость от их мнения. В исследовании, проведенном С.В. Скутневой (2009), были установлены основные причины неудовлетворительного эмоционального состояния несовершеннолетних

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Постановление Правительства Российской Федерации № 1640 от 26.12.2017 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71748440/. — (дата обращения 28.05.2018).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации за 2016 год. — М., 2018. — 252 с.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Российский статистический ежегодник. 2017: статистический сборник. — М., 2017. — 686 с.

матерей: материальные и жилищные проблемы; негативное влияние городской среды; конфликты с родственниками и ближайшим окружением; недовольство внешним видом; усталость от домашней работы и состояния беременности; критическое эмоциональное состояние [41, 42].

Можно с уверенностью сказать, что социальная среда конструирует негативные тенденции, которые сопровождают раннее материнство [40]. Молодые матери испытывают сильное моральное давление общества, так как зачастую беременность в юном возрасте расценивается как признак асоциального поведения [30, 40]. Это связано с материальными проблемами, отсутствием образования, собственного жилья, с зависимостью от родителей. недостатками навыков воспитания. Помимо медицинских осложнений, несовершеннолетние матери в большей мере, чем женщины среднего репродуктивного возраста, испытывают эмоциональные переживания, связанные с неопределенным будущим и изменением всех жизненных планов [32]. Более половины несовершеннолетних беременных страдают тревожными и депрессивными состояниями и нуждаются в квалифицированной помощи психолога в течении беременности и после родов [15]. Также у несовершеннолетних беременных, по сравнению с женщинами среднего репродуктивного возраста, достоверно чаще встречается очень высокий уровень тревожности (в 1,7 раза в 13-15 лет и в 1,6 раза в 16-17 лет) и высокий уровень невротизма (в 2,4 раза в 16–17 лет) [25].

Современная культура стимулирует раннее половое созревание несовершеннолетних, однако не предоставляет полной и своевременной информации о последствиях раннего начала половой жизни. Кроме того, современные несовершеннолетние имеют больше свободы и меньше ограничений в повседневной жизни. Доля сексуально активных несовершеннолетних девушек увеличивается на протяжении последних трех десятилетий, а возраст начала сексуальной жизни у девушек постоянно снижается [10]. Отмечено, что у живущих половой жизнью девушек частота гинекологических заболеваний в 2–3 раза выше, чем у их сверстниц, не вступавших в половую связь 4.

Беременность у несовершеннолетних, по сравнению с женщинами среднего репродуктивного возраста, как правило, наступает на фоне комплекса медико-социальных факторов: отсутствие постоянного места учебы или работы (в 2,1 раза чаще в 16–17 лет); воспитание в неполных родитель-

ских семьях (в 1,5 раза в 13–15 лет и в 1,9 раза в 16–17 лет); курение до и во время беременности (в 4,8 раза в 13–15 лет и в 4,0 раза в 16–17 лет); редкое использование контрацепции (в 5,0 раза реже в 13–15 лет и в 1,5 раза в 16–17 лет); промискуитет (настоящий половой партнер являлся отцом ребенка в 1,8 раза реже в 13–15 лет и в 1,4 раза в 16–17 лет) [28].

По данным Э.К. Борисовой и др. (2009), уровень заболеваемости репродуктивной сферы у несовершеннолетних в возрасте 15–17 лет составил 173,8 на 100 осмотренных среди городского населения и 164,0 на 100 осмотренных среди сельского населения [4].

Следует отметить стабильное ухудшение соматического здоровья детей от 0 до 17 лет обоего пола и формирование хронической патологии [33]. По данным Росстата, общая заболеваемость подростков 15-17 лет за последние 10 лет выросла на 77,3 %, и теперь на каждого современного подростка приходится 2,2 заболевания в год. При этом рост числа детей-инвалидов в возрасте до 18 лет только за период 2010-2015 гг. составил 14 %<sup>5</sup>. В структуре выявленных заболеваний первое место занимают болезни органов пищеварения (6,1%), на втором месте — болезни костно-мышечной системы (5,5 %), на третьем месте — болезни эндокринной системы (4%), на четвертом месте болезни глаза и его придаточного аппарата (3,7 %), на пятом месте — болезни органов дыхания (2 %), на шестом месте — болезни нервной системы (1,9 %), на седьмом месте — болезни системы кровообращения (1,7 %). Сегодня 10–19 % подростков имеют гинекологические заболевания, влияющие на становление репродуктивной системы.

Оценивая результаты диспансеризации 2012—2017 гг. 6, можно констатировать, что в Санкт-Петербурге наблюдается рост практически всех классов заболеваний у детей старшего подросткового возраста, морфологические или функциональные нарушения репродуктивной системы находятся на стабильно высоком уровне 7.

Наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями у несовершеннолетних являются воспалительные болезни половых ор-

 $<sup>^4</sup>$  Молодежь в России. 2010: статистический сборник / ЮНИСЕФ, Росстат. — М., 2010. — 166 с.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации за 2016 год. — М., 2018. — 252 с.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них».

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Форма федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

78 O G 3 O P b I / R E V I E W S

ганов (31,1 %), нарушения менструального цикла (25,9 %) и нейроэндокринные нарушения (25,0 %) [4, 56, 60, 94].

Увеличение гинекологической патологии у подростков отчасти может быть объяснено улучшением выявляемости вследствие более профессионального подхода гинекологов и высокотехничных диагностических возможностей.

По результатам профилактических осмотров подростков Санкт-Петербурга, удельный вес выявленной гинекологами патологии составляет 18 %. Превалируют гормонально-ассоциированные заболевания, воспалительные заболевания, нарушения полового созревания, патология молочных желез, аномалии развития половых органов, опухоли, травмы и прочие заболевания. За период 2010—2017 гг. частота расстройств менструации (дисменорея, ювенильно-маточные кровотечения, олигоменорея) увеличилась на 21 %, частота сальпингита и оофорита — на 11,5 %. При этом беременность у несовершеннолетних составляет 1,2 % от числа обратившихся.

По данным С.М. Семятова (2009), в структуре гинекологической заболеваемости несовершеннолетних города Москвы преобладали нарушения менструального цикла и доброкачественные заболевания яичников и шейки матки. Уровень гинекологической заболеваемости составил 13,0 % у школьниц и 34,0 % у учащихся колледжа. При этом отмечено, что большое значение в высокой частоте заболеваний репродуктивной системы имеет хирургическое прерывание первой беременности [38].

Особенностями сексуального поведения, характерными для современных несовершеннолетних, являются раннее начало половой жизни, увеличение числа половых партнеров, недостаточность знаний о современных методах контрацепции, психологическая готовность к искусственному прерыванию беременности [6, 7].

Высокий уровень инфекций, передающихся половым путем (ИППП), у несовершеннолетних обусловлен множеством факторов. К ним относятся персональные поведенческие факторы, такие как ранний возраст начала половой жизни; большое количество партнеров; частая смена партнеров; партнеры из групп с высокой распространенностью ИППП; незащищенные половые контакты; секс под воздействием психоактивных веществ; секс за деньги или наркотики и неспособность уведомить партнеров о том, что они нуждаются в лечении. Кроме того, многие несовершеннолетние не знают, что анальный и оральный секс также приводит к передаче ИППП [93, 97].

К социальным факторам, обусловливающим повышенный риск заражения ИППП, относятся отсутствие родительского надзора и низкий уровень доверительности отношений несовершеннолетних с родителями, недостаточное половое воспитание, отсутствие медицинского наблюдения, а также насилие. Некоторые исследования показывают, что обилие информации на сексуальную тематику в СМИ увеличивает распространенность рискованного сексуального поведения среди несовершеннолетних [61].

Некоторые ИППП повышают риск заражения вирусом иммунодефицита человека (далее ВИЧ). К ним относятся гонорея, хламидийный цервицит, трихомонадный вагинит, сифилис, генитальный герпес, мягкий шанкр и венерическая лимфогранулема. Воспаление или изъязвление кожи и слизистых оболочек служат воротами инфекции для ВИЧ. Также важно отметить, что некоторые ИППП, например сифилис, хуже подвергаются лечению у ВИЧ-позитивных пациенток [70, 102].

Хламидийная инфекция представляет собой наиболее распространенную ИППП среди несовершеннолетних. Это вызывает особую озабоченность, поскольку данная инфекция часто протекает бессимптомно и приводит к развитию спаечного процесса в брюшной полости. Показано, что женщины заражаются чаще, чем мужчины, хотя эта разница может быть обусловлена большей обращаемостью женщин к врачу [74, 78].

Важно отметить, что у 75–85 % женщин инфекция протекает бессимптомно и бессимптомные носители выступают основными резервуарами инфекции [86, 104]. Заболеваемость хламидийным цервицитом среди несовершеннолетних девушек составила, по данным Е. Miller (2013), 2,8 на 100 человек в месяц [86]. Несовершеннолетние, инфицированные хламидиями, имеют также очень высокий риск коинфицироваться гонореей [59, 73, 84]. Наиболее серьезным осложнением гонореи также является развитие спаечного процесса в малом тазу.

В настоящее время распространенность хронических воспалительных процессов в малом тазу точно неизвестна по нескольким причинам: воспалительные заболевания органов малого таза зачастую протекают малосимптомно или бессимптомно, пациентки редко обращаются за медицинской помощью, установить диагноз достаточно сложно. Используя клинические диагностические критерии, рекомендованные Центром по контролю заболеваемости в США, Е.D. Berlan и С. Holland-Hall (2010) обследовали 315 несовершеннолетних сексуально активных пациенток. Заболеваемость хламидий-

ным цервицитом и/или гонореей в этой группе составила 19,0 %, наличие воспалительного процесса в малом тазу было выявлено у 8,6 % [61]. Таким образом, все девочки из группы риска с острой или хронической тазовой болью должны быть обследованы на предмет наличия спаечного процесса в малом тазу [83].

Распространенность трихомониаза среди несовершеннолетних также вызывает озабоченность, поскольку это заболевание зачастую ассоциировано с ВИЧ-инфекцией, а также с развитием осложнений беременности [88]. Большинство пациенток с трихомониазом обращаются к врачу при появлении выделений из влагалища, однако инфекция также может протекать бессимптомно [53, 68]. Распространенность трихомониаза среди несовершеннолетних колеблется от 3,0 % в группах низкого риска до 48,0 % в группах высокого риска [80, 86].

Вместе с тем низкий уровень осведомленности об ИППП и контрацепции обусловлен неблагоприятным социально-экономическим статусом семей, в которых проживают несовершеннолетние. Для семей с низким уровнем обеспеченности характерны наличие других факторов риска, таких как перенаселенность в доме, отсутствие систем социального обеспечения, отсутствие трудовой занятости главы и других членов семьи. Доход в таких семьях поступает нерегулярно, и его не хватает для удовлетворения основных потребностей [95]. В семьях с низким уровнем дохода несовершеннолетние зачастую чувствуют себя недооцененными не только со стороны своей семьи, но и со стороны общества, а также имеют низкий уровень самооценки и статус материнства позволяет им ощущать себя самодостаточной личностью [72]. Также у этих несовершеннолетних имеются неудовлетворенные потребности привязанности, которые побуждают их искать удовлетворения этих потребностей в их партнерах. Кроме того, важным социокультурным фактором, который способствует ранней беременности, является особенность некоторых общин, с одной стороны, осуждать проявление сексуальности у несовершеннолетних, а с другой — принимать раннюю беременность как нечто естественное [89, 96]. Значительная часть несовершеннолетних беременных покидает школу изза неуспеваемости или отсутствия академической мотивации. Вполне возможно, что система образования не учитывает реальной образовательной потребности несовершеннолетних из необеспеченных семей, применяя образовательные модели, которые не соответствуют их жизненным реалиям. Другой причиной может быть раннее начало трудовой деятельности, при этом наиболее часто матери несовершеннолетних оставляют их дома для ухода за своими младшими братьями и сестрами или для помощи в домашних делах [5].

Родившие несовершеннолетние пропускают важнейший период в собственном развитии, их самостоятельность в будущей жизни оказывается под вопросом, для них намного сложнее становится получить образование, конкурентоспособную специальность, квалифицированную, хорошо оплачиваемую работу [40, 45].

Исследования показали, что среднее число лет обучения в школе для несовершеннолетних беременных варьирует от 6 до 8 лет начального образования. Продолжение школьного образования несовершеннолетними беременными сопровождается значительными трудностями, большинство из них никогда не может вернуться в школу [22, 23, 43, 103]. В исследовании, проведенном с участием 651 несовершеннолетней беременной, 55 % учились, когда они забеременели, и только 69 % из них остались в школе после рождения ребенка [91]. Продолжению школьного образования препятствуют личные, семейные и социальные факторы. Другим важным аспектом является изменение образовательных потребностей таких несовершеннолетних, что обусловлено необходимостью быстрого окончания образования и начала трудовой деятельности [85].

Девушки, которые становятся матерями в раннем возрасте и имеют низкий уровень образования, подвержены высокому риску повторной беременности с короткими интергенетическими интервалами. Уровень образования у несовершеннолетних в значительной степени коррелирует с репродуктивным поведением и уровнем информированности о своем здоровье [1].

Несовершеннолетние матери испытывают большие трудности в воспитании детей. Для успешного материнства требуется сочетание навыков и осознание высокой ответственности за своего ребенка, а также определенной степени зрелости, которой обычно не хватает несовершеннолетним. Это становится все более очевидным среди девушек, которые вынуждены воспитывать детей сами, без поддержки своего партнера [53]. Недостаточные экономические ресурсы, хронический стресс, отсутствие поддержки со стороны отца ребенка, отсутствие помощи в уходе за ребенком и в решении личных проблем усугубляют ситуацию и сказываются на неспособности матери осуществлять надлежащий уход за своим ребенком [18, 19, 68]. Несовершеннолетние матери, оказавшиеся в трудной жизненной ситуации, воспринимают своего

ребенка как обузу, лишнюю заботу, источник всех бед; проблемы, связанные с беременностью и родами, воспринимаются ими как незаслуженное наказание [40, 45]. Как правило, в этом возрасте беременность бывает незапланированной и нежеланной, что также влияет на возникновение негативного отношения матери к ребенку [29, 30]. Исследователи считают, что в подавляющем большинстве случаев несовершеннолетние становятся плохими родителями: они сами еще дети, неспособные к самостоятельному воспитанию ребенка [40].

Беременность часто приводит к изменению эмоциональной связи с партнером, который является отцом ребенка, что во многих случаях означает конец этой взаимосвязи. При сообщении партнеру о беременности, он, как правило, пугается этой ответственности, так как отцовство обычно не входит в краткосрочные планы юноши. Исследования показали, что молодые мужчины реагирует негативно в половине случаев (или отрицают) на свое отцовство, вследствие чего дети растут без экономической поддержки отцов [19]. Супружеские отношения у несовершеннолетних матерей также нестабильны [40, 45]. По-разному могут складываться и отношения несовершеннолетней матери со своими родственниками. Если семья неблагополучная, то, как правило, девушка остается один на один со своей проблемой, ее просто выставляют за дверь, не желая найти выход из создавшейся ситуации сообща [40]. Бывает и другой вариант: родные принимают несовершеннолетнюю мать и ее ребенка, а она оставляет им новорожденного и продолжает заниматься своими делами, часто рожая еще [40].

Несовершеннолетние матери в большой степени страдают от хронической неполной занятости и недостаточного дохода. Такие матери и их дети имеют более высокую вероятность зависимости от системы общественной помощи и попечительства, чем женщины в возрасте 20–30 лет [39]. Занятость несовершеннолетних матерей со временем увеличивается, однако тип работы, которую они получают, соответствует их низкому уровню образования и профессиональной подготовки [51].

Будущее несовершеннолетней беременной напрямую зависит от ее социально-экономического статуса и семейного положения. Наличие хорошего образования и профессиональной подготовки выступает залогом перспективного трудоустройства и приносит больший вклад в доход семьи, таким образом повышает ее самостоятельность в принятии семейных решений и обеспечивает благополучие ребенка [39, 44, 91].

Данный возрастной период представляет собой переходный этап физического, эмоционального и когнитивного развития человека, который начинается до наступления полового созревания и заканчивается уже во взрослой жизни. Попытки выражения сексуальности, интересов и предпочтений являются нормой в этом возрасте. На становление сексуальности влияет множество факторов, таких как интимные партнерские отношения, гендерная идентичность, сексуальная ориентация, а также религия и культура [76]. Важно отметить, что сексуальность несовершеннолетних значительно изменилась за последние 50 лет, в настоящее время несовершеннолетние достигают физической зрелости раньше, но гораздо позже создают семью [3]. В период пубертата отмечается быстрое физическое развитие несовершеннолетних, и это время рассматривается как время для потенциального возникновения сексуальных мыслей и экспериментов [48].

На фоне нестабильности, характерной для этого периода, легко формируется девиантное поведение [46]. По мнению отечественных авторов, ранние половые отношения гетеросексуального типа могут быть рассмотрены как патологическая девиация, только если они начинаются до того, как наступает достаточное физическое созревание [46]. Половая жизнь до юридического совершеннолетия, но при достаточной физической зрелости может расцениваться как нежелательное явление с социальной точки зрения, но не как патологическая девиация.

К возможным причинам раннего полового созревания в настоящее время относят факторы окружающей среды, социально-экономические условия, питание, а также наличие у несовершеннолетнего доступа к профилактической медицинской помощи.

Данный период характеризуется появлением вторичных половых признаков и замедлением роста [55]. На этом этапе формируются абстрактное мышление и другие исполнительные функции головного мозга, также определяются сексуальная ориентация и идентичность. Происходят значительные изменения в эмоциональной сфере несовершеннолетней девушки — на первый план выходит обеспокоенность относительно своей привлекательности и социальной роли в обществе сверстников. Многие несовершеннолетние испытывают первую влюбленность, и к этому периоду относятся первые сексуальные эксперименты [67].

Позже появляется способность мыслить более абстрактно вследствие полноценного развития префронтальной коры головного мозга. Большинство несовершеннолетних на этом этапе планируют свою

будущую жизнь и становятся более проницательными. Тем не менее они все еще могут действовать импульсивно. Становление эмоционально здорового взрослого человека происходит именно в этом периоде, что требует интеграции психологических, физических, культурных, духовных, социальных и образовательных факторов [67]. К факторам, оказывающим влияние на сексуальное поведение несовершеннолетних, относят социальные и индивидуальные факторы, такие как наследственность, личностные и физические особенности. Некоторые из них имеют косвенное влияние на сексуальное поведение (например, бедность и социальная изоляция), в то время как другие — прямое (например, когнитивная зрелость) [81]. Стрессовые воздействия, неудовлетворительные бытовые условия, отсутствие положительного влияния сверстников и взрослых может привести к снижению эффективности позитивных личностных факторов, что способствует формированию рискованного сексуального поведения у несовершеннолетних девушек [5].

По данным исследования, проведенного Е.С. Булычевой и др. (2011), среди 640 несовершеннолетних девушек Московской области сексуальная активность отмечена у 27,5 %, из них беспорядочные половые связи — у 37,5 %, при этом установлена крайне низкая осведомленность по вопросам контрацепции (30,1 %), а также высокая распространенность курения (78,1 %) и употребления алкоголя (58,9 %) [5]. Сходные данные были получены при анализе сексуального поведения несовершеннолетних девушек в условиях мегаполиса.

По данным анонимного опроса в 2017 г. посетителей СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр для детей "Ювента" (репродуктивное здоровье)» (далее — центр «Ювента») в возрасте 16-24 лет (2504 человека), характерными особенностями репродуктивного поведения современных девушек-подростков являются, с одной стороны, раннее начало половой жизни (средний возраст вступления в сексуальные отношения — 16,2 года), частая смена партнеров (к 18 годам 23 % сексуально активных девушек успевают сменить трех и более половых партнеров; признают отношения одновременно с двумя и более сексуальными партнерами 17,6 % подростков), высокий уровень ИППП, воспалительных заболеваний органов малого таза, с другой — низкий уровень ответственности за свое здоровье. При этом сознательно начинают половую жизнь 65,4 %, неожиданно/случайно — 29,6 %, против своей воли — 5 %. Вместе с тем 95,4 % опрошенных считают, что беременность должна быть планируемой и желанной, а оптимальный возраст для вступления в брак — 23–26 лет, для рождения первого ребенка — 24–27 лет. При этом в службу охраны репродуктивного здоровья подростки обращаются, как правило, после наступления полового дебюта, что подтверждает необходимость своевременного нравственно-полового просвещения в семье, школе.

При выборе эффективных методов контрацепции каждый третий подросток руководствуется мнением партнера, средств массовой информации. Каждый десятый живущий половой жизнью подросток ничего не знает о средствах контрацепции.

Большинство (78 %) считают, что количество детей будет зависеть от материального положения семьи. Каждый второй хочет иметь одного ребенка. А каждый десятый подросток вообще не хочет иметь детей.

В связи с тем что каждая непланируемая беременность у девушки-подростка свидетельствует об отсутствии контрацепции как таковой или неудачи контрацептивных мероприятий, одна из основных задач гинеколога заключается в максимальном распространении достоверной и доступной информации о средствах контрацепции.

Среди особенностей репродуктивного поведения необходимо отметить и преобладание моногамных отношений; достоверное увеличение частоты применения современных методов контрацепции (презерватив — 72,0 %, оральные контрацептивы — 10,1 %); высокую распространенность вредных привычек (курение — 38,0 %, употребление алкоголя — 95,5 % и наркотиков — 10,2 %) [9]. Вместе с тем доступность методов контрацепции, осведомленность о риске беременности и заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, у несовершеннолетних низкая [9]. При этом курение, алкоголь, наркотики, токсины, злоупотребление лекарствами и некоторые другие относятся к группе управляемых, то есть устранимых, факторов. В этом состоит грамотный и профессиональный подход работы с подростками. Последние исследования показали, что программы полового воспитания и образовательные программы по профилактике ВИЧ оказывают положительное влияние на поведение и развитие молодежи, способствуют снижению частоты наступления беременности на протяжении последнего десятилетия [86]. И хотя частота использования презервативов несовершеннолетними увеличилась, все чаще несовершеннолетние девушки используют гормональную контрацепцию длительного действия и другие гормональные методы, которые

имеют самую высокую эффективность [99]. Однако, несмотря на обнадеживающие тенденции, меры по предотвращению ранней беременности должны постоянно обновляться с учетом быстро изменяющихся факторов социальной среды.

По данным Государственного доклада о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации за 2016 г. 8, несмотря на снижение за последние 15 лет абсолютного числа абортов в возрастной группе до 14 лет на 80,4 % (с 1 343 в 2002 г. до 263 в 2016 г.), в группе 15–17-летних (включительно) — на 68,8 % (с 24594 в 2009 г. до 7683 в 2015 г.), доля абортов у девочек до 14 лет и девушек 15–17 лет остается высокой (соответственно 0,04 и 1,0 % в 2015 г.). Ежегодно в Российской Федерации у юных женщин (17 лет включительно) рождается 35–40 тыс. детей, что составляет в среднем 2,1 % от общего числа ролившихся.

За последние 10 лет уровень абортов у юных в Санкт-Петербурге снизился в 8 раз (по данным годовых отчетов). Обращает на себя внимание высокий уровень самопроизвольных абортов как критерий репродуктивного здоровья подростков, который составляет 19,6 % (выше, чем у взрослых женщин, на 4,2 %). В 2008 г. на 1 роды приходилось 3,5 аборта, в 2017 г. — 0,98. Общее число абортов до 12 недель у юных в возрасте до 14 лет снизилось на 47,6 %, в возрасте 15-17 лет на 74,1 %, в возрасте 18-24 года — на 62,3 %. Поэтому с целью планирования срока наступления беременности и с учетом индивидуального перинатального риска важными задачами работы с подростками являются надежная профилактика незапланированной беременности, абортов и родов (до физиологической и социальной зрелости).

Кроме того, очевидна значимость комплексного подхода к решению проблем охраны репродуктивного здоровья подростков, их полового просвещения, формирования ответственного отношения к здоровью. Обязательное условие эффективности такой работы — совместная деятельность медицинских работников, социальных педагогов и психологов, прошедших необходимую подготовку по психологии общения и методике консультирования.

В литературе указывается на необходимость комплексного подхода к проблеме профилактики беременности у несовершеннолетних, в частности на необходимость пропаганды воздержания и контрацепции [3, 98]. Информированность несовершеннолетней, доступность контрацепции, репро-

дуктивное просвещение, получение образования и профессиональной подготовки являются ключевыми факторами профилактики нежелательной беременности [31, 40]. Огромную роль в успешности профилактических программ играют родители девушки, школа, религиозные организации, врачи, социальные и государственные учреждения. Подобные совместные усилия как на национальном, так и на местном уровне доказали свою эффективность в снижении сексуальной активности и частоты беременности у несовершеннолетних [40, 101].

Исследователи указывают на большое значение репродуктивного просвещения в предотвращении ранних беременностей [48]. А в направлении медико-социальной работы с уже беременными несовершеннолетними важную роль играет психологическая и физическая подготовка к предстоящему материнству, помощь в решении кризисных социальных ситуаций, связанных с беременностью, подготовке к предстоящим родам и уходу за новорожденным [36].

Беременность в несовершеннолетнем возрасте ассоциирована с высоким риском неблагоприятных исходов как во время беременности и родов, так и в более позднем периоде. Несовершеннолетний возраст представляет собой важнейший этап становления репродуктивной и нейроэндокринной систем, что обусловливает высокую частоту развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности [37, 92].

Так, в несовершеннолетнем возрасте растущий плод и по-прежнему растущий организм матери конкурируют за питательные вещества; кроме того, незрелость и недостаточное кровоснабжение шейки матки может предрасполагать к развитию субклинической инфекции, увеличению синтеза простагландинов, что служит причиной преждевременных родов [47]. Отсутствие наблюдения во время беременности, недостаточная прибавка массы тела и курение считаются факторами риска неблагоприятных исходов для новорожденных, в том числе низкого веса при рождении, преждевременных родов и младенческой смертности [49, 58, 96]. Среди всех возрастных групп у несовершеннолетних в возрасте 12-17 лет отмечается наименьший уровень обеспеченности пренатальным наблюдением [49, 69].

В литературе нет единого мнения по вопросу, насколько благоприятно протекает беременность, роды и послеродовой период у несовершеннолетних. Большинство исследователей указывает на то, что у несовершеннолетних гораздо чаще встречаются такие осложнения беременности, как

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации за 2016 год. — М., 2018. — 252 с.

угроза прерывания, преэклампсия, анемия, хроническая плацентарная недостаточность (ХПН); а в родах — несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, гипоксия плода и асфиксия новорожденного, гипотонические кровотечения [23].

В работах, посвященных изучению особенностей беременности, родов и послеродового периода у несовершеннолетних, исследуются беременные 16–19 лет; работы, в которых изучаются несовершеннолетние младшей возрастной группы (13–15 лет), единичны и разноречивы [23, 64]. Точно не известно, увеличивается ли частота и тяжесть осложнений беременности, родов и послеродового периода с уменьшением возраста несовершеннолетней.

Увеличение массы тела матери во время беременности служит важным показателем, влияющим на исход беременности. Недостаточное увеличение массы тела (менее 7 кг в течение беременности) связано с рядом неблагоприятных исходов беременности, в том числе низким весом плода при рождении (22,2%), а также является главным фактором риска младенческой смертности [76]. У несовершеннолетних в возрасте 12–14 лет наиболее часто наблюдается нарушение прибавки массы тела во время беременности (13,0%) по сравнению с беременными в возрасте 15–20 лет (10,6%) [79].

Курение во время беременности считается одной из основных причин неблагоприятных исходов для новорожденных, в том числе низкого веса при рождении и младенческой смертности. Однако, по данным крупных исследований, несовершеннолетние в возрасте 12–14 лет менее склонны к курению (6,3 %), чем женщины во всех других возрастных группах. Кроме того, курящие несовершеннолетние, как правило, выкуривают меньше сигарет в день, чем женщины старшего возраста [65].

Материнские факторы риска также могут оказать существенное влияние на осложнения беременности и выживание младенцев. К наиболее частым акушерским осложнениям, связанным с ранней беременностью, относят угрозу прерывания беременности и железодефицитную анемию [17, 21, 23, 35, 49]. Считается, что основная причина возникновения анемии заключается в недостаточности питания. Несмотря на то что тяжелая анемия во время беременности ассоциирована с плохим состоянием здоровья матери после родов, значимость анемии легкой и средней степеней тяжести менее доказана.

Одной из основных причин неблагоприятных перинатальных исходов у детей, рожденных несо-

вершеннолетними матерями, служит преэклампсия. Частота преэклампсии у несовершеннолетних беременных в 1,5-2 раза выше, чем у женщин в возрасте 20-30 лет [21, 23, 35, 49, 85]. Осложнения, развивающиеся у детей при тяжелой преэклампсии, определяются комплексом гипоксических и метаболических нарушений, связаны с незрелостью сердечно-сосудистой системы, что выступает основным фактором, приводящим к поражению центральной нервной системы [90]. Наиболее частыми осложнениями у детей при преэклампсии в антенатальном периоде являются хроническая гипоксия и задержка роста плода, а также их сочетание, в постнатальном периоде — недоношенность, респираторный дистресс-синдром, асфиксия, церебральные нарушения [51, 54]. Результаты исследования, проведенного Т. Ganchimeg et al. (2014), показали, что риск развития преэклампсии у нерожавших несовершеннолетних в 1,7 раза выше, чем у взрослых пациенток, однако авторами не было выявлено увеличения частоты тяжелых форм преэклампсии, а также протеинурии у несовершеннолетних [72].

Несмотря на то что частота родоразрешения путем кесарева сечения у несовершеннолетних ниже (5,9-13,0 %), чем у женщин в возрасте 25-29 лет [21, 23, 24, 35, 49], они подвержены более высокому риску инструментального родоразрешения [80]. У несовершеннолетних в возрасте до 16 лет в 2 раза чаще применяется наложение акушерских щипцов или вакуум-экстракция плода [89]. Считается, что необходимость инструментального родоразрешения обусловлена физической незрелостью молодой матери или испугом и отсутствием психологической поддержки во втором периоде родов. Важно также отметить, что меры социальной поддержки (например, посещения на дому) для несовершеннолетних беременных эффективны в снижении частоты кесарева сечения [96].

Беременность у несовершеннолетних является фактором риска неблагоприятных исходов у ребенка, таких как преждевременные роды, задержка роста плода, низкий вес при рождении, неонатальная и младенческая смертность. Было показано, что независимо от наличия других факторов риска (курение, употребление алкоголя, наркотиков во время беременности, отсутствие наблюдения во время беременности) беременность у несовершеннолетних связана с повышенным риском преждевременных родов, экстремально низкой массой тела ребенка при рождении и повышенной неонатальной смертностью [72].

Срок беременности и вес при рождении считаются одними из самых критических показателей для

84 OF 3 OP BI / REVIEWS

новорожденных. Младенцы, рожденные до 37 полных недель беременности и особенно родившиеся глубоко недоношенными (до 32 полных недель беременности), находятся в группе риска смертности и инвалидности. Частота преждевременных родов у несовершеннолетних составляет, по данным ряда авторов, 8,3–21,0 %, что в 2–4 раза выше, чем у женщин в возрасте 20–30 лет [2, 35, 82].

Риск смерти в позднем неонатальном периоде у детей, рожденных несовершеннолетними, составляет 1,5 % по сравнению с 0,7 % у детей от матерей в возрасте 20 лет и старше [100]. К основным причинам младенческой смертности при одноплодной беременности у несовершеннолетних относятся преждевременные роды (22,0 %), врожденные пороки развития (13,0 %) и синдром внезапной детской смерти (10,0 %). Среди других, менее распространенных причин следует назвать дыхательную недостаточность у новорожденных, внутриутробную инфекцию и родовые травмы (по 9,0 %) [100].

В исследовании М.С. Коваленко (2011) оценен риска развития гестационных осложнений у первородящих женщин несовершеннолетнего возраста [14], автор указывает на то, что возраст пациентки моложе 18 лет служит фактором высокого риска досрочного прерывания беременности (49,0%), анемии беременных (41,0%), преэклампсии (32,0%) и ХПН (30,0%). По мнению автора, высокая частота перинатальных осложнений напрямую не обусловлена возрастом первородящей, наиболее важны социальные факторы риска, такие как вредные привычки, недостаточная материальная обеспеченность, незарегистрированный брак, отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез [14].

Сходные данные получены Е.А. Лаптевой (2008), которая установила высокую частоту генитальных и экстрагенитальных заболеваний у несовершеннолетних, что, на взгляд автора, служит основной причиной патологического течения беременности и родов [20]. Согласно полученным результатам к наиболее частым осложнениям относятся угроза прерывания беременности (48,0 %), преэклампсия (46,0 %), ХПН (42,0 %), хроническая внутриутробная гипоксия плода (38,0 %), синдром задержки роста плода (32,0 %) и наличие анатомически узкого таза (28,0 %) [20].

Ранняя неонатальная смертность в группе новорожденных от несовершеннолетних матерей выше, чем у детей от матерей в возрасте 25–29 лет [49, 52].

У детей, рожденных несовершеннолетними, в периоде новорожденности достоверно чаще на-

блюдаются электролитные нарушения (32,0 %), а также неврологические осложнения, такие как задержка речевого развития (36,7 %) и дерегуляция вегетативной нервной системы (57,0 %) [20]. На первом году жизни у подавляющего большинства детей развиваются определенные заболевания в различных сочетаниях: анемия (53,0 %); рахит (66,7 %); атопический дерматит (53,3 %) и нарушения работы кишечника (50,0 %) [20].

По данным крупного проспективного исследования Х.К. Сhen и et al. (2007), роды у несовершеннолетних ассоциированы с достоверным увеличением частоты гипоксии плода в родах и, соответственно, более низкой оценкой по шкале Апгар [65]. На высокую частоту (9,2–46,8%) асфиксии новорожденного в родах указывали и другие исследователи [17, 24]. Кроме того, было показано, что у детей, рожденных несовершеннолетними, риск гипотрофии достоверно выше, что также подтверждается результатами других исследователей [23, 49].

По данным Х.К. Chen и et al. (2007), риск материнской смертности выше у пациенток в возрасте до 16 лет и коррелирует с социально-демографическими факторами, такими как бедность, низкий уровень образования, недостаточное дородовое наблюдение и социальный статус [65]. Считается, что основными причинами материнской смертности у несовершеннолетних служат преэклампсия (30,0%), экстрагенитальные заболевания (26,0%) и септические осложнения (33,0%) [8].

Известно, что у несовершеннолетних беременных по сравнению с женщинами среднего репродуктивного возраста достоверно чаще встречаются: угроза прерывания беременности (в 2,1 раза в 13-15 лет и в 1,9 раза в 16-17 лет); анемия беременных (в 2,0 раза в 13–15 лет и в 1,8 раза в 16-17 лет); преэклампсия (в 4,1 раза в 13-15 лет и в 3,9 раза в 16-17 лет); преждевременное (в 1,9 раза в 16-17 лет) и раннее излитие околоплодных вод (в 2,0 раза в 13-15 лет и в 1,5 раза в 16-17 лет); быстрые и стремительные роды (в 3,8 раза в 13–15 лет и в 4,2 раза в 16–17 лет). У несовершеннолетних 13–15 лет частота гипоксии плода и асфиксии новорожденного в 3,0 раза выше по сравнению с несовершеннолетними 16-17 лет (p < 0.05) [11, 27, 34].

По данным других авторов, к наиболее частым осложнениям родов у несовершеннолетних относятся: аномалии родовой деятельности (6,5–73,2 %), несвоевременное излитие околоплодных вод (14,7–45,3 %), кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде (4,0–25,5 %), травматизм мягких родовых путей (75,3 %), гнойно-септические

послеродовые заболевания (20,0–71,7 %) [17, 21, 23, 24, 49, 84]. Быстрые роды у несовершеннолетних констатированы в 3 раза чаще, чем у женщин среднего репродуктивного возраста [49].

Исследователи указывали на нарушение функционирования фетоплацентарного комплекса как на ключевую причину большинства осложнений беременности и родов у несовершеннолетних [48, 50, 52].

Углубленное изучение состояния фетоплацентарного комплекса, особенностей его реакций в ответ на гипоксию на фоне незрелости организма несовершеннолетних может помочь выявить основные направления профилактики определенных осложнений беременности и родов у несовершеннолетних, в первую очередь ХПН, преэклампсии, гипоксии плода.

По нашим данным, гистологическое строение плацент несовершеннолетних по сравнению с плацентами женщин среднего репродуктивного возраста характеризуется достоверной гипертрофией; отставанием от срока гестации (в 1,5 раза чаще в 13–15 лет и в 1,4 раза в 16–17 лет); большей частотой ХПН (в 9,1 раза в 16–17 лет) и большей частотой воспалительных изменений. В плацентах несовершеннолетних при наличии ХПН достоверно повышена экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1) (в 1,4 раза) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) (в 1,2 раза) по сравнению с плацентами без ХПН [26].

Одно из ограничений многих исследований несовершеннолетних беременных заключается в отсутствии информации о том, является ли беременность желанной, в то время как это может повлиять на поведение женщины во время беременности и ее отношение к наблюдению во время беременности. Кроме того, распространенность нарушений диеты, злоупотребление алкоголем и наркотиками (выше среди несовершеннолетних) могут негативно сказаться на незапланированной беременности [46, 76].

Дети, рожденные от несовершеннолетних матерей, имеют более высокий риск неадекватного ухода со стороны матери и более высокие показатели заболеваемости хроническими болезнями, у них отмечается более высокая частота несчастных случаев и травм, а также поведенческие и эмоциональные нарушения [77]. Важно отметить, что более высокая распространенность поведенческих проблем у детей, рожденных несовершеннолетними, преимущественно обусловлена не молодым возрастом матери, а ее психологическим состоянием при воспитании ребенка [16]. Данные литературы свидетельствуют о том, что социальные

и психологические трудности, связанные с ранним рождением первого ребенка, носят долгосрочный характер. Однако нет доказательств того, что предоставление социальной поддержки несовершеннолетним беременным, например с дополнительными посещениями на дому, снижает заболеваемость среди младенцев [12, 53].

В настоящее время одной из наиболее важных проблем остается высокий риск повторной беременности и родов у несовершеннолетних. Повторные роды у несовершеннолетних ассоциированы с низким уровнем образования, зависимостью от государственной поддержки и высокой детской смертностью [95]. Повторные роды у несовершеннолетних являются неблагоприятным фактором для матери и ее детей из-за усугубления социально-экономической ситуации, а также небольшого промежутка между беременностями. В крупном исследовании Р. Chantrapanichkul и S. Chawanpaiboon (2013) установили, что у несовершеннолетних частота преждевременных родов во время повторной беременности была на 15,0 % выше в случае, если интервал между беременностями составлял менее 18 месяцев [64]. Также у несовершеннолетних в возрасте до 16 лет возрастает вероятность рождения ребенка с гипотрофией при вторых родах [81].

Повторная беременность наблюдается у 19,0 % несовершеннолетних в течение 1 года после родов и у 38,0 % в течение 2 лет с момента рождения первого ребенка [3]. К основным факторам, ассоциированным с повторной беременностью в несовершеннолетнем возрасте, относятся отсутствие возможности вернуться в школу в течение 6 месяцев после родов, проживание в браке, наличие помощи по уходу за ребенком от родственников, неиспользование средств контрацепции в течение 3 месяцев с момента родов [62].

Еще одним важным фактором, влияющим на наступление повторной беременности у несовершеннолетних, выступает наличие послеродовой депрессии. В исследовании с участием 269 несовершеннолетних установлено, что депрессивные симптомы могут быть независимым фактором риска последующей беременности [105]. Автор отмечает, что у 46,0 % несовершеннолетних, забеременевших повторно в течение 2 лет после родов, наблюдались симптомы депрессии [105]. Также было показано, что в большинстве случаев повторная беременность является преднамеренной, отражая сознательное решение не возвращаться в школу в ближайшее время и получать поддержку от родственников [75, 95]. Профилактические программы должны

сосредоточиться на определении и поддержке образовательных интересов несовершеннолетней девушки, а также на обеспечении мотивации предотвращения раннего наступления повторной беременности. Использование методов контрацепции длительного действия, таких как подкожные импланты, инъекции прогестинов или внутриматочные спирали, приводит к более значительному снижению риска наступления повторной беременности, чем применение оральных контрацептивов. Внедрение программ, которые помогают матерям несовершеннолетнего возраста вернуться в школу, в сочетании с интенсивной социально-психологической помощью после родов, как правило, успешно предотвращает раннее наступление повторной беременности [71].

В целом достоверными факторами, снижающими качество медицинской помощи несовершеннолетним, решившим сохранить беременность, признаны: поздняя явка в женскую консультацию (ЖК)  $(22,4 \pm 7,5)$  недели в 13–15 лет и  $15,8 \pm 6,9$  недели в 16-17 лет); нерегулярное посещение ЖК (в среднем —  $6.4 \pm 0.9$  явки); отсутствие консультаций психолога до и после родов [11, 27]. Ведение беременности, родов и послеродового периода у несовершеннолетних по определенным принципам позволяет достоверно снизить частоту осложнений: (анемии беременных — в 1,5 раза; ХПН — в 2,9 раза; быстрых и стремительных родов — в 2,8 раза; разрывов шейки матки в 2,1 и влагалища — в 2,0 раза; субинволюции матки — в 2,0 раза; а также улучшить социальные исходы (отсутствие отказов от детей в родильном доме) [11, 27].

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Охрана репродуктивного здоровья несовершеннолетних (как репродуктивного потенциала страны) с целью снижения осложнений беременности, родов, послеродового периода, материнской и младенческой смертности требует разработки комплексного подхода на государственном уровне.

Комплексный подход должен включать:

- репродуктивное просвещение с формированием ответственного отношения к здоровью с целью профилактики непланируемых беременностей, в том числе повторных (от воздержания до надежных и доступных методов контрацепции);
- ведение беременности, родов и послеродового периода с учетом возрастных особенностей, с соблюдением определенных принципов и использованием междисциплинарного подхода;

 комплекс социальных мер для поддержки несовершеннолетних от момента репродуктивного выбора до воспитания ребенка несовершеннолетней.

Система медико-социальной помощи несовершеннолетним беременным в мегаполисе должна предусматривать создание регионального центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних на базе акушерского стационара и внедрение следующих принципов [11, 27].

- 1. Профилактика анемии беременных у несовершеннолетних. Суть предлагаемого авторами способа профилактики заключается в следующем: при постановке на учет по беременности все несовершеннолетние беременные обследуются на содержание ферритина в венозной крови. При величине ферритина в венозной крови ниже 35 нг/мл (при нормальных показателях содержания эритроцитов, гемоглобина и гематокрита) назначают пероральные железосодержащие препараты в профилактических дозах сроком на 3 месяца. Через три месяца выполняют контрольный анализ на содержание ферритина в венозной крови и при величине ферритина в венозной крови ниже 35 нг/мл (при нормальных показателях содержания эритроцитов, гемоглобина и гематокрита) прием пероральных железосодержащих препаратов в профилактических дозах продолжают еще 3 месяца. При наличии анемии тяжелой степени проводят общепринятую терапию препаратами железа для внутривенного введения (при подтвержденном железодефицитном характере анемии).
- 2. Раннее выявление ХПН. Ультразвуковое и допплерометрическое исследование системы мать плацента — плод выполняют несовершеннолетним беременным в 28 недель.
- 3. Ведение юной беременной совместно с психологом. Консультацию психолога проводят при постановке беременной на учет, во втором триместре и перед родами. По желанию пациентки или решению лечащего врача осуществляют дополнительные консультации психолога.
- 4. Занятия в центре подготовки к родам (отделении, кабинете) проводятся с 20 недель беременности до родов (лекции и занятия физкультурой для беременных).
- 5. Обезболивание родов. При отсутствии противопоказаний при раскрытии маточного зева на 3–4 см применяют длительную перидуральную анестезию.
- 6. Профилактика быстрых и стремительных родов. При наличии чрезмерно сильной и бурной родовой деятельности используют внутривенную инфузию гексопреналина в терапевтических дозах.

- 7. Работа консультанта по лактации. Кроме занятий в центре подготовки к родам во время беременности и после родов (во время нахождения несовершеннолетней родильницы в послеродовом отделении), где читают лекции и проводят практические занятия по обучению правильной лактации и уходу за молочными железами, несовершеннолетние родильницы должны иметь возможность обратиться к консультанту по лактации после родов.
- 8. Профилактика гнойно-септических осложнений в родах и послеродовом периоде. При наличии дисбиоза влагалища перед родами нормализуют микрофлору влагалища путем применения пробиотических препаратов, содержащих штаммы лактобацилл, способных колонизировать влагалище. При наличии вагинита проводят соответствующую антибактериальную терапию (согласно антибиотикограмме).
- 9. Использование современных перинатальных технологий: выкладывание ребенка после родов на живот/грудь матери; прикладывание к груди в родильном зале/операционной; совместное пребывание матери и ребенка в послеродовой палате; эксклюзивное грудное вскармливание и ранняя выписка.
  - 10. Профилактика социального сиротства.

## **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Айвазова З.Н. Комплексное социально-гигиеническое исследование состояния здоровья подростков в условиях крупного города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Ayvazova ZN. Kompleksnoe sotsial'no-gigienicheskoe issledovanie sostoyaniya zdorov'ya podrostkov v usloviyakh krupnogo goroda. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ.)]
- 2. Аккузина О.П., Смирнова Н.П., Борисова Н.В. Просвещение молодежи решающий фактор сохранения репродуктивного здоровья населения // Материалы X юбилейного всероссийского форума «Мать и дитя». М., 2009. С. 484–485. [Akkuzina OP, Smirnova NP, Borisova NV. Prosveshchenie molodezhi reshayushchiy faktor sokhraneniya reproduktivnogo zdorov'ya naseleniya. In: Materialy X yubileynogo vserossiyskogo foruma "Mat' i ditya". (Conference proceedings) Moscow; 2009. P. 484-485. (In Russ.)]
- 3. Баранов А.А., Кучма В.Р., Рапопорт И.К. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент международного взаимодействия в охране здоровья детей // Российский педиатрический журнал. − 2012. − № 4. − С. 12−18. [Baranov AA, Kuchma VR, Rapoport IK. "Health and development of adolescents in Russia" Strategy effective in adolescents health care. *Russian journal of pediatrics*. 2012;(4):12-18. (In Russ.)]

- 4. Борисова Э.К., Рыжова Н.К., Гаревская Ю.А. Заболеваемость девушек-подростков, связанная с репродуктивным здоровьем // Медицинский альманах. 2009. № 4. С. 111–114. [Borisova EK, Ryzhova NK, Garevskaya YA. Zabolevaemost' devushek-podrostkov, svyazannaya s reproduktivnym zdorov'em. Meditsinskiy al'manakh. 2009;(4):111-114. (In Russ.)]
- 5. Булычева Е.С., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Особенности репродуктивного поведения и репродуктивных установок девочек-подростков в Московской области // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. № 1. С. 44–47. [Bulycheva ES, Zarochentseva NV, Belaya YM. Osobennosti reproduktivnogo povedeniya i reproduktivnykh ustanovok devochek-podrostkov v Moskovskoy oblasti. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2011;11(1):44-47. (In Russ.)]
- 6. Буралкина Н.А. Репродуктивное поведение девочек подросткового возраста // Проблемы репродукции. 2009. Т. 15. № S. С. 144–145. [Buralkina NA. Reproduktivnoe povedenie devochek podrostkovogo vozrasta. *Modern reproductive technologies*. 2009;15(S):144-145. (In Russ.)]
- 7. Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. № 2. С. 12–31. [Buralkina NA, Uvarova EV. Sovremennye predstavleniya o reproduktivnom zdorov'e devochek (obzor literatury). Pediatric and adolescent reproductive health. 2010;(2):12-31. (In Russ.)]
- 8. Гусева Е.В., Чумакова О.В., Филиппов О.С. Медико-социальные аспекты материнской смертности у несовершеннолетних женщин в Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 3. С. 13–16. [Guseva EV, Chumakova OV, Filippov OS. Medical-social aspects of maternal mortality in younger women in the Russian Federation. *Current pediatrics*. 2008;7(3):13-16. (In Russ.)]
- 9. Дикке Г.Б., Яроцкая Е.Л., Ерофеева Л.В. Проблемы нежелательной беременности, репродуктивного выбора и контрацепции у девочек-подростков // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. − 2010. − № 2. − С. 22 − 27. [Dikke GB, Yarotskaya EL, Erofeeva LV. Problemy nezhelatel'noy beremennosti, reproduktivnogo vybora i kontratseptsii u devochek-podrostkov. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010;(2):22-27. (In Russ.)]
- 10. Ерофеева Л.В. Поведение риска у подростков. Роль сексуального образования (обзор зарубежной научной литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. № 5. С. 68–77. [Erofeeva LV. Risky behavior of adolescents. The role of sexual education (foreign scientific literature re-

view). *Pediatric and adolescent reproductive health.* 2009;(5):68-77. (In Russ.)]

- 11. Иванова Л.А., Михайлин Е.С. Из молодых да ранних // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. № 4. С. 84–93. [Ivanova LA, Mikhaylin ES. Iz molodykh da rannikh. Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak. 2016;(4):84-93. (In Russ.)]
- 12. Ильин А.Г. Состояние здоровья детей подросткового возраста и совершенствование системы их медицинского обеспечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. [Il'in AG. Sostoyanie zdorov'ya detey podrostkovogo vozrasta i sovershenstvovanie sistemy ikh meditsinskogo obespecheniya. [dissertation] Moscow; 2005. (In Russ.)]
- 13. Ипполитова М.Ф., Симаходский А.С. Эффективность профилактических мероприятий, направленных на сохранение и укрепление репродуктивного здоровья // Детская больница. 2014. № 2. С. 10–16. [Ippolitova MF, Simakhodsky AS. Efficacy of prophylactic activities aimed on maintenance and promotion of the reproductive health in children. *Children's hospital.* 2014;(2):10-16. (In Russ.)]
- 14. Коваленко М.С. Особенности гестационного процесса у первородящих женщин в подростковом и старшем репродуктивном возрасте: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2011. [Kovalenko MS. Osobennosti gestatsionnogo protsessa u pervorodyashchikh zhenshchin v podrostkovom i starshem reproduktivnom vozraste. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]
- 15. Коротаева Ж.Е., Кирьянова Л.Е. Тревожно-депрессивные расстройства у девушек-подростков в период беременности и после родов // Личность, семья, общество: вопросы педагогики и психологии. − 2016. − № 62. − С. 100−105. [Korotaeva ZE, Kiryanova LE. Anxiety and depressive disorder of teen-age girls in pregnancy period and after giving birth. Lichnost', sem'ya, obshchestvo: voprosy pedagogiki i psikhologii. 2016;(62):100-105. (In Russ.)]
- 16. Кравцова О.В., Долгих В.В., Лещенко О.Я. Медико-социальные аспекты здоровья девушек-подростков в городе и сельской местности // Материалы X юбилейного всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2009. С. 497–498. [Kravtsova OV, Dolgikh VV, Leshchenko OY. Medikosotsial'nye aspekty zdorov'ya devushek-podrostkov v gorode i sel'skoy mestnosti. In: Materialy X yubileynogo Vserossiyskogo nauchnogo foruma "Mat' i ditya". (Conference proceedings) Moscow; 2009. P. 497-498. (In Russ.)]
- 17. Красникова М.Б., Юлдашев В.Л., Трубина Т.Б. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода и состояние новорожденных у девочек-подростков // Медицинский вестник

- Башкортостана. 2011. Т. 6. № 3. С. 15–19. [Krasnikova MB, Yuldashev VL, Trubina TB. Features of adolescent pregnancy, delivery, postnatal period and condition of neonates by teenage mothers. *Bashkortostan medical journal*. 2011;6(3):15-19. (In Russ.)]
- 18. Ланцбург М.Е., Арчакова Т.О. Исследование потребности в социально-психологической поддержке у матерей с детьми младенческого и раннего возраста // Ребенок в современном обществе: сборник научных статей. М.: МГППУ, 2007. [Lantsburg ME, Archakova TO. Issledovanie potrebnosti v sotsial'nopsikhologicheskoy podderzhke u materey s det'mi mladencheskogo i rannego vozrasta. In: Rebenok v sovremennom obshchestve: sbornik nauchnykh statey. Moscow: MGPPU; 2007. (In Russ.)]
- 19. Ланцбург М.Е. Психологическая поддержка матерей группы риска как профилактика социального сиротства. Современные подходы к ранней профилактике социального сиротства и семейного неблагополучия // Опыт работы по реализации мероприятий комплекса мер по преодолению социального сиротства в городе Москве на 2009–2011 гг. М.: Старполиграф, 2011. [Lantsburg ME. Psikhologicheskaya podderzhka materey gruppy riska kak profilaktika sotsial'nogo sirotstva. Sovremennye podkhody k ranney profilaktike sotsial'nogo sirotstva i semeynogo neblagopoluchiya. In: Opyt raboty po realizatsii meropriyatiy Kompleksa mer po preodoleniyu sotsial'nogo sirotstva v gorode Moskve na 2009-2011. Moscow: Starpoligraf; 2011. (In Russ.)]
- 20. Лаптева Е.А. Клинические и психологические особенности состояния здоровья матерей подросткового возраста и их детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2008. [Lapteva EA. Klinicheskie i psikhologicheskie osobennosti sostoyaniya zdorov'ya materey podrostkovogo vozrasta i ikh detey. [dissertation] Perm'; 2008. (In Russ.)]
- 21. Ларюшева Т.М., Лебедева Т.Б., Баранов А.Н. Особенности течения беременности и родов у несовершеннолетних женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. 61. № 1. С. 106–112. [Laryusheva TM, Lebedeva TB, Baranov AN. Features of a current of pregnancy and sorts at young women. Journal of obstetrics and women's diseases. 2012;61(1):106-112. (In Russ.)]
- 22. Ларюшева Т.М., Баранов А.Н., Лебедева Т.Б. Эпидемиология беременности у подростков // Экология человека. 2014. № 12. С. 26–34. [Laryusheva TM, Baranov AN, Lebedeva TB. Epidemiology of adolescent pregnancy. *Human Ecology*. 2014;(12):26-34. (In Russ.)]
- 23. Ларюшева Т.М., Истомина Н.Г., Баранов А.Н. Сравнительная характеристика клинических показателей течения беременности и родов у женщин подрост-

- кового и оптимального биологического возраста // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 1. С. 34–42. [Laryusheva TM, Istomina NG, Baranov AN. Comparative study of the clinical parameters of pregnancy and childbirth in teenagers and women of the optimal reproductive age. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(1):34-42. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD65134-42.
- 24. Ларюшева Т.М., Истомина Н.Г., Баранов А.Н. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у подростков Архангельской области сравнительное исследование через 20 лет // Экология человека. 2016. № 8. С. 40—44. [Laryusheva TM, Istomina NG, Baranov AN. Gestation course, delivery and perinatal outcomes in adolescents of arkhangelsk region, a comparative study in 20 years. *Human Ecology*. 2016;(8):40-44. (In Russ.)]
- 25. Михайлин Е.С. Беременность в подростковом возрасте: психологические особенности и акушерские осложнения // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 3. С. 80–84. [Mikhaylin ES. Teenage pregnansy: psychological features -obstetric complications. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2016;(3):80-84. (In Russ.)]
- 26. Михайлин Е.С., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Морфофункциональные особенности последов у несовершеннолетних женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 41 48. [Mikhaylin ES, Tolibova GK, Tral TG. Morfological and functional features of placentas in minor women. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(5):41-48. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD65541-48.
- 27. Михайлин Е.С. Принципы ведения беременности, родов и послеродового периода у несовершеннолетних // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 4. С. 76–87. [Mikhaylin ES. Principles of pregnancy, childbirth and postpartum period management in adolescents. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2016;(4):76-87. (In Russ.)]
- 28. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Шило М.М. Социальный портрет беременной девочки-подростка в современных условиях // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018. № 1. С. 28–36. [Mikhaylin ES, Ivanova LA, Shilo MM. Social portrait of the pregnant girl-teenager nowadays. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2018;(1):28-36. (In Russ.)]
- 29. Можейко Л.Ф., Новикова Е.В. Клинические и социальные особенности у девочек-подростков, прерывающих беременность в ранние и поздние сроки гестации // Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2010. № 3. С. 48–53. [Mozheyko LF, Novikova EV. Klinicheskie i sotsial'nye osobennosti u devochek-podrostkov, preryvayushchikh beremen-

- nost' v rannie i pozdnie sroki gestatsii. *Reproduktivnoe zdorov'e v Belarusi*. 2010;(3):48-53. (In Russ.)]
- 30. Можейко Л.Ф., Карпова Е.Г. Медицинские и социальные аспекты подростковой беременности // Медицинский журнал. 2011. № 4. С. 85–87. [Mozheyko LF, Karpova EG. Medical and social aspects of teenage pregnancy. *Med Zhurnal*. 2011;(4):85-87. (In Russ.)]
- 31. Моисеева Н.В. Молодые мамы: подарок судьбы или наказание // Российская наука и образование сегодня: проблемы и перспективы. 2015. № 4. С. 53–57. [Moiseeva NV. Molodye mamy: podarok sud'by ili nakazanie. Rossiyskaya nauka i obrazovanie segodnya: problemy i perspektivy. 2015;(4):53-57. (In Russ.)]
- 32. Новикова Е.В., Можейко Л.Ф. Проблема прерывания беременности у подростков // Рецепт. 2008. № 3. С. 35–39. [Novikova EV, Mozheyko LF. Problema preryvaniya beremennosti u podrostkov. *Retsept.* 2008;(3):35-39. (In Russ.)]
- 33. Орел В.И., Середа В.М., Ким А.В., и др. Здоровье детей Санкт-Петербурга // Педиатрия. 2017. Т. 8. № 1. С. 112 119. [Orel VI, Sereda VM, Kim AV, et al. Children's health of Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):112-119. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED81112-119.
- 34. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., и др. Особенности течения беременности и родов у несовершеннолетних женщин в условиях мегаполиса (на примере г. Санкт-Петербурга) // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. 63. № 3. С. 36–43. [Mikhaylin YS, Ivanova LA, Savitskiy AG, et al. Features of pregnancy and delivery in minors female in a metropolis (by the example of St. Petersburg). *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014;63(3):36-43. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD63336-43.
- 35. Петрова Я.А. Беременность и роды у девочек-подростков оптимизация акушерской тактики // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. № 2. С. 190–195. [Petrova YA. Beremennost' i rody u devochek-podrostkov optimizatsiya akusherskoy taktiki. Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2012;(2):190-195. (In Russ.)]
- 36. Ростовская Т.К., Шимановская Я.В. Феномен юного материнства: проблемы, тенденции // Локус: люди, общество, культура, смыслы. 2017. № 1. С. 119–125. [Rostovskaya TK, Shimanovskaya YV. Fenomen yunogo materinstva: problemy, tendentsii. *Lokus: lyudi, obshchestvo, kul'tura, smysly.* 2017;(1):119-125. (In Russ.)]
- 37. Рябинкина Т.С., Симановская Х.Ю., Маклецова С.А. Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. M.: Status Praesens, 2013. [Ryabinki-

na TS, Simanovskaya KY, Makletsova SA. Reproduktivnye plany: sokhranit' i priumnozhit' potentsial. Moscow: Status Praesens; 2013. (In Russ.)]

- 38. Семятов С.М. Репродуктивное здоровье девушекподростков Московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. [Semyatov SM. Reproduktivnoe zdorov'e devushekpodrostkov Moskovskogo megapolisa v sovremennykh sotsial'no-ekonomicheskikh i ekologicheskikh usloviyakh. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ.)]
- 39. Силласте Г.Г. Профессиональная мобильность и социальная адаптация молодых матерей на московском рынке труда. Статья вторая // Безопасность Евразии. 2009. № 3. С. 93–112. [Sillaste GG. Professional'naya mobil'nost' i sotsial'naya adaptatsiya molodykh materey na moskovskom rynke truda. Stat'ya vtoraya. *Bezopasnost' Evrazii*. 2009;(3):93-112. (In Russ.)]
- 40. Сироткина Е.С. Проблемы несовершеннолетних матерей как социальной группы // Youth World Politic. 2014. № 1. С. 95–101. [Sirotkina ES. Problems of minor mothers as social group. Youth World Politic. 2014;(1):95-101. (In Russ.)]
- 41. Скутнева С.В. Раннее материнство // Социологические исследования. 2009. № 7. С. 114–118. [Skutneva SV. Rannee materinstvo. *Sotsiol Issled*. 2009;(7):114-118. (In Russ.)]
- 42. Скутнева С.В. Раннее материнство // Социология семьи. Гендерные исследования. 2009. № 2. С. 32–40. [Skutneva SV. Rannee materinstvo. Sotsiologiya sem'i. Gendernye issledovaniya. 2009;(2):32-40. (In Russ.)]
- 43. Сорокина Е.В., Демидов С.В. Современные проблемы раннего материнства // Социально-экономические аспекты развития современного общества: межвузовский сборник научных трудов. Рязань, 2014. С. 228–231. [Sorokina EV, Demidov SV. Sovremennye problemy rannego materinstva. In: Sotsial'noekonomicheskie aspekty razvitiya sovremennogo obshchestva: mezhvuzovskiy sbornik nauchnykh trudov. Ryazan'; 2014. P. 228-231. (In Russ.)]
- 44. Соснина И.Г., Ушкова У.Э. Эмоционально-личностные особенности несовершеннолетних матерей // Фундаментальные исследования. 2013. № 10–2. С. 446–449. [Sosnina IG, Ushkova UE. Emotional and personality traits of adolescent mothers. *Fundamental research*. 2013;(10-2):446-449. (In Russ.)]
- 45. Стукалова А.В. Социальные риски малолетнего материнства и их политизация в современных условиях // Молодой ученый. 2011. № 9. С. 148–151. [Stukalova AV. Sotsial'nye riski maloletnego materinstva i ikh politizatsiya v sovremennykh usloviyakh. *Molodoy uchenyy.* 2011;(9):148-151. (In Russ.)]

- 46. Сухарева Л.М., Куинджи Н.Л., Ямпольская Ю.А. Гигиенические аспекты физического развития и формирования репродуктивного здоровья у девочек школьного возраста // Вестник РАМН. 2009. № 5. С. 11–15. [Sukhareva LM, Kuindzhi NN, Yampolskaya YA. Hygienic aspects of physical development and reproductive health in schoolgirls. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;(5):11-15. (In Russ.)]
- 47. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2007. С. 5 17. [Sukhikh GT, Adamyan LV. Sostoyanie i perspektivy reproduktivnogo zdorov'ya naseleniya Rossii. In: Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy. Moscow; 2007. (In Russ.)]
- 48. Тарасова М.А. Медико-социальные и организационные аспекты реализации территориальных программ по профилактике инфекций, передаваемых половым путем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2005. [Tarasova MA. Mediko-sotsial'nye i organizatsionnye aspekty realizatsii territorial'nykh programm po profilaktike infektsiy, peredavaemykh polovym putem. [dissertation] Ryazan'; 2005. (In Russ.)]
- 49. Ушакова Г.А., Николаева Л.Б., Тришкин А.Г. Течение беременности и родов, состояние потомства у первородящих женщин // Акушерство и гинекология. 2009. № 2. С. 3–5. [Ushakova GA, Nikolayeva LB, Trishkin AG. The course of pregnancy and labor, the condition of offsprings from primiparas. Akush Ginekol (Mosk). 2009;(2):3-5. (In Russ.)]
- 50. Филиппов О.В. Плацентарная недостаточность. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Filippov OV. Platsentarnaya nedostatochnost'. Moscow: MEDpress-inform; 2009. (In Russ.)]
- 51. Фисун Е.В. Проблема самореализации в современном мегаполисе как фактор, влияющий на качество эмоционального общения в семье // Ляшенко А.И., Ушаков Д.В., Иноземцева В.Е. Психологические проблемы семьи и личности в мегаполисе. М., 2009. С. 128–140. [Fisun EV. Problema samorealizatsii v sovremennom megapolise kak faktor, vliyayushchiy na kachestvo emotsional'nogo obshcheniya v sem'e. In: Lyashenko AI, Ushakov DV, Inozemtseva VE. Psikhologicheskie problemy sem'i i lichnosti v megapolise. Moscow; 2009. (In Russ.)]
- 52. Черепанова Е.А. Комплексная оценка плацентарной недостаточности у несовершеннолетних женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006. [Cherepanova EA. Kompleksnaya otsenka platsentarnoy nedostatochnosti u nesovershennoletnikh zhenshchin. [dissertation] Tomsk; 2006. (In Russ.)]
- 53. Чичерин Л.П., Никитин М.В. Медико-социальные аспекты охраны здоровья детей и подростков

- в Российской Федерации // Общественное здоровье и здравоохранение. 2010. № 3. С. 22–26. [Chicherin LP, Nikitin MV. Medico-social aspects of children's and adolescents' health protection in the Russian Federation. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie*. 2010;(3):22-26. (In Russ.)]
- 54. Шаряпова О.Ш. Тяжелый гестоз. Исходы для детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Sharyapova OS. Tyazhelyy gestoz. Iskhody dlya detey. [dissertation] Moscow; 2008. (In Russ.)]
- 55. Aalsma MC, Woodrome SE, Downs SM, et al. Developmental trajectories of religiosity, sexual conservatism and sexual behavior among female adolescents. *J Adolesc.* 2013;36(6):1193-1204. doi: 10.1016/j.adolescence.2013.08.005.
- 56. Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(6 Suppl): S15-21. doi: 10.1016/j.jpag.2010.08.006.
- 57. Alexander SC, Fortenberry JD, Pollak KI, et al. Sexuality talk during adolescent health maintenance visits. *JAMA Pediatr.* 2014;168(2):163-169. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4338.
- 58. Armstrong B. Adolescent Pregnancy. Handbook of Social Work Practice with Vulnerable and Resilient Populations. New York: Columbia University Press; 2001.
- 59. Beharry MS, Shafii T, Burstein GR. Diagnosis and treatment of chlamydia, gonorrhea, and trichomonas in adolescents. *Pediatr Ann.* 2013;42(2):26-33. doi: 10.3928/00904481-20130128-09.
- 60. Benjamins LJ. Practice guideline: evaluation and management of abnormal vaginal bleeding in adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2009;23(3):189-193. doi: 10.1016/j.pedhc.2009.02.003.
- 61. Berlan ED, Holland-Hall C. Sexually transmitted infections in adolescents: advances in epidemiology, screening, and diagnosis. *Adolesc Med State Art Rev.* 2010;21(2):332-346.
- 62. Carvajal DN, Burrell L, Duggan AK, Barnet B. Repeat pregnancy prevention self-efficacy in adolescents: associations with provider communication, provider type, and depression. *South Med J.* 2012;105(11):591-597. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31826ff173.
- 63. Chandra-Mouli V, Camacho AV, Michaud PA. WHO guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries. *J Adolesc Health*. 2013;52(5):517-522. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.03.002.
- 64. Chantrapanichkul P, Chawanpaiboon S. Adverse pregnancy outcomes in cases involving extremely young maternal age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;120(2):160-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.08.024.
- 65. Chen XK, Wen SW, Fleming N, et al. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large popula-

- tion based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(2):368-373. doi: 10.1093/ije/dyl284.
- 66. Collins Fantasia H, Sutherland MA, Kelly-Weeder S. Gender differences in risky sexual behavior among urban adolescents exposed to violence. *J Am Acad Nurse Pract.* 2012;24(7):436-442. doi: 10.1111/j.1745-7599.2012.00702.x.
- 67. Everett BG. Sexual orientation disparities in sexually transmitted infections: examining the intersection between sexual identity and sexual behavior. *Arch Sex Behav.* 2013;42(2):225-236. doi: 10.1007/s10508-012-9902-1.
- 68. Fedorowicz AR, Hellerstedt WL, Schreiner PJ, Bolland JM. Associations of adolescent hopelessness and self-worth with pregnancy attempts and pregnancy desire. *Am J Public Health*. 2014;104(8): e133-140. doi: 10.2105/AJPH.2014.301914.
- 69. Ferraro AA, Cardoso VC, Barbosa AP, et al. Childbearing in adolescence: intergenerational deja-vu? Evidence from a Brazilian birth cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:149. doi: 10.1186/1471-2393-13-149.
- 70. Fontenot HB, George ER. Sexually transmitted infections in pregnancy. *Nurs Womens Health*. 2014;18(1):67-72. doi: 10.1111/1751-486X.12095.
- 71. Fortenberry JD. Puberty and adolescent sexuality. *Horm Behav.* 2013;64(2):280-287. doi: 10.1016/j. yhbeh.2013.03.007.
- 72. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG*. 2014;121 Suppl 1:40-48. doi: 10.1111/1471-0528.12630.
- 73. Gibson EJ, Bell DL, Powerful SA. Common sexually transmitted infections in adolescents. *Prim Care*. 2014;41(3):631-650. doi:10.1016/j.pop.2014.05.011.
- 74. Gottlieb SL, Xu F, Brunham RC. Screening and treating Chlamydia trachomatis genital infection to prevent pelvic inflammatory disease: interpretation of findings from randomized controlled trials. *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):97-102. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827bd637.
- 75. Han L, Teal SB, Sheeder J, Tocce K. Preventing repeat pregnancy in adolescents: is immediate post-partum insertion of the contraceptive implant cost effective? *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):24.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.015.
- 76. Harden KP. Genetic influences on adolescent sexual behavior: Why genes matter for environmentally oriented researchers. *Psychol Bull.* 2014;140(2):434-465. doi: 10.1037/a0033564.
- 77. Harper LM, Chang JJ, Macones GA. Adolescent pregnancy and gestational weight gain: do the Institute of Medicine recommendations apply? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):140:e141-148. doi: 10.1016/j. ajog.2011.03.053.

78. Hengel B, Jamil MS, Mein JK, et al. Outreach for chlamydia and gonorrhoea screening: a systematic review of strategies and outcomes. *BMC Public Health*. 2013;13:1040. doi: 10.1186/1471-2458-13-1040.

- 79. James AH. Obstetric management of adolescents with bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23 (6 Suppl):S31-37. doi: 10.1016/j.jpaq.2010.08.004.
- 81. Karabulut A, Ozkan S, Bozkurt AI, et al. Perinatal outcomes and risk factors in adolescent and advanced age pregnancies: comparison with normal reproductive age women. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):346-350. doi: 10.3109/01443615.2013.767786.
- 82. Kellartzis D, Tsolakidis D, Mikos T, et al. Obstetric outcome in adolescence: a single centre experience over seven years. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(1):49-51.
- 83. Kouyoumdjian FG, Leto D, John S, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chlamydia, gonorrhoea and syphilis in incarcerated persons. *Int J STD AIDS*. 2012;23(4):248-254. doi: 10.1258/ijsa.2011.011194.
- 84. Lazarus JV, Sihvonen-Riemenschneider H, Laukamm-Josten U, et al. Systematic Review of Interventions to Prevent Spread of Sexually Transmitted Infections, Including HIV, Among Young People in Europe. *Croat Med J.* 2010;51(1):74-84. doi: 10.3325/cmj.2010.51.74.
- 85. McCracken KA, Loveless M. Teen pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(5):355-359. doi: 10.1097/GCO.000000000000102.
- 86. Miller E, McCauley HL. Adolescent relationship abuse and reproductive and sexual coercion among teens. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(5):364-369. doi: 10.1097/GCO.0b013e328364ecab.
- 87. Nsuami M, Cohen DA. Participation in a School-Based Sexually Transmitted Disease Screening Program. *Sex Transm Dis.* 2000;27(8):473-479. doi: 10.1097/00007435-200009000-00010.
- 88. Odesanmi TY, Wasti SP, Odesanmi OS, et al. Comparative effectiveness and acceptability of home-based and clinic-based sampling methods for sexually transmissible infections screening in females aged 14-50 years: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2013;10(6):559-569. doi: 10.1071/SH13029.
- 89. Paranjothy S, Broughton H, Adappa R, Fone D. Teenage pregnancy: who suffers? *Arch Dis Child*. 2009;94(3):239-245. doi: 10.1136/adc.2007.115915.
- 90. Pinzon JL, Jones VF. Care of adolescent parents and their children. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1743-1756. doi: 10.1542/peds.2012-2879.

- 91. Pires R, Araujo-Pedrosa A, Pereira J, Canavarro MC. Preventing adolescent pregnancy: biological, social, cultural, and political influences on age at first sexual intercourse. *J Prim Prev.* 2014;35(4):239-254. doi: 10.1007/s10935-014-0344-5.
- 92. Renner RM, de Guzman A, Brahmi D. Abortion care for adolescent and young women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;126(1):1-7. doi: 10.1016/j.ijqo.2013.07.034.
- 93. Risser WL, Bortot AT, Benjamins LJ, et al. The Epidemiology of Sexually Transmitted Infections in Adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(3):160-167. doi: 10.1053/j.spid.2005.04.004.
- 94. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3572-3583. doi: 10.1210/jc.2013-1770.
- 95. Rowlands S. Social predictors of repeat adolescent pregnancy and focussed strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(5):605-616. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.02.016.
- 96. Ruedinger E, Cox JE. Adolescent childbearing: consequences and interventions. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):446-452. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283557b89.
- 97. Samkange-Zeeb FN, Spallek L, Zeeb H. Awareness and knowledge of sexually transmitted diseases (STDs) among school-going adolescents in Europe: a systematic review of published literature. *BMC Public Health*. 2011;11:727. doi: 10.1186/1471-2458-11-727.
- 98. Smid M, Martins S, Whitaker AK, Gilliam M. Correlates of pregnancy before age 15 compared with pregnancy between the ages of 15 and 19 in the United States. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):578-583. doi: 10.1097/AOG.00000000000000136b.
- 99. Straw F, Porter C. Sexual health and contraception. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012;97(5):177-184. doi: 10.1136/archdischild-2011-301250.
- 100. Suwal A. Obstetric and perinatal outcome of teenage pregnancy. *J Nepal Health Res Counc.* 2012;10(1):52-56.
- 101. Swartzendruber A, Zenilman JM, Niccolai LM, et al. It takes 2: partner attributes associated with sexually transmitted infections among adolescents. *Sex Transm Dis.* 2013;40(5):372-378. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318283d2c9.
- 102. Taylor M, Joshi A. Surveys assessing STI related health information needs of adolescent population. *Technol Health Care*. 2012;20(4):247-261. doi: 10.3233/THC-2012-0676.
- 103. Upadhya KK, Ellen JM. Social disadvantage as a risk for first pregnancy among adolescent females in the

- United States. *J Adolesc Health*. 2011;49(5):538-541. doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.04.011.
- 104. Williams JA, Ofner S, Batteiger BE, et al. Duration of polymerase chain reaction-detectable DNA after treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* infections
- 105. Yozwiak JA. Postpartum Depression and Adolescent Mothers: A Review of Assessment and Treatment Approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(3):172-8. doi: 10.1016/j.jpaq.2009.09.003.

# •Информация об авторах

Марина Федоровна Ипполитова— канд. мед. наук, главный врач. СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический Центр для детей "ЮВЕНТА" (репродуктивное здоровье)», Санкт-Петербург. E-mail: dr.ippolitova@qmail.com.

Евгений Сергеевич Михайлин — канд. мед. наук, заведующий, амбулаторно-поликлиническое отделение. СПбГБУЗ «Родильный дом №10», Санкт-Петербург. E-mail: mihailin@mail.ru.

Лада Анатольевна Иванова — канд. мед. наук, главный врач. СПбГБУЗ «Родильный дом №10», Санкт-Петербург. E-mail: mihailin@mail.ru.

## ◆Information about the authors

Marina F. Ippolitova — MD, PhD, Chief Physician. City Consultative and Diagnostic Center for Children YUVENTA (reproductive health), Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.ippolitova@gmail.com.

Evgeniy S. Mikhailin — MD, PhD, Head of Outpatient Department. Maternity Home No. 10, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mihailin@mail.ru.

Lada A. Ivanova — MD, PhD, Chief Physician. Maternity Home No. 10, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mihailin@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9594-102

# СИСТЕМЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

© Ю.С. Александрович, Д.В. Прометной, К.В. Пшениснов, Г.Э. Ульрих, С.Н. Незабудкин, Д.Д. Купатадзе, А.В. Подкаменев

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

*Для цитирования*: Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Пшениснов К.В., и др. Системы предотвращения осложнений у пациентов высокого риска // Педиатр. -2018. - Т. 9. - № 5. - С. 94-102. doi: 10.17816/PED9594-102

Поступила в редакцию: 29.08.2018 Принята к печати: 11.10.2018

Предотвращение осложнений у пациентов с высоким риском развития критических состояний и летального исхода представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Основной причиной летальных исходов в мире служат такие заболевания, как инфекция, травма и различные расстройства питания. В статье представлен обзор литературы, предлагающей различные варианты решения, позволяющие предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний. Доказано, что признаки клинического ухудшения состояния пациента возникают более чем за восемь часов до развития критического состояния, что дает возможность провести необходимую коррекцию терапии. Согласно представленным данным наиболее эффективными мерами профилактики являются системы чек-листов и раннего распознавания клинического ухудшения состояния пациентов. При использовании системы чек-листов целесообразно придерживаться мнемонических правил, отражающих последовательность диагностического поиска или терапии. При внедрении в клиническую практику систем раннего предупреждения клинического ухудшения особое внимание должно быть уделено оценке показателей витальных функций и расстройств поведения. Наиболее специфичные и чувствительные признаки, свидетельствующие о высоком риске развития критического состояния, — это частота сердечных сокращений и частота дыхания. Ключевой элемент эффективности применения систем раннего предупреждения заключается не только в своевременном выявлении признаков клинического ухудшения, но и в стандартизации действий медицинского персонала в случае развития осложнений, которая реализована в системе SBAR (ситуация - фон - оценка - рекомендация).

**Ключевые слова:** осложнение; жизнеугрожающее состояние; пациент высокого риска; чек-лист; раннее предупреждение клинического ухудшения.

# THE SYSTEMS OF PREVENTION OF COMPLICATIONS AT PATIENTS OF HIGH RISK

© Yu.S. Aleksandrovich, D.V. Prometnoy, K.V. Pshenisnov, G.E. Ulrikh, S.N. Nezabudkin, D.D. Kupatadze, A.V. Podkamenev

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

For citation: Aleksandrovich YuS, Prometnoy DV, Pshenisnov KV, et al. The systems of prevention of complications at patients of high risk. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):94-102. doi: 10.17816/PED9594-102

Received: 29.08.2018 Accepted: 11.10.2018

Preventing complications in patients with a high risk of critical condition developing and fatal outcome is one of the most poignant problems of modern health care. The main cause of death in the world is the diseases like infection, trauma and various nutritional disorders. The article presents a survey of literature offering various solutions that prevent the development of life-threatening conditions. It was proved that signs of clinical deterioration of patient's condition appear more than eight hours before the development of a critical condition, which allows the necessary correction of therapy to be provided on time. According to the data provided, the most effective preventive measures are the system of checklists and early recognition of patients' clinical deterioration. When using a checklist system, it is worth using mnemonic rules that reflect sequences of diagnostic search or therapy. When introducing early prevention systems into clinical practice, thorough attention should be paid to vital signs and behavioral disorders assessment. The most specific and sensitive signs that might indicate a high risk of developing a critical condition are heart rate and respiratory rate. The key element for effective use of early prevention systems is not only timely identification of clinical deterioration

signs, but also a standardization of actions of healthcare personnel in case of complications, which was represented by the SBAR system (Situation – Background – Assessment – Recommendation).

Keywords: complication; life-threatening states; patient of high risk; check-list; early warning of clinical deterioration.

Большинство летальных исходов в мире обусловлено инфекционными и соматическими заболеваниями, основными из которых являются инфекции нижних дыхательных путей, расстройства желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся диареей, менингиты и нарушения питания [14, 17].

Наиболее значимы для развития клинического ухудшения и неблагоприятного исхода первые 24 часа от момента госпитализации, что полностью отражено в концепции «золотого часа», которая была предложена одним из ведущих специалистов в области экстренной медицинской помощи R.A. Cowley еще в прошлом веке.

Задержка в диагностических или терапевтических мероприятиях в этот период, обусловленная как дефицитом ресурсов системы здравоохранения, так и отсутствием четкой системы динамической оценки тяжести состояния пациента, выступает основным фактором риска развития летального исхода у почти трети пациентов детского возраста [27].

Существенную роль в развитии неблагоприятного исхода играет и человеческий фактор, в основе которого лежит естественная склонность человека к заблуждениям и ошибкам, о чем говорил Сенека-старший: «Еrrare humanum est, stultum est in errore perseverare» («Человеку свойственно ошибаться, но глупо упорствовать в своих ошибках»).

Несомненно, что умышленное причинение вреда больному медицинскими работниками абсолютно невозможно, а недостатки и дефекты медицинской помощи в большинстве случаев связаны с усталостью, высокой загруженностью персонала и индивидуальными особенностями течения заболевания пациента [43]. В то же время установлено, что у одного из десяти пациентов стационара отмечаются осложнения, так или иначе связанные с проведением диагностических и терапевтических мероприятий, что детально отражено в концепции «двойного удара», предложенной основоположником отечественной реаниматологии профессором А.П. Зильбером [7].

А.Л. Акопов и др. (2016) продемонстрировали, что 60 % медицинских ошибок можно исправить относительно легко, 33 % ошибок повторяются с той или иной степенью регулярности, а 7 % ошибок приводят к летальному исходу [1].

В профилактике осложнений и их раннем выявлении в настоящее время выделяют два ведущих направления: применение системы чек-листов

и карт раннего предупреждения клинического ухудшения (системы EW от англ. early warning — раннее предупреждение).

Первые попытки предотвращения нежелательных явлений в медицине были сделаны с использованием систем безрискового выполнения действий в сферах, где цена ошибки составляет от одной до сотен и более человеческих жизней (пилотирование самолетов, вождение судов и поездов, проектирование высотных зланий).

Наиболее эффективной оказалась система чеклистов, которая предусматривает выполнение простых действий по пунктам с обязательным их документированием. Указанная система при тщательном соблюдении, с одной стороны, практически исключает невыполнение или некорректное выполнение отдельных действий процедуры, а с другой — регулярное следование чек-листу приводит к четкому структурированию действий исполнителя, что в итоге существенно снижает вероятность совершения ошибки [5, 6, 21].

При составлении чек-листов целесообразно использовать мнемонические правила, отражающие все компоненты состояния пациента [42]. В качестве примера можно привести акроним STABLE, который применяется для стабилизации состояния новорожденного перед транспортировкой и включает в себя следующие компоненты: S (sugar, глюкоза) — контроль концентрации глюкозы в крови, поддержание эугликемии; T (temperature, температура) — мониторинг и поддержание нормотермии; A (artificial ventilation, artificial/assisted breathing; искусственная вентиляция легких) — обеспечение адекватного газообмена и оксигенации; В (blood pressure, артериальное давление) — поддержание оптимального сердечного выброса; L (lab work, лабораторные показатели) — нормализация всех жизненно значимых биохимических констант; Е (emotional support) — эмоциональная поддержка родителей [2, 15].

Второй вариант системы предотвращения осложнений — это использование систем раннего предупреждения клинического ухудшения состояния пациента, которые позволяют своевременно распознать признаки неблагоприятного течения патологического процесса. Самой эффективной признана угрозометрическая система всеобъемлющего контроля за состоянием пациента путем ре-

96 OF SOPPI / REVIEWS

гулярной оценки показателей витальных функций и фиксации показателей в картах наблюдения. Периодический анализ карты позволяет своевременно выявить патологические изменения, провести соответствующую коррекцию терапии и предупредить развитие осложнений.

Как правило, карту наблюдения заполняет средний медицинский персонал, осуществляющий наблюдение за пациентом. В.L. МсКеlvie et al. (2016) установили, что правильность оформления карты наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного стационара составляет 89,2 % и не зависит от диагноза, тяжести состояния, дня недели и профиля реанимационного отделения. Кроме этого, они отмечают, что эффективность карты наблюдения для принятия решения об изменении тактики ведения больного составляет только лишь 52,6 % [26].

В то же время доказано, что ведение карты наблюдения в педиатрических ОРИТ существенно улучшает результаты лечения и снижает вероятность летальных исходов [36].

Системы раннего предупреждения клинического ухудшения состояния достаточно широко используются во взрослой и педиатрической практике [9, 24, 39]. Предпринимаются попытки применять такие системы и в отделениях интенсивной терапии новорожденных [29].

На сегодня в мире существуют различные модификации систем раннего предупреждения клинического ухудшения у взрослых (EWS, RRS и др.) и у детей (PEW, Brighton PEWS и др.) [13, 16, 20, 23, 28, 30].

Следует отметить, что использование инструментов, позволяющих максимально рано выявить пациентов с высоким риском ухудшения и развития осложнений, актуально не только для ОРИТ, но и для профильных отделений [11]. Своевременно не обнаруженное ухудшение состояния может привести к развитию дыхательной недостаточности, недостаточности кровообращения или шока, что, в свою очередь, может стать причиной экстренного перевода в ОРИТ и в неблагоприятных ситуациях летального исхода [45].

Нельзя не отметить и то, что признаки, свидетельствующие об ухудшении состояния у взрослых, появляются не внезапно, а уже за несколько часов до перевода больного в ОРИТ, что дает возможность провести соответствующие диагностические и терапевтические мероприятия [22].

У детей отклонение показателей витальных функций от референсных значений наблюдается за 11,5 часа до клинического ухудшения состояния [9].

Заслуживает внимания исследование Е. Zimlichman et al. (2012), посвященное прогнозированию развития осложнений у взрослых пациентов профильных отделений до поступления в ОРИТ, в котором оценивалось всего лишь два витальных признака — частота сердечных сокращений и частота дыхания [45]. Авторы указывают на высокую чувствительность и специфичность этих признаков: ЧСС ниже 40 и выше 115 в 1 мин (чувствительность — 82 %, специфичность — 67 %), ЧД ниже 8 и выше 40 (чувствительность — 64 %, специфичность — 81 %), сочетание указанных изменений ЧСС и ЧД (чувствительность — 55 %, специфичность — 94 %).

Кроме этого, установлена достаточно высокая прогностическая способность отклонений указанных показателей от референсных пределов:  $\mbox{ЧСС} \geq 20$  в 1 мин (чувствительность — 78 %, специфичность — 90 %),  $\mbox{ЧД} \geq 5$  в 1 мин (чувствительность — 100 %, специфичность — 64 %), сочетание отклонений ЧСС и ЧД (чувствительность — 78 %, специфичность — 94 %).

Раннее выявление клинического ухудшения и своевременно начатое лечение или его коррекция позволяют существенно улучшить результаты терапии, особенно при сепсисе, инфаркте миокарда и остром нарушении мозгового кровообращения у взрослых [19, 37, 44].

В мультицентровом исследовании, куда вошло 23 крупных медицинских центра Австралии и 16 палат интенсивной терапии крупных медицинских центров Великобритании, показано, что использование системы раннего предупреждения позволило статистически значимо снизить летальность в Великобритании, в то время как в стационарах Австралии это не оказало существенного влияния на результаты лечения [25].

Ряд авторов, проводивших метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению систем раннего предупреждения клинического ухудшения у взрослых, также ставит под сомнение эффективность внедрения в практическую деятельность таких систем. В то же время авторы указывают на то, что для получения точного результата необходимо проведение большого мультицентрового исследования [10].

В частности, результаты мультицентрового исследования ЕРОСН, осуществленного в 21 медицинском центре 7 стран (Бельгия, Канада, Великобритания, Ирландия, Италия, Новая Зеландия, Нидерланды) с объемом выборки 144 539 больных от 0 до 18 лет, свидетельствуют о том, что использование модифицированной шкалы PEW — Bedside PEW не оказывает существенного влия-

Obsopi / reviews 97

ния на летальность по сравнению с традиционной системой наблюдения, однако установлено, что при применении любой системы наблюдения вероятность летального исхода относительно низка [31].

При этом в исследовании D.R. Prytherch et al. была продемонстрирована высокая прогностическая способность модифицированной шкалы EWS-ViEWS и ее существенная роль в снижении летальности [34].

Нельзя не отметить и то, что на эффективность раннего выявления предикторов клинического ухудшения влияет не только качество заполнения карты раннего предупреждения, но и наличие соответствующей обязательной и адекватной реакции персонала при установлении признаков высокого риска ухудшения состояния. В исследовании J.A. Petersen (2018), проведенном в крупных датских медицинских центрах для взрослых, было показано, что из 144 случаев только в 8 % отмечалось строгое соблюдение заполнения карты раннего предупреждения. Частота мониторинга не была соблюдена в 81 % случаев, при этом в 52 % дежурные или старшие врачи не были информированы средним медицинским персоналом об изменениях состояния больного. Неудовлетворительное ведение карт раннего предупреждения обусловлено, как правило, дефицитом персонала и нехваткой времени. Статистически значимых межгрупповых различий по продолжительности пребывания в стационаре, частоте госпитализации в ОРИТ, увеличения смертности, частоты последующего ухудшения состояния по прошествии 48 часов и частоты развития асистолии в зависимости от правильности заполнения карт раннего предупреждения выявлено не было. Однако тщательное соблюдение принципов EWS позволяло с высокой вероятностью предотвращать летальные исходы и своевременно контролировать клиническое ухудшение состояния даже молодыми специалистами [33]. В другом подобном исследовании не было выявлено преимуществ сокращения интервала наблюдения с каждых 12 до каждых 8 часов [32].

Несмотря на различные оценки эффективности систем раннего предупреждения клинического ухудшения, очевидно, что в странах с достаточными ресурсами такие системы позволяют добиться значительного снижения летальности по сравнению со стационарами стран с ограниченными ресурсами здравоохранения. Безусловно, на различие показателя госпитальной летальности оказывают влияние и другие факторы. В частности, в педиатрических ОРИТ стран с достаточными ресурсами здравоохранения имеются четкие показания для госпитализации, которые отражены в локальных нормативных актах.

Кроме этого, на качество оказания медицинской помощи в ОРИТ существенное влияние оказывают и профессиональные характеристики медицинского персонала. Команды специалистов, работающие в ОРИТ, отличаются по количественному составу в зависимости от типа клиники, но, как правило, они представлены врачами, медицинскими сестрами и вспомогательным персоналом [3, 4]. В странах с ограниченными ресурсами системы здравоохранения имеются существенные проблемы в ОРИТ, обусловленные отсутствием локальных нормативных документов, дефицитом врачебного и среднего медицинского персонала, недостаточным уровнем квалификации сотрудников [4, 41].

Отмечено, что общепринятые прогностические шкалы (PRISM, PELOD, PIM 2) в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения хорошо работают в условиях медицинских организаций третьего уровня, например в Индии и Пакистане, и в то же время имеют низкую эффективность в медицинских организациях более низкого уровня из-за ограниченности возможностей последних [35, 38]. Тем не менее соблюдение принципов ABC оценки витальных функций даже при ограниченных ресурсах способно положительно повлиять на результаты лечения [41].

Основная цель использования различных вариантов шкалы раннего предупреждения клинического ухудшения в педиатрии заключается в выявлении детей с высоким риском развития критического состояния, при котором своевременное вмешательство может предотвратить дальнейшее ухудшение. К такому вмешательству могут быть отнесены более частый мониторинг, пристальное внимание сестринского персонала вплоть до организации индивидуального сестринского поста, более частая оценка врачом-специалистом, перевод на более высокий уровень оказания медицинской помощи или в ОРИТ из профильного отделения.

Немаловажным является командный подход, когда все члены команды используют одинаковый инструментарий, методику оценки и коррекцию терапии в ответ на изменение состояния больного [30]. Дополнительные преимущества использования шкалы раннего предупреждения состоят в согласованности действий всех членов команды [40].

Несмотря на доказанную эффективность применения шкалы раннего предупреждения, в ней имеется ряд недостатков. Один из них связан с разными модификациями шкалы, адаптированными под локальные нужды, что привело к увеличению числа показателей (с 5 до 36). Такой объем существенно увеличивает время заполнения и затрудняет использование шкалы.

98 O G 3 O P b I / R E V I E W S

Преимуществами внедрения системы раннего предупреждения в практическую деятельность медицинской организации является раннее обнаружение клинического ухудшения и улучшение исходов лечения в педиатрической популяции. В процессе внедрения следует учитывать возможную неоднозначную реакцию медицинских сестер. Ключом к успешному внедрению системы раннего предупреждения выступает своевременное, регулярное и всеобъемлющее обучение медицинского персонала работе в указанной среде. Препятствием к внедрению служит бессистемное применение и заполнение [30].

Шкала раннего предупреждения представлена основными разделами, характеризующими состояние витальных функций: кровообращения, дыхания, поведения. Дополнительные разделы — эффективность небулайзерной терапии и наличие рвоты. Указанные пять разделов положены в основу шкалы, при необходимости шкала может быть дополнена разделами, отвечающими потребностям конкретного стационара/отделения.

Карта шкалы раннего предупреждения различается в зависимости от возраста: 0–3 месяца, 4–11 месяцев, 1–3 года, 4–6 лет, 7–11 лет, 12 лет и старше, что связано с различными возрастными референсными интервалами показателей витальных функций.

В раздел «Кровообращение» включены ЧСС, систолическое и диастолическое артериальное давление, время наполнения капилляров и цвет кожи.

В раздел «Дыхание» входят частота дыхания, оксигенотерапия с указанием величины потока кислорода, транскутанная сатурация гемоглобина кислородом, наличие респираторного дистресса (дыхательной недостаточности) и его степень.

В разделе «Поведение» отмечаются нарушения сознания и его степень, которая стратифицирована как сомноленция, возбуждение, заторможенность (летаргия), отсутствие реакции на боль. Рвота отмечается после хирургического вмешательства,

небулайзерная терапия — в случае потребности в ней каждые 15 минут.

Каждый из первых трех разделов оценивается максимально в 3 балла (чем выше балл, тем выше риск клинического ухудшения). Баллы суммируются. В зависимости от сумы баллов определяется тактика веления.

Шкала раннего предупреждения позволяет в условиях минимальных ресурсов проводить эффективную оценку состояния витальных функций и своевременно распознавать клиническое ухудшение состояния. Одним из основных этапов применения шкалы является стандартизация действий медицинского персонала при диагностике ухудшения.

Регламент действий (стандартизация коммуникации медицинского персонала) реализован в системе SBAR (англ. Situation—Background—Assessment—Recommendation; ситуация—фон (анамнез)—оценка—рекомендация) и представляет собой схему, включающую в себя краткое изложение: S) ситуации; B) ближайшего анамнеза; A) своего взгляда на ситуацию и R) предполагаемых действий (табл. 1).

Четкое структурирование системы принятия решения SBAR позволяет своевременно выявить проблему, понять причины ее возникновения и наметить четкий план действия. При помощи структурирования и алгоритмизации можно повысить эффективность оказания помощи, о чем наглядно свидетельствуют результаты работы П.Г. Шнякина и др. (2017) по оптимизации диагностики и лечения взрослых пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [8]. Очевидно, что результаты оптимизации возможно экстраполировать и в область ургентной педиатрии.

Таким образом, внедрение в рутинную практическую деятельность систем чек-листов и раннего предупреждения клинического ухудшения, направленных на оценку и мониторинг жизненно важных

Таблица 1 / Table 1

# Инструмент коммуникации SBAR Instrument of communication of SBAR

Элемент системы / System element	Варианты формулировки проблемы / Version of a formulation of a problem
S (Situation)	— Я [Ф. И. О], палатная медсестра палаты [] /
	I am (name), a nurse on ward  — Я хочу доложить об инциденте с пациентом [] /
	I am calling about
	— Я сообщаю потому, что я обеспокоена [снижением ЧСС, увеличением АД, появлением и пр., оценкой по шкале PEW баллов] /
	I am calling because I am concerned that (e.g. blood pressure is low/high, pulse is temperature is, Early Warning Score is).

Окончание табл. 1 / Table 1 (continued)

Элемент системы / System element	Варианты формулировки проблемы / Version of a formulation of a problem
B (Background)	— Больной [] госпитализирован [] с [например, обструктивным бронхитом] / Child () was admitted on ( date) with (e.g. respiratory infection).
	— Ему проведена [процедура анестезия операция] / They have had ( operation/procedure/investigation).
	— Состояние больного [] изменилось в последние [минут] / Child ()'s condition has changed in the last ( mins).
	— Последние показания витальных функций составили [] / Their last set of obs were ()
A (Assessment)	— Я думаю, что проблема состоит в следующем []. Я сделала [начала оксигенотерапию, обезболила, остановила инфузию и пр.] /     I think the problem is () and I have (e.g. given O <sub>2</sub> /analgesia, stopped the infusion).     ИЛИ / OR
	— Я не знаю, что случилось, но пациент ухудшился / I am not sure what the problem is but child (X) is deteriorating. ИЛИ / OR
	— Я не знаю, что не так, но я переживаю / I don't know what's wrong, but I am really worried
R (Recomendations)	— Вам нужно [] / I need you to
	— Подойдите посмотреть на ребенка в следующие [ мин] / Come to see the child in the next ( mins).
	И / AND
	— Мне нужно что-либо сделать в ближайшее время? [Провести инфузию дать антибиотик, повторить измерение ЧСС и пр.] / Is there anything I need to do in the meantime? (e.g. stop the fluid/repeat the obs).

функций пациентов всех профильных отделений стационара, позволит своевременно выявить предикторы неблагоприятного течения заболевания, избежать экстренного перевода в ОРИТ, снизить летальность и повысить эффективность лечения.

# **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Акопов А.Л., Бечвая Г.Т., Абрамян А.А., Лоцман Е.В. Хирургический опросник безопасности: от идеи к практическому применению // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016. Т. 175. № 4. С. 84–88. [Akopov AL, Bechvaya GT, Abramyan AA, Locman EV. Surgical safety checklist: from idea to practical application]. Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova. 2016;175(4):84-88. (In Russ.)]
- 2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. [Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV. Intensivnaya terapiya novorozhdennyh. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2013. (In Russ.)]
- 3. Александрович Ю.С., Орел В.И., Пшениснов К.В., и др. Оказание реанимационной помощи детям в условиях мегаполиса // Эфферентная терапия. 2011. T. 17. − № 1. C. 66 72. [Aleksandrovich YuS,

- Orel VI, Pshenisnov KV, et al. Okazanie reanimacionnoj pomoshchi detyam v usloviyah megapolisa. *Efferentnaya terapiya*. 2011;17(1):66-72. (In Russ.)]
- 4. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Орел В.И., и др. Кадровое обеспечение педиатрических отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербурга // Эфферентная терапия. 2011. Т. 17. № 2. С. 3–9. [Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Orel VI, et al. Human resources of pediatric units of anesthesiology-reanimation and intensive care in Saint Petersburg. *Efferentnaya terapiya*. 2011;17(2):3-9. (In Russ.)]
- 5. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Клинические рекомендации (протоколы) по оказанию скорой медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». Чита, 2017. [Belokrinickaya, TE, Shapovalov KG. Klinicheskie rekomendacii (protokoly) po okazaniyu skoroj medicinskoj pomoshchi po profilyu "Akusherstvo i ginekologiya". Chita; 2017. (In Russ.)]
- 6. Гаванде А. Чек-лист. Как избежать глупых ошибок, ведущих к фатальным последствиям. М.: Альпина-Паблишер, 2014. [Gavande A. Chek-list. Kak izbezhat' glupyh oshibok, vedushchih k fatal'nym posledstviyam. Moscow: Al'pina-Pablisher; 2014. (In Russ.)]

7. Зильбер А.П. Этюды критических состояний. – М.: Медпресс-информ, 2006. [Zil'ber AP. Ehtyudy kriticheskih sostoyanij. Moscow: Medpress-inform; 2006. (In Russ.)]

- 8. Шнякин П.Г., Корчагин Е.Е., Николаева Н.М., и др. Результаты внедрения стандартизации процесса госпитализации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в региональном сосудистом центре // Нервные болезни. 2017. № 1. С. 3–9. [Shnyakin PG, Korchagin EE, Nikolaeva NM, et al. Results of Implementation of Standardized Acute Stroke Patients Triage in the Regional Stroke Center. *Nervnye bolezni*. 2017;(1):3-9. (In Russ.)]
- 9. Akre M, Finkelstein M, Erickson M, et al. Sensitivity of the pediatric early warning score to identify patient deterioration. *Pediatrics*. 2010;125(4):763-769. doi: 10.1542/peds.2009-0338.
- 10. Alam N, Hobbelink EL, van Tienhoven AJ, et al. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. *Resuscitation*. 2014;85(5):587-594. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.01.013.
- 11. Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, et al. Validation of a pediatric early warning score in hospitalized pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(4): 146-53. doi: 10.1097/PCC.0000000000000662.
- 12. Appendices to standards for the care of critically ill children. London: Paediatric Intensive Care Society; 2010. 62 p.
- 13. Bell MB, Konrad D, Granath F, et al. Prevalence and sensitivity of MET-criteria in a Scandinavian University Hospital. *Resuscitation*. 2006;70:66-73.
- 14. Bhutta ZA, Black RE. Global maternal, newborn, and child health so near and yet so far. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2226-35. doi: 10.1056/NEJMra1111853.
- 15. Chalmers S, Mears M. Neonatal pre-transport stabilisation caring for infants the STABLE way. *Infant*. 2005;1(1):34-37.
- 16. Correia N, Rodrigues RP, Sá MC, et al. Improving recognition of patients at risk in a Portuguese general hospital: results from a preliminary study on the early warning score. *Int J Emerg Med.* 2014;10(7):22. doi: 10.1186/s12245-014-0022-7.
- 17. GBD2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963): 117-171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- 18. Guidelines for developing admission and discharge policies for the pediatric intensive care unit. Pediatric Section Task Force on Admission and Discharge Criteria, Society of Critical Care Medicine in conjunction with the American

- College of Critical Care Medicine and the Committee on Hospital Care of the American Academy of Pediatrics. *Crit Care Med.* 1999:27(4):843-5. PMID: 10321680.
- 19. Hollenberg SM. Top ten list in myocardial infarction. *Chest.* 2000;118(5):1477-1479.
- 20. Jones DA, DeVita MA, Bellomo R. Rapid-Response Teams. *N Engl J Med.* 2011;365(2):139-46. doi: 10.1056/NEJMra0910926.
- 21. Implementation manual WHO Surgical Safety Checklist 2009. World Health Organization; 2009.
- 22. Kause J, Smith G, Prytherch D, et al. A comparison of antecedents to cardiac arrests, deaths and emergency intensive care admissions in Australia and New Zealand, and the United Kingdom the ACADEMIA study. *Resuscitation*. 2004;62(3):275-82. doi: 10.1016/j.resuscitation.2004.05.016.
- 23. Ludikhuize J, Brunsveld-Reinders AH, Dijkgraaf MG, et al. Outcomes associated with the nationwide introduction of rapid response systems in the Netherlands. *Crit Care Med.* 2015;43(12):2544-51. doi: 10.1097/CCM.00000000000001272.
- 24. Ludikhuize J, Borgert M, Binnekade J, et al. Standar-dized measurement of the modified early warning score results in enhanced implementation of a rapid response system: a quasi-experimental study. *Resuscitation*. 2014;85(5):676-82. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.02.009.
- 25. McGaughey J, Alderdice F, Fowler R, et al. Outreach and Early Warning Systems (EWS) for the prevention of intensive care admission and death of critically ill adult patients on general hospital wards. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(3): CD005529. doi: 10.1002/14651858.CD005529.pub2.
- 26. Mckelvie BL, Mcnally JD, Menon K, et al. A PICU patient safety checklist: rate of utilization and impact on patient care. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(3):371-5. doi: 10.1093/intahc/mzw042.
- 27. Molyneux E, Ahmad S, Robertson A. Improved triage and emergency care for children reduces inpatient mortality in a resource-constrained setting. *Bull World Health Organ.* 2006;84(4):314-9. doi: /S0042-96862006000400016.
- 28. Monaghan A. Detecting and managing deterioration in children. *Paediatr Nurs.* 2005;17(1):32-5. doi: 10.7748/paed2005.02.17.1.32.c964.
- 29. Mortensen N, Augustsson JH, Ulriksen J, et al. Early warning- and track and trigger systems for newborn infants: A review. *J Child Health Care*. 2017;21(1):112-20. doi: 10.1177/1367493516689166.
- 30. Murray JS, Williams LA, Pignataro S, Volpe D. An integrative review of pediatric early warning system scores. *Pediatr Nurs*. 2015;41(4):165-74.
- 31. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, et al. Effect of a pediatric early warning system on all-cause

- mortality in hospitalized pediatric patients: the epoch randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(10):1002-12. doi: 10.1001/jama.2018.0948.
- 32. Petersen JA, Antonsen K, Rasmussen LS. Frequency of early warning score assessment and clinical deterioration in hospitalized patients: A randomized trial. *Resuscitation*. 2016;101:91-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.02.003.
- 33. Petersen JA. Early warning score challenges and opportunities in the care of deteriorating patients. *Dan Med J.* 2018;65(2).pii: B5439.
- 34. Prytherch DR, Smith GB, Schmidt PE, Featherstone PI. ViEWS-Towards a national early warning score for detecting adult inpatient deterioration. *Resuscitation*. 2010;81(8):932-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.04.014.
- 35. Qureshi AU, Ali AS, Ahmad T.M. Comparison of three prognostic scores (PRISM, PELOD and PIM 2) at pediatric intensive care unit under Pakistani circumstances. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007;19(2):49-53.
- 36. Reese C. Implementation of a daily checklist to improve patient safety and quality of care in a pediatric intensive care unit [dissertation]. University of Missouri-St. Louis; 2017.
- 37. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-1377. doi: 10.1056/NEJMoa010307.
- 38. Sankar J, Singh A, Sankar MJ, et al. Pediatric Index of Mortality and PIM2 scores have good calibration in a large cohort of children from a develop-

- ing country. *Biomed Res Int.* 2014;2014:907871. doi: 10.1155/2014/907871.
- 39. Solevag AL, Eggen EH, Schroder J, Nakstad B. Use of a modified pediatric early warning score in a department of pediatric and adolescent medicine. *PLoS One*. 2013;8(8): e72534. doi: 10.1371/journal.pone.0072534.
- 40. Tucker KM, Brewer TL, Baker RB, et al. Prospective evaluation of a pediatric inpatient early warning scoring system. *J Spec Pediatr Nurs*. 2009;14(2):79-85. doi: 10.1111/j.1744-6155.2008.00178.x.
- 41. Turner EL, Nielsen KR, Jamal SM, et al. A review of pediatric critical care in resource-limited settings: a look at past, present, and future directions. *Front Pediatr.* 2016;4(5):1-15. doi: 10.3389/fped.2016.00005.
- 42. Ullman A, Long D, Horn D, et al. The KIDS SAFE checklist for pediatric intensive care units. *Am J Crit Care*. 2013;22(1):61-9. doi: 10.4037/ajcc2013560.
- 43. Warrick C, Patel P, Hyer W, et al. Diagnostic error in children presenting with acute medical illness to a community hospital. *International Journal for Quality in Health Care*. 2014;26(5):538-546. doi: 10.1093/intghc/mzu066.
- 44. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*. 2006;113(10):1335-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570846.
- 45. Zimlichman E, Szyper-Kravitz M, Shinar Z, et al. Early recognition of acutely deteriorating patients in non-intensive care units: assessment of an innovative monitoring technology. *J Hosp Med.* 2012;7(8):628-33. doi: 10.1002/jhm.1963.

# • Информация об авторах

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

Дмитрий Владимирович Прометной — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: prometnoy.d.v@qmail.com.

Константин Викторович Пшениснов — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Psh\_k@mail.ru.

## ◆Information about the authors

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

Dmitry V. Prometnoy — PhD, Assistant Professor of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Konstantin V. Pshenisnov — PhD, Assistant Professor of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Psh\_k@mail.ru.

### ◆Информация об авторах

Дмитрий Дмитриевич Купатадзе — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ddkupatadze@qmail.com.

Глеб Эдуардович Ульрих — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gleb.ulrikh@yandex.ru.

Севир Николаевич Незабудкин — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Sevir18@mail.ru.

Алексей Владимирович Подкамнев — д-р мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: podkamenev@hotmail.com.

#### ◆ Information about the authors

*Dmitry D. Kupatadze* — MD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of Children's Age. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ddkupatadze@gmail.com.

Gleb E. Ulrikh — MD, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gleb.ulrikh@yandex.ru.

Sevir N. Nezabudkin — MD, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Sevir18@mail.ru.

Alexey V. Podkamenev — MD, Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases of children's age. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: podkamenev@hotmail.com.



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: 10.17816/PED95103-108

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭРИТРОДЕРМИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ФИБРОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИЕЙ

© А.А. Сыдиков <sup>1</sup>, Д.В. Заславский <sup>1</sup>, Ю.С. Егорова <sup>2</sup>, И.Н. Чупров <sup>3</sup>, Я.Ю. Гурковская <sup>2</sup>, М.Н. Фоменко <sup>2</sup>, М.А. Зубатов <sup>1</sup>, Р.А. Насыров <sup>1</sup>, Е.В. Грекова <sup>4</sup>

- <sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
- <sup>2</sup> ГБУЗ «Ленинградский областной центр специализированных видов медицинской помощи», Санкт-Петербург;
- <sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
- <sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Сыдиков А.А., Заславский Д.В., Егорова Ю.С., и др. Клинический случай эритродермии, индуцированной фиброгастродуоденоскопией // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 103–108. doi: 10.17816/PED95103-108

Поступила в редакцию: 03.09.2018 Принята к печати: 11.10.2018

Эритродермия - сравнительно малоизученное угрожающее жизни состояние, характеризующееся диффузной гиперемией и шелушением всего кожного покрова. Среди причин эритродермии выделяют прогрессирование хронических дерматозов, рефрактерных к проводимой терапии, прием лекарственных препаратов или неадекватное местное лечение дерматозов. Кроме того, она может являться симптомом и/или признаком системных заболеваний (лимфома, лейкемия, опухоли легких, кишечника и яичников). Большинство описанных в литературе случаев эритродермии были индуцированы приемом различных видов лекарственных средств и биологически активных добавок. Высокая летальность данной категории больных связана как с основным заболеванием, послужившим причиной развития эритродермии, так и с характером возникающих метаболических расстройств. Эритродермия представляет собой одно из самых тяжелых состояний, угрожающих жизни больного, требующих особых подходов в диагностике и скорейшем начале лечения. При постановке диагноза и определении форм эритродермии одним из определяющих факторов выступает клинический осмотр и клинико-патологическая корреляция. Пациенты с заболеваниями пищеварительного тракта имеют высокий риск развития побочных эффектов от приема лекарственных препаратов и проведения инструментальных методов исследования. Одним из скрининговых методов исследования является фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Приводим описание первого в своей практике случая больного эритродермией, возникшей после ФГДС-исследования. Также в статье обсуждены вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики эритродермии на основании клинической картины и гистологических признаков.

**Ключевые слова:** эритродермия; фиброгастродуоденоскопия; патогенез; идиосинкразия; лекарственные препараты; клинический случай.

# CLINICAL CASE OF A ERYTHRODERMA INDUCED BY FIBROGASTRODUODENOSCOPY

© A.A. Sidikov<sup>1</sup>, D.V. Zaslavsky<sup>1</sup>, Yu.S. Egorova<sup>2</sup>, I.N. Chuprov<sup>3</sup>, Ya.Yu. Gurkovskaya<sup>2</sup>, M.N. Fomenko<sup>2</sup>, M.A. Zubatov<sup>1</sup>, R.A. Nasyrov<sup>1</sup>, E.V. Grekova<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
- <sup>2</sup> Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care, St. Petersburg, Russian, Russia;
- <sup>3</sup> North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;
- <sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

For citation: Sidikov AA, Zaslavsky DV, Egorova YuS, et al. Clinical case of a Erythroderma induced by fibrogastroduodenoscopy. Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):103-108. doi: 10.17816/PED95103-108

Received: 03.09.2018 Accepted: 11.10.2018

Erythroderma – the term used for the description intensive and usually widespread reddening of the skin which has arisen owing to activation of the previous inflammatory dermatosis. Among the causes of erythroderma are the progression of chronic dermatoses, refractory to therapy, medication or inadequate local treatment of dermatoses. In addition, it can be a symptom and/or a sign of systemic diseases (lymphoma, leukemia, tumors of the lungs, intestines and ovaries). Most of the cases of erythroderma described in the literature were induced by taking different types of drugs and dietary supplements. High lethality of this category of patients is associated with both the main disease that caused the development of erythroderma and the nature of emerging metabolic disorders. Erythroderma is one of the most severe conditions that threaten the life of the patient, requiring special approaches in the diagnosis and early treatment. When diagnosing and determining the forms of erythroderma, one of the determining factors is clinical examination and clinical and pathological correlation. Patients with diseases of a digestive tract have high risk of development of side effects from intake of drugs and carrying out tool methods of a research. One of the screening methods of a research is the fibrogastroduodenoskopy (EGD). We provide the description of the first case in our practice of the patient with the erythroderma which has arisen after the EGD-research. Questions of pathogenesis, differential diagnostics of an erythroderma on the basis of a clinical picture and histological signs with illustrations are also discussed.

Keywords: erythroderma; fibrogastroduodenoscopy; pathogenesis; idiosyncrasy; drugs; clinical case.

В современной дерматологии эритродермия является одним из самых тяжелых состояний, угрожающих жизни больного, требующих особых подходов в диагностике и скорейшего начала лечения, что позволяет избежать развития таких грозных осложнений, как нарушение кровообращения на фоне гипертермии, развитие генерализованной инфекции [1–3]. Множество этиологических факторов лежит в основе развития эритродермии, однако наиболее часто этому состоянию предшествуют экзема, синдром лекарственной сенсибилизации, Т-клеточная лимфома кожи, фотосенсибилизация [1, 4, 5].

В 10-15 % случаев эритродермия обусловлена приемом медикаментов и продуктов питания [9, 18]. Эритродермия из-за приема лекарственных препаратов проявляется и разрешается быстрее, чем эритродермия вследствие других причин. Исключение составляют случаи, когда эритродермия сопровождается гиперчувствительностью организма на лекарственные препараты (антибиотики, антиконвульсанты и аллопуринол) [17]. Гиперчувствительность развивается в течение от 2 до 5 недель после начала приема препарата и продолжается до 1 недели после прекращения. Причиной могут быть разнообразные медикаментозные средства или же эндогенные раздражители. Для данного состояния характерны лихорадка, лейкоцитоз с эозинофилией, отек, лимфаденопатия, органомегалия, а также возможное нарушение функции печени и почек. Ранее были представлены случаи эритродермии, вызванные приемом ацитретина, рифампицина, средств антитуберкулезной терапии, метопролола, антицитокиновой терапии, окскарбазепина и др. [9, 10, 12]. Труднее диагностировать токсидермические эритродермии эндогенного происхождения (аутотоксические эритродермии). По своему развитию они весьма схожи с лекарственными, но могут приобретать хроническое течение, затягиваясь на месяцы и годы. По мнению многих авторов, большинство так называемых первичных эритродермий на самом деле являются аутотоксическими, природа которых не была своевременно установлена [17]. Клиническая картина их разнообразна [7]. Некоторые из них начинаются внезапно, другие постепенно. Диагностика таких эритродермий трудна, поскольку аналогично могут начинаться злокачественные лимфомы кожи. Пациенты с заболеваниями пищеварительного тракта имеют высокий риск развития побочных эффектов от приема лекарственных препаратов и проведения инструментальных методов исследования.

Приводим описание первого случая в своей практике больного эритродермией, возникшей после фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), которая представляет собой один из скрининговых методов исследования.

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В дерматовенерологическое отделение ГБУЗ «Ленинградский областной центр специализированных видов медицинской помощи» поступил больной В., 63 года, с жалобами на поражение всего кожного покрова и зуд. Из анамнеза известно, что болен в течение 14 дней, когда появилось покраснение кожи в области туловища после проведения ФГДС-исследования (по рекомендации гастроэнтеролога по поводу изжоги в области эпигастрия). Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез не отягощен. Из вредных привычек отмечает курение. Перенесенные заболевания — ОРЗ (не принимал лекарственные препараты). Венерические заболевания, гепатиты, туберкулез отрицает. Гемотрансфузии и операции не проводились. За медицинской помощью в те-



Рис. 1. Больной В., 63 года, диагноз: «Эритродермия». Кожа больного на всем протяжении ярко-красного цвета с синюшным оттенком, значительно инфильтрирована, с признаками крупнопластинчатого шелушения

Fig. 1. Patient, 63 years old, the diagnosis – an erythroderma.

The patient's skin throughout was brightly red color with a cyanotic shade, considerably an infiltrated, with signs of scaling

чение 2 недель не обращался. Самостоятельно не лечился. Начало заболевания пациент связывает с проведением ФГДС. Со слов больного, перед выполнением данного исследования ему обезболивали ротовую полость и обрабатывали наконечник аппарата в спиртовом растворе. В течение нескольких дней после ФГДС процесс принял характер быстрого течения, покраснение начало распространяться на весь кожный покров, и кожа начала активно шелушиться и утолщаться. На фоне поражения кожи отмечал повышение температуры тела, озноб и увеличение регионарных лимфатические узлов. В день поступления была проведена диагностическая биопсия из наиболее инфильтрированного участка кожи в области туловища и полный спектр клинических и биохимических анализов крови и электролитов.

Объективно при поступлении: общее состояние больного средней степени тяжести. Температура тела 37,8°С, озноб. Телосложение правильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Легочное дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий безболезненный, не вздут, не увеличен. Край печени плотно-эластичной консистенции, безболезненный, ровный, не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Пальпация в области почек безболезненная. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Увеличены подмышечные, локтевые и паховые лимфатические узлы,

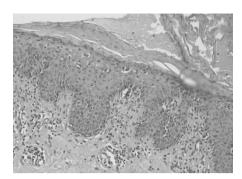


Рис. 2. Тот же больной. Гистологическая картина. Диагноз: «Эритродермия». В эпидермисе отмечаются паракератоз, неравномерный акантоз, единичные апоптотические клетки в шиповатом и зернистом слоях эпидермиса. В дерме выявляется периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат с тенденцией к проникновению в эпидермис (экзоцитоз). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Fig. 2. The same patient. Histologic picture, the diagnosis – an erythroderma. In epidermis parakeratosis, irregular acanthosis, single apototic cells in suprabasal and granular layers are noted. In derma there are perivascular lymphocytic infltrates with a tenedention to penetration into epidermis (exocytosis). Colouring hematoxylin and eosin. Increase ×100

безболезненные, подвижные и не спаяны с окружающими тканями. Стул регулярный, оформленный, 1 раз в сутки. Мочеиспускание в норме, но изредка болезненное.

Локальный статус: процесс поражения кожи носит генерализованный характер и представлен инфильтрацией, эритемой, крупнопластинчатым шелушением всего кожного покрова, в местах сгибов и складок отмечаются глубокие трещины, отек стоп, инфильтрация ладоней и подошв. Придатки кожи без изменений (рис. 1).

Гистологически — участок кожи покрыт многослойным плоским ороговевающим эпителием. В эпидермисе отмечается очаговый струп, паракератоз, равномерный акантоз, апоптоз клеток шиповатого слоя, вакуольная дистрофия базального слоя эпидермиса с межэпителиальными лимфоцитами. В сосочковом слое дермы наблюдается периваскулярный смешанный клеточный инфильтрат, преимущественно из лимфоцитов с примесью единичных эозинофилов (рис. 2).

В клиническом анализе крови отмечались повышение СОЭ (32 мм/ч), умеренный лейкоцитоз (12<sup>10</sup> ед/л), эозинофилия (6<sup>10</sup> ед/л). В показателях электролитов обращало на себя внимание снижение содержания кальция и незначительное повышение концентрации натрия.

На основании анамнеза, клинической картины и гистологического исследования был установлен



Рис. 3. Тот же больной. Через 2 нед. от начала лечения, кожа очистилась от специфических высыпаний

Fig. 3. The same patient. In 2 weeks from an initiation of treatment, skin it was cleaned from specific rashes

диагноз: «Эритродермия (эксфолиативный дерматит) L.26» и назначена терапия (реамберин 400 мл 10 инъекций в/в капельно; натрий тиосульфат 30 % 10 инъекций в/в капельно; дексаметазон 16 мг в/м ежедневно с постепенным снижением (№ 5); аспаркам по 1 табл. 2 раза в сутки *per os*, ранитидин по 1 табл. 2 раза в сутки *per os*, наружные эмоленты).

На 4-й день госпитализации после назначенной терапии общее состояние значительно улучшилось. На всем протяжении кожа очистилась от высыпаний, инфильтрация уменьшилась, зуд ощущался эпизодически, однако в области ладоней и подошв очаги гиперкератоза сохранились (рис. 3).

Больной выписан на 14-й день с полным клиническим улучшением в виде разрешения клинических симптомов заболевания. Показатели крови и электролитов нормализовались.

# ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд авторов считает, что эритродермия представляет собой тяжелую форму кожной реакции на лекарственные препараты [1, 17]. В дерматологии наиболее часто реакции на лекарственные препараты проявляются токсидермией в виде пятнистых, уртикарных или папулезных элементов сыпи. Патогенез при данном состоянии представлен обычно аллергической гиперчувствительной реакцией как замедленного, так и немедленного типа, а также идиосинкратической (независимой) реакцией [10, 15, 19]. Идиосинкразия наблюдается у 2-3 % госпитализированных больных [14]. Идиосинкратическая реакция встречается довольно редко и насчитывает, по некоторым данным, 6-10 % от всех побочных реакцией на лекарственные препараты [13]. По мнению автора, аллель HLA-B\*1502 выступает фактором риска для реакции гиперчувствительности [14]. Типичные клинические проявления данной реакции представлены синдромом Стивенса—Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом [19]. В то же время патогенез эритродермии остается неустановленным, особенно в случае возникновения после приема лекарственных препаратов и/или при контакте с аллергеном, как в описанном выше случае. Проведенные ранее авторами патч-тесты показали достоверность только в 1 из 7 случаев при подозрении на гиперчувствительную реакцию на лекарственные препараты [12]. Остается открытым вопрос: отреагировал ли пациент на обезболивающий раствор лидокаина или 10 % алламинола, который используется для дезинфекции хирургических инструментов?

Раннее установление диагноза и выявление эритродермии, индуцированной лекарственными препаратами, очень важны, так как своевременная отмена лекарства и назначение специфической терапии — залог успеха.

По нашим клиническим наблюдениям, характерными признаками эритродермии, вызванной приемом лекарственных препаратов, являются:

- разрешение элементов сыпи в течение нескольких дней после отмены препарата и назначение детоксикационной и кортикостероидной терапии;
- крупнопластинчатое шелушение во время разрешения заболевания и отсутствие ладонно-подошвенной кератодермии;
- эозинофилия крови;
- апоптоз и вакуольная дистрофия клеток эпидермиса при гистологическом исследовании.

В то же время гистологические признаки эритродермии, вызванные лекарственными препаратами, соответствуют модели воспаления interface (вакуолярный тип) дерматита <sup>1</sup> [6, 8]:

- гидропическая (вакуольная) дистрофия базального слоя эпидермиса;
- лимфоциты в базальном слое эпидермиса;
- коллоидные тельца (апоптотические клетки) в разных слоях эпидермиса.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

- 1. Перед выполнением ФГДС врачам-терапевтам, эндоскопистам и гастроэнтерологам следует быть осторожными и предупреждать больных о возможном развитии эритродермии.
- 2. Для оценки частоты развития побочного эффекта (эритродермия) необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, требующими проведения ФГДС.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Сыдиков А.А., Заславский Д.В., Чупров И.Н., и др. Способ диагностики эритродермии. Патент на изобретение. Номер патента: 2572722. М., 2016. https://elibrary.ru/item.asp?id=25549584.

- 3. Целесообразно выполнение патч-тестов с использованием антигенов (раствора лидокаина или жидкостных растворов для обработки инструментов) у больных с хроническими дерматозами и предрасположенностью к кожным аллергическим реакциям.
- 4. Необходимы дальнейшие исследования для выявления генетических предикторов гиперчувствительной реакции в развитии эритродермии, вызванной лекарственными препаратами.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Заславский Д.В., Раводин Р.А., Татарская О.Б., и др. Эритродермия: современные вопросы диагностики и лечения // Педиатр. 2014. Т. 5. № 1. С. 97–102. [Zaslavskiy DV, Ravodin RA, Tatarskaya OB, et al. Erythroderma: the modern questions of diagnostics and treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(1):97-102. (In Russ.)]
- 2. Заславский Д.В., Чупров И.Н., Сыдиков А.А., и др. Роль маркера IL-36γ/IL-1F9 в развитии эритродермии у пациентов с псориазом // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 1. С. 80–84. [Zaslavskiy DV, Chuprov IN, Sydikov AA, et al. The role of IL-36γ/IL-1F9 in developing erythroderma in patients with psoriasis. *Kazan Med Zh.* 2015;96(1):80-84. (In Russ.)]. doi: 10.17750/KMJ2015-080.
- 3. Заславский Д.В., Сыдиков А.А., Чупров И.Н., и др. Значение показателя IL-36 $\gamma$  потенциального биомаркера при псориатической эритродермии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18. № 5. С. 30—33. [Zaslavskiy DV, Sydikov AA, Chuprov IN, et al. The IL-36 $\gamma$  is potential biomarker of psoriatic erythroderma. *Russian journal of skin and sexually transmitted diseases*. 2015;18(5):30-33. (In Russ.)]
- 4. Заславский Д.В., Юновидова А.А., Волькенштейн П., и др. Комплексная терапия синдрома Сезари // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 1. С. 6–13. [Zaslavskiy DV, Yunovidova AA, Wolkenstein P, et al. Combined therapy of Sezary syndrome. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016;(1):6-13. (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2016.1.6.
- 5. Заславский Д.В., Юновидова А.А., Волькенштейн П., и др. Выбор терапевтической стратегии при синдроме Сезари: Случай из практики // Фарматека. 2016. № 20. С. 53–58. [Zaslavskiy DV, Yunovidova AA, Wolkenstein P, et al. Choice of therapeutic strategy in sezary syndrome: case report. *Farmateka*. 2016;(20):53-58. (In Russ.)]
- 6. Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров Р.А., и др. Гистологические модели (паттерны) воспаления при эритродермии // Иммунопатология, аллергология, ин-

- фектология. 2016. Nº 4. C. 65 73. [Zaslavsky DV, Chuprov IN, Nasyrov RA, et al. The histological patterns of inflammation in erythroderma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016;(4):65-73. (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2016.4.65.
- 7. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Плиева Л.Р., Ломоносов К.М. Эритродермическая форма болезни Девержи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. Т. 17. № 1. С. 18–20. [Olisova OY, Teplyuk NP, Plieva LR, Lomonosov KM. The erythrodermal form of devergie's disease. Russian journal of skin and sexually transmitted diseases. 2014;17(1):18-20. (In Russ.)]
- 8. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., и др. Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи / Под ред. А.Н. Родионова. Ташкент: Baktria press, 2014. [Rodionov AN, Zaslavskiy DV, Chuprov IN, et al. AN Rodionov, editor. Dermatopatologiya vospalitel'nyh zabolevanij kozhi. Tashkent: Baktria press; 2014. (In Russ.)]
- 9. Doyon JB, Liu KJ, Berman RA. Metoprolol-induced Total Body Erythroderma. *J Gen Intern Med*. 2017;32(2):221-2. doi: 10.1007/s11606-016-3900-2.
- 10. Kopac P, Zidarn M, Kosnik M. Epidemiology of hypersensitivity reactions to penicillin in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2012;21(4): 65-67.
- 11. Liu A, Giroux L. A Suspected Case of Silodosin-Induced Erythroderma. *Drug Saf Case Rep.* 2015;2(1):1. doi: 10.1007/s40800-014-0003-z.
- 12. Ozmen S, Murat S, Yoney A. Cutaneous drug eruptions in children; single centre experience. *Turk Arch Ped*. 2011;46(4):63-67.
- 13. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139(8):683. doi: 10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012.
- 14. Rener-Primec Z, Balkovec V. Valproate-related erythrodermia with reversible encephalopathy: a rare but serious adverse reaction, case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2014;23(2): 35-38.
- 15. Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the "red man". *Clin Dermatol.* 2005;23(2):206-217. doi: 10.1016/j. clindermatol.2004.06.018.
- 16. Saha M, Gorai S, Madhab V. Oxcarbazepine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome presenting as exfoliative dermatitis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7(3):142-145. doi: 10.4103/0976-500X.189681.
- 17. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R. Current concepts on the diagnosis and pathogenesis of drug induced hypersensitivity syndrome. *JMAJ.* 2009;52(5): 347-352.

- 18. Wolf K, Goldsmith L, Katz S, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
- 19. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48(7): 1223-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01041.x.

#### ◆Информация об авторах

Акмал Абдикахарович Сыдиков — канд. мед. наук, ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; врач-онколог, ЛенОблЦентр специализированных видов медицинской помощи, Санкт-Петербург. E-mail: medik-85@bk.ru.

Денис Владимирович Заславский — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: venerology@gmail.com.

Юлия Сергеевна Егорова — канд. мед. наук, доцент, кафедра дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; главный врач, ЛенОблЦентр специализированных видов медицинской помощи, Санкт-Петербург. E-mail: ys-egorova@mail.ru.

*Игорь Николаевич Чупров* — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: iqorchuprov@qmail.com.

Янина Юрьевна Гурковская — врач-дерматовенеролог. ЛенОблЦентр специализированных видов медицинской помощи, Санкт-Петербург. E-mail: yaninagurkovskay@gmail.com.

Марина Николаевна Фоменко— врач-дерматовенеролог. ЛенОблЦентр специализированных видов медицинской помощи, Санкт-Петербург. E-mail: m.fomenko2009@yandex.ru.

Михаил Александрович Зубатов — студент, VI курс. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zubatov@mail.ru.

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

Екатерина Владимировна Грекова— аспирант, кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва. E-mail: grekova\_kate@mail.ru.

#### ◆Information about the authors

Akmal A. Sidikov — MD, PhD, Assistant, Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; oncologist, Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care, Saint Petersburg, Russia. E-mail: medik-85@bk.ru.

Denis V. Zaslavsky — MD, PhD, D.Sc., Professor, Dermatovene-reology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: venerology@gmail.com.

Yuliya S. Egorova — MD, PhD, Associate Professor of Dermatovenereology Department, Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; Head Physician, Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ys-egorova@mail.ru.

*Igor N. Chuprov* — MD, PhD, D.Sc., Associate Professor, Department of Pathological Anatomy. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: igorchuprov@gmail.com.

Yanina Yu. Gurkovskaya — MD, Doctor. Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yaninagurkovskay@gmail.com.

Marina N. Fomenko — MD, Doctor. Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care, Saint Petersburg, Russia E-mail: m.fomenko2009@yandex.ru.

Michail A. Zubatov — Sixth-Year Student, Faculty of Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zubatov@mail.ru.

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..

Ekaterina V. Grekova — Graduate Student, V.A. Rakhmanov Department of Skin and Veneral Diseases. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. E-mail: grekova\_kate@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED95109-114

#### ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА КАК СОСТОЯНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ УГРОЗЫ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЮ НОВОРОЖДЕННОГО (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

© Е.В. Кожадей, С.В. Гречаный

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

Для цитирования: Кожадей Е.В., Гречаный С.В. Психотические расстройства послеродового периода как состояния потенциальной угрозы жизни и здоровью новорожденного ( анализ клинического случая) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 109–114. doi: 10.17816/PED95109-114

Поступила в редакцию: 30.08.2018 Принята к печати: 11.10.2018

В статье описывается клиническая картина послеродовых психозов. В литературе, посвященной послеродовым психическим расстройствам у женщин, выделяют три основные их разновидности: послеродовой синдром «грусти рожениц» (послеродовой «блюз»), постпартальная депрессия и послеродовой психоз. Кроме того, в послеродовом периоде встречаются такие заболевания, как постпартальное паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматический стресс и др. Этиология послеродовых психотических расстройств различна. В психиатрической литературе с развитием постпартального психоза часто принято связывать дебют эндогенного процессуального заболевания с последующим пожизненным хроническим течением. Однако имеется немало упоминаний о возможности начала психоза вследствие экзогенных вредностей — после тяжелых продолжительных родов, сопровождающихся судорогами и высокой лихорадкой (более 40 °C). Устанавливается взаимосвязь со скрытыми инфантицидами. Инфантицид включает в себя случаи преднамеренного или непреднамеренного оставления младенца в ситуациях, угрожающих его жизни и здоровью. Риск послеродовых психозов, сопровождающихся инфантицидом, значительно возрастает при наличии суицидов у родственников первой линии. Приводится случай острого бредового психотического расстройства в послеродовом периоде у пациентки перинатального центра СПбГПМУ. Обсуждаются психопатологические симптомы расстройства. Подчеркивается отсутствие взаимосвязи патологических переживаний и причастности пациентки к конкретной религиозной конфессии. Обсуждается нозология представленного клинического случая.

Ключевые слова: послеродовой психоз; острое бредовое психотическое расстройство; инфантицид.

## PSYCHOTIC DISORDERS OF POSTPARTUM PERIOD AS STATES OF POTENTIAL THREAT TO NEWBORN'S LIFE AND HEALTH (CLINICAL CASE ANALYSIS)

© E.V. Kozhadey, S.V. Grechanyi

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

For citation: Kozhadey EV, Grechanyi SV. Psychotic disorders of postpartum period as states of potential threat to newborn's life and health (clinical case analysis). Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):109-114. doi: 10.17816/PED95109-114

Received: 30.08.2018 Accepted: 11.10.2018

This article describes clinical picture of postnatal psychoses. In literature devoted to women's postpartum mental disorders there are three variants: postpartum syndrome of "parturient sadness" (postpartum "blues"), postpartum depression and postpartum psychosis. Also, such diseases as postpartum panic disorders, obsessive-compulsive disorders, posttraumatic stress and others may occur. Ethiology of postpartum mental disorders may differ. In psychiatric literature the beginning of endogenic processual disease (with further chronical lifetime course) is often connected with development of postpartum psychosis. However, there are a lot of mentions about a possible beginning of psychosis due to exogenous hazards – after tough and long delivery followed convulsions and fever (40 Celcius and above). Interrelation with hidden infanticide is carried out. Infanticide includes cases of unpurposed and purposed abandoning an infant in situations dangerous for its health and life. Risk of postpartum psychoses followed by infanticide significantly increases in case of first-line relatives' suicides. Case of severe delirious psychotic disorder during patient's postpartum period in SPbSPMU is given. Psychopathologic symptoms of disorder are discussed. Lack of interrelation between pathological feelings and patient's belonging to concrete religious denomination is emphasized. Nosology of the given clinical case is discussed.

Well-timed diagnostics of postpartum psychotic states is practically relevant. Postpartum psychoses are states that need evaluation from different perspectives.

Keywords: postnatal psychosis; severe delirious psychotic disorder; infanticide.

В литературе, посвященной послеродовым психическим расстройствам у женщин, выделяют три основные их разновидности: послеродовой синдром «грусти рожениц» (послеродовой «блюз»), постпартальная депрессия и послеродовой психоз [11, 12]. Кроме того, в послеродовом периоде нередко возникают такие заболевания, как постпартальное паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, постродовой посттравматический стресс и др. [13]. В последнее время большое значение придается описанию психических расстройств, возникающих у отцов во время беременности матерей, вынашивающих их детей, и после родов [9, 10]. Считается, что послеродовая депрессия у отцов провоцирует развитие аффективных нарушений у матери и негативно влияет на формирование эмоциональных привязанностей в системе отношений «мать-дитя-отец».

В многочисленных источниках указывается, что многие психические расстройства родителей, сформированные в процессе беременности и родов, могут представлять непосредственную опасность для здоровья и жизни новорожденного. В последнее время серьезное внимание как в медицинской, так и в юридической литературе уделяется описанию инфантицида как разновидности убийства ребенка, совершенного родителями в течение первого года его жизни [4]. Различают явный и скрытый инфантицид [3, 4]. Последний включает в себя случаи преднамеренного или непреднамеренного оставления младенца в ситуациях, угрожающих его жизни и здоровью. К ним относятся: 1) отказ от ребенка без своевременного помещения его в медицинское учреждение, в том числе «бэби-бокс», или передачи ребенка заинтересованным лицам (например, родственникам); 2) неоказание помощи в случае болезни, страданий, в том числе отказ от обращения за медицинской помощью; 3) осознанная или неосознанная провокация несчастных случаев; 4) отсутствие должного ухода (например, отказ кормить, одевать), приводящее к фатальным последствиям; 5) оставление ребенка одного в угрожающей его жизни ситуации (на холоде, на жаре); 6) повреждающие действия, направленные на ребенка, и др. Актуальность проблемы обусловлена тем, что дети первого года жизни в 2 раза чаще становятся жертвами убийств и в 3-4 раза чаще подвергаются риску причинения вреда здоровью по сравнению с другими возрастными группами [7].

Относительно этиологии, клинических проявлений, динамики и прогноза послеродовых психотических расстройств в настоящее время в литературе нет единой точки зрения [8]. Согласно имеющимся описаниям для типичного послеродового психоза характерны: спутанность мышления, аффективные колебания настроения, отрывочные и систематизированные бредовые идеи, галлюцинаторные переживания и др. Специфика послеродовых материнских психотических переживаний заключается в искаженной оценке состояния новорожденного, в том числе представлений о физиологических потребностях ребенка, содержании ухода за ним, эмоциональных запросах новорожденного, опасных для здоровья состояний. Таким образом складываются предпосылки для недостаточного удовлетворения нутритивных потребностей ребенка. Ребенок часто оказывается не ухожен. Мать в психотическом состоянии не может оказать своевременную помощь в случае остро возникших заболеваний, угрожающих жизни новорожденного. То есть речь идет о скрытых инфантицидных действиях. Встречаются случаи и явного инфантицида, в том числе в рамках так называемого расширенного суицида (вначале мать посягает на жизнь новорожденного, а затем и на собственную жизнь). Риск послеродовых психозов, сопровождающихся инфантицидом, значительно возрастает при наличии суицидов у родственников первой линии [6].

Типичный послеродовой психоз обычно начинается в первые 2 недели после родов, длится в течение нескольких недель и даже месяцев. В большинстве случаев требуется психиатрическое освидетельствование пациентки, в том числе с неотложной недобровольной госпитализацией в психиатрический стационар для осуществления динамического наблюдения с целью предотвращения угрожающих жизни состояний и проведения курсового медикаментозного лечения. Частота послеродовых психозов составляет 0,1–0,2 % случаев [11, 12].

Этиология послеродовых психотических расстройств различна. В психиатрической литературе с развитием постпартального психоза часто принято связывать дебют эндогенного процессуального заболевания с последующим пожизненным хроническим течением [5]. Однако имеется немало упоминаний о возможности начала психоза вследствие экзогенных вредностей — после тяжелых

продолжительных родов, сопровождающихся судорогами и высокой лихорадкой (более 40 °C) [6]. Описан постабортивный психоз. Приводятся случаи развития психотических приступов через два месяца после операции по поводу внематочной беременности [6]. Послеродовые психозы могут иметь экзогенно-органическую природу вследствие повреждения нервной системы во время тяжело протекавшей беременности и родов.

#### ОПИСАНИЕ И АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В отделение патологии новорожденных и детей грудного возраста Перинатального центра СПбГПМУ на лечение с совместным пребыванием с матерью поступил мальчик М. в возрасте 2 месяцев 17 дней. Мать ребенка Н. сразу же привлекла внимание персонала своим необычным поведением. Она постоянно молилась, привезла с собой большое количество икон, настороженно общалась с медицинским персоналом, не доверяла решениям врачей, часто отлучалась в неизвестном направлении (в последующем выяснилось, что уходила в церковь). Через 20 дней после госпитализации обратилась к медицинской сестре, сообщив, что вызвала такси и собирается через час отвезти ребенка в церковь. При этом заявила, что не верит врачам и их лечению и «только в церкви он излечится». В этот момент ребенок находился в послеоперационном периоде, получал инфузионную терапию. Мать попросила медсестру не сообщать лечащему врачу о ее намерениях, обещав вернуться с ребенком на отделение «в скором времени». В известность был поставлен дежурный врач и охрана Перинатального центра.

Спустя некоторое время Н. пришла на пост сестринского наблюдения и попыталась тихо вывезти кроватку с ребенком. Была остановлена персоналом. При этом с криком набросилась на медсестру, заявила, что «во-первых, Вы не имели права рассказывать врачу о моих намерениях... если мой сын не попадет в церковь, то он не излечится, а во-вторых, это мой ребенок, и что хочу, то с ним и делаю». В связи с этим был вызван психиатр СПбГПМУ.

Из анамнеза известно немногое: Н., 31 год, уроженка Приволжского федерального округа. Образование среднее специальное, окончила колледж. На момент поступления в Перинатальный центр СПбГПМУ нигде не работает, домохозяйка.

Ребенок родился от третьей беременности. Первая беременность замершая, вторая беременность закончилась преждевременными родами на сроке 33—34 недели. Данная беременность протекала

на фоне раннего токсикоза, нарастания титра анти-Rh-антител с 12-й недели (1:1014), артериальной гипертензии, хронического пиелонефрита, диффузной нетоксической струмы, полинейропатии, мочекаменного диатеза, варикозной болезни нижних конечностей, группы риска по сахарному диабету. В родах — кесарево сечение, рубец на матке, гипоксия плода, ретроплацентарная гематома. В состоянии матери описывалась преэклампсия средней степени. Вес ребенка при рождении составил 1080 г, длина тела — 37 см, окружность головы — 28 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Состояние мальчика при рождении было оценено как тяжелое, ребенок переведен на ИВЛ. Основной диагноз: «Ретинопатия недоношенных, 3-я стадия (2-я зона), активного периода обоих глаз». Сопутствующий диагноз: «Перинатальное гипоксическиишемическое поражение ЦНС, подострый период. Синдром двигательных нарушений. Частичная релаксация правого купола диафрагмы. Функциональное нарушение ЖКТ. Период дезадаптации. Врожденный порок сердца: открытый артериальный проток, гемодинамически незначимый. Недоношенность — 29 недель. Постконцептуальный возраст — 45 недель. Бронхолегочная дисплазия недоношенных. Капиллярная гемангиома левой боковой поверхности грудной клетки и правой щеки (внутриротовая). Гемолитическая болезнь новорожденных по Rh-фактору, желтушная форма, тяжелое течение, состояние после заменного переливания крови. Паховая дистопия обоих яичек. Грыжа пупочного кольца вне ущемления». Операция: транссклеральная лазерокоагуляция сетчатки глаз.

Психический статус: на момент осмотра сознание у пациентки ясное, в месте, времени, собственной личности ориентирована верно. Напряжена, подозрительна, раздраженно реагирует на попытку с ней заговорить, узнать мотивы ее поступка. При общении порывисто жестикулирует, на большинство вопросов отвечает быстро, резко. При ответе на вопрос о случившемся с ней накануне настораживается, замолкает, не может дать вразумительного ответа. Периодически повышает голос на врача. Успокаивается лишь спустя 10 мин после начала беседы. Уверенно заявила, что «только в церкви ее мальчика могут исцелить». Повторяет эту фразу несколько раз. Рассуждает на религиозную тему, как бы пытаясь убедить врача в своей правоте. Рассказывает, что слышала много историй, читала в интернете про случаи «божественного исцеления от различных недугов». Затронув тему религии, вспоминает свои предыдущие беременности. Причинами первой замершей беременности и последующего рождения недоношенных детей

видит совершение «плохих поступков». Рассказывает, что стала по своей воле посещать церковь, помогать людям для того, чтобы «искупить свои грехи». На вопрос о том, в чем грешна, конкретного ответа не дает. Продолжает упорно настаивать, что только в церкви ее ребенок может излечиться. Еще до родов была сильно озабочена состоянием будущего ребенка, продолжала ходить в церковь и молиться, считая, что таким образом способствует «появлению здорового ребенка». Госпитализации в Перинатальный центр СПбГПМУ добилась письмом в Министерство здравоохранения с настойчивым требованием о помощи больному ребенку, после чего и получила официальное направление. После слов врача о невозможности в данный момент забрать мальчика с отделения стала агрессивной, громко кричала, угрожала. В процессе беседы удалось выяснить, что пациентка была лишена должного внимания со стороны отца ребенка в течение всего периода беременности. Кроме того, муж неоднократно обвинял ее в том, что она «виновата во всем содеянном». Н. признается, что после первой замершей беременности постоянно находилась (и продолжает находиться) в состоянии эмоционального напряжения, не может расслабиться, ошущает необъяснимый страх за свое булущее и здоровье ребенка, начала испытывать приступы гнева и агрессии, которые исчезают после посещения церкви. Считает, что если она искупит все свои грехи, то ее жизнь резко наладится. Все аргументы в пользу необходимости соблюдения медицинских рекомендаций игнорирует, продолжая требовать отпустить ее с ребенком в церковь (несмотря на то, что ее сын находится в тяжелом состоянии), без критической оценки своих высказываний и поступков. Убеждена в собственной правоте. Планирует довести до конца задуманное. Готова добиваться этого любыми способами («Вы меня еще не знаете!»). Категорически не согласна с тем, что ее сын нуждается в постоянном наблюдении и интенсивном лечении.

Обманы восприятия не выявляются, галлюцинирующей не представляется. Отвергает попытки врачей и медсестер разъяснить суть состояния сына с помощью медицинских терминов. Любые объяснения игнорирует, в связи с чем продуктивному контакту малодоступна

Эмоциональное состояние больной и аффективные реакции определяются высказываемыми идеями и умозаключениями. Умственное развитие представляется на уровне низкой границы нормы, однако детальная оценка интеллектуально-мнестического статуса невозможна в связи с текущим психическим состоянием.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Психическое состояние Н. можно квалифицировать как острое бредовое психотическое расстройство F 23.3 (по критериям МКБ-10) [1], или острая паранойя (согласно академическим представлениям) в послеродовом периоде. Идеи и установки Н. в целом правдоподобны и реалистичны, отчасти соответствуют распространенным житейским представлениям. В иной ситуации они были бы условно допустимы (если не принимать во внимание тяжелое состояние ребенка в послеоперационном периоде). Однако в силу односторонности, некритичности идеи Н. грубо искажают реальность, неадекватны ситуации, несут высокую опасность здоровью и жизни сына, поэтому однозначно могут быть квалифицированы как бредовые. Степень систематизации идей ограничивается паранойяльным уровнем, на что указывает их относительная «правдоподобность» (уже упомянутое соответствие примитивным представлениям), отсутствие нелепых персекуторных переживаний дистантного воздействия («облучение», «энергетическое влияние», переживание психического автоматизма и др.), галлюцинаций. Содержание бредовых идей также типично для паранойяльного бредообразования. Данные идеи можно условно отнести к разновидности идей «целительства», хотя, вопреки типичным случаям, источником «исцеления» ребенка пациентка считает не саму себя, а совершение религиозных ритуалов в церкви. Присутствуют также идеи греховности, поскольку причину недоношенности и болезни ребенка Н. видит в совершенных «плохих поступках». Возможно, имеет место также бред физического ущерба здоровью ребенку вследствие получаемой медицинской помощи, поскольку наблюдается категорическое недоверие врачам и их советам. Однако данная линия переживаний не получила полного развития. Бесспорным является малый размах высказываемых суждений, отсутствие их генерализации и парафренизации, что высоковероятно квалифицирует данные высказывания как паранойяльные [2].

Следует отметить, что бредовые установки Н. отличаются от ошибочных житейских представлений невозможностью их критического осмысления, устойчивостью, безуспешностью разубеждения. Вопреки традиционным медицинским рекомендациям, суть которых была неоднократно разъяснена врачами и медперсоналом, у нее сложилась своя система воззрений на здоровье сына, сделаны собственные выводы о возможных причинах недуга, найдены свои пути «исцеления от болезни» («суемудрие»). В этом отношении высказывания Н. представляют собой идеи, возникшие на болез-

ненной (патологической) почве, что напрямую отвечает клиническим критериям бреда. Значимое в данном случае в диагностическом плане бредовое поведение внешне выражается в недоверчивости, скрытности, подозрительности к окружающим, невозможности хотя бы частично принять их точку зрения, враждебности и готовности к открытому противостоянию [2].

Необходимо особо отметить, что формальное отнесение тематики переживаний пациентки к религиозной не несет никакого диагностического значения, никоим образом не указывает на обусловленность патологического состояния больной причастностью к конкретной религиозной конфессии. Переживания пациентки не имеют причинно-следственной связи с убеждениями ее веры.

Вызывает сложности оценка этиологии послеродового психоза больной. Отсутствует подробный анамнез ее жизни, который в силу психического состояния не представляется возможным собрать. Упоминаемая в анамнезе заболевания в период родов преэклампсия средней степени указывает на возможную экзогенно-органическую причину расстройства. Однако для описываемого бредового регистра психического страдания она не является исчерпывающей, а скорее играет роль триггерного (пускового) фактора. В то же время установленный по критериям МКБ-10 диагноз F 23.3 допускает возможность развития острого бредового расстройства как «паранойяльной реакции» или «психогенного паранойяльного психоза» (состояния, включающиеся в рубрику F 23.3). В этом случае состояние пациентки можно понимать в рамках декомпенсации паранойяльного расстройства личности, сформированного еще до воздействия пускового патологического фактора, или же как патохарактерологическую паранойяльную реакцию, возникшую в условиях тяжелых психотравмирующих обстоятельств — переживания в связи с рождением больного и недоношенного ребенка. Трудным и спорным на данном этапе заболевания является отнесение психотического расстройства пациентки Н. к дебюту эндогенного процессуального заболевания.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Своевременная диагностика послеродовых психотических состояний имеет большое практическое значение. Несмотря на многочисленные описания в литературе послеродовых психозов, в повседневной работе клинические симптомы психического заболевания врачи перинатальных центров часто расценивают как бытовую конфликтность пациенток с тяжело болеющим ребенком, бредовое поведение — как упрямство и конфронтацию. Недооцениваются последствия психического расстройства для здоровья и жизни детей.

Таким образом, послеродовые психозы представляют собой состояния, требующие разносторонней оценки. Их отнесение к эндогенным психическим заболеваниям возможно лишь в случае анализа разных этапов жизни в условиях динамического психиатрического наблюдения.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клиническое описание и указания по диагностике / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. СПб.: Адис, 1994. [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney 10-go peresmotra. Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv. Klinicheskoe opisanie i ukazaniya po diagnostike. Ed by Y.L. Nuller, S.Y. Tsirkin. Saint Petersburg: Adis; 1994. (In Russ.)]
- 2. Микиртумов Б.Е., Ильичев А.Б. Курс общей психопатологии. М.: Сотис, 2008. [Mikirtumov BE, Il'ichev AB. Kurs obshchey psikhopatologii. Moscow: Sotis; 2008. (In Russ.)]
- 3. Amon S, Putkonen H, Weizmann-Henelius G, et al. Potential predictors in neonaticide: the impact of the circumstances of pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2012;15(3):167-174. doi: 10.1007/s00737-012-0268-0.
- 4. Barr JA, Beck CT. Infanticide secrets: qualitative study on postpartum depression. *Can Fam Physician*. 2008;54(12):1716-1717.e1715.
- 5. Brockington I. Postpartum psychiatric disorders. *Lancet*. 2004;363(9405):303-310. doi: 10.1016/s0140-6736(03)15390-1.
- 6. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139(8):683. doi: 10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012.
- 7. Brookman F, Nolan J. The dark figure of infanticide in England and Wales: complexities of diagnosis. *J Interpers Violence*. 2006;21(7):869-889. doi: 10.1177/0886260506288935.
- 8. Chessick CA, Dimidjian S. Screening for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(3):233-248. doi: 10.1007/s00737-010-0151-9.
- 9. Helle N, Barkmann C, Bartz-Seel J, et al. Very low birth-weight as a risk factor for postpartum depression four to six weeks postbirth in mothers and fathers: Cross-sectional results from a controlled multicentre cohort study. *J Affect Disord.* 2015;180:154-161. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.001.

- Mehler K, Mainusch A, Hucklenbruch-Rother E, et al. Increased rate of parental postpartum depression and traumatization in moderate and late preterm infants is independent of the infant's motor repertoire. *Early Hum Dev.* 2014;90(12):797-801. doi: 10.1016/j.earl-humdev.2014.09.008.
- 11. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression:
- a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26(4):289-295. doi: 10.1016/j.genhosp-psych.2004.02.006.
- 12. Stewart DE, Robertson E, Dennis CL, et al. Postpartum depression: literature review of risk Factors and interventions. Toronto; 2003.
- 13. Thurgood S, Avery DM, Williamson L. Postpartum depression (PPD). *Am J Clin Med*. 2009;6(2):17-22.

#### ◆Информация об авторах

Екатерина Викторовна Кожадей — клинический ординатор, кафедра психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ekaterinakozhadey@gmail.com.

Северин Вячеславович Гречаный — д-р мед. наук, доцент, заведующий, кафедра психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: svgrechany@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

Ekaterina V. Kozhadey — Clinical Resident, Department of Psychiatry and Narcology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ekaterinakozhadey@gmail.com.

Severin V. Grechanyi — MD, PhD, Dr Med Sci, Assistant Professor, Head, Department of Psychiatry and Narcology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svgrechany@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED95115-119

### СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

© 3.В. Давыдова <sup>1</sup>, А.В. Соболев <sup>2</sup>, О.В. Соколова <sup>1</sup>

 $^1$  ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;  $^2$  ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

*Для цитирования:* Давыдова З.В., Соболев А.В., Соколова О.В. Синдром Лайелла: сложности диагностики // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 115–119. doi: 10.17816/PED95115-119

Поступила в редакцию: 29.08.2018 Принята к печати: 04.10.2018

В настоящей статье представлен сложный случай из нашей практики, когда пациентка с неясным диагнозом долгое время лечилась от заболевания органов дыхания, в дальнейшем у нее сформировался токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), имевший нетипичное начало, осложнения которого стали непосредственной причиной смерти. Токсический эпидермальный некролиз — это острое, тяжелое, угрожающее жизни заболевание, которое характеризуется распространенным буллезным поражением кожи и слизистых оболочек, его особенность заключается в появлении тонкостенных, легко разрывающихся пузырей, на месте которых образуются обширные некротические поля, напоминающие тяжелые ожоги 2–3-й степеней, в сочетании с тяжелой интоксикацией и нарушениями функций всех органов. Развитие болезни чаще всего связано с приемом медикаментов, возможно, обладающих эпидермотропизмом. Приведены сведения, отражающие современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику синдрома Лайелла, также представлена морфологическая картина заболевания. На конкретном примере из практики анализируются объективные причины, которые привели к запоздалой диагностике эпидермального некролиза, развитию сепсиса и полиорганной недостаточности. Представлены сведения, имеющие значение для практики производства судебно-медицинских экспертиз, которые позволяют формулировать объективные и научно обоснованные выводы о наличии причинно-следственных связей между дефектами оказания медицинской помощи и наступлением смерти больной.

**Ключевые слова:** синдром Лайелла; лекарственные препараты; неблагоприятный исход оказания медицинской помощи.

#### LAYELL SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS

© Z.V. Davydova<sup>1</sup>, A.V. Sobolev<sup>2</sup>, O.V. Sokolova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

For citation: Davydova ZV, Sobolev AV, Sokolova OV. Layell syndrome: difficulties of diagnostics. Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):115-119. doi: 10.17816/PED95115-119

Received: 29.08.2018 Accepted: 04.10.2018

In this article, we want to present a complex case from our practice when a diagnostically uncertain patient has been treated for a long time from a respiratory disease, then she developed toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), which had an atypical beginning, whose complications were the immediate cause of the patient's death. Toxic epidermal necrolysis is an acute, severe, life-threatening disease characterized by a widespread bullous lesion of the skin and mucous membranes, its peculiarity is the appearance of thin-walled, easily tearing bubbles, in the place of which extensive necrotic fields resemble severe burns of 2-3 degrees, in combination with severe intoxication and impaired functions of all organs. The development of the disease is most often associated with taking medications, possibly with epidermotropism. The information reflecting the modern view on the etiology, pathogenesis, diagnosis of Lyell's syndrome, as well as the morphological picture of the disease are presented. On a concrete example, objective reasons are analyzed from practice, which led to a belated diagnosis of epidermal necrolysis, formation of sepsis and multiple organ failure. The data that are relevant for the practice of forensic medical examinations are presented, which allow us to formulate objective and scientifically substantiated conclusions about the existence of cause-effect relationships between the defects in the provision of medical care and the onset of death of the patient.

Keywords: Lyell's syndrome; medications; adverse outcome of medical care.

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) представляет собой наиболее тяжелое токсико-аллергическое, чаще лекарственно индуцированное заболевание, угрожающее жизни больного. Свое основное название он получил в честь врача Алана Лайелла, который в 1956 г. впервые описал синдром как тяжелую форму токсикодермии. В 1967 г. Лайелл представил обзор более ста случаев этой патологии, предположив, что процесс полиэтиологичен.

#### этиология

Синдром Лайелла (СЛ) встречается в 0,3 % случаев аллергических реакций на медикаменты. Развитие болезни чаше всего связано с приемом медикаментов, возможно, обладающих эпидермотропизмом. Известно более 100 лекарственных препаратов, при которых наблюдалось развитие токсического эпидермального некролиза, среди них сульфаниламиды, антибиотики, ацетилсалициловая кислота, делагил, витамин В, реопирин, барбитураты, амидопирин, элениум, бисептол, индометацин, фенолфталеин, стрептомицин и др. Необходимо отметить, что большинство пациентов, у которых имело место это заболевание, принимали более одного наименования препарата, чаше всего это сульфаниламиды, особенно сульфаметоксазон и триметоприм, противосудорожные средства, в первую очередь производные фенилбутазона. Спровоцировать развитие СЛ может введение противостолбнячной сыворотки, рентгеноконтрастных средств, витаминов и пирогенала [5].

#### ПАТОГЕНЕЗ

СЛ до конца неясен. В случаях, связанных с приемом лекарственных препаратов, исследователи предполагают участие аллергических механизмов (III и IV типы аллергических реакций), в которых препарат, вероятно, играет роль гаптена, фиксирующегося к белкам клеток кожи.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СЛ имеет сходство с ожогом кожи II степени, в связи с чем заболевание называют ожоговым кожным синдромом. Для него характерны отслойка и некроз эпидермиса более чем на 30 % поверхности тела с образованием обширных пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках. Еще одно распространенное название синдрома — злокачественная пузырчатка — обусловлено образованием на коже пузырей, подобных элементам пузырчатки. В зависимости от причины выделяют четыре варианта заболевания. Первый вариант представляет собой аллергическую реакцию на инфекционный процесс

и чаще всего обусловлен золотистым стафилококком ІІ группы (как правило, он развивается у детей и отличается наиболее тяжелым течением). Второй вариант обусловлен применением лекарственных препаратов (сульфаниламидов, антибиотиков, противосудорожных препаратов, ацетилсалициловой кислоты, обезболивающих, противовоспалительных и противотуберкулезных средств). Третий вариант СЛ составляют идиопатические случаи заболевания, причина возникновения которых остается невыясненной. Четвертый вариант развития синдрома обусловлен комбинированными причинами — инфекционными и лекарственными. Для дебюта заболевания характерны высокая температура тела (до 39-40 °C), резкая слабость, иногда боль в горле; на лице, груди, спине появляются эритематозные пятна (эритематозная стадия заболевания). Эти пятна в течение нескольких часов (реже дней) превращаются в вялые тонкостенные, легко разрывающиеся пузыри (буллезная стадия заболевания). Пузыри сливаются с формированием массивных очагов поражения, из-за нарушения целостности которых образуются обширные некротические поля, напоминающие тяжелые ожоги 2-3-й степеней. сопровождающиеся общим интоксикационным синдромом и явлениями сепсиса (десквамационная стадия заболевания). Характерными признаками заболевания являются поражения слизистой оболочки полости рта в виде афтозного или некротическо-язвенного стоматита, также отмечается поражение половых органов (вагинит, баланопостит). Наиболее раннее проявление заболевания — геморрагический конъюнктивит с переходом в язвеннонекротический конъюнктивит. Диагноз устанавливают на основании: анамнеза (прием лекарственных препаратов); клинической картины (острое развитие заболевания, тяжелое общее состояние больного); наличия пузырей на фоне эритемы, положительных симптомов Никольского и Асбо-Ганзена. При постановке диагноза информативны лабораторные исследования. В анализе крови отмечают повышенные уровни лейкоцитов и появление их незрелых молодых форм, повышение СОЭ и времени свертываемости крови, снижение в ней содержания белка и питательных веществ, увеличение белковых антител, уровней билирубина, мочевины, азота. Важный диагностический критерий — снижение или полное отсутствие эозинофилов в анализе крови. Этот диагностический признак позволяет отличить СЛ от других аллергических состояний. Для дифференциальной диагностики проводят пункционную биопсию кожи с исследованием замороженных срезов: при синдроме ошпаренной кожи отслаивается роговой слой эпидермиса, при СЛ — весь эпидермис целиком. При гистологическом исследовании образца кожи больного СЛ обнаруживают полную гибель клеток поверхностного слоя эпидермиса.

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Несмотря на характерную клиническую картину синдрома Лайелла (СЛ), существует множество заболеваний, характеризующихся схожестью клинических симптомов и появлением пузырей на коже и/или слизистых. Синдром Лайелла дифференцируют с такими заболеваниями как: эритема многоформная (erythema multiforme), пузырчатка слизистых (pemphigus of mucous membranes), пузырчатка вульгарная (pemphigus vulgaris), паранеопластическая пузырчатка (paraneoplastic pemphigus), буллезная форма красной волчанки (bullous form of red lupus), линеарный IgA сцепленный дерматоз (linear IgA linked dermatosis), генерализованная фиксированная эритема, буллезная форма (generalized fixed erythema, bullous form), острая реакция трансплантат против хозяина, буллезная форма (acute graft versus host response, bullous form), стафилококковый синдром ошпаренной кожи (staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)) [2, 5].

Несмотря на укоренившееся мнение о различии между СЛ и ССД лишь в степени поражения (площадь поражения тела при СЛ ≥ 30 %, а при ССД ≤ 10 %), ряд авторов считают эти критерии недостаточными для прогноза заболевания [6]. Дополняя сомнительные результаты по критериям площади поражения тела (менее 10 %) симптомом Никольского, все случаи с его положительными проявлениями трактуются как более тяжелые и определяются в категорию СЛ [3].

Приводим случай из нашей практики, демонстрирующий трудности правильной и своевременной диагностики СЛ.

Больная, 52 года, обратилась за медицинской помощью к терапевту с жалобами на кашель с мутной вязкой мокротой в течение двух последних месяцев, дискомфорт в горле при глотании. При осмотре выявлены мелкие пузырьки с прозрачным содержимым. Эпидемиологический анамнез спокоен. Аллергологический анамнез не отягощен. Был поставлен предварительный основной диагноз: «Бронхит хронический неуточненный. Хронический назофарингит, обострение. Стоматит». Сопутствующий диагноз: «Хронический гепатит В». При лабораторном исследовании в клиническом анализе крови выявлена эозинофилия (эозинофилы — 27,9 %). Больной назначена консультация пульмонолога. Лечение включало санацию полости рта (в амбулаторной карте не указано, каким препаратом) и муколитики (АЦЦ 600 мг 1 раз в день).

На протяжении следующих 1,5 месяцев больная регулярно (1 раз в 10-12 дней) посещала терапевта, при этом клиническая картина (как следует из записей в амбулаторной карте) оставалась без существенной динамики. В качестве дифференциальных диагнозов в медицинских картах фигурировали «бронхиальная астма?», «идиопатический легочный фиброз?», «синдрома Черджа-Стросса?». Больной были проведены рентгенологические исследования с консультацией пульмонолога. Рекомендованы, но не выполнены консультации дерматолога и аллерголога. К лечению хронического бронхита добавлены лазолван (30 мг 3 раз в день), таваник (500 мг 1 раз в день 7 дней), дифлюкан (150 мг 1 раз в день 3 дня). На фоне лечения в ОАК нарастала эозинофилия (до 44 %) и СОЭ (44 мм/ч). Больная госпитализирована в стационар с диагнозом «внебольничная пневмония? Аллергическая реакция по типу крапивницы». Диагноз внебольничной пневмонии был подтвержден рентгенологическим исследованием. В стационаре проведена терапия, которая включала: ципрофлоксацин 800 мг/сут; дексаметазон 12 мг, эуфиллин, препараты калия, натрия, магния; per os: муколитики, омепразол, в/м супрастин. За время пребывания в стационаре у больной не зафиксировано появления высыпаний на коже и отеков. В то же время высыпания на слизистой губ трансформировались в корочки. Со слов больной, значительно уменьшилась одышка, самочувствие улучшилось. Консультации дерматолога и аллерголога в стационаре не проводились. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии, в общем анализе крови эозинофилы 1 %; даны рекомендации о необходимости соблюдения диеты и режима питания. консультации дерматолога и аллерголога, наблюдения терапевтом, при высыпаниях использовать мазь Лавакол. Спустя сутки после выписки из стационара у больной появились боли в области губ, высыпания на коже груди и плеч, без ощущения зуда, и отек лица. Бригадой СМП больная госпитализирована в инфекционную больницу с диагнозом «пневмония? сыпь неясной этиологии»; в общем анализе крови эозинофилы 16,5 %. Высыпания на слизистой полости рта расценивались врачами как токсико-аллергический стоматит на фоне общего заболевания, в связи с этим осуществлялась медикаментозная обработка полости рта. Но после появления признаков токсико-аллергического кератита больная была переведена в кожно-венерологический диспансер, где при поступлении был поставлен диагноз: «Токсикодермия. Реконвалесцент внебольничной пневмонии. Хронический вирусный гепатит В». В полном объеме и в соот-

ветствии с клиническими рекомендациями проводили лечение: карболен 5 таблеток на ночь 3 дня, парацетамол по 1 таблетке 2 раза в день в случае повышения температуры тела; альмагель по 1 ложке до еды, аспаркам по 1 таблетке 3 раза в день, аспирин по  $^{1}/_{4}$  табл. 1 раз в день, метопролол 25 мг 2 раза в день; инъекции: в/в кап. р-р натрия хлорида 0,9 % 250 мл и р-р тиосульфата натрия 3 % 10 мл, р-р супрастина 2,5 % 1 мл, № 1, № 2; в/в кап. p-p натрия хлорида 0,9 % 250,0 + p-p панангина 10,0 № 3; в/м н/н р-р супрастина 2,5 % 1,0 № 5; в/в кап. p-p натрия хлорида 0,9 % 250,0 + p-p преднизолона 90 мг № 2; + № 2; + № 2; в/в кап. р-р натрия хлорида 0,9 % 250,0 + p-p преднизолона; в/м амикацин 500 мг 2 раза в день; наружно: кандидерм, медицинский вазелин, туалет полости рта [4]. Несмотря на адекватную, своевременную, выполненную в полном объеме терапию, состояние больной стремительно ухудшалось, в связи с чем она была переведена в ожоговую реанимацию. В отделении реанимации лечение включало интенсивную инфузионно-трансфузионную терапию, корригирующую водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс, антибактериальную, антикоагулянтную, антисекреторную заместительную и симптоматическую терапию. Также осуществляли обработку раневых поверхностей растворами антисептиков [1]. Несмотря на проводимое лечение, основное заболевание — токсический эпидермальный некролиз (синдромом Лайелла) — осложнилось наслоением кокковой микробиоты с последующим развитием острого кожного сепсиса и пиемическими очагами в различных органах (почки, миокард, пищевод). ДВС-синдром усугубил состояние. Непосредственной причиной смерти больной явилась полиорганная недостаточность. Клинический диагноз был полностью подтвержден результатами патологоанатомического исследования.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала особое внимание обращали на себя изменения в коже<sup>1</sup>. На значительном исследуемом протяжении неравномерно полнокровная и умеренно отечная кожа была лишена эпидермиса. В отдельных полях зрения определялись участки некроза и гнойного воспаления эпидермиса. В сосочковом слое дермы отмечались признаки дезорганизации коллагеновых волокон в виде мукоидного и фибриноидного набухания с очагами экссудативного воспаления; полнокровие сосудов дермы с периваскулярными кровоизлияниями и с наличием в просвете отдельных капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена и эритроцитарных тром-

бов; умеренно отечная гиподерма с неравномерным полнокровием сосудов. В миокарде на фоне выраженных листрофических изменений наблюдались кардиомиоциты со стертой поперечной исчерченностью, с признаками некробиотических изменений. В отечной строме миокарда отмечались диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с формированием в отдельных полях зрения микроабсцессов с некрозом единичных кардиомиоцитов; выраженное полнокровие сосудов ткани миокарда с периваскулярными кровоизлияниями и с наличием в просвете капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена; выраженно полнокровная легочная ткань с признаками альвеолярного отека, с очаговыми кровоизлияниями, а также с диффузной инфильтрацией отечных межальвеолярных перегородок лимфоцитами с примесью нейтрофильных лейкоцитов. В просвете мелких бронхов и бронхиол визуализировались колонии микробов с примесью нейтрофильных лейкоцитов, которые диффузно инфильтрировали стенки бронхов и распространялись на окружающие межальвеолярные перегородки с участками их некроза. В исследуемой ткани печени на фоне выраженной белковой дистрофии гепатоцитов наблюдались дискомплексация печеночных балок с выраженным полнокровием синусоидных капилляров с периваскулярными кровоизлияниями, с наличием в просвете отдельных капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена, фибриновых и эритроцитарных тромбов; несколько расширенные портальные тракты со слабо выраженной диффузной инфильтрацией лимфоцитами, эозинофильными лейкоцитами с примесью нейтрофильных лейкоцитов. В корковом и в мозговом веществах почечной ткани были выявлены микроабсцессы с колониями микробов в центре очагов гнойного воспаления. Выраженная белковая дистрофия эпителия канальцев сочеталась с полнокровием сосудов с периваскулярными кровоизлияниями и с наличием в просвете капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена и фибриновых тромбов. Были зафиксированы выраженное полнокровие и отек мягкой мозговой оболочки. На фоне выраженного перицеллюлярного и периваскулярного отека ткани головного мозга были обнаружены признаки дистрофических изменений нейронов, выраженное полнокровие сосудов с периваскулярными кровоизлияниями с наличием в просвете капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена и фибриновых тромбов. Эпителиальная выстилка слизистой оболочки пищевода на значительном исследуемом протяжении отсутствовала. Отмечалась диффузная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки с примесью

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Федеральные и клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. М., 2014.

лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов, среди которых находились скопления кокковой микрофлоры и псевдомицелия грибов *Candida albicans*. Наблюдались выраженное полнокровие сосудов стенки пищевода с периваскулярными кровоизлияниями и с наличием в просвете отдельных капилляров фибриновых тромбов; умеренно отечная ткань надпочечников с выраженно полнокровными сосудами и с периваскулярными кровоизлияниями.

По нашему мнению, в данном случае неблагоприятный исход медицинской помощи — смерть больной — был обусловлен объективными причинами: нетипичной клинической картиной (не зафиксировано повышения температуры тела) и отсутствием характерных признаков, выявляемых при лабораторной диагностике (длительное время имела место эозинофилия). Аллергологический анамнез больной спокоен. Безусловно, своевременная консультация аллерголога была необходима, но категорично утверждать, что в случае проведения данной консультации исход данного случая был бы другим, не представляется возможным.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Адаскевич В.П. Неотложные состояния в дерматологии. – СПб.: Ольга, 2000. [Adaskevich VP. Neotlozhnye

- sostoyaniya v dermatologii. Saint Petersburg: Ol'ga; 2000. (In Russ.)]
- 2. Федосеева Г.Б. Частная аллергология. СПб.: Норм-мед-Издат, 2001. [Fedoseeva GB. Chastnaya allergologiya. Saint Petersburg: Normmed-Izdat; 2001. (In Russ.)]
- 3. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Иммунопатология и аллергология: Алгоритмы диагностики и лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. [Khaitov RM, Il'ina NI. Immunopatologiya i allergologiya: Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Moscow: GEOTAR Media; 2003. (In Russ.)]
- 4. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):241-53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06721.x.
- 5. Trent J, Halem M, French LE, Kerdel F. Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25(2):91-93. doi: 10.1016/j.sder.2006.04.004.
- 6. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(6):e119-e153. doi: 10.1016/j.bjps.2016.01.034.

#### •Информация об авторах

Злата Вячеславовна Давыдова — 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: zlata.davydova@rambler.ru.

Ольга Витальевна Соколова — 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: last\_hope@inbox.ru.

Алексей Владимирович Соболев — д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической микологии, аллергологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; главный аллерголог Ленинградской области и СЗФО, Санкт-Петербург. E-mail: microbiota@spbmapo.ru.

#### ◆Information about the authors

Zlata V. Davydova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zlata.davydova@rambler.ru.

Olga V. Sokolova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: last\_hope@inbox.ru.

Alexey V. Sobolev — PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology, Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Chief Allergist of the Leningrad Region and the North-West Federal District, Saint Petersburg, Russia. E-mail: microbiota@spbmapo.ru.

DOI: 10.17816/PED95120-124

## КРОВОИЗЛИЯНИЕ В ТИМУС, ИМИТИРУЮЩЕЕ ОБЪЕМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПЕРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ, КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПОЗДНЕЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У НОВОРОЖДЕННОГО

© А.В. Подкаменев <sup>1</sup>, С.А. Караваева <sup>2</sup>, И.В. Мызникова <sup>1</sup>, А.Р. Сырцова <sup>1</sup>, Р.А. Ти <sup>1</sup>, О.Ф. Позднякова <sup>1</sup>, Г.В. Кондратьев <sup>1</sup>, Д.Д. Купатадзе <sup>1</sup>, А.Г. Ли <sup>1</sup>, И. В. Назарова <sup>1</sup>

 $^1$ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;  $^2$ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Подкаменев А.В., Караваева С.А., Мызникова И.В., и др. Кровоизлияние в тимус, имитирующее объемное образование переднего средостения, как осложнение поздней геморрагической болезни у новорожденного // Педиатр. − 2018. − Т. 9. − № 5. − С. 120–124. doi: 10.17816/PED95120-124

Поступила в редакцию: 27.08.2018 Принята к печати: 08.10.2018

Средостение — одна из наиболее частых локализаций патологических образований в детском возрасте, которые могут располагаться в любой его части. Объемные образования средостения в большинстве случаев требуют хирургического лечения или проведения биопсии с последующей морфологической верификацией диагноза. Спонтанное кровоизлияние в тимус, возникающее как осложнение геморрагической болезни новорожденных, представляет собой крайне редкое состояние, которое может иметь жизнеугрожающие клинические проявления. Данные медициской визуализации у таких пациентов могут ошибочно расцениваться как объемное образование, что в свою очередь неминуемо приведет к агрессивной хирургической тактике. В данной статье представлен клинический случай новорожденного с поздней формой геморрагической болезни, осложненной кровоизлиянием в тимус, имитирующим образование переднего средостения.

**Ключевые слова:** кровоизлияние в тимус; геморрагическая болезнь новорожденных; образование переднего средостения.

### ACUTE THYMIC HEMORRHAGE, SIMULATING AN ANTERIOR MEDIASTINAL MASS, AS A COMPLICATION OF HEMORRHAGIC DISEASE OF THE NEWBORN

© A.V. Podkamenev<sup>1</sup>, S.A. Karavaeva<sup>2</sup>, I.V. Mysnikova<sup>1</sup>, A.R. Syrtsova<sup>1</sup>, R.A. Ti<sup>1</sup>, O.F. Pozdnyakova<sup>1</sup>, G.V. Kondratiev<sup>1</sup>, D.D. Kupatadze<sup>1</sup>, A.G. Lee<sup>1</sup>, I.V. Nazarova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

For citation: Podkamenev AV, Karavaeva SA, Mysnikova IV, et al. Acute thymic hemorrhage, simulating an anterior mediastinal mass, as a complication of hemorrhagic disease of the newborn. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):120-124. doi: 10.17816/PED95120-124 Received: 27.08.2018

Mediastinum is one of the most frequent localizations of pathological mass in childhood. In most cases, mediastinal masses require surgical treatment or biopsy. Spontaneous acute thymic hemorrhage, as a complication of hemorrhagic disease of newborn, is an extremely rare condition with life-threatening clinical manifestations. In patients with such disease radiological findings may be mistakenly regarded as tumor, and lead to aggressive surgical treatment. We report a case of a newborn with a late-onset form of hemorrhagic disease, complicated by thymic hemorrhage, simulating an anterior mediastinal mass.

Keywords: acute thymic hemorrhage; hemorrhagic disease of the newborn; anterior mediastinal mass.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Средостение — одна из наиболее частых локализаций патологических образований в детском возрасте, которые могут располагаться в любом его отделе. Дифференциальная диагностика образований всех отделов средостения должна проводиться между следующими видами патологий: солидными опухолями (герминогенно-клеточные опухоли,

в частности, тератомы различной степени зрелости, нейробластома, мягкотканные саркомы — инфантильная фибросаркома, рабдомиосаркома и т. д.), лимфомами и лейкозами с поражением лимфоузлов средостения, сосудистыми мальформациями (венозные, лимфатические), опухолями сосудистого генеза (гемангиоэндотелиомы, гемангиомы, включая синдром Казабаха—Меррита), первичной тимомегалией и псведоопухолями, врожденными пороками развития (бронхогенные кисты, экстралобарные секвестрации) [1]. Часть представленных патологий требует хирургического лечения или как минимум биопсии с последующим морфологическим исследованием для подтверждения диагноза.

В данной статье представлен клинический случай кровоизлияния в тимус, имитирующего образование переднего средостения, как осложнение поздней формы геморрагической болезни новорожденных у ребенка первого месяца жизни.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Новорожденный мальчик, от первой беременности, протекавшей на фоне герпесвирусной инфекции 1-го типа (4-я неделя гестации), инфекции мочевыводящих путей (16-я неделя гестации, мать получала хемомицин), первых срочных родов естественным путем. Антенатально патологии не выявлено. Масса тела при рождении 3050 г, длина тела — 50 см. Профилактика геморрагической болезни новорожденных витамином К в роддоме не проводилась. С первых суток жизни ребенок находился на грудном вскармливании, рос и развивался в соответствии с возрастом. В возрасте 25 суток жизни ребенок госпитализирован в экстренном порядке с жалобами матери на беспокойство ребенка, отказ от еды, отсутствие стула в течение суток, вздутие живота, боли в животе приступообразного характера, желтушность кожных покровов. При поступлении состояние средней тяжести, через 7 часов отмечалось ухудшение появились и нарастали признаки дыхательной недостаточности — одышка, втяжение межреберий, снижение уровня сатурации до 60 %, бледность кожных покровов, появилось геморрагическое отделяемое из пупочной ранки, уретры, ануса, в стуле — примесь свежей крови. В связи с геморрагическим синдромом и нарастанием дыхательной недостаточности ребенок переведен в отделение реанимации, потребовалась ИВЛ.

Лабораторно: анемия тяжелой степени (гемоглобин — 80 г/л, эритроциты —  $2,2\cdot 10^{12}$ /л), тромбоциты —  $310\cdot 10^9$ /л, гипокоагуляция, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции

до 197 мкмоль/л (N до 11,9 мкмоль/л). На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки в плевральных синусах небольшое количество выпота, в средостении слева определяется однородное интенсивное затемнение, выполняющее верхние отделы левой половины грудной клетки от верхней апертуры до IV ребра. При УЗИ органов грудной и брюшной полостей за грудиной, в области переднего средостения слева, определяется крупное неоднородное образование, занимающее половину вертикального размера средостения размером 52 × 42 × 29 мм. В обоих плевральных синусах и в брюшной полости небольшое количество неоднородного выпота, органы брюшной полости — без патологии (печень однородная, селезенка не увеличена). По данным МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости в переднем верхнем средостении, в проекции правой доли тимуса, визуализируется образование неправильной формы с нечеткими неровными контурами, неоднородной структуры плотностью 40-60 HU размером  $49 \times 24 \times 27$  мм, умеренно накапливающее контраст (до 50-75 HU). Левая доля тимуса не изменена, уменьшена в размерах. Данных за компрессию магистральных сосудов и трахеи нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. В плевральных полостях определяется небольшое количество жидкости плотностью 35–40 HU, свободного газа не выявлено. Данных за патологические образования в брюшной полости нет, в подпеченочном пространстве определяется небольшое скопление жидкости.

Уровни онкомаркеров в сыворотке крови (альфа-фетопротеин, бета-хорионический гонадотропин и нейронспецифическая энолаза) в пределах возрастной нормы, в динамике не нарастали. Ребенок консультирован онкологом — убедительных данных за неопластический процесс не получено.

Учитывая совокупность данных анамнеза (отсутствие профилактики витамином К в роддоме), клинической картины (геморрагический синдром на фоне дыхательной недостаточности), лабораторных данных (гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, в гемограммах в динамике признаки постгеморрагической анемии, гипокоагуляция, отсутствие повышения онкомаркеров крови), инструментальных исследований (по данным УЗИ и МСКТ — наличие неоднородного образования в проекции тимуса), у пациента заподозрена поздняя геморрагическая болезнь новорожденных, осложненная кровоизлиянием в тимус.

В отделении реанимации и интенсивной терапии проводилось консервативное лечение: респиратор-

ная поддержка, инфузионная терапия, минимальная инотропная поддержка, заместительная терапия (эритроцитарная взвесь, свежезамороженная плазма), гемостатическая терапия — викасол, дицинон, антибактериальная терапия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде купирования геморрагического синдрома, стабилизации гемодинамических и лабораторных показателей. Через 3 суток на фоне восстановления спонтанного дыхания ребенок был экстубирован, в течение суток проводилась кислородная поддержка в виде назальных канюль, далее в респираторной поддержке не нуждался, в стабильном состоянии был переведен в отделение патологии новорожденных и детей грудного возраста в палату совместного пребывания с матерью. В динамике: по данным УЗИ отмечалось уменьшение размеров объемного образования переднего средостения. Через 20 дней от первичного исследования выполнено контрольное МСКТ органов грудной клетки — в передневерхнем средостении визуализируются обе доли тимуса с четкими ровными контурами, в нижних отделах тимуса определяются участки пониженной плотности, не накапливающие контрастное вещество (исход гематомы), объемных образований не определяется. В лабораторном и клиническом статусе — без отклонений. В возрасте 1 месяца 19 дней ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение, через 1 месяц при контрольном обследовании (рентгенография и УЗИ органов грудной клетки) патологии не выявлено.

#### ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Кровоизлияние в тимус, как осложнение геморрагической болезни новорожденных, является крайне редким состоянием, что подтверждается малым количеством публикаций подобных случаев в мировой литературе за три последних десятилетия [3-10]. Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) — коагулопатия, возникающая вследствие дефицита витамина К, участвующего в синтезе II, VII, IX и X факторов свертывания крови [2]. Нехватка витамина К в организме новорожденного обусловлена недостаточным его поступлением как в антенатальном (вследствие его плохой проникающей способности через плацентарный барьер), так и в постнатальном периоде (по причине низкого уровня содержания витамина К в грудном молоке), а также незрелостью микрофлоры кишечника ребенка, что приводит к недостаточному синтезу витамина К [4]. К факторам риска со стороны матери относятся: прием лекарственных препаратов — противосудорожных, противотуберкулезных средств (рифампицин), антикоагулянтов, антибиотиков широкого спектра действия; нарушение синтетической функции печени и дисбактериоз кишечника; со стороны ребенка — недоношенность и незрелость, синдром мальабсорбции, диарея, антибиотики широкого спектра действия и нарушение микрофлоры кишечника, длительное парентеральное питание, нарушение синтетической функции печени, грудное вскармливание [8]. В зависимости от времени манифестации синдрома различают раннюю (в первые 24 ч жизни), классическую (1-5-й дни жизни) и позднюю (2-8-я недели жизни, реже до 6 месяцев) формы геморрагической болезни [2]. Клиническая картина ранней формы ГрБН характеризуется внутричерепными, внутригрудными и внутрибрюшными кровотечениями, возникающими сразу после рождения, классическая форма ГрБН наиболее часто проявляется кровотечением из желудочно-кишечного тракта (53 %), пупочной ранки (23%), а также внутрикожными кровоизлияниями. Ведущие проявления поздней формы ГрБН представлены внутричерепными кровоизлияниями различных локализаций, кровоизлияниями в местах инъекций и внутрикожными кровоизлияниями [2]. Диагностика данной патологии основана на анализе анамнестических (наличие факторов риска ГрБН), клинических данных, подтвержденных данными лабораторных и инструментальных исследований. При ГрБН уровень протромбина наиболее часто бывает резко сниженным, показатели других витамин-К-зависимых факторов свертывания крови могут быть различными, уровень фибриногена, а также количество тромбоцитов остаются в пределах нормальных значений [5]. В основе терапии ГрБН лежит применение высоких доз препаратов витамина К. В зависимости от клинической ситуации лечение может быть дополнено заместительной терапией — введением факторов свертываемости, трансфузией свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, а также другими видами сопроводительной терапии. Профилактика ГрБН должна проводиться сразу после рождения внутримышечным введением витамина К, пероральный прием препаратов витамина К считается недостаточно эффективным [2, 4].

В вышеописанном клиническом случае был использован мультидисциплинарный подход: сотрудничество хирургов, реаниматологов, неонатологов, специалистов лучевой диагностики и онкологов, тщательный анализ клинико-анамнестических, лабораторных данных и данных медицинской визуализации с динамической оценкой полученных результатов позволил избежать инвазивных диагностических и лечебных мероприятий.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Белогурова М.Б. Детская онкология. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2002. [Belogurova MB. Detskaya onkologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Saint Petersburg: SpetsLit; 2002. (In Russ.)]
- 2. Шабалов Н.П. Неонатология. Т. 2. М.: МЕДпрессинформ, 2004. [Shabalov NP. Neonatologiya. Vol. 2. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russ.)]
- 3. Gargano G, Paltrinieri AL, Gallo C, et al. Massive thymic hemorrhage and hemothorax occurring in utero. *Ital J Pediatr.* 2015;41:88. doi: 10.1186/s13052-015-0196-5.
- 4. Palau MA, Winters A, Liang X, et al. Vitamin K Deficiency Presenting in an Infant with an Anterior Mediastinal Mass: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:7628946. doi: 10.1155/2017/7628946.
- 5. Bees NR, Richards SW, Fearne C, et al. Neonatal thymic haemorrhage. *Br J Radiol*. 1997;70:210-212. doi: 10.1259/bjr.70.830.9135451.

- 6. Urvoas E, Pariente D, Rousset A, et al. Ultrasound diagnosis of thymic hemorrhage in an infant with late-onset hemorrhagic disease. *Pediatr Radiol*. 1994;24(2):96-97. doi: 10.1007/bf02020161.
- 7. Lemaitre L, Leclerc F, Dubos JP, et al. Thymic hemorrhage: a cause of acute symptomatic mediastinal widening in an infant with late haemorrhagic disease. *Pediatr Radiol.* 1989;19(2):128-129. doi: 10.1007/bf02387903.
- 8. Woolley MM, Isaacs H, Lindesmith G, et al. Spontaneous thymic hemorrhage in the neonate: Report of two cases. *J Pediatr Surg.* 1974;9(2):231-233. doi: 10.1016/s0022-3468(74)80128-4.
- 9. Day DL, Gedgaudas E. Symposium on Nonpulmonary Aspects in Chest Radiology. The thymus. *Radiol Clin North Am.* 1984;22(3):519-538.
- 10. Han BK, Babcock DS, Oestreich AE. Normal thymus in infancy: sonographic characteristics. *Radiology*. 1989;170(2):471-474. doi: 10.1148/radiology.170.2.2643142.

#### ◆Информация об авторах

Алексей Владимирович Подкаменев — д-р мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: podkamenev@hotmail.com.

Светлана Александровна Караваева — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра детской хирургии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: swetl.karawaewa2015@yandex.ru.

Ирина Владимировна Мызникова — врач-неонатолог, заведующая, отделение патологии новорожденных и детей грудного возраста, перинатальный центр клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: irinayurko2014@yandex.ru.

Арина Родионовна Сырцова — врач — детский хирург, отделение патологии новорожденных и детей грудного возраста, перинатальный центр клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: syrcovaarina@gmail.com.

Роман Андриянович Ти — врач — детский хирург, отделение патологии новорожденных и детей грудного возраста, перинатальный центр клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sprut009@yandex.ru.

#### ◆Information about the authors

Alexey V. Podkamenev — MD, Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases of Children's Age. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: podkamenev@hotmail.com.

Svetlana A. Karavaeva — Professor, PhD, Head of the Pediatric Surgery Department. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: swetl.karawaewa2015@yandex.ru.

*Irina V. Mysnikova* — Neonatologist, Head of the Department of Pathology of Newborns and Infants, Perinatal Center Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irinayurko2014@yandex.ru.

Arina R. Syrtsova — Pediatric Surgeon, Department of Pathology of Newborns and Infants, Perinatal Center Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: syrcovaarina@gmail.com.

Roman A. Ti — Pediatric Surgeon, Department of Pathology of Newborns and Infants, Perinatal Center Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sprut009@yandex.ru.

#### ◆Информация об авторах

Ольга Федоровна Позднякова — канд. мед.наук, врачрентгенолог, отделение лучевой диагностики клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Goodmedic@yandex.ru.

Глеб Валентинович Кондратьев — врач, детский онколог, ассистент и заведующий учебной частью, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spbgvk@mail.ru.

Дмитрий Дмитриевич Купатадзе — д-р мед. наук, профессор, и. о. заведующего кафедрой хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ddkupatadze@gmail.com.

Александр Георгиевич Ли — врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, перинатальный центр клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alee1972@mail.ru.

Инна Владимировна Назарова — врач-анестезиологреаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии новорожденных, перинатальный центр клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: inesfedja@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

Olga F. Pozdnyakova — MD, PhD, Radiologist, Radiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Goodmedic@yandex.ru.

Gleb V. Kondratiev — Pediatric Oncologist, Assistant and Head of Education of the Department of Oncology, Pediatric Oncology with a Course of Radiation Oncology Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbgvk@mail.ru.

*Dmitry D. Kupatadze* — MD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of Children's Age. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ddkupatadze@qmail.com.

Alexandr G. Lee — Head of Department of Reanimation and Intensive Care of Newborns, Perinatal Center Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alee1972@mail.ru.

Inna V. Nazarova — Anesthesiologist and Intensive Care Specialist, Department of Reanimation and Intensive Therapy of Newborns, Perinatal Center Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: inesfedja@mail.ru.



### КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

DOI: 10.17816/PED95125-130

### К ВОПРОСУ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕТСКОГО АУТИЗМА И ДЕТСКОЙ ШИЗОФРЕНИИ (КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СЛУЧАЯ)

© Н.Н. Соколова <sup>1</sup>, В.С. Тарханов <sup>1</sup>, Е.А. Денисова <sup>1</sup>, А.В. Петракова <sup>2</sup>, Е.А. Стус <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Астрахань;

Для цитирования: Соколова Н.Н., Тарханов В.С., Денисова Е.А., др. К вопросу дифференциальной диагностики детского аутизма и детской шизофрении (клинико-психологическая оценка случая) // Педиатр. − 2018. − Т. 9. − № 5. − С. 125−130. doi: 10.17816/ PED95125-130

Поступила в редакцию: 04.09.2018 Принята к печати: 10.10.2018

В статье обсуждается целесообразность использования в современных условиях мультидисциплинарного подхода к диагностике детского аутизма и детской шизофрении, дифференциации данных нозологий. Статья построена на анализе случая длительного клинического наблюдения за формированием специфического дефекта у больного с ранним и тяжелым началом эндогенного заболевания, приведшего к нарушению развития. В динамике представлены дифференциально-диагностические данные, характеризующие различия между детским аутизмом и шизофренией. Освещены подробные анамнестические и катамнестические сведения, собранные на протяжении более восьми лет, данные патопсихологических маркеров детского аутизма и детской шизофрении. Затронуты вопросы медицинской, психолого-педагогической и социальной помощи ребенку с коммуникативными и когнитивными расстройствами шизофренического круга. Показаны варианты искаженного дизонтогенеза, которые различны и специфичны для детского аутизма и детской шизофрении. Рассмотрена специфика формирования психического дефекта (когнитивного, эмоционально-волевого) на разных возрастных этапах с последующим формированием дефицитарности личности, особенности социализации и дезадаптации, нарастающей с течением болезни. Подчеркивается необходимость динамического комплексного наблюдения за пациентами на фоне медикаментозной и психолого-педагогической коррекции. Отмечается важность клинических и параклинических методов обследования, позволяющих поставить правильный диагноз и решить вопросы своевременного назначения адекватного лечения, реабилитации и социально-трудовой экспертизы в дальнейшем.

**Ключевые слова:** аутизм; детская шизофрения; дифференциальная диагностика; взросление; дефект; индивидуальная динамика развития.

# ON THE ISSUE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHILDHOOD AUTISM AND CHILDHOOD SCHIZOPHRENIA (CLINICAL PSYCHOLOGICAL EVALUATION OF THE CASE)

© N.N. Sokolova<sup>1</sup>, V.S. Tarkhanov<sup>1</sup>, E.A. Denisova<sup>1</sup>, A.V. Petrakova<sup>2</sup>, E.A. Stus<sup>1</sup>

For citation: Sokolova NN, Tarkhanov VS, Denisova EA, et al. On the issue of differential diagnosis of childhood autism and childhood schizophrenia (clinical psychological evaluation of the case). Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):125-130. doi: 10.17816/PED95125-130 Received: 04.09.2018

The article discusses the current state of the problem of the multidisciplinary approach to the diagnosis of childhood autism and child schizophrenia, the differentiation of nosology data. The article is based on the analysis of a case of prolonged clinical observation of the formation of a specific defect in a patient with an early and severe onset of endogenous disease, which led to disruption in development. Differences between childhood autism and schizo-

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, Astrakhan, Russia;

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

phrenia are presented in the dynamics of differential-diagnostic data. Detailed anamnestic and follow-up data collected over 8 years, data from pathopsychological markers of children's autism and childhood schizophrenia are highlighted. The issues of medical, psychological, pedagogical and social assistance to the child with communicative and cognitive disorders of the schizophrenic circle are touched upon. Variants of distorted dysontogenesis, which are different and specific for children's autism and child schizophrenia, are shown. The specifics of the formation of a mental defect (cognitive, emotional-volitional) on different age stages with subsequent deficiency of personality, features of socialization and disadaptation, accruing with the course of the disease, are highlighted. The necessity of dynamic complex observation of patients on the background of medical and psychological-pedagogical correction is underlined. The importance of clinical and paraclinical methods of examination is indicated, which makes it possible to correctly diagnose and resolve the issues of timely assignment of adequate treatment, rehabilitation and social and labor expertise in the future.

Keywords: autism; childhood schizophrenia; differential diagnostics; growing up; defect; individual dynamics of development.

Детский аутизм на современном этапе развития психиатрии представляет собой актуальную проблему не только в связи с увеличением числа случаев диагностики во всем мире, но и с неоднозначностью этиологических факторов, патогенетических механизмов, сложностями медикаментозной терапии и абилитации. Одной из важных проблем, с которой сталкиваются специалисты, — это проведение дифференциальной диагностики, в частности выявление процессуального заболевания, с целью своевременного назначения адекватного лечения и решения вопросов социально-трудовой экспертизы в дальнейшем. Обзор отечественной и зарубежной литературы по данной теме, критерии диагностики согласно международным классификациям, терапевтические подходы демонстрируют имеющиеся разногласия. В США детскую шизофрению (ДШ) крайне редко диагностируют до 14-летнего возраста, в Европе — ранее 9 лет. В МКБ-10 (1994) детская форма шизофрении не была выделена, в 1999 г. был введен специальный раздел — «Шизофрения (детский тип)» — F20.8xx3 [1, 2, 5].

В.Е. Каган (1981) [2] считал характерным для шизофрении в детском возрасте наличие бреда и галлюцинаций; существование ремиссии и рецидивов в течении заболевания; отягощенную наследственность; низкий социальный статус родителей; доболезненный период нормального развития; уровень интеллекта обычно в пределах возрастной нормы (IQ > 70), реже ниже нормы (в 15 % случаев IQ < 70). К.С. Лебединская (1981) [3] подчеркивала прогрессирующее течение заболевания в виде нарастания психического дефекта (углубление вялости, распад речи, регресс поведения с утратой приобретенных навыков).

В исследованиях Н.В. Симашковой (2011, 2015) [6, 7] указываются специфичные для детской шизофрении клинические признаки, данные ЭЭГ. Отмечается, что диагноз детской шизофрении в случае атипичного аутизма следует ставить уже

на этапе манифестного регрессивно-кататонического психоза, не опасаясь «стигмы в психиатрии». В то же время подчеркивается, что характерные для детского аутизма инфантильные психозы с кататонической симптоматикой (длятся 2–3 года) в сочетании с аутизмом способствуют вторичной задержке психического развития и «важно не упустить сензитивный период развития ребенка, когда аутистическая симптоматика закрепляется и прогрессирует». В научных работах акцентируется, что благоприятному исходу при детском аутизме способствует ряд факторов, в том числе своевременно проведенная абилитация.

Для иллюстрации сложностей дифференциальной диагностики между детским аутизмом и детской шизофренией приводим следующее наблюдение.

Пациент Л., 2004 г. р., наблюдается в ГБУЗ АО «ОКПБ» с 2008 по 2017 г., был госпитализирован в детское отделение трижды — в 2012, 2016 и 2017 гг.

Мотивы госпитализации в каждом случае: проявляет аутоагрессию и агрессию к родным, резистентен к медикаментозному лечению в амбулаторных условиях.

Из анамнеза известно: наследственность психопатологически не отягощена. У родителей высшее образование. Беременность у матери протекала на фоне струмы щитовидной железы. Рожден в срок, вес 3600 г, закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. В младенчестве был пассивен, не реагировал на мокрые пеленки, неуютно чувствовал себя на руках, не гулил, не оживлялся при виде родителей, отсутствовал глазной контакт. Реагировал только на голод, но прикорм принимал с трудом. Моторно развивался с опережением, сидеть начал в пять месяцев, самостоятельно пошел в восемь месяцев, сразу наблюдался «челночный» бег. До года неосознанно произносил отдельные слова, затем речевое развитие приостановилось, и «шаблонная» фразовая речь сформировалась

к четырем годам. Был равнодушен к обычным игрушкам, расставлял их в ряд, не разрешая трогать, сюжетные игры отсутствовали. Не принимал ничего нового, с трудом выходил из дома. На улице не тянулся к детям, к родителям проявлял немотивированную агрессию (щипал, кусал). В полтора года перенес гастроэнтерит в тяжелой форме, пневмонию. В 2007 г. в возрасте трех лет родители обратились к психиатру, диагностирован детский аутизм (F 84.0). Принимал курсовое лечение нейропротекторами. Через год определена инвалидность в психиатрическом бюро медико-социальной экспертизы с тем же диагнозом: «Детский аутизм» (F 84.0).

С 2008 г. стал посещать специализированную группу для детей с расстройствами аутистического спектра в школе-детском саду «Верботон». Адаптировался с трудом, наблюдались выраженные негативистские проявления: не принимал пищу, не удерживался в группе, импульсивно кусался, щипался, мог внезапно раздеться. В возрасте пяти лет после года психолого-педагогической коррекционной работы согласился посещать музыкальные занятия, выходить на прогулку, стал ближе подходить к детям, играть в тактильную игру. В познавательной деятельности наблюдалась положительная динамика: научился соотносить предметы по форме, цвету, показывать буквы, цифры, обобщать понятия «мебель», «посуда», «цветы», стал отзываться на имя, называть себя («я») в зеркале. К пяти годам расширился словарный запас, но речь оставалась эхолаличной и вычурной: буфетчицу в детском саду называл «тетя-чайник», няню — «тетя-швабра», о себе говорил в третьем лице. В связи с агрессией к членам семьи, импульсивными поступками с 2009 г. стал принимать сонапакс (10 мг/сут), затем рисперидон (2 мг/сут) 1. В старшем дошкольном возрасте научился читать, но не понимал прочитанного, выучил английский алфавит, математические знания давались сложнее. В целом оставался неконтактным с детьми, внезапно проявлял к ним агрессию. Ел выборочно, сохранялся страх всего нового, не переносил изменений, успокаивался только в привычной обстановке. К семи годам усилилась тревожная симптоматика. При изменении стереотипов (еды, мультфильмов, освещения, обстановки, привычного маршрута) проявлял негативизм, бурные реакции: сопротивлялся, кричал, совершал ауто- и гетероагрессивные

поступки (кусал себя и окружающих). С большим трудом выходил из дома, шел только одной дорогой. В двигательной сфере также был стереотипен: наблюдался «челночный» бег, ходил кругами, вставал на голову. На фоне амбулаторной нейролептической терапии (рисперидон 2 мг/сут) улучшения не наблюдалось.

Впервые был госпитализирован в детское психиатрическое отделение в 2012 г. Психический статус при поступлении был описан следующим образом: «При обращении на собеседника не смотрит. Речь не развита, произносит отдельные слова без предлогов, не согласуя их в роде и падеже, выражена эхолалия. Правильно назвал свое имя, возраст, сообщил домашний адрес, телефон. Знает времена года, месяцы. Невербально классифицирует, исключает «лишнее». Складывает разрезанную картинку из шести частей, сюжетную картинку не осмысливает. Читает целыми фразами, но содержания не передает, не соотносит прочитанное с картинками. Арифметические действия не доступны, осуществляет порядковый счет до 100. Эмоционально невыразителен, лицо гипомимичное. Быстро астенизируется, склонен к аффективным психопатоподобным реакциям». В отделении первое время с детьми был агрессивен, пытался ущипнуть, ударить. Бесцельно без остановки ходил по отделению, периодически вставал на голову. Спонтанно декламировал стихи, фразы из телепередач. Ел выборочно, с фиксацией на определенных пищевых продуктах, пытался выплюнуть еду в тарелки соседей, бросал пищу на пол. Активно сопротивлялся медицинским манипуляциям, криком выражал недовольство. Ночью долго не мог заснуть. На фоне нейролептической, нейротрофической терапии стал спокойнее, поведение стало более упорядоченным, начал подходить к маленьким детям, заглядывать в лицо, трогать за руки. По желанию ненадолго заходил в игровую комнату, смотрел мультфильмы, читал тексты. Выписан с диагнозом «детский аутизм. F 84.0» на поддерживающей нейролептической терапии: галоперидол, рисперидон.

После выписки по решению медико-педагогической комиссии стал обучаться в специализированной школе-интернате по коррекционной программе для детей с умственной отсталостью на домашней форме обучения (в связи с отказом посещать школу). В учебном процессе отмечалась низкая познавательная активность, сложности с восприятием учебного материала, бессмысленное проговаривание однообразных слов и фраз, склонность к аффективным вспышкам при изменениях в окружающей обстановке. Вне учебы увлечений не имел, бесцельно ходил и бегал из комнаты

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 февраля 2015 г. № 32н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям с общими расстройствами психологического развития (аутистического спектра)». Доступен по: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70775754/ (дата обращения 07.09.2018).

в комнату, на прогулки старался не выходить, избегал посещения людных мест, был недружелюбен к гостям, проявлял агрессию. Наблюдался участковым психиатром, который подбирал различные комбинации препаратов (рисперидон, перфеназин, галоперидол, клозапин, тригексифенидил), но без положительной динамики. С 2014 г. отмечалось нарастание аутизации: замкнулся, был негативен к общению с другими детьми, импульсивен. Состояние особенно ухудшилось весной 2016 г. Стал беспокойным, возбужденным, перебежками курсировал из комнаты в комнату, порой на цыпочках, встряхивая руками, что-то бормотал, мало спал. По малейшему отклонению от привычного уклада кричал до хрипоты, кусал, щипал домашних, проявлял аутоагрессию. Сохранялась выборочность в еде, хотя привычных продуктов ел много, до прожорливости. При достаточном словарном запасе речь в коммуникативных целях использовал при крайней необходимости, при этом под ситуацию подставлял слова, имеющие другое значение, паралогичные словесные штампы: если обижался на кого-то, кричал «костюм», если выключен телевизор — «индийский чай». Отказывался заниматься с учительницей, выгонял ее из квартиры, сам категорически не хотел выходить из дома. В 2016 г. окончил четвертый класс по коррекционной программе индивидуально.

Повторно госпитализирован в детское отделение в мае 2016 г. В отделении при поступлении был возбужден, кричал, пытался выбить дверь. Не удерживал глазной контакт, не сидел на месте, ходил с опорой на пальцы ног из угла в угол, периодически на бегу замирал. Был импульсивен, суетлив, вскакивал с места, кружился, подбегал к столу, затем так же резко садился на место, отмечалась застывшая однообразная мимика с полуоткрытым ртом, периодически гримасничал. Речь невнятная, порой скандированная, совершенно непонятная, с эхолалиями, вербигерациями. На вопросы периодически отвечал не по теме, «соскальзывал». Агрессивно реагировал на любые изменения окружающей обстановки: кричал, плакал, щипал детей и медицинский персонал. Сопротивлялся медицинским манипуляциям, не выходил на прогулку, с криком заходил в кабинеты специалистов и игровую комнату. Ел крайне выборочно, только домашнее, порой без видимой причины периодически отказывался от еды и питья. На фоне лечения (галоперидол, клозапин, амитриптилин, тригексифенидил) стал спокойнее, уменьшилась сила аффективных реакций, наладился сон. Положительная динамика в когнитивном развитии по сравнению с 2008 г. незначительная: под диктовку пишет короткие фразы с ошибками, с подсказкой выполняет простые арифметические действия, не осознает прочитанного. Выписан с диагнозом: «Шизофрения, детский тип, непрерывное течение, олигофреноподобный и эмоционально-волевой дефект. F 20.806». В рекомендациях: клозапин, галоперидол, циклодол, амитриптилин.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Из анамнеза следует, что первые признаки заболевания в виде аутистического дезинтегративного дизонтогенеза были уже в возрасте до года (недостаток социального взаимодействия, взаимной коммуникации и наличие стереотипных регрессивных форм поведения). Первое обращение к психиатру, госпитализации совпадают с периодами возрастных кризисов (3, 8, 12 лет). По результатам патопсихологических обследований в эти периоды отмечалось отставание в большинстве показателей основных психических функций от возрастных норм, что дает основание предполагать формирование когнитивного дизонтогенеза дефицитарного типа, а в возрасте 12 лет — с преобладанием ретардации. Следует отметить, что когнитивное развитие после восьми лет было минимальным, что характерно для олигофреноподобного дефекта детского типа шизофрении. Начиная со школьного возраста на первый план выступает дефицитарная симптоматика в виде нарастающего эмоционально-волевого дефекта (нежелание выходить из дома, общаться с кем-либо, кроме близких, спад познавательной активности), снижения уровня когнитивной деятельности относительно собственных достижений более раннего возраста, утяжеления речевых расстройств. В клинической симптоматике с возрастом, несмотря на активную нейролептическую терапию, отмечалось нарастание кататонических расстройств. Прослеживалась отрицательная динамика течения болезни: нарастание аутизации, когнитивного дефицита, схизиса, стойкость и выраженность кататонических расстройств позволили поставить в 12 лет диагноз шизофрении.

За период амбулаторного и стационарного наблюдения провести ЭЭГ-исследование не представилось возможным в связи с выраженными негативистскими реакциями пациента.

Патопсихологические обследования Л. в периоды пребывания в стационаре проводили дважды — в 2016 и 2017 гг. 2. Более ранние обследования

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 февраля 2015 г. № 32н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям с общими расстройствами психологического развития (аутистического спектра)». Доступен по: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70775754/ (дата обращения 07.09.2018).

не было возможно провести из-за выраженного психомоторного возбуждения пациента. В процессе работы применяли стандартные методики исследования познавательных процессов — мышления, памяти, внимания, умственной работоспособности, а также особенностей личностной сферы (метод 10 слов, таблицы Шульте, методики «Исключение предметов», «Классификация», проективные методики).

Во время первого исследования продуктивный контакт с испытуемым затруднен, на экспериментатора реагирует слабо, на призывы эмоционально не откликается, поведение неадекватное, нелепое, не соответствует ситуации. Эмоциональные проявления обедненные. На вопросы в плане заданного не отвечает, не называет своего имени и фамилии, речь ускоренного темпа, бессвязная, невнятная, неожиданно начинает петь, выкрикивать бессмысленный набор звуков, отмечается эхолалия.

Исследование мнестической сферы, сенсомоторных реакций и ассоциативных процессов невозможно, поскольку испытуемый искажает предложенную форму действий, выполняя задания в субъективном порядке.

Рисуночная продукция слабо дифференцирована, обращает на себя внимание причудливость и своеобразие рисунков, выражающиеся в диспропорции фигуры, искажении формы, привнесении лишних частей. Элементы рисунка представлены отдельными штрихами, линиями, отмечается прерывание в изображении предметов, фигуру человека изображает в форме круга с шестью руками.

При исследовании мыслительной сферы отмечается диссоциация, когда на фоне общей низкой продуктивности мыслительной деятельности обнаруживается доступность выполнения операций обобщения. В методике «Классификация» испытуемый изначально без ошибок самостоятельно собирает карточки по группам, впоследствии деятельность разлаживается вследствие актуализации связей случайного характера.

Личностные особенности характеризуются социальной неадекватностью поведения, интровертированностью, отсутствием эмоциональной значимости внешних контактов, эмоциональной холодностью, отсутствием конструктивного взаимодействия с окружающими, спонтанностью, нарушением произвольной регуляции своего поведения.

Поведение во время исследования в 2017 г.: на экспериментатора не смотрит, постоянно передвигается по комнате, издает звуки, разговаривает сам с собой, поет, на задаваемые вопросы отвечает эхолалическими штампами, действия стерео-

типны. Предложенные инструкции выполняет избирательно, отмечаются трудности в привлечении к работе.

Продуктивность непосредственного слухоречевого запоминания низкая (кривая воспроизведения 10 слов имеет характер плато: 2–2–2–3, отсрочено — 2 слова). Темп психической деятельности снижен, активное внимание с трудностями распределения.

При исследовании мышления обнаруживаются трудности в выполнении мыслительных операций по сравнению с результатами предыдущего обследования, уровень обобщения более низкий, наблюдаются искажения процессов обобщения, разноплановость.

Эмоционально-личностная сфера характеризуется инфантильностью, социальной неадекватностью поведения, отсутствием эмоциональной значимости внешних контактов, нарушением произвольной регуляции своего поведения.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациента имеются проявления когнитивного дефицита с нарастающим эмоционально-волевым дефектом личности. В данном клиническом примере особенно трудными моментами для клинической диагностики являются: отсутствие бреда и галлюцинаций; невозможность однозначно определить характер кататонических расстройств, типичных для шизофрении; наличие таких проявлений, как эхолалия, хождение с опорой на пальцы ног, вычурные движения в руках, постоянная ходьба. Формирование регресса происходит в условиях домашнего обучения, вне системы абилитации.

По клиническим проявлениям аутистические расстройства и детская шизофрения фенотипически близки и трудны в дифференциальной диагностике [4]. Наблюдение пациентов в динамическом режиме, клинические и параклинические обследования (ЭЭГ, патопсихологическое исследование, биологические маркеры) на фоне медикаментозной и психолого-педагогической коррекции позволяют поставить правильный диагноз<sup>3</sup>.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

 Горюнова А.В. Аутизм и расстройства аутистического спектра у детей (лекция, часть 1) // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 86–96. [Goryunova AV. Autism

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 февраля 2015 г. № 32н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям с общими расстройствами психологического развития (аутистического спектра)». Доступен по: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70775754/ (дата обращения 07.09.2018).

- and disorders of autistic spectrum (Lection, Part 1). *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov.* 2016;16(1):86-96. (In Russ.)]
- 2. Каган В.Е. Аутизм у детей. Л.: Медицина. Ленинградское отделение, 1981. [Kagan VE. Autizm u detey. Leningrad: Meditsina. Leningradskoe otdelenie; 1981. (In Russ.)]
- 3. Лебединская К.С., Лукашова И.Д., Немировская С.В. Клиническая характеристика синдрома детского аутизма // Ранний детский аутизм / Под ред. Т.А. Власовой, В.В. Лебединского, К.С. Лебединской. М.: НИИД АПН СССР, 1981. С. 4–24. [Lebedinskaya KS, Lukashova ID, Nemirovskaya SV. Klinicheskaya kharakteristika sindroma detskogo autizma. In: Ranniy detskiy autizm. Ed by T.A. Vlasova, V.V. Lebedinskiy, K.S. Lebedinskaya. Moscow: NIID APN SSSR; 1981. P. 4-24. (In Russ.)]
- 4. Микиртумов Б.Е., Кощавцев А.Г., Гречаный С.В. Клиническая психиатрия раннего детского возраста (руководство для врачей). СПб.: Питер, 2001. [Mikirtumov BE, Koshchavtsev AG, Grechanyy SV. Klinicheskaya psikhiatriya rannego detskogo vozrasta (rukovodstvo dlya vrachey). Saint Petersburg: Piter; 2001. (In Russ.)]

- 5. Сергеева Н.А., Докукина Т.В., Григорьева Н.К. Современные медико-социо-психологические проблемы аутизма // Научные стремления. 2012. № 4. С. 124–133. [Sergeeva NA, Dokukina TV, Grigor'eva NK. Modern medical and socio-psychological problems of autism. Nauchnye stremleniya. 2012;(4):124-133. (In Russ.)]
- 6. Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение (методические указания). М.: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2015. [Simashkova NV, Makushkin EV. Rasstroystva autisticheskogo spektra: diagnostika, lechenie, nablyudenie (metodicheskie ukazaniya). Moscow: Federal'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr psikhiatrii i narkologii im. V.P. Serbskogo Minzdrava Rossii; 2015. (In Russ.)]
- 7. Симашкова Н.В. Эффективная фармакотерапия и реабилитация больных с расстройствами аутистического спектра // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 19. С. 44–50. [Simashkova NV. Effektivnaya farmakoterapiya i reabilitatsiya bol'nykh s rasstroystvami autisticheskogo spectra. Effektivnaya farmakoterapiya. 2011;(19):44-50. (In Russ.)]

#### ◆Информация об авторах

Надежда Николаевна Соколова — начальник детско-подросткового отдела. ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Астрахань. E-mail: okpb@bk.ru.

Владимир Саввич Тарханов — канд. мед. наук, зам. гл. врача по лечебной работе. ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Астрахань. E-mail: okpb@bk.ru.

Елена Анатольевна Денисова— заведующая детским отделением. ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Астрахань. E-mail: olen6471@yandex.ru.

Анастасия Валентиновна Петракова— канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии. ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань. E-mail: petrakova.astrakhan@mail.ru.

Елена Анатольевна Стус — заведующая патопсихологической лабораторией. ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Астрахань. E-mail: okpb@bk.ru.

#### ◆Information about the authors

Nadezhda N. Sokolova — Head of Department. Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, Astrakhan, Russia. E-mail: okpb@bk.ru.

Vladimir S. Tarkhanov — MD, PhD, Deputy Chief Doctor. Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, Astrakhan, Russia. E-mail: okpb@bk.ru.

Elena A. Denisova — Head of Department. Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, Astrakhan, Russia. E-mail: olen6471@yandex.ru.

Anastasiya V. Petrakova — MD, PhD, Associate Professor of Department of Psychiatry. Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. E-mail: petrakova.astrakhan@mail.ru.

Elena A. Stus — Head Of Pathopsychological Laboratory. Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, Astrakhan, Russia. E-mail: okpb@bk.ru.





DOI: 10.17816/PED95131-138

# ЭДУАРД КУЗЬМИЧ ЦЫБУЛЬКИН — ОСНОВОПОЛОЖНИК ДЕТСКОЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ В ЛЕНИНГРАДЕ — САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ (80 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© Н.П. Шабалов 1, Ю.С. Александрович 2

- <sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;
- <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

*Для цитирования:* Шабалов Н.П., Александрович Ю.С. Эдуард Кузьмич Цыбулькин — основоположник детской реаниматологии в Ленинграде — Санкт-Петербурге (80 лет со дня рождения) // Педиатр. — 2018. — Т. 9. — № 5. — С. 131—138. doi: 10.17816/ PED95131-138

Поступила в редакцию: 05.09.2018 Принята к печати: 17.10.2018

Эдуард Кузьмич Цыбулькин — выдающийся врач, ученый и замечательный человек, посвятивший свою жизнь беззаветному служению больным детям, находящимся на грани жизни и смерти. В статье освящен жизненный и творческий путь Э.К. Цыбулькина, отражена его колоссальная роль в становлении и развитии педиатрической анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии критических состояний в Ленинграде — Санкт-Петербурге, продемонстрирована многогранность его лечебной, научной и педагогической деятельности.

Ключевые слова: Э.К. Цыбулькин; история анестезиологии; интенсивная терапия; дети.

# EDUARD KUZMICH TSYBUL'KIN THE FOUNDER OF CRITICAL AND EMERGENCY CARE FOR CHILDREN IN LENINGRAD - SAINT PETERSBURG (THE 80TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

- © N.P. Shabalov 1, Yu.S. Aleksandrovich 2
- <sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
- <sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia; For citation: Shabalov NP, Aleksandrovich YuS. Eduard Kuzmich Tsybul'kin the founder of critical and emergency care for children in Leningrad Saint Petersburg (The 80th anniversary of his birth). Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):131-138. doi: 10.17816/PED95131-138 Received: 05.09.2018

Edward Kuzmich Tsybul'kin was an outstanding physician and scientist He was a wonderful person, who devoted his entire life to selfless service to sick children, who were on the verge of life and death. The article depicts the life and creative path of doctor Tsybul'kin, reflects his colossal role in establishing and developing pediatric anaesthesiology, resuscitation and intensive care of children in critical condition in Leningrad and thereafter in Saint Petersburg. The diversity of his medical, scientific and pedagogical activities is revealed in the article.

**Keywords:** E.K. Tsybul'kin; history of anesthesiology; intensive care; children.

Эдуард Кузьмич Цыбулькин (рис. 1) родился 17 июня 1938 г. в Севастополе в семье морского офицера Кузьмы Васильевича Цыбулькина и его жены Сары Зямовны.

В раннем детстве у него был диагностирован врожденный порок сердца (триада Фалло), сопровождавшийся существенными нарушениями кровообращения, с которым он прожил всю жизнь,

поскольку в то время в СССР оказывали лишь паллиативную помощь при врожденных пороках сердца. В Великую Отечественную войну отец служил, а мальчика с матерью эвакуировали. Пришлось испытать долгую дорогу в теплушке, голод и холод. Исключительно благодаря самоотверженным усилиям матери ребенку чудом удалось выжить.



Рис. 1. Цыбулькин Эдуард Кузьмич (17 июня 1938 г. — 16 сентября 2001 г.)

Fig. 1. Tsybul'kin Eduard Kuzmich (June 17, 1938 - September 16, 2001)

Через два года после окончания Великой Отечественной войны в связи с зачислением отца в Военно-морскую академию кораблестроения и вооружения им. А.Н. Крылова семья переехала в Ленинград, где в 1947 г. Э. Цыбулькин пошел во второй класс 85-й мужской общеобразовательной школы. Несмотря на тяжелую болезнь и связанные с ней трудности (например, до 14 лет в школу его привозили на коляске), Э.К. Цыбулькин всегда успешно учился и пользовался искренним уважением как одноклассников, так и учителей.

Вскоре его отец (капитан 1-го ранга, канд. техн. наук, доцент) получил назначение в Таганрог, где стал заведующим кафедрой радиотехнических и телекоммуникационных систем Таганрогского радиотехнического института, а Э.К. Цыбулькин вместе со своей сестрой Таней и матерью остались в Ленинграде.

Кузьма Васильевич Цыбулькин горячо любил семью и помогал жене и детям, но только благодаря горячей любви и заботе своей матери, которая охраняла его жизнь начиная с рождения, Э.К. Цыбулькину удалось перенести все невзгоды и трудности войны и послевоенной годины и встретить на своем пути выдающегося отечественного кардиохирурга Петра Андреевича Куприянова, общение с которым оставило неизгладимый след в душе Эдуарда Кузьмича.

Восемнадцатого марта 1954 г. в клинике Военно-медицинской академии именно Петр Андреевич Куприянов вместе Сергеем Леонидовичем Либовым выполнили сложнейшую операцию маленькому Эдику, которая спасла ему жизнь.

Возможно, именно встреча Эдика со многими замечательными и самоотверженными врачами сыграла решающую роль в выборе им будущей профессии. Эдуард Кузьмич всю жизнь почитал Петра Андреевича, Сергея Леонидовича и его жену Киру Феликсовну Ширяеву (доцента кафедры детских болезней М.С. Маслова), врача-педиатра, которая

была его лечащим врачом до и после операции.

В 1956 г., по окончании средней школы, Эдуард Кузьмич Цыбулькин поступил в Ленинградский педиатрический институт (ЛПМИ). С первого курса он участвовал в работе студенческого научного кружка на кафедре детской хирургии, которым руководил Михаил Иванович Неволин-Лопатин, выступал с докладами, удостоенными премий Всесоюзных конференций студенческих научных кружков, опубликовал ряд статей.

С 1960 по 1962 г. он совмещал учебу в институте с работой «наркотизатором» в детской хирургической клинике, где он и встретил человека, с которым связал свою дальнейшую судьбу — Галину Ивановну Калашникову. В 1961 г. они женятся, и она становится Г.И. Цыбулькиной. Двое их детей также оканчивают ЛПМИ. В семье 7 внуков и внучек.

По окончании института Э.К. Цыбулькин был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру детской хирургии, которой руководил выдающий детский хирург профессор Гирей Алиевич Баиров. В этот период на кафедре начинает активно развиваться хирургическая помощь детям, в том числе и новорожденным, с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, что потребовало совершенствования не только анестезиологической, но реанимационной помощи, интенсивной терапии.

Пионером неонатальной анестезиологии стала Майя Александровна Канаева (жена М.И. Неволина-Лопатина), которая руководила первым в Ленинграде отделением детской анестезиологии и реанимации, открытым в ЛПМИ, и стала первым наставником Эдуарда Кузьмича в профессии. Неоценимую помощь Э.К. Цыбулькину оказала и Вера Семеновна Баирова, которая сделала все возможное для максимально быстрого становления мололого специалиста.

В 1962 г. Э.К. Цыбулькин выступил с первым научным докладом «Особенности обезболивания при операциях у новорожденных» на VI Всесоюзной конференции научных студенческих кружков при кафедре детской хирургии в Свердловске, который стал предтечей всей его дальнейшей научной деятельности.

Специализацию по анестезиологии-реаниматологии он получает в ВМА на кафедре, возглавляемой профессором Ю.Н. Шаниным. В 1964 г. Эдуард Кузьмич успешно окончил клиническую ординатуру и в том же году получил специальность анестезиолога-реаниматолога, которой посвятил всю жизнь.

В 1965 г. была опубликована первая статья Э.К. Цыбулькина «Функциональное состояние над-

почечников у новорожденных», оттиски которой попросил всемирно известный Ганс Селье, предложивший концепцию стресса [16].

С 1967 по 1970 г. Э.К. Цыбулькин работал в должности младшего научного сотрудника Академической группы члена-корреспондента АМН СССР профессора Г.А. Баирова. Первые результаты его деятельности в указанной должности представлены в работе «Гормоны коры надпочечников и устойчивость животных различного возраста к асфиксии», в которой он детально рассматривает реакцию надпочечников на перенесенную гипоксию, служащую основной причиной неблагоприятного исхода независимо от причины заболевания [5].

В 1968 г. при участии Э.К. Цыбулькина в ЛПМИ было организовано первое в стране отделение реанимации на 3 койки и 12 коек интенсивной терапии для новорожденных с хирургической патологией.

В 1969 г. он защищает диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Физиологические предпосылки парентеральной жидкостной терапии в хирургии новорожденных» [15].

Работая над диссертацией в родильном доме ЛПМИ, Эдуард Кузьмич внедрил в практику комплекс исследования функции почек и водноэлектролитного баланса, показав крайнюю важность адекватной коррекции нарушений обмена жидкости и электролитов у новорожденных с хирургической патологией. С начала своей научной деятельности он проявляет искреннюю увлеченность научным поиском, которую сохраняет на всю жизнь. За эту увлеченность друзья в шутку называли его «Калий-натрий».

С 1970 по 1976 г. Э.К. Цыбулькин работает ассистентом на кафедре детской хирургии ЛПМИ, где в 1970 г. был открыт курс педиатрической анестезиологии и реаниматологии.

Эдуард Кузьмич совместно с ассистентом того же курса Владимиром Ильичем Гордеевым читает лекции по педиатрической реанимации студентам-субординаторам и слушателям циклов по детской хирургии факультета повышения квалификации. Организация обучения на новом курсе потребовала от молодых ассистентов значительных научно-методических разработок и совершенствования своих знаний.

В этот же период Эдуард Кузьмич руководит студенческими работами в кружке СНО по вопросам педиатрической анестезиологии-реаниматологии. Основное направление его научной деятельности этого периода — «Диагностика и лечение травматического шока у детей».

Ассистент Цыбулькин участвует в лечении самых тяжелых больных, проводит консультативную работу в отделениях анестезиологии и реанимации ЛПМИ и ДГБ № 2 им. Н.К. Крупской, оказывает методическую помощь и поддержку сотрудникам специализированных педиатрических бригад скорой медицинской помощи Ленинграда. Одновременно он был секретарем методической комиссии по неотложной помощи детям при Главном управлении здравоохранения города.

В 1973 г. в стенах детской больницы им. Веры Слуцкой на Второй линии Васильевского острова по инициативе Г.А. Зайцева (главного врача этой больницы), профессора Института гематологии и переливания крови Н.А. Алексеева и Э.К. Цыбулькина было открыто первое в Северо-Западном регионе СССР отделение гемодиализа для детей, первой заведующей которого стала Г.И. Цыбулькина. В 1978 г. отделение гемодиализа было переведено в ДГБ № 1, где его новым заведующим стал А.П. Гнипов.

С 1976 по 1987 г. Э.К. Цыбулькин — доцент курса педиатрической анестезиологии-реанимации при кафедре хирургии детского возраста. В этот период Эдуард Кузьмич занимается дальнейшей разработкой методик исследования водно-электролитного баланса и центральной гемодинамики, методами экстракорпоральной детоксикации. По этим темам Эдуард Кузьмич с соавторами получил 11 удостоверений на рационализаторское предложение, 2 авторских свидетельства по проблеме гемосорбции у детей. В ДГБ № 1 был открыт центр гемодиализа. В разработке технологии гемосорбции участвовали ассистент кафедры неотложной педиатрии ЛПМИ В.Ф. Серков, сотрудники Ленинградского технологического института им. Ленсовета — А.И. Лоскутов, А.Ю. Битюгов, М.Н. Хлопотов и Г.И. Цыбулькина. Позднее Э.К. Цыбулькин становится председателем ленинградского научного семинара по физико-химическим методам.

В 1979 г. Э.К. Цыбулькин в соавторстве с З.А. Чаплыгиной и др. публикует методические рекомендации, утвержденные и изданные Минздравом РСФСР, «Применение кровезаменителей в педиатрической реанимации и интенсивной терапии» и совместно с профессором А.В. Папаяном одну из первых книг по педиатрической интенсивной терапии — «Острые токсикозы в раннем детском возрасте», которая в 1984 г. была переведена на болгарский язык [2–4].

К этому моменту под руководством Эдуарда Кузьмича уже защищено три кандидатские диссертации.

В этот период Эдуард Кузьмич является и внештатным главным детским анестезиологом-реаниматологом Главного управления здравоохранения Ленгорисполкома (в течение 11 лет), членом правления секции хирургии детского возраста Хирургического общества им. Н.И. Пирогова и осуществляет научно-методическое руководство педиатрической службой скорой медицинской помощи Ленинграда.

В 1978 г. открывается Детская городская больница № 1 и в ней — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, которым стал заведовать В.А. Любименко (в дальнейшем доцент кафедры неотложной педиатрии, которой руководил Э.К. Цыбулькин), и отделение реанимационно-консультативного центра (РКЦН) на базе двадцатой подстанции скорой помощи. Эдуард Кузьмич активно участвует в становлении этих отделений во вновь открытом стационаре и службы РКЦН.

Весомый вклад Эдуард Кузьмич внес и в развитие системы оказания неотложной помощи детям в критических состояниях. В 70–80-х гг. совместно с профессорами Е.В. Гублером и И.М. Воронцовым Эдуард Кузьмич участвует в разработке системы прогнозирования угрожающих жизни состояний. Они создают угрозометрическую шкалу оценки тяжести состояния ребенка, позволявшую врачу РКЦН принимать решения в зависимости от степени угрозы жизни пациента и возможностей этапа, на котором находится больной.

Были разработаны формализованные истории болезни, дающие возможность на основании принципа балльной оценки прогнозировать исход заболевания в ближайшие 24 часа. В организации работы отделения РКЦН на подстанции № 20 активное участие принимал А.М. Гусаров.

В последующем концепция РКЦН развивалась и была адаптирована для условий областного центра в сельской местности. В 1980–1990-х гг. при активном участии д-ра мед. наук Е.В. Ломовских концепция РКЦН была внедрена в работу Свердловской областной детской клинической больницы, где все врачи и фельдшера, оказывающие помощь детям, успешно овладели алгоритмами лечебнодиагностических действий при неотложных состояниях, которые были созданы при активном участии Э.К. Цыбулькина.

В начале 1990-х гг. под руководством Эдуарда Кузьмича идея организации РКЦН получила дальнейшее развитие в виде создания автоматизированного рабочего места врача-диспетчера или экспертной системы — дистанционного интенсивного наблюдения в автоматизированном режиме (ДИНАР).

Идею внедрения методов экстракорпоральной гемокоррекции в клиническую практику Э.К. Цыбулькин реализовал в ДГБ № 1 во вновь созданной лаборатории острого гемодиализа (зав. отделением — В.Ф. Серков). На базе этой лаборатории, кроме прямого назначения — проведение гемодиализа детям с острой почечной недостаточностью, было начато использование других методов гемокоррекции (гемосорбция, плазмаферез, цитаферез, ультрафиолетовое облучение крови и др.). В дальнейшем лаборатория острого гемодиализа была переименована в отделение гемосорбции и гравитационной хирургии крови (зав. отделением — М.И. Абрамзон).

Первая в СССР выездная бригада гемосорбции (В.А. Однопозов), созданная по инициативе Эдуарда Кузьмича, имела возможность провести сеанс экстракорпорального очищения крови в любом стационаре города и области.

В 1986 г. Эдуард Кузьмич защищает докторскую диссертацию на тему «Парентеральное питание и инфузионная терапия в хирургии новорожденных», и уже в 1987 г. Э.К. Цыбулькин становится заведующим созданной по его инициативе и при поддержке ректора ЛПМИ проф. В.П. Алферова кафедрой неотложной педиатрии факультета усовершенствования врачей ЛПМИ [9].

В 1987 г. под редакцией Э.К. Цыбулькина выходит руководство для врачей-педиатров «Неотложная помощь в педиатрии» [6].

В период 1989—1992 гг. на кафедре читаются циклы: «Неотложная педиатрическая помощь на догоспитальном этапе», «Интенсивная терапия для врачей педиатров-инфекционистов», «Неотложные состояния в неонатологии», «Реаниматология и интенсивная терапия».

Э.К. Цыбулькин сформулировал основные принципы при проведении интенсивной терапии, которые не потеряли своей актуальности и в настоящее время:

- синдромность;
- приоритетность;
- этапность;
- от простого к сложному;
- принцип обратной связи (проб и ошибок); назначение медикаментов с очевидным (оцениваемым) эффектом, разрешенных к применению у детей Фармкомитетом РФ.

Преподавательскую и научную деятельность Эдуард Кузьмич совмещает с ежедневными консультациями больных в отделениях анестезиологии и реаниматологии ДГБ № 1 и вновь открытого отделения неонатальной реанимации в ДГБ № 17, заведующим которого стал ассистент кафедры не-

отложной педиатрии А.П. Кучеров. Одновременно Эдуард Кузьмич проводил консультативную работу в отделении реанимации детской областной клинической больницы. Его рекомендации были всегда конкретны, имели практический характер и учитывали спектр возможностей обследования больного.

Профессора Э.К. Цыбулькина отличала удивительная четкость клинического мышления, способность выделять первостепенные и второстепенные моменты в лечебно-диагностических мероприятиях. Эти уникальные качества пригодились Эдуарду Кузьмичу при создании алгоритмов практических действий для врачей. Эдуард Кузьмич публикует руководство для врачей-педиатров скорой медицинской помощи «Неотложная педиатрия в алгоритмах» и монографию «Угрожающие состояния у детей» [7, 13].

Эдуард Кузьмич становится сопредседателем Санкт-Петербургского научного общества анестезиологов-реаниматологов и вице-президентом Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Санкт-Петербурга.

В 1995—1996 гг. в Санкт-Петербурге была зарегистрирована вспышка давно забытой, но крайне опасной инфекции — дифтерии, и Э.К. Цыбулькин не остается в стороне, оказывает консультативнометодическую помощь врачам отделения реанимации и интенсивной терапии Научно-исследовательского института детских инфекций.

Предложенная им схема лечения, включавшая применение гемосорбции и противовоспалительных средств, позволила спасти жизнь всем пациентам. В 1996 г. открывается новая детская городская больница № 5, и снова Эдуард Кузьмич активно участвует в становлении отделения реанимации.

Э.К. Цыбулькин совместно с профессором О.А. Розенбергом первым в стране организовал испытания отечественных препаратов природных легочных сурфактантов НL и BL для лечения синдрома дыхательных расстройств и тяжелых пневмоний у детей, которые в настоящее время также широко используются.

В 1997 г. кафедра неотложной педиатрии ФУВ была объединена с кафедрой педиатрической анестезиологии и реаниматологии под общим названием «кафедра анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии с курсом ФПК и ПП». На вновь организованной кафедре работают заведующий кафедрой профессор В.И. Гордеев; заведующий курсом ФПК и ПП — профессор Э.К. Цыбулькин; доценты: канд. мед. наук В.А. Евграфов, канд. мед. наук Ю.С. Александрович, канд. мед. наук Ю.В. Куличкин, канд. мед. наук К.М. Лебе-

динский; ассистенты: канд. мед. наук В.В. Шишков, канд. мед. наук А.М. Пулин, канд. мед. наук Х.С. Шаидханова, А.М. Гусаров. В это же время Эдуард Кузьмич создает программу развития педиатрической службы в Карачаево-Черкесской Республике, которая была признана лучшей среди подобных программ в России.

Профессор Э.К. Цыбулькин активно публикуется. Переиздаются «Острые токсикозы у детей раннего возраста», появляются «Неотложная педиатрия в алгоритмах», «Несчастные случаи у детей» [2, 7, 8].

В 1998 г. выходит в свет «Клиническая токсикология детей и подростков», созданная в соавторстве с И.В. Марковой, В.В. Афанасьевым и М.В. Неженцевым, в 1999 г. — справочник «Угрожающие состояния у детей. Экстренная врачебная помощь» и перевод с английского книги М. Роджерса «Руководство по педиатрии. Неотложная помощь и интенсивная терапия» [1, 10, 12]. Всего Эдуард Кузьмич опубликовал более 140 научных работ и одиннадцать монографий.

В 2002 г., уже после смерти Эдуарда Кузьмича Цыбулькина, выходит в свет последняя его книга «Сепсис в свете современных иммунологических воззрений», над которой он работал, уже будучи тяжело больным, непосредственно перед своей кончиной [11].

Под руководством и при консультации Э.К. Цыбулькина защищены 21 диссертация на соискание ученой степени кандидата и одна — доктора медицинских наук.

С 1998 г. Э.К. Цыбулькин по совместительству работал профессором кафедры детских болезней Военно-медицинской академии, где и закончил свою трудовую деятельность.

Нельзя не отметить и то, что Эдуард Кузьмич не только принимал активное участие в организации как службы, так и отдельных отделений реанимации, но и был идеологом специальности, обучал врачей, консультировал больных, руководил научным поиском.

Одна из уникальных особенностей этого человека — он был универсальным специалистом в детской анестезиологии-реаниматологии. Его консультация могла быть полезна каждому критически больному ребенку и его доктору. Уникальная логичность мышления и широкий профессиональный кругозор позволяли Эдуарду Кузьмичу у постели больного создать индивидуальный алгоритм лечебно-диагностических действий. Искренняя увлеченность, непрерывная генерация идей были заразительны для окружающих.

Эдуард Кузьмич очень любил людей. Был в общении предельно тактичен и коммуникабелен.

В общении с профессором Цыбулькиным начинающий врач-интерн, ординатор отделения чувствовали себя значимыми, а свое мнение о больном считали важным. Он относился к людям с авансом доверия. Человеческие слабости избегал комментировать.

Бог наградил Эдуарда Кузьмича и таким качеством, как оптимизм. Когда отступал физический недуг, он радовался возможности работать.

Профессора-реаниматологи К.М. Лебединский и А.П. Кондратьев в предисловии к третьему изданию книги «Угрожающие состояния у детей» [14] пишут: «По-видимому, привлекательность работ профессора Цыбулькина имеет несколько причин. Во-первых, немногие из наших современников могут считаться основоположниками своей отрасли медицины, а Эдуард Кузьмич, несомненно, является таковым. Создатель службы детской анестезиологии и реаниматологии Ленинграда, он внес значительный вклад не только в организацию, но и в становление базовых концепций ургентной помощи детям в нашей стране. Разработанная им система реанимационно-консультативного центра новорожденных (РКЦН) была внедрена и успешно функционирует в России. Во-вторых, профессиональное творчество профессора Шыбулькина совместило в себе очевидное влияние двух почти несовместимых тенденций. Воспитанник школы классической педиатрии эпохи академиков М.С. Маслова и А.Ф. Тура, он вместе с тем тяготел к новейшим зарубежным разработкам с лаконизмом диагностических критериев и жесткими схемами терапии. Впервые в нашей стране под его руководством начала работать информационно-вы-



Рис. 2. Могила Э.К. Цыбулькина на Кузьмоловском кладбище Fig. 2. Grave of Tsybul'kin EK at the Kuz'molovo Cemetery

числительная система неотложной оценки риска, так называемая угрозометрия. Наконец, лично знакомый многим сотням анестезиологов-реаниматологов во всех концах страны, Эдуард Кузьмич уже при жизни стал легендарной фигурой. Страдая с детства тяжелым недугом, он обладал удивительной трудоспособностью и творческой энергией и стал признанным авторитетом в одной из сложнейших областей медицины». Особая черта характера Эдуарда Кузьмича Цыбулькина — постоянное стремление быть полезным и нужным окружающей жизни, прежде всего человеческой, детской.

В конце 90-х гг. состояние здоровья Э.К. Цыбулькина значительно ухудшилось, но дни, когда он чувствовал себя лучше, были посвящены творческой активности, он был заразительным оптимистом, философом, взиравшим на все трудности и препоны судьбы свысока. Эдуард Кузьмич имел очень сильный характер, но металлическая твердость и непреклонная требовательность проявлялись только к себе. В последние годы каждый рабочий день был подвигом. Превозмогая болезнь, Эдуард Кузьмич заставлял себя вставать и ехать для проведения консультативной работы, где его ждут коллеги, больные дети, которым он может помочь, а это даст силы работать далеко за полночь, а утром снова подняться, чтобы начать новый день. Он испытывал острую потребность быть нужным коллегам, служить больным детям. «Спасибо, коллеги!» — всегда было последним словом после каждой лекции и консультации больного. Даже после смерти он выражает свою искреннюю благодарность родным и близким, посетившем его. На фотографии, которая была сделана на его могиле (рис. 2), четко виден светло-розовый блик. при этом на момент съемки он отсутствовал, поэтому этот феномен можно рассматривать как незримое присутствие Эдуарда Кузьмича Цыбулькина рядом с нами и его своеобразное «Спасибо, коллеги!».

Последней его публикацией стала книга «Сепсис в свете современных иммунологических воззрений». Работу над этой книгой он закончил 15 сентября 2001 г., за день до смерти.

Доцент кафедры Анатолий Михайлович Пулин вспоминал: «При прощании родных и близких, друзей и коллег, учеников с Эдуардом Кузьмичем на кладбище священник Князь-Владимирского собора отец Сергий, видя горе окружающих и понимая, что большинство из них — неверующие, сказал, что для Господа важнейшим мерилом оценки человека является его деятельность, направленная на служение другим людям, исходящая из сердечного чувства любви к ним («Иисус сказал ему: "Возлюби Господа Бога твоего всем сердцем тво-

им, и всей душой твоею, и всем разумением твоим": Сия есть первая и наибольшая заповедь; вторая же подобная ей: "возлюби ближнего твоего как самого себя"; На сих двух заповедях утверждается весь закон и пророки». Мтф.: 2237—40).

Именно любовь к ближним наиболее угодна Господу, и активная деятельность в этом плане для Господа, по словам отца Сергия, даже может заменить молитву в храме. Все стоящие у могилы еще раз осознали, что вся жизнь Эдуарда Кузьмича была каждодневным с полной самоотдачей служением людям. Труднейшим служением, ибо у Эдуарда Кузьмича был лишь частично корригированный врожденный порок сердца с постоянной тяжелой недостаточностью кровообращения, и каждый рабочий день для него сопровождался преодолением плохого самочувствия, недомоганий, боли».

Завершая эту небольшую статью, затрагивающую далеко не все направления деятельности и достижения Эдуарда Кузьмича Цыбулькина, можно со всей уверенностью сказать, что память об этом замечательном человеке, выдающемся ученом, враче от Бога и замечательном учителе многих поколений врачей страны навсегда сохранится в наших сердцах и будет жить вечно.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика, 1998. [Markova IV, Afanas'ev VV, Tsybul'kin EK, Nezhentsev MV. Klinicheskaya toksikologiya detey i podrostkov. Saint Peyersburg: Intermedika; 1998. (In Russ.)]
- 2. Папаян А.В., Цыбулькин Э.К. Острые токсикозы в раннем детском возрасте. Л.: Медицина, 1994. [Papayan AV, Tsybul'kin EK. Ostrye toksikozy v rannem detskom vozraste. Leningrad: Meditsina; 1994. (In Russ.)]
- Папаян А.В., Наточнин Ю.В., Цыбулькин Э.К., и др. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб., 2008. [Papayan AV, Natochnin YV, Tsybul'kin EK, et al. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Saint Petersburg; 2008. (In Russ.)]
- 4. Чаплыгина З.А., Цыбулькин Э.К., Глазман И.А., Шлионский Л.М. Применение кровезаменителей в педиатрической реанимации и интенсивной терапии: Методические рекомендации. Л., 1979. [Chaplygina ZA, Tsybul'kin EK, Glazman IA, Shlionskiy LM. Primenenie krovezameniteley v pediatricheskoy reanimatsii i intensivnoy terapii: Metodicheskie rekomendatsii. Leningrad; 1979. (In Russ.)]
- 5. Цыбулькин Э.К. Гормоны коры надпочечников и устойчивость животных различного возраста к асфиксии // Бюллетень экспериментальной биологии

- и медицины. 1967. Т. 63. № 8. С. 32–33. [Tsybul'kin EK. Gormony kory nadpochechnikov i ustoychivost' zhivotnykh razlichnogo vozrasta k asfiksii. *Biull Eksp Biol Med.* 1967;63(8):32-33. (In Russ.)]
- 6. Цыбулькин Э.К. Неотложная помощь в педиатрии: руководство для врачей-педиатров скорой помощи. Л.: Медицина, 1987. [Tsybul'kin EK. Neotlozhnaya pomoshch' v pediatrii: rukovodstvo dlya vracheypediatrov skoroy pomoshchi. Leningrad: Meditsina; 1987. (In Russ.)]
- 7. Цыбулькин Э.К. Неотложная педиатрия в алгоритмах. – СПб.: Питер Ком, 1998. [Tsybul'kin EK. Neotlozhnaya pediatriya v algoritmakh. Saint Petersburg: Piter Kom; 1998. (In Russ.)]
- 8. Цыбулькин Э.К. Несчастные случаи у детей (Первая врачебная помощь). Ростов н/Д: Феникс, 1999. [Tsybul'kin EK. Neshchastnye sluchai u detey (Pervaya vrachebnaya pomoshch'). Rostov-na-Donu: Feniks; 1999. (In Russ.)]
- 9. Цыбулькин Э.К. Парентеральное питание и инфузионная терапия в хирургии новорожденных: Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1986. [Tsybul'kin EK. Parenteral'noe pitanie i infuzionnaya terapiya v khirurgii novorozhdennykh. [dissertation] Leningrad; 1986. (In Russ.)]
- 10. Руководство по педиатрии. Неотложная помощь и интенсивная терапия / Под ред. Э.К. Цыбулькина. СПб.: Питер, 1999. [Rukovodstvo po pediatrii. Neotlozhnaya pomoshch'i intensivnaya terapiya. Ed by E.K. Tsybul'kin. Saint Petersburg: Piter; 1999. (In Russ.)]
- 11. Цыбулькин Э.К. Сепсис в свете современных иммунологических воззрений. СПб.: Любавич, 2002. [Tsybul'kin EK. Sepsis v svete sovremennykh immunologicheskikh vozzreniy. Saint Petersburg: Lyubavich; 2002. (In Russ.)]
- 12. Цыбулькин Э.К. Угрожающие состояния у детей: Экстренная врачебная помощь. СПб.: СпецЛит, 1994. [Tsybul'kin EK. Ugrozhayushchie sostoyaniya u detey: Ekstrennaya vrachebnaya pomoshch'. Saint Petersburg: SpetsLit; 1994. (In Russ.)]
- 13. Цыбулькин Э.К. Угрожающие состояния у детей. СПб.: СпецЛит, 1999. [Tsybul'kin EK. Ugrozhayushchie sostoyaniya u detey. Saint Petersburg: SpetsLit; 1999. (In Russ.)]
- 14. Цыбулькин Э.К. Угрожающие состояния у детей: Экстренная врачебная помощь: Справочник. СПб.: СпецЛит, 2003. [Tsybul'kin EK. Ugrozhayushchie sostoyaniya u detey: Ekstrennaya vrachebnaya pomoshch': Spravochnik. Saint Petersburg: SpetsLit; 2003. (In Russ.)]
- 15. Цыбулькин Э.К. Физиологические предпосылки парентеральной жидкостной терапии в хирургии новорожденных: Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1969. [Tsybul'kin EK. Fiziologicheskie predposylki

parenteral'noy zhidkostnoy terapii v khirurgii novoro-zhdennykh. [dissertation] Leningrad; 1969. (In Russ.)]

16. Цыбулькин Э.К. Функциональное состояние над-почечников у новорожденных // Педиатрия. Жур-

нал им. Г.Н. Сперанского – 1965. – Т. 44. – № 3. – С. 89–95. [Tsybul'kin EK. Funktsional'noe sostoyanie nadpochechnikov u novorozhdennykh. *Pediatriia*. 1965;44(3):89-95. (In Russ.)]

#### ◆Информация об авторах

Николай Павлович Шабалов — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра и клиника детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: npshabalov@yandex.ru.

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

#### ◆Information about the authors

Nikolai P. Shabalov — PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Childhood Illness. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: npshabalov@yandex.ru.

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

- 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 ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого за-интересованного 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 рt 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 ОФИ-ЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.
- Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Matherials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- Keywords (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США Medical Subject Headings (MeSH).
- 2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, n = 20, p < 0.05).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом. 2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

#### • Информация о конфликте интересов.

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та 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 medisin-og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23—31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВО-ДА, 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 І типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

#### СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

- Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 58. № 4. С. 91–103. [Shestakova MV. Moderm hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.
- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

#### КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

- Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]
- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

#### Материалы конференции

- Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медикосанитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchnoprakticheskaya 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. Hoвосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf. Ссылка активна на 12.12.2014.
- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.
- 2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком \*) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный е-mail. Адреса и телефоны, а также е-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. 1H. 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.