2018
ТОМ 9 Volume
Выпуск 6 Issue

Педиатр

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

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор 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 «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

В. А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. 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 «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine), 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

Учредители:
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
ООО «Эко-Вектор»

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

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Распространяется по подписке.
Электронная версия —
http://www.pediatr.gpma.ru
http://elibrary.ru
http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr
Печатная версия по каталогу агентства «Роспечать» **70 479**

Издатель, учредитель:
ООО «Эко-Вектор»
Наумов П. А. (генеральный директор)
Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)
Дич Т. А. (корректор)
Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел: (812) 784-97-51
e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,75.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106,
Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.
Заказ 150. Подписано в печать 28.12.2018.

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. Часныk — 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).

Э. 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 «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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).

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.А. Пашкевич, Т.А. Начинкина, О.А. Ушатская, В.В. Дорофейков, А.В. Орлов, М.М. Костик, Л.А. Желенина
Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом: есть ли связь с микрофлорой нижних дыхательных путей, частотой госпитализаций и потребностью в антибактериальной терапии? 5

◆ EDITORIAL

A.A. Pashkevich, T.A. Nachinkina, O.A. Ushatskaja, V.V. Dorofeikov, A.V. Orlov, M.M. Kostik, L.A. Zhelenina
Vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis: is there a link with the microflora of the lower respiratory tract, the frequency of hospitalizations and the volume of antibiotic therapy? 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.М. Мамбетова, Н.Н. Шабалова, А.М. Инарокова, Д.В. Бижева, Б.Р. Цагова, Ф.А. Жамборова
Влияние дисплазии соединительной ткани на течение, продукцию гормонов и цитокинов у детей с приобретенными заболеваниями почек в виде гломерулонефрита, гемолитико-уремического синдрома и вторичного пиелонефрита 13

Т.В. Мелашенко, А.И. Тащилкин, А.В. Поздняков, Т.А. Наркевич, О.Л. Красногорская, Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, В.С. Львов
Лучевая диагностика в комплексной оценке особенностей нейропластичности у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела 21

Г.А. Прометная, М.М. Батюшин, Н.Б. Бондаренко
Значение активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка для раннего выявления синдрома недостаточности питания у больных с хронической болезнью почек пятой стадии, получающих гемодиализ: результаты проспективного исследования «случай – контроль».....29

С.И. Уткин, М.В. Столяров, Д.Ю. Игнатенко, Е.А. Бачинин, Р.Н. Халфин
Общая анестезия у младенцев при хирургическом лазерном лечении ретинопатии недоношенных в условиях офтальмологической клиники 37

Д.А. Земляной, С.Н. Львов, В.В. Бржеский, Е.Л. Ефимова, В.Г.Пузырев, И.В. Александрович, М.А. Сорокина
Особенности организации режима дня и динамика изменений рефракции у учащихся младших классов Санкт-Петербурга 45

В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, Е.А. Белогурова, М.Д. Денисенко, Т.С. Горзий
Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы при эмоциональном стрессе в зависимости от маскулинно-феминных свойств личности 51

З.В. Лопатин, В.С. Василенко, Е.Б. Карповская
Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта 57

◆ ORIGINAL STUDIES

A.M. Mambetova, N.N. Shabalova, A.M. Inarokova, D.V. Bizheva, B.R. Cagova, F.A. Zhamborova
Influence on the connective tissue dysplasia, hormones and cytokines in children with kidney disease acquired in the form of glomerulonephritis, haemolytic uraemic syndrome and secondary pyelonephritis.....13

T.V. Melashenko, A.I. Tashilkin, A.V. Pozdnyakov, T.A. Narkevich, O.L. Krasnogorskaya, R.A. Nasyrov, D.O. Ivanov, V.S. Lvov
Radiologic diagnostics in complex estimation of the features of neuroplasticity in preterm newborns with extremely low birth weight.....21

G.A. Prometnaya, M.M. Batushin, N.B. Bondarenko
Importance of activity of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation for early detection of malnutrition in patients with chronic kidney disease of 5th stage, receiving of hemodialysis: the results of case-control study 29

S.I. Utkin, M.V. Stolyarov, D.Yu. Ignatenko, E.A. Bachinin, R.N. Khalfin
General anesthesia in infants during surgical laser treatment of retinopathy of prematurity in ophthalmological clinic.....37

D.A. Zemlyanoy, S.N. Lvov, V.V. Brzhesky, E.L. Efimova, V.G. Puzyrev, I.V. Alexandrovich, M.A. Sorokina
Features of the organization of a day regimen and the level of ophthalmologic pathology at pupils of elementary grades of St. Petersburg 45

V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, E.A. Belogurova, M.D. Denisenko, T.S. Gorziy
Features of cardiovascular system functioning under emotional stress in dependence of masculine-feminine personality traits 51

Z.V. Lopatin, V.S. Vasilenko, E.B. Karpovskaya
Role of endothelium damage factors in the pathogenesis of cardiomyopathy surge in athletes sports.....57

С.Н. Прошин, Р.А. Курбанов, С.И. Лоскутов, Н.Н. Барсуков, Х.О. Алибеков, Д.А. Качанов, Р.И. Глушаков, Г.О. Багатурия
Фокусы аберрантных крипт и изменения микробиоты кишечника на фоне химического мутагенеза и экспериментального гипер- и гипотиреоза 63

К.И. Пшеничная, Л.А. Желенина, Т.Н. Касаткина, Т.М. Ивашикина, М.В. Зайдина
Показатель гемоглобина ретикулоцитов в диагностике железодефицитных состояний у детей 73

В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова, Н.В. Павлова, Е.Б. Павлова, Т.А. Каплина, А.В. Федорова, О.В. Булина, А.Л. Балашов, Ж.-К. Хакизимана
ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста 77

В.С. Василенко, Н.Д. Мамиев, Ю.Б. Семенова
Профилактика срыва адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов методом криотерапии 83

S.N. Proshin, R.A. Kurbanov, S.I. Loskutov, N.N. Barsukov, H.O. Alibekov, D.A. Kachanov, R.I. Glushakov, G.O. Bagaturiya
The foci of aberrant crypts and changes of microbiota of gut upon chemical mutagenesis and experimental hyper- and hypothyroid status 63

K.I. Pshenichnaya, L.A. Jelenina, T.N. Kasatkina, T.M. Ivashikina, M.V. Zaidina
Indicator of reticulocyte hemoglobin in diagnostics of Fe-deficiency in children 73

V.N. Timchenko, S.L. Bannova, N.V. Pavlova, E.B. Pavlova, T.A. Kaplina, A.V. Fedorova, O.V. Bulina, A.L. Balashov, J.-C. Hakizimana
VEB-mononucleosis in children at the hospital stage in modern conditions 77

V.S. Vasilenko, N.D. Mamiev, Yu.B. Semenova
Prevention of cardiovascular system adaptation failure in athletes with the method of cryotherapy 83

◆ ОБЗОРЫ

А.В. Асатуров, С.А. Варзин, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, В.И. Утехин
Роль аутоиммунологической реактивности в патогенезе осложненных форм язвенной болезни у детей и взрослых 93

Н.Ю. Басанцова, Ю.С. Зинченко, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский
Особенности диагностики нейропатий малых волокон при различных заболеваниях (обзор литературы) 101

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

Т.В. Маликова, Т.О. Новикова, Д.Г. Пирогов
Переживание утраты детьми дошкольного возраста 111

◆ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Г.Л. Микиртичан, О.А. Джарман
Соран Эфесский — первый античный перинатолог и педиатр 119

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 129

◆ REVIEWS

A.V. Asaturov, S.A. Varzin, Yu.I. Stroev, L.P. Churilov, V.J. Utekhin
The role of autoimmune reactivity in pathogenesis of complicated forms of peptic ulcer disease in adults and children 93

N.Y. Basantsova, Yu.S. Zinchenko, A.A. Starshinova, P.K. Yablonskiy
Diagnostic evaluation of small-fiber neuropathies in various diseases (review) 101

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

T.V. Malikova, T.O. Novikova, D.G. Pirogov
Grief and bereavement of preschool children..... 111

◆ HYSTORY OF MEDICINE

G.L. Mikirtichan, O.A. Jarman
Soranus of Ephesus: the first Greco-Roman perinatologist and pediatrician 119

◆ INFORMATION

Rules for authors 129

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Doi: 10.17816/PED965-12

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ С МИКРОФЛОРОЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ И ПОТРЕБНОСТЬЮ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ?

© А.А. Пашкевич [1], Т.А. Начинкина [2], О.А. Ушатская [2], В.В. Дорофейков [4], А.В. Орлов [3], М.М. Костик [1], Л.А. Желенина [1]

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

[2] СПбГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги», Санкт-Петербург;

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

[4] ФГБУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Пашкевич А.А., Начинкина Т.А., Ушатская О.А., и др. Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом: есть ли связь с микрофлорой нижних дыхательных путей, частотой госпитализаций и потребностью в антибактериальной терапии? // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 5–12. doi: 10.17816/PED965-12

Поступила: 08.10.2018 Одобрена: 04.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, характеризующееся хронической инфекцией и воспалением в дыхательных путях, что ведет к прогрессирующему повреждению легких и ранней инвалидизации.

Цель – изучить связь дефицита витамина D с выраженностью контаминации нижних дыхательных путей (НДП) основными патогенами, а также связь с потребностью в антибактериальной терапии и длительностью госпитализаций.

Материалы и методы. В исследование включены 92 ребенка с МВ в возрасте от 0 до 17 лет. В течение исследования (18 месяцев) всем пациентам определяли уровень 25(OH)D в крови три раза. По результатам проводили коррекцию дозировки препарата витамина D_3 в зависимости от уровня в крови и возраста, а также собирали данные о комплаентности. По данным реестра пациентов подсчитывали число обострений и дни антибактериальной терапии за три периода: один год до включения в исследование (2016), за 2017 г. (во время терапии) и за 2018 г. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Результаты. Из 92 человек только 66 соблюдали режим терапии, нормальный уровень 25(OH)D был достигнут у 38/66. У детей с исходно нормальным уровнем витамина D в крови снизилась потребность во внутривенной антибактериальной терапии уже в течение первого года наблюдения. При поддержании концентрации 25(OH)D в крови более 30 нг/мл доказано снижение числа госпитализаций и частоты высевов грамотрицательной микрофлоры НДП.

Выводы. Поддержание нормального уровня витамина D в крови оказалось перспективной терапевтической стратегией у пациентов с МВ, при этом уменьшилась частота хронической инфекции и, как следствие, потребность в госпитализациях с проведением антибактериальной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз; *cystic fibrosis*; витамин D; 25(OH)D; антибактериальная терапия; частота госпитализаций; инфекция.

VITAMIN D DEFICIENCY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: IS THERE A LINK WITH THE MICROFLORA OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT, THE FREQUENCY OF HOSPITALIZATIONS AND THE VOLUME OF ANTIBIOTIC THERAPY?

© A.A. Pashkevich [1], T.A. Nachinkina [2], O.A. Ushatskaja [2], V.V. Dorofeikov [4], A.V. Orlov [3], M.M. Kostik [1], L.A. Zhelenina [1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] City Children's Hospital Saint Olga, St. Petersburg, Russia;
[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[4] Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pashkevich AA, Nachinkina TA, Ushatskaja OA, et al. Vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis: is there a link with the microflora of the lower respiratory tract, the frequency of hospitalizations and the volume of antibiotic therapy?. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):5-12. doi: 10.17816/PED965-12

Received: 08.10.2018 Revised: 04.12.2018 Accepted: 21.12.2018

Background. Cystic fibrosis (CF) – a hereditary disease which is characterized by a chronic infection and inflammation in airways and leads to the progressing of the lung damage and an early disability.

The aim of our study to evaluate the relationship between vitamin D deficiency and degree of the contamination of the lower airways (LA) by the main pathogens and requirement in intravenous (IV) antibacterial therapy and hospital admission duration.

Materials and methods. The study included 92 children with CF aged from 0 to 17 years. During the research (18 months) the serum 25(OH)D levels were evaluated trice. Vitamin D_3 titration dosage was made according the 25(OH)D level and data about treatment compliance collected. According to the register of patients the number of flares and days of antibacterial therapy for 3 periods was counted: during 1 year before inclusion in the study (2016), for 2017 (during treatment) and in 2018. Statistical analysis was carried out with Statistica 10.0 software.

Results. From 92 people, only 66 were compliant and in 38/66 the normal level of 25(OH)D was reached. At children with initially normal level of vitamin D the requirement in IV antibacterial therapy within the first year of observation decreased. In patients who had normal 25(OH)D serum level (>30 ng/ml) we observed decreased number of in-patient department admission and decreased frequency of gram-negative bacteria of LA detection.

Conclusions. The maintenance of normal blood vitamin D level was a perspective therapeutic strategy in CF patients which may reduce the frequency of a chronic infection and as a result, the requirements in hospital admission and IV antibacterial therapy.

Keywords: *cystic fibrosis*; vitamin D; 25(OH)D; antibacterial therapy; frequency of hospital admissions; infection.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Муковисцидоз (МВ) — наиболее часто встречающееся генетически детерминированное заболевание с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Основные причины летального исхода, а также серьезные функциональные нарушения определяются поражением бронхолегочной системы и связанными с ней осложнениями [2, 22]. Принципы лечения и контроля за течением заболевания направлены на раннее выявление и профилактику поражения легких всеми доступными методами, куда входят антибактериальная, противовоспалительная, муколитическая терапия, кинезитерапия, поддержание нормального нутритивного статуса. Поиски альтернативных методов и препаратов, позволяющих улучшить качество жизни пациентов с МВ, являются целью многих исследований.

В качестве одного из возможных кандидатов на эту роль рассматривается витамин D. Его иммуномодулирующие эффекты описаны при разных хронических заболеваниях [4, 10, 11]. Известно, что при нормальном уровне 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с МВ показатели функции внешнего дыхания значительно выше, чем при его дефиците [6, 17]. Возможно, это объясняется участием витамина D в регулировании процессов воспаления [14, 21], индуцировании выработки антимикробных пептидов [7] и/или его действием на мышцы бронхов [12]. Ряд предшествующих исследований показал, что у больных МВ с нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови реже регистрируются обострения бронхолегочной патологии и они реже нуждаются во внутривенной антибактериальной терапии [9, 15]. Необходи-

мо продолжить исследования в этом направлении для определения причинно-следственных связей и целесообразности добавления витамина D в рутинную терапию пациентов с МВ [20].

Цель исследования — изучить влияние уровня витамина D в сыворотке крови на длительность антибактериальной терапии, частоту госпитализаций и состав микрофлоры нижних дыхательных путей (НДП) у детей с муковисцидозом в Санкт-Петербурге.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 92 ребенка с МВ в возрасте от 0 до 17 лет (49 мальчиков, 43 девочки), наблюдавшихся в отделении № 3 СПбГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги». Диагноз МВ установлен на основании диагностических критериев ECFS 2014 г. [18]. Среди обследованных детей в возрасте до 3 лет было 33 ребенка, 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 (ng/ml). В течение всего исследования трижды определяли 25(OH)D в сыворотке крови: с января по март 2017 г., с октября по декабрь 2017 г. и с марта по апрель 2018 г., когда, по мнению экспертов, солнце в Северо-Западном регионе России находится так низко, что синтез витамина D в коже практически не происходит [3]. В исследование были включены пациенты, не принимавшие препараты витамина D_3 на регулярной основе. Всем пациентам были назначены препараты витамина D_3 в дозировках, рекомендованных современными консенсусами [1, 19]. При выборе препарата предпочтение отдавалось водорастворимым формулам, но окончательный выбор оставался за пациентом. Главным принципом было соблюдение режима приема и рекомендованной дозы в международных единицах в сутки. Терапия витамином D_3 продолжалась на протяжении всего 2017 г. и в течение первых 6 месяцев 2018 г. Через 6 месяцев от начала приема витамина D_3 при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл дозу витамина D_3 корректировали. Всем пациентам на этапе второго и третьего измерений уровня витамина D в крови проводили сбор данных о регулярности терапии препаратами витамина D_3 путем личной беседы с пациентом и/или его законным представителем. У 26 пациентов комплаентность составила менее 80 %, и они были исключены из исследования.

Число обострений и дней антибактериальной терапии подсчитывали по данным реестра пациентов, который ведется в детском центре МВ Санкт-Петербурга. С целью уточнения информации дополнительно анализировали архивные истории болезни и амбулаторные карты. Обострения фиксировали на основании общепринятых критериев [5, 8, 16].

При бактериологическом исследовании выделяли типичную для МВ микрофлору. Для определения хронического или интермиттирующего течения инфекции использовали критерии T.W.R. Lee [13]. Основные параметры, связанные с инфекционным процессом в легких (число дней антибактериальной терапии, длительность госпитализации, динамика состава микробиоты НДП), оценивали ежегодно с 2016 по 2018 г. на фоне регулярного приема витамина D_3. По тяжести течения, форме заболевания и возрасту группы пациентов были сопоставимы.

Статистическую обработку 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 Краскела–Уоллиса, для сравнения групп независимых категориальных признаков — хи-квадрат 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 проводили корреляционный анализ методом Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из всего числа пациентов, включенных в исследование, у 18 (19 %) стартовый уровень витамина D в сыворотке крови был в норме, у 74 (81 %) — менее 30 нг/мл (2016). При первичном скрининге у пациентов с исходно нормальным уровнем 25(OH)D в крови число дней внутривенной антибактериальной терапии достоверно снизилось с 14,5 в 2016 г. до 5,5 дня в 2017 г., в то время как у детей из группы со сниженным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови потребность во вну-

тривенной антибактериальной терапии не изменилась (14 дней в 2016 г.; 14 дней в 2017 г.). Установлена достоверная отрицательная корреляция между числом дней внутривенной антибактериальной терапии и уровнем витамина D ($r = –0,226$, $p = 0,03$).

У 38 из 66 комплаентных пациентов удалось достичь нормализации уровня витамина D в крови на фоне лечения в течение одного года, что сопровождалось снижением длительности внутривенной антибактериальной терапии в период наблюдения. У 28 комплаентных пациентов, несмотря на проводимую терапию, не удалось нормализовать уровень витамина D в крови и не было отмечено снижения длительности внутривенной антибактериальной терапии (табл. 1).

При наблюдении за пациентами в течение трех лет у 12 детей при уровне витамина D более 30 нг/мл отсутствовала необходимость во внутривенной антибактериальной терапии, в то время как пациенты с низким уровнем витамина D продолжали ежегодно получать внутривенную антибактериальную терапию с той же частотой (табл. 2).

Обращает на себя внимание, что в течение первого года наблюдения (2017), несмотря на отсутствие необходимости во внутривенной антибактериальной терапии, детям с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови потребовалось назначение антибактериальных препаратов, однако клинический эффект был достигнут при использовании пероральной формы лекарства, что, вероятно, свидетельствовало о менее выраженном характере обострения бронхолегочного процесса. В течение второго года наблюдения ни пероральных, ни внутривенных курсов антибактериальной терапии у этих пациентов не потребовалось.

При поддержании нормального уровня витамина D в сыворотке крови, помимо уменьшения числа дней внутривенной антибактериальной терапии, также отмечено снижение числа госпитализаций в год. При этом у детей с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови частота госпитализаций не снизилась (табл. 3).

Таблица 1 / Table 1

Динамика дней внутривенной антибактериальной терапии у комплаентных пациентов в зависимости от достижения нормального уровня витамина D в крови

Dynamics of days of intravenous anti-bacterial therapy in compliant patients, depending on the achievement of normal levels of vitamin D in the blood

Уровень 25(OH)D, нг/мл / Level 25(OH)D, ng/ml	2017 г. (дни) / 2017 y. (days)	2018 г. (дни) / 2018 y. (days)	*p*
> 30 (*n* = 38)	14,0 (0,0–20,0)	0,0 (0,0–13,0)	0,0005
< 30 (*n* = 28)	14,0 (0,0–18,5)	6,5 (0,0–14,0)	0,49

Таблица 2 / Table 2

Динамика дней внутривенной антибактериальной терапии в зависимости от нормального уровня витамина D в сыворотке крови на протяжении всего исследования

Dynamics of days of intravenous antibiotic therapy depending on normal serum vitamin D levels throughout the study

Уровень 25(OH)D, нг/мл / Level 25(OH)D, ng/ml	2016 г. (дни) / 2016 y. (days)	2017 г. (дни) / 2017 y. (days)	2018 г. (дни) / 2018 y. (days)
> 30 (*n* = 12)	14,0 (0,0–15,5)	0,0 (0,0–14,0)	0,0 (0,0–0,0)
< 30 (*n* = 43)	14,0 (13–27,0)	14,0 (0,0–21,0)	14,0 (0,0–15,0)
p	0,21	0,01	0,04

Таблица 3 / Table 3

Динамика числа госпитализаций у комплаентных пациентов в зависимости от достижения нормального уровня витамина D в крови

Dynamics of the number of hospitalization in complementary patients, depending on the achievement of normal levels of vitamin D in the blood

Уровень 25(OH)D, нг/мл / Level 25(OH)D, ng/ml	2017 г. (количество) / 2017 y. (number)	2018 г. (количество) / 2018 y. (number)	*p*
> 30 (*n* = 38)	1,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)	0,002
< 30 (*n* = 21)	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (0,0–1,0)	0,14

Таблица 4 / Table 4

Динамика инфекции в зависимости от нормального уровня витамина D в сыворотке крови на протяжении всего исследования

Dynamics of infection depending on normal serum vitamin D levels throughout the study

Инфекция / Infection	Уровень 25(OH)D, нг/мл / Level 25(OH)D, ng/ml		*p*
	< 30 (*n* = 43)	> 30 (*n* = 12)	
2016			
Нет / No	4 (9,3)	3 (25,0)	0,15
PA chron.	8 (18,6)	1 (8,3)	0,39
PA inter.	9 (20,9)	0 (0,0)	0,08
MSSA	26 (60,5)	8 (66,7)	0,69
MRSA	7 (16,3)	0 (0,0)	0,13
BCC	1 (2,3)	0 (0,0)	0,59
AX	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Other Gr «–»	5 (11,6)	3 (25,0)	0,24
2017			
Нет / No	4 (9,3)	1 (8,3)	0,92
PA chron.	9 (20,9)	0 (0,0)	0,16
PA inter.	7 (16,3)	2 (16,7)	0,05
MSSA	26 (60,5)	8 (66,7)	0,69
MRSA	6 (13,9)	1 (8,3)	0,07
BCC	1 (2,3)	1 (8,3)	0,14
AX	2 (4,6)	2 (16,7)	0,02
Other Gr «–»	14 (32,5)	3 (25,0)	0,62
2018			
Нет / No	6 (13,9)	0 (0,0)	0,17
PA chron.	6 (13,9)	1 (8,3)	0,61
PA inter.	6 (13,9)	2 (16,7)	0,81
MSSA	26 (60,5)	8 (66,7)	0,69
MRSA	2 (4,6)	0 (0,0)	0,45
BCC	2 (4,65)	0 (0,0)	0,45
AX	3 (6,9)	0 (0,0)	0,35
Other Gr «–»	8 (18,6)	6 (50,0)	0,03
p	> 0,05	> 0,05	

Примечание. Нет — нет хронической или интермиттирующей инфекции / no chronic or intermittent infection. PA chron. — хроническая *Pseudomonas aeruginosa* / chronic *Pseudomonas aeruginosa*. PA inter. — интермиттирующая *Pseudomonas aeruginosa* / intermittent *Pseudomonas aeruginosa*. MSSA — хронический метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* / chronic methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. MRSA — хронический метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* / chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. BCC — хроническая *Burkholderia cepacia comlex* / chronic *Burkholderia cepacia comlex*. AX — хроническая *Achromobacter xylosoxidans* / chronic *Achromobacter xylosoxidans*. Other Gr «–» — любая другая хроническая или интермиттирующая грамотрицательная флора, кроме вышеуказанной / any other chronic or intermittent gram «–» flora, except for the above.

В продолжение всего исследования у детей при нормальном уровне 25(OH)D в крови реже выявлялась хроническая и интермиттирующая патогенная микрофлора НДП, что достоверно отличалось от микробного пейзажа НДП пациентов с низким уровнем витамина D (табл. 4). В динамике наблюдения (2017) отмечена тенденция к снижению частоты обнаружения патогенных микроорганизмов у пациентов первой группы, в то время как у пациентов с низким уровнем

витамина D подобной тенденции не наблюдалось (табл. 4).

С возрастом у всех пациентов с МВ в составе микробиоты НДП появляется характерная патогенная микрофлора, что неминуемо ведет к увеличению объема терапии и утяжелению течения заболевания. Продолжаются поиски перспективных методов лечения, одним из которых может стать простое рутинное добавление в общий список препаратов витамина D.

При стабильном уровне 25(OH)D в крови более 30 нг/мл снижается частота госпитализаций, уменьшается число дней внутривенной антибактериальной терапии и происходит снижение частоты высевов агрессивной микрофлоры в НДП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция уровня витамина D может оказаться перспективной терапевтической стратегией у пациентов с МВ. Нормализация и поддержание уровня витамина D в сыворотке крови более 30 нг/мл могут рассматриваться в качестве важного компонента в ведении пациентов с МВ, поскольку способствуют снижению инфекционной нагрузки, уменьшению количества дней внутривенной антибактериальной терапии, количества дней, проведенных в стационаре, и снижению частоты госпитализаций. Уменьшение числа инфекционных событий, несомненно, будет фактором, уменьшающим степень повреждения легочной паренхимы, риски прогрессирования дыхательной недостаточности и улучшающим качество жизни.

Однако, несмотря на адекватные дозы витамина D и комплаентность пациентов, у части из них не удалось нормализовать уровень 25(OH)D в сыворотке крови и стабилизировать клиническую ситуацию. В настоящее время поиски методов лечения, направленных на облегчение течения воспалительного процесса в легких у больных МВ, продолжаются и витамин D может стать перспективным препаратом, добавление которого в комплекс терапии поможет добиться успеха.

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. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год / Под ред. С.А. Красовского, А.В. Черняка, А.Ю. Воронковой, и др. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018. [Registr bol'nykh mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii. 2016. Ed. by S.A. Krasovskiy, A.V. Chernyak, A.Y. Voronkova, et al. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2018. (In Russ.)]
3. Остеопороз: руководство для врачей / Под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Osteoporoz: rukovodsto dlya vrachey. Ed. by O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
4. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D_3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39–42. [Stroev YI, Sobolevskaya PA, Churilov LP, Utehin VJ. The role of hypocalcemia and vitamin D_3 in pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):39-42. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8439-42.
5. Rbht.nhs.uk [Internet]. Care of children with cystic fibrosis 2017 contents [cited 2018 Dec 11]. Available from: https://www.rbht.nhs.uk/care-children-cystic-fibrosis-2017-contents.
6. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005;128(6):3792-3798. doi: 10.1378/chest.128.6.3792.
7. De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett*. 2005;27(18):1337-1347. doi: 10.1007/s10529-005-0936-5.
8. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-642. doi: 10.1056/NEJM199409083311003.
9. 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):154-62. doi: 10.1016/j.prrv.2013.11.002.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
11. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-1086S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.

12. Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):385-390. doi: 10.1093/ajcn/87.2.385.
13. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29-34. doi: 10.1016/s1569-1993(02)00141-8.
14. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem*. 2003;89(5):922-932. doi: 10.1002/jcb.10580.
15. 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:S112. doi: 10.1016/s1569-1993(15)30387-8.
16. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30. doi: 10.1056/NEJM199901073400104.
17. Sexauer WP, Hadeh A, Ohman-Strickland PA, et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(4):497-506. doi: 10.1016/j.jcf.2014.12.006.
18. 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.
19. 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.
20. Thursfield RM, Naderi K, Leaver N, et al. Children with cystic fibrosis demonstrate no respiratory immunological, infective or physiological, consequences of vitamin D deficiency. *J Cyst Fibros*. 2018;17(5):657-65. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.011.
21. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest*. 2006;116(1):146-155. doi: 10.1172/JCI21759.
22. Zolin A, Bossi A, Cirilli N, et al. Cystic Fibrosis Mortality in Childhood. Data from European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). doi: 10.3390/ijerph15092020.

◆ 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.

Татьяна Александровна Начинкина — главный врач. СПбГБУЗ «ДГБ Святой Ольги», Санкт-Петербург. E-mail: db4@zdrav.spb.ru.

Оксана Александровна Ушатская — педиатр. СПбГБУЗ «ДГБ Святой Ольги», Санкт-Петербург. E-mail: ushatskaia@icloud.com.

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

Александр Владимирович Орлов — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: orlovcf@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.

Tatjana A. Nachinkina — Chief Pediatrician. City Children's Hospital Saint Olga, Saint Petersburg, Russia. E-mail: db4@zdrav.spb.ru.

Oksana A. Ushatskaia — Pediatrician. City Children's Hospital Saint Olga, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ushatskaia@icloud.com.

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.

Aleksandr V. Orlov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: orlovcf@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

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

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

◆ Information about the authors

Michail M. Kostik — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, 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.

Ludmila A. Jelenina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics, Ftiziopulmonology and Endocrinology, 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.

Doi: 10.17816/PED9613-20

ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТЕЧЕНИЕ, ПРОДУКЦИЮ ГОРМОНОВ И ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК В ВИДЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

© А.М. Мамбетова [1], Н.Н. Шабалова [2], А.М. Инарокова [1], Д.В. Бижева [1], Б.Р. Цагова [1], Ф.А. Жамборова [1]

[1] ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик;

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

Для цитирования: Мамбетова А.М., Шабалова Н.Н., Инарокова А.М., и др. Влияние дисплазии соединительной ткани на течение, продукцию гормонов и цитокинов у детей с приобретенными заболеваниями почек в виде гломерулонефрита, гемолитико-уремического синдрома и вторичного пиелонефрита // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 13–20. doi: 10.17816/PED9613-20

Поступила: 11.10.2018 Одобрена: 07.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Ранее нами было установлено неблагоприятное влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) на развитие нефросклероза у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. Данная статья посвящена анализу влияния состояния НДСТ на клиническое течение приобретенных заболеваний почек в виде гломерулонефрита, гемолитико-уремического синдрома и вторичного пиелонефрита, а также продукцию гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β). Обследованы 99 больных с приобретенными заболеваниями органов мочевой системы: 25 детей с тубулоинтерстициальным нефритом после гемолитико-уремического синдрома, 38 больных с хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом, 36 детей с вторичным необструктивным пиелонефритом. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Диагностика НДСТ произведена в соответствии с Российскими рекомендациями по алгоритмам диагностики нарушения структуры и функций соединительной ткани. Состояние НДСТ было диагностировано у 36 % детей с тубулоинтерстициальным нефритом, у 40 % детей с хроническим гломерулонефритом и у 27,8 % детей с пиелонефритом. Всем пациентам проведено полное нефроурологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления. Концентрацию ренина, альдостерона плазмы, а также ФНО-α и ИЛ-1β определяли иммуноферментным методом. Результаты работы показали достоверное неблагоприятное влияние НДСТ на парциальные функции почек, частоту рецидивов вторичного пиелонефрита, артериальной гипертензии и формирование стероидрезистентности при гломерулонефрите. НДСТ у большинства больных сопровождалась гиперпродукцией ренина, альдостерона и обоих цитокинов, что способствовало прогрессированию хронической почечной патологии. Согласно современным представлениям НДСТ является результатом полигенно наследуемой предрасположенности к нарушению морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса и рассматривается как основа формирования многих хронических заболеваний. Частота НДСТ у больных с приобретенными заболеваниями почек не исследована. Влияние данного состояния на клиническое течение основного заболевания, продукцию гормонов РААС и провоспалительных цитокинов не изучено.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; приобретенные заболевания почек; ренин; альдостерон; провоспалительные цитокины.

INFLUENCE ON THE CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA, HORMONES AND CYTOKINES IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASE ACQUIRED IN THE FORM OF GLOMERULONEPHRITIS, HAEMOLYTIC URAEMIC SYNDROME AND SECONDARY PYELONEPHRITIS

© A.M. Mambetova [1], N.N. Shabalova [2], A.M. Inarokova [1], D.V. Bizheva [1], B.R. Cagova [1], F.A. Zhamborova [1]

[1] Kabardino-Balkarian State University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Nalchik, Russia;

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

For citation: Mambetova AM, Shabalova NN, Inarokova AM, et al. Influence on the connective tissue dysplasia, hormones and cytokines in children with kidney disease acquired in the form of glomerulonephritis, haemolytic uraemic syndrome and secondary pyelonephritis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):13-20. doi: 10.17816/PED9613-20

Received: 11.10.2018 Revised: 07.12.2018 Accepted: 21.12.2018

Previously we found an adverse effect of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) on the development of nephrosclerosis in children with congenital malformations of urinary system organs. This article is devoted to the analysis of the influence of the State on the UCTD clinical course of acquired diseases of the kidneys in the form of glomerulonephritis, haemolytic uraemic syndrome and secondary pyelonephritis, as well as the production of hormones of Renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory cytokines (TNF-α and Il-1β). 99 patients with acquired renal diseases were examined. 25 of them – children with tubulo-interstitial nephritis after haemolytic uraemic syndrome; 38 patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome; 36 children with secondary not obstructive pyelonephritis. A control group consisted of 30 clinically healthy children of the appropriate age. NDST diagnosis has been carried out in accordance with the Russian recommendations on the diagnostics algorithms of violation of the structure and function of connective tissue. UCTD status was diagnosed in 36% of children with tubulointerstitial nephritis, 40% of children with chronic glomerulonephritis and 27.8% of children with pyelonephritis. All children underwent a complete nephro-urological examination using clinical, laboratory and instrumental methods: ultrasound of the urinary system, electrocardiography, echo-cardiography, daily blood pressure monitoring. Concentration of Renin, aldosterone plasma, as well as TNF-α and Il-1β was determined by immunoenzyme method. The results of the work have shown a significant adverse impact on the UCTD partial violation of the kidneys, the frequency of relapses secondary pyelonephritis, arterial hypertension and formation of steroid resistance steroid resistance in glomerulonephritis. In most patients the overproduction of Renin, aldosterone and both cytokines is accompanied with UCTD, which contributes to the progression of chronic renal disease. According to modern views, undifferentiated connective tissue dysplasia is the result of polygenic inherited predispositions to violate morphogenesis components of the extracellular matrix and is considered as the basis the formation of many chronic diseases. UCTD frequency in patients with acquired renal diseases is not investigated. This condition influence on the clinical course of the underlying disease, the production of hormones renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory cytokines has not been studied.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia; acquired kidney diseases; Renin; aldosterone; proinflammatory cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) является результатом полигенно наследуемой предрасположенности к нарушению морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса. НДСТ — конституционная особенность, влияющая на течение воспаления, состояние гемостаза, иммунитета [1, 5]. А.А. Богомолец писал о роли соединительной ткани (СТ) как «физиологической системы» и всесторонне рассмотрел связи СТ с реактивностью, конституцией, воспалением, иммунитетом, эндокринопатиями, регенерацией, раком и старением. А.А. Богомолец пришел к выводу, что именно функциональное состояние соединительной ткани определяет здоровье или болезнь человека и назвал СТ «корнем человека» [2].

Соединительная ткань — система, функционирующая как единое целое, несмотря на органные особенности, то есть дисплазия соединительной ткани (ДСТ) это — всегда системное состояние с разной степенью выраженности. Тот факт, что даже при дифференцированных моногенных вариантах ДСТ (синдром Марфана, Элерса–Данло и др.) повышена частота иммунопатологических расстройств, тромбо-, геморрагических осложнений, нарушения функций различных органов, подтверждает это положение. Что касается недифференцированных вариантов ДСТ, представляющих собой полигенно/мультифакторные состояния, то при них описаны

функциональные расстройства со стороны практически всех органов, но это не отменяет главное: СТ является «конституциональной базой организма» [2].

Нами изучена роль НДСТ в механизмах прогрессирования заболеваний почек у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы (ВПР ОМС). Обнаружено достоверное неблагоприятное влияние НДСТ на развитие нефросклероза, нарушение парциальных функций почек, частоту рецидивов вторичного пиелонефрита и артериальной гипертензии у детей с ВПР ОМС [8, 9].

Частота НДСТ у больных с приобретенными заболеваниями почек не исследована. Влияние данного состояния на клиническое течение основного заболевания, продукцию гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и провоспалительных цитокинов не установлено.

Цель исследования — выявление частоты НДСТ у детей с приобретенными заболеваниями почек в виде хронического гломерулонефрита, нефропатии после гемолитико-уремического синдрома, вторичного пиелонефрита, анализ влияния НДСТ на клиническое течение основного заболевания, продукцию гормонов РААС и концентрацию провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 99 больных с приобретенными заболеваниями почек в возрасте от 3 до 17 лет. Выделены три группы: первая — 25 детей с тубулоинтерстициальным нефритом после гемолитико-уремического синдрома (ТИН после ГУС); вторая — 38 больных с хроническим гломерулонефритом (ГН) с нефротическим синдромом; третья — 36 детей с вторичным необструктивным пиелонефритом. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей такого же возраста. НДСТ диагностировали в соответствии с Российскими рекомендациями по алгоритмам диагностики нарушения структуры и функций соединительной ткани [12]. Дети обследованы на наличие 36 внешних признаков ДСТ со стороны костно-скелетной, суставной, кожно-мышечной систем, 11 внутренних признаков со стороны зрительной, сердечно-сосудистой и мочевой систем, а также так называемых микроаномалий развития. В каждой группе больных выделены две подгруппы: первая — дети без значимой суммы баллов для диагностики ДСТ (менее 20 баллов, средняя сумма баллов — 9,8); вторая — дети с умеренной и значительной фенотипической выраженностью признаков ДСТ и суммой баллов более 20 (средняя сумма баллов — 27,8).

Проведено полное нефро-урологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления; дети обследованы вне обострения хронического ГН и пиелонефрита.

Иммуноферментным методом определена концентрация ренина, альдостерона плазмы, а также провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β).

Клиническое обследование больных проводили на базе детского нефрологического отделения ГКБ № 1 Нальчика.

Статистическую обработку выполняли с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v. 5.77 при помощи параметрических и не параметрических критериев, коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соответственно балльной оценке НДСТ диагностирована у 36 % детей в первой группе, у 40 % больных во второй группе и у 27,8 % детей в третьей группе (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Распределение больных соответственно группам и балльной оценке фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

The number of patients according to the groups and score evaluation of phenotypic signs of UCTD

Подгруппы / Subgroups	Первая группа / First group	Вторая группа / Second group	Третья группа / Third group
	Тубулоинтеристициальный нефрит после гемолитико-уремического синдрома / Tubulointerstitial jade after hemolytic-uremic syndrome	Гломерулонефрит с нефротическим синдромом / Glomerulonephritis with nephrotischem syndrom	Пиелонефрит / Pyelonephritis
Первая (менее 20 баллов) / First (less than 20 points)	16	23	26
Вторая (более 20 баллов) / Second (more than 20 points)	9	15	10
Всего, баллов / Total, points	99		

Таблица 2 / Table 2

Распределение детей в соответствии с нозологической формой заболевания, наличием клинического признака и недифференцированной дисплазии соединительной ткани
Children division in accordance with the presence of clinical signs and UCTD

Клинические и лабораторные признаки Clinical and laboratory signs		Группы и подгруппы / Groups and subgroups					
		Первая группа / First group		Вторая группа / Second group		Третья группа / Third group	
		Первая / First *n* = 16	Вторая / Second *n* = 9	Первая / First *n* = 23	Вторая / Second *n* = 15	Первая / First *n* = 26	Вторая / Second *n* = 10
Анемия (HB г/л) Anemia (HB g/l)	< 110	–	4	–	4	–	2
	< 70	–	1	–	1	–	–
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, ml/ min	< 90	–	4	–	4	–	1
	< 60	–	1	–	2	–	–
Относительная плотность мочи Relative density of urine	< 1010	–	4	–	3	–	–
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	I ст.	1	5	3	8	–	2
	II ст.	–	1	–	3	–	–
Более трех рецидивов в год / More than 3 relapses per year		–	–	–	–	–	6
Стероидорезистентность / Steroid resistance		–	–	1	11	–	–
Персистирующая протеинурия, г/л Persistent proteinuria, g/l	до 0,33	–	3	–	2	–	1
	> 1,0	–	–	–	5	–	–

По результатам анализа клинических признаков течения заболеваний были выявлены различия, связанные с наличием НДСТ и формой заболевания почек (табл. 2).

Во всех группах больных только при НДСТ диагностировано снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у 11,1 % детей с ТИН после ГУС (первая группа) и у 13,3 % больных с хроническим ГН (вторая группа) установлено снижение СКФ менее 60 мл/мин.

Анемия также отмечена только при наличии НДСТ, у 6,7 % детей первой группы и 11,1 % детей второй группы выявлена анемия тяжелой степени.

Снижение относительной плотности мочи менее 1010 г/л наблюдалось только у детей с НДСТ в первой и во второй группах в 44,4 и 20,0 % случаев соответственно.

У детей с НДСТ артериальная гипертензия выявлена чаще, чем в группе больных без НДСТ: в 10,7 раза в первой группе и в 5,6 раза во второй группе. В третьей группе у больных без НДСТ артериальная гипертензия отсутствовала. Только при НДСТ в первой и во второй группах диагностирована артериальная гипертензия II ст.

При НДСТ персистирующая протеинурия отмечена во всех группах больных, только при НДСТ диагностирована персистирующая протеинурия более 1,0 г/л у детей с хроническим ГН.

При НДСТ во второй группе, у больных с хроническим ГН у большинства детей (73,3 %) выявлена стероидорезистентность. Возможно, через НДСТ реализуется эффект мутаций в гене глюкокортикоидного рецептора (hGR), с которым связывают наличие стероидорезистентности.

Частые рецидивы пиелонефрита у детей в третьей группе также отмечены у большинства (60,0 %) детей с НДСТ и, возможно, связаны с влиянием дисплазии соединительной ткани на воспаление и иммунитет.

Таким образом, нами установлено достоверное неблагоприятное влияние НДСТ на нарушение парциальных функций почек, частоту рецидивов вторичного пиелонефрита и артериальной гипертензии, формирование стероидорезистентности при хроническом ГН.

Учитывая роль ангиотензина II и альдостерона в пролиферативных процессах [4, 6, 10, 11], мы проанализировали продукцию ренина и альдостерона у детей с приобретенными формами патологии почек.

Установлено, что при НДСТ у большинства больных (77,7 %) с ТИН после ГУС (первая группа) и у всех детей (100 %) с хроническим ГН (вторая группа) имеется гиперпродукция ренина. При вторичном пиелонефрите (третья группа) гиперпродукция ренина диагностирована у 20,0 % детей с НДСТ и отсутствует у больных без НДСТ. Ги-

Таблица 3 / Table 3

Концентрация ренина и альдостерона соответственно группам и наличию недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Renin and aldosterone concentration according to the groups and UCTD presence

Группы / Groups	Подгруппы / Subgroups	Ренин, нг/мл / Renin, ng/ml	Достоверность различий / Significance of differences		Альдостерон, пг/мл/ Aldosterone, pg/ml	Достоверность различий / Significance of differences	
			Между группами / Between the groups	Между подгруппами / Between the subgroups		Между группами / Between the groups	Между подгруппами / Between the subgroups
Первая / First	Первая / First	1,5 ± 0,3	–	$p_{1-2} < 0,01$	94,5 ± 17,4	–	$p_{1-2} < 0,05$
	Вторая / Second	3,7 ± 0,8*	$p_{I-III} < 0,01$		209,2 ± 57,4*	$p_{I-III} < 0,05$	
Вторая / Second	Первая / First	2,1 ± 0,5*	–	$p_{1-2} < 0,01$	97,1 ± 53,5	–	$p_{1-2} < 0,05$
	Вторая / Second	4,0 ± 1,1*	$p_{II-III} < 0,01$		194,1 ± 33,5*	$p_{II-III} < 0,05$	
Третья / Third	Первая / First	0,8 ± 0,1	–	–	81,3 ± 14,3	–	–
	Вторая / Second	1,5 ± 0,25	$p_{I-III} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,01$		105,2 ± 17,7	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$	
Контрольная группа (n = 12) / Control group (n = 12)		0,9 ± 0,02			91,3 ± 12,1		
Нормативные показатели / Normative index		0,08–1,13			10,0–160,0		

Примечание. Различия достоверны с данными контрольной группы, *$p < 0,05$.
Note. The differences are valid with the data of control group, *$p < 0.05$.

перпродукция альдостерона отмечена также чаще у детей с НДСТ в сравнении с больными без НДСТ (в 2,7 раза в первой группе, в 3,9 раз во второй группе). В третьей группе у детей без НДСТ гиперпродукция альдостерона отсутствовала.

Результаты определения концентрации гормонов соответственно группам и наличию НДСТ представлены в табл. 3.

В первой и третьей группах концентрация ренина и альдостерона у детей без НДСТ не отличалась от группы контроля. При НДСТ в первой и во второй группах уровень обоих гормонов был достоверно выше, нежели в контрольной группе и у больных без НДСТ.

Таким образом, стимуляция продукции ренина и/или альдостерона при приобретенных формах патологии почек имелась у 76,5 % больных с НДСТ и зависела от формы патологии почек.

В первой и во второй группах у детей с ТИН после ГУС и ГН между ренином и альдостероном выявлена средней силы корреляционная зависимость ($r = 0,6$, $p < 0,01$).

Отсутствие сильной положительной связи между гормонами свидетельствует о том, что юкстагломерулярный аппарат не является единственным местом синтеза ренина. Известно, что адипоциты, имея мезинхимальное происхождение, способны синтезировать все компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также участвовать в альтернативном пути образования ангиотензина, не требующего участия ренина. Адипоциты участвуют в экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β), факторов роста, рецепторов тиреотропного гормона, ангиотензина II, глюкагона, инсулина, лептина, соматотропного гормона, альфа- и бета-адренорецепторов. Именно пересечение генных сетей адипоцита с генными сетями регуляции уровня глюкозы, редокс-регуляции, эндокринной и иммунной регуляции позволяет понять связи между артериальной гипертензией, атеросклерозом, задержкой внутриутробного развития, опухолями, иммунопатологическими процессами, сахарным диабетом и другими мультифакторными заболеваниями [7].

У пациентов с артериальной гипертензией регистрировались достоверно более высокие концентрации обоих гормонов ($p < 0,05$), что согласуется с представлениями большинства исследователей об участии ангиотензина II и альдостерона в центральных механизмах формирования артериальной гипертензии и развития нефросклероза [13, 19–21]. У больных с артериальной гипертензией между гормонами установлена средней силы корреляционная связь ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

В формирование почечного повреждения и нефросклероза вносит свой вклад и гиперпродукция просклеротических цитокинов [3, 14–18].

В результате анализа частоты гиперпродукции и концентрации ФНО-α и ИЛ-1β в соответствии с формой приобретенного заболевания и наличием НДСТ были обнаружены различия в продукции ци-

Таблица 4 / Table 4

Концентрация ФНО-α и ИЛ-1β соответственно группам и наличию недифференцированной дисплазии соединительной ткани

TNF-α and Il-1β concentration according to the groups and the UCTD presence

Группы / Groups	Подгруппы / Subgroups	ФНО-α, пкг/мл / TNF-α, pkg/ml	Достоверность различий / Significance of differences		ИЛ-1β, пкг/мл / Il-1β, pkg/ml	Достоверность различий / Significance of differences	
			Между группами / Between the groups	Между подгруппами / Between the subgroups		Между группами / Between the groups	Между подгруппами / Between the subgroups
Первая / First	Первая / First	55,2 ± 16,3	–	$p_{1-2/} < 0,05$	53,4 ± 29,4	$p_{I-II} < 0,05$	–
	Вторая / Second	171,3 ± 31,2*	$p_{I-III} < 0,05$		66,3 ± 24,9	–	
Вторая / Second	Первая / First	77,7 ± 12,7	–	$p_{1-2} < 0,05$	119 ± 33,4	$p_{I-II} < 0,05$	–
	Вторая / Second	175,3 ± 43,4*	$p_{II-III} < 0,05$		85,1 ± 30,8	–	
Третья / Third	Первая / First	< 50	–	–	< 50	–	–
	Вторая / Second	62,2 ± 15,4	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$		65,4 ± 35,3	–	
Контрольная группа (n = 12) / Control group (n = 12)		< 50			< 50		
Нормативные показатели / Normative index		≤ 82,1			< 50		

Примечание. Различия достоверны с данными контрольной группы, *$p < 0,05$.
Note. Differences are valid with data of control group, *$p < 0.05$.

токинов и подтверждена связь генных сетей регуляции продукции цитокинов с реактивностью СТ.

При вторичном пиелонефрите (третья группа) у детей без НДСТ повышенной продукции обоих цитокинов отмечено не было. При НДСТ пиелонефрит имел рецидивирующий характер течения (см. табл. 2) и коррелировал с гиперпродукцией ИЛ-1β и ФНО-α у 10,0 и 20,0 % больных.

У больных с хроническим ГН и ТИН после ГУС (первая и вторая группы) частота гиперпродукции ФНО-α отражает наличие диспластического синдрома: на фоне НДСТ она более трех раз превышала частоту гиперпродукции цитокина у детей без НДСТ, достигая 33,3 %. Мы связываем этот факт с прогрессирующим течением заболевания и развитием у значительной части детей этих групп артериальной гипертензии и снижения СКФ (см. табл. 2). В первой группе выявлены средней силы положительные корреляционные связи между ренином и ФНО-α ($r = 0,5$, $p < 0,05$), отрицательные — между ФНО-α и СКФ ($r = –0,5$, $p < 0,05$), что указывает на значимость ФНО-α в развитии склеротических процессов в почечной ткани.

При хроническом ГН (первая группа) частота гиперпродукции ИЛ-1β не зависела от наличия НДСТ и ассоциировалась с рецидивирующим течением заболевания. Однако высокая концентрация обоих цитокинов при всех вариантах заболевания почек коррелировала с наличием НДСТ (табл. 4).

Таким образом, приобретенные заболевания почек, сформированные на фоне НДСТ, ассоциируются с повышенной продукцией исследованных цитокинов, ФНО-α и ИЛ-1β участвуют в механизмах прогрессирования и определяют рецидивирующий характер течения гломерулонефрита и пиелонефрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. НДСТ, являющаяся конституциональной особенностью соединительной ткани организма, выявлена у 36–40 % детей с тяжелыми формами патологии почек (первая и вторая группы) и несколько реже (28,7 %) при вторичном необструктивном пиелонефрите (третья группа).

2. НДСТ неблагоприятно влияла на клиническое течение приобретенных заболеваний почек, способствуя частому присоединению синдрома артериальной гипертензии, анемии, развитию стероидорезистентности при гломерулонефрите с нефротическим синдромом и рецидивирующему течению пиелонефрита. При анализе парциальных функций почек отмечены снижение СКФ < 60 мл/мин и персистирующая протеинурия.

3. НДСТ (независимо от формы патологии) сопровождалась гиперпродукцией ренина, альдостерона и обоих провоспалительных цитокинов, что вносит свой вклад в хронизацию почечной патологии и ее эволюцию в хроническую болезнь почек.

4. Выявление состояния НДСТ у детей с приобретенными заболеваниями почек позволяет врачу прогнозировать характер течения основного заболевания, учитывая факторы риска прогрессирования хронической почечной недостаточности. Диагностика НДСТ также дает возможность оптимизировать терапию, в частности препятствует развитию гиперренинемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. – СПб.: СпецЛит, 2014. [Arsent'ev VG, Baranov VS, Shabalov NP. Nasledstvennye zabolevaniya soedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya prichina poliorgannykh narusheniy u detey. Saint Petersburg: SpetsLit; 2014. (In Russ.)]
2. Богомолец А.А. Избранные труды. – Киев: Изд-во АН УССР, 1957. [Bogomolets AA. Izbrannye trudy. Kiev: Izd-vo AN USSR; 1957. (In Russ.)]
3. Вашурина Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита (Обзор литературы). Часть 1 // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 1–17. [Vashurina TV. Tsitokiny i adgezivnye molekuly v patogeneze khronicheskogo glomerulonefrita (Obzor literatury). Chast' 1. *Nephrology and dialysis*. 2002;4(3):1-17. (In Russ.)]
4. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции // Нефрология. – 2002. – Т. 6. – № 3. – С. 10–14. [Essaian AM. The tissue renin-angiotensin system of the kidney. a new strategy of renoprotection. *Nephrology*. 2002;6(3):10-14. (In Russ.)]
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани (руководство для врачей). – СПб.: Элби, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Displaziya soedinitel'noy tkani (rukovodstvo dlya vrachey). Saint Petersburg: Elbi; 2009. (In Russ.)]
6. Карабаева А.Ж., Каюков И.Г., Есаян А.М., Смирнов А.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек // Нефрология. – 2006. – Т. 10. – № 4. – С. 43–48. [Karabaeva AZ, Kayukov IG, Essaian AM, Smirnov AV. Renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2006;10(4):43-48. (In Russ.)]
7. Лисс В.Л., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков (учебное пособие) / Под ред. Н.П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Liss VL, Skorodok YL, Plotnikova EV, et al. Diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevaniy u detey i podrostkov (uchebnoe posobie). Ed. by N.P. Shabalov. Moscow: MEDpress-inform; 2017. (In Russ.)]
8. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А., Шабалова Н.Н. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (ДСТ) как основа формирования врождённых пороков органов мочевой системы и механизм прогрессирования вторичных осложнений в виде пиелонефрита, артериальной гипертензии и нефросклероза // Нефрология. – 2011. – Т. 15. – № 4. – С. 99–100. [Mambetova AM, Zhetishev RA, Shabalova NN. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noy tkani (DST), kak osnova formirovaniya vrozhdennykh porokov organov mochevoy sistemy i mekhanizm progressirovaniya vtorichnykh oslozhneniy v vide pielonefrita, arterial'noy gipertenzii i nefroskleroza. *Nephrology*. 2011;15(4):99-100. (In Russ.)]
9. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А., Шабалова Н.Н. Влияние степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани на формирование нефросклероза и течение пиелонефрита при врожденных пороках органов мочевой системы у детей // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 34–39. [Mambetova AM, Zhetishev RA, Shabalova NN. Impact of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia on the development of nephrosclerosis and the course of pyelonephritis in children with congenital urinary tract abnormalities. *Russian medical journal*. 2011;(5):34-39. (In Russ.)]
10. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 130–135. [Paunova SS. Pathogenesis of renal scarring Review. *Nephrology and dialysis*. 2005;7(2):130-135. (In Russ.)]
11. Паунова С.С. Ангиотензин II — современное представление о патогенезе нефросклероза (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5. – № 4. – С. 353–356. [Paunova SS. Angiotenzin II — sovremennoe predstavlenie o patogeneze nefroskleroza (obzor literatury). *Nephrology and dialysis*. 2003;5(4):353-356. (In Russ.)]
12. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 53–79. [Poliorgannye narusheniya pri displaziyakh soedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiyskie rekomendatsii. *Problems of pediatric nutritiology*. 2017;15(3):53-79. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79.
13. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия. – М.: Медицина, 1993. [Serov VV, Pal'tsev MA. Pochki i arterial'naya gipertenziya. Moscow: Meditsina; 1993. (In Russ.)]
14. Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Мнускина М.М., и др. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – № 6. – С. 9–15. [Smirnov AV, Petrishchev NN, Mnuskina MM, et al. Disfunkciya ehndoteliya i apoptoz na rannih stadiyah hroniches-

koj bolezni pochek. *Ter Arch*. 2012;84(6):9-15. (In Russ.)]
15. Anders HJ, Vielhauer V, Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int*. 2003;63(2):401-415. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00750.x.
16. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(12):684-696. doi: 10.1038/nrneph.2011.149.
17. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 9:ix26-30. doi: 10.1093/ndt/gfm446.
18. Reidy K, Kaskel FJ. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(3):350-354. doi: 10.1007/s00467-006-0357-2.
19. Ruster C, Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1189-1199. doi: 10.1681/ASN.2010040384.
20. Whaley-Connell AT, Chowdhury NA, Hayden MR, et al. Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: role of the renin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(6): F1308-1314. doi: 10.1152/ajprenal.00167.2006.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219. doi: 10.1093/eurheartj/eht151.

◆ Информация об авторах

Анета Мухамедовна Мамбетова — д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Нина Николаевна Шабалова — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nnshabalova@mail.ru.

Алла Музрачевна Инарокова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: rra@kbsu.ru.

Дана Валерьевна Бижева — аспирант, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: dana1037@mail.ru.

Бэлла Руслановна Цагова — аспирант, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: bella_ruslanovna@bk.ru.

Фатима Асланбиевна Жамборова — аспирант, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Aneta M. Mambetova — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor. Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Nina N. Shabalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology with a Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nnshabalova@mail.ru.

Alla M. Inarokova — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor, Head, Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: rra@kbsu.ru.

Dana V. Bizheva — Postgraduate Student, Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: dana1037@mail.ru.

Bella R. Cagova — Postgraduate Student, Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: bella_ruslanovna@bk.ru.

Fatima A. Zhamborova — Postgraduate Student, Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Doi: 10.17816/PED9621-28

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

© Т.В. Мелашенко, А.И. Тащилкин, А.В. Поздняков, Т.А. Наркевич, О.Л. Красногорская, Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, В.С. Львов

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

Для цитирования: Мелашенко Т.В., Тащилкин А.И., Поздняков А.В., и др. Лучевая диагностика в комплексной оценке особенностей нейропластичности у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 21–28. doi: 10.17816/PED9621-28

Поступила: 11.10.2018 Одобрена: 10.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Актуальность. Оценка церебральной зрелости, паттернов нейропластичности наряду с выявлением структурной патологии головного мозга у недоношенных новорожденных позволяет в той или иной степени определить прогноз развития неврологических нарушений у этих детей. С использованием методов нейровизуализации появилась возможность прижизненной диагностики паттернов церебральной зрелости и нейропластичности у новорожденных. Система оценки церебральной зрелости у недоношенных новорожденных по результатам МРТ включает определение степени регрессии герминального матрикса. Регрессия неповрежденного герминального матрикса предполагает паттерн нейропластичности в условиях завершения миграции нейронов.

Методы и материал. Выполнено исследование паттерна нейропластичности — регрессии герминального матрикса у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении методами краниальной сонографии (КСГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Был обследован 21 недоношенный новорожденный с ЭНМТ без нейровизуализационных признаков повреждения герминального матрикса, в первую очередь кровоизлияния из герминального матрикса. Проведено измерение герминального матрикса передних отделов боковых желудочков головного мозга у исследуемых детей методом КСГ. Выполнено МРТ головного мозга 15 недоношенным детям группы исследования в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 27–38 недель с использованием традиционных импульсных последовательностей и дополнительно DWI — диффузионно-взвешенных изображений в стандартных проекциях. Также выполнено патоморфологическое исследование герминального матрикса в области передних отделов боковых желудочков у трех умерших детей из группы исследования.

Результаты и выводы. Выявлена регрессия герминального матрикса у недоношенных новорожденных с полной редукцией к 30 неделям ПКВ по результатам КСГ. Применение DWI ВИ позволило выявить герминальный матрикс у недоношенных детей до 34 недель ПКВ, тогда как при помощи других импульсных последовательностей удается визуализировать герминальный матрикс до 32 недель ПКВ.

Результаты патоморфологического исследования герминального матрикса. Установлено уменьшение толщины герминального матрикса боковых желудочков с увеличением постконцептуального возраста умерших детей.

Ключевые слова: нейропластичность; герминальный матрикс; недоношенные новорожденные; краниальная сонография; магнитно-резонансная томография мозга.

RADIOLOGIC DIAGNOSTICS IN COMPLEX ESTIMATION OF THE FEATURES OF NEUROPLASTICITY IN PRETERM NEWBORNS WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

© T.V. Melashenko, A.I. Tashilkin, A.V. Pozdnyakov, T.A. Narkevich, O.L. Krasnogorskaya, R.A. Nasyrov, D.O. Ivanov, V.S. Lvov

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

For citation: Melashenko TV, Tashilkin AI, Pozdnyakov AV, et al. Radiologic diagnostics in complex estimation of the features of neuroplasticity in preterm newborns with extremely low birth weight. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):21-28. doi: 10.17816/PED9621-28

Received: 11.10.2018 Revised: 10.12.2018 Accepted: 21.12.2018

Patterns of neuroplasticity and cerebral maturation in preterm neonate can be assessed by MRI and cranial ultrasound. The score system of brain maturation includes the account of germinal matrix (GM) regression by MRI. The GM regression can be considered as pattern of neuroplasticity. There have been investigated the changes of neuroplasticity pattern or GM

regression in preterm neonates with extremely low birth weight (ELBW) without intragerminal/intraventricular hemorrhages (*n* = 21). It is believe that the main causes of impair of GM are the intragerminal hemorrhages and hypoxia. The methods of study were cranial ultrasound (CU) and MRI. The measurement of GM was carried out by CU in anterior horn of the lateral ventricles of neonates in the study group (25-29 weeks). It was detected the GM regression in preterm neonates with increasing age, and complete GM regression to 30 week. MRI has been performed in 15 neonates from the study group on 27-38 weeks age with using the common pulse sequences – T1 WI, T2 WI and Flair. GM was detected by MRI up to 34 weeks inclusive by using the additional pulse sequence – DWI. By using common pulse sequences the GM was visualized up to 32 weeks age. Furthermore there has been pathological examination of GM in anterior horn of lateral ventricle in dead neonates from the study group (*n* = 3). We revealed the thickness reduction of GM in the lateral ventricles with increasing age of the dead neonates. Also we identified the delay of the GM reduction in two dead neonates 36-38 weeks age (post conceptual age) what may indicate the disorder of neuroplasticity in those preterm neonates. The performed study showed the capability of CU and MRI in examination of neuroplasticity in preterm neonates.

Keywords: neuroplasticity; germinal matrix; preterm neonates; cranial ultrasound; brain MRI.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Под нейропластичностью понимают непрерывный процесс адаптации головного мозга к новым функциональным условиям при естественном или патологическом повреждении [1]. Наибольшая активность нейропластичности наблюдается на ранних этапах онтогенеза, особенно у недоношенных новорожденных. Нейропластичность регулирует состояния репарации и реорганизации головного мозга у недоношенных новорожденных, имеющих высокий риск повреждения головного мозга в результате воздействия так называемых *extra utera* факторов и эндогенных факторов церебральной незрелости. В условиях патологии нейропластичность обеспечивает компенсаторную (восстановительную) функцию мозга. Нарушение регуляции нейропластичности у недоношенных новорожденных может привести к нарушению или задержке церебральной зрелости, что определяет дальнейшее психоневрологическое развитие ребенка [6].

Методы нейровизуализации позволяют диагностировать структурные церебральные повреждения, а также паттерны церебральной зрелости и нейропластичности в неонатальном периоде [7]. На современном этапе в диагностике патологии головного мозга у новорожденных применяют краниальную сонографию (КСГ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [14].

Система оценки церебральной зрелости у недоношенных новорожденных по результатам МРТ включает определение степени регрессии субэпендимального герминального матрикса боковых желудочков [3]. Регрессия субэпендимального герминального матрикса — уникальная характеристика поступательного церебрального развития у плодов — недоношенных детей, характеризующаяся клеточной инволюцией области головного мозга с наиболее активной клеточной организацией коры больших полушарий в онтогенезе. Регрессия герминального матрикса начинается с 25 недель гестации. По результатам патоморфологических исследований головного мозга у плодов — новорожденных полная регрессия наблюдается к 36 неделям гестации при физиологическом развитии головного мозга. Регрессия герминального матрикса означает окончание нейрональной миграции, что в свою очередь предполагает паттерн нейропластичности в условиях завершения основной волны миграции нейронов. Нарушение регрессии субэпендимального герминального матрикса у незрелых недоношенных новорожденных может свидетельствовать о нарушении физиологического церебрального развития [15].

Методом КСГ субэпендимальный герминальный матрикс может определяться до 29 недель включительно в виде гиперэхогенных участков в переднем отделе бокового желудочка (в проекции отверстия Монро) [7, 8, 13]. Герминальный матрикс на МРТ визуализируется до 30 недель гестации при выполнении спин-эховых последовательностей Т1 и Т2 в виде гипоинтенсивного сигнала на Т2 ВИ и гиперинтенсивного сигнала Т1 ВИ в области каудальной вырезки вдоль стенки бокового желудочка [10].

Цель — сопоставить результаты методов нейровизуализации, широко используемых в неонатологии, в оценке паттерна нейропластичности (регрессии герминального матрикса) у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) *in vivo* с результатами морфологического исследования герминального матрикса у умерших недоношенных детей с ЭНМТ.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включен 21 недоношенный новорожденный с ЭНМТ (средняя масса тела при рождении — 849 ± 249 граммов), возраст гестации — 25–29 недель (средний гестационный возраст рождения — 26,85 ± 3,25 недели).

У трех умерших недоношенных новорожденных из группы обследования без прижизненных и по-

смертных признаков внутрижелудочковых кровоизлияний из герминального матрикса выполнено патоморфологическое исследование головного мозга. Постконцептуальный возраст (ПКВ) умерших детей на момент взятия патоморфологического материала составлял 32–38 недель. Двоим из трех умерших детей прижизненно выполнена МРТ головного мозга, у всех проведена КСГ по нижеизложенному дизайну исследования.

Критерии исключения из группы исследования: нейровизуализационные признаки кровоизлияния в герминальный матрикс, аномалии развития головного мозга, хромосомные заболевания, нейроинфекции.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Краниальная сонография выполнена всем новорожденным (4 недоношенным новорожденным 25 недель гестации, 5 недоношенным 26 недель гестации, 3 недоношенным новорожденным 27, 28, 29 недель гестации) по общепринятой методике через большой родничок с использованием микроконвексного и линейного датчиков (5–7 Гц), аппарат Philips HD11 [14]. Методом КСГ проведено измерение визуализируемого гериминального матрикса в передних отделах боковых желудочков (проекция отверстия Монро), определяли толщину герминального матрикса, единицы измерения представлены в миллиметрах (мм) системы СИ (рис. 1).

МРТ головного мозга (томограф фирмы Philips Ingenia 1.5 Тл) выполнена 15 недоношенным детям группы исследования с применением стандартных протоколов исследования головного мозга у новорожденных (программы 3D T1 ВИ, T2 ВИ, Flair ВИ) и дополнительно — диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ — DWI) в стандартных проекциях: коронарный, аксиальный и сагиттальный срезы; использовали головную радиочастотную катушку. Исследование выполнено без седации пациента, с мониторированием витальных функций [12].

Дизайн исследования (рис. 2). КСГ проведена всем детям группы исследования на 1, 2, 3, 5 и 7-й день жизни. Повторные КСГ имели целью исключить кровоизлияния из герминального матрикса. При первичной КСГ проведено измерение визуализируемого герминального матрикса в миллиметрах. МРТ головного мозга выполнена однократно 15 детям группы исследования в ПКВ 27–38 недель, из них девяти недоношенным детям МР-исследование выполнено в ПКВ 27–32 недели, двум недоношенным детям — в ПКВ 33–34 недели, четырем недоношенным — в ПКВ 35–38 недель. Двум детям проведено повторное исследование в ПКВ 38 недель.

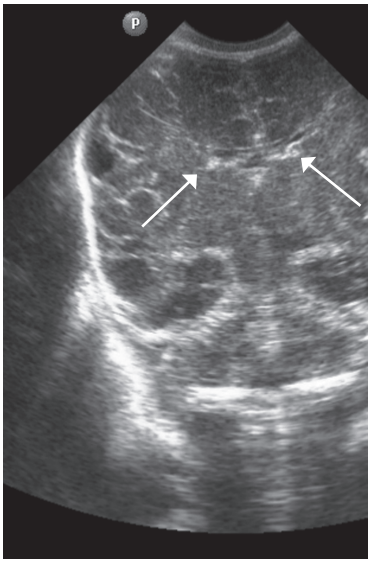

Рис. 1. Краниальная сонография недоношенного новорожденного, 28 недель гестации, фронтальный скан. Стрелками указаны области визуализации герминального матрикса

Fig. 1. CUS image of preterm newborn, gestational age 28 wks., frontal scan. Arrows indicate the area of visualization of the germinal matrix

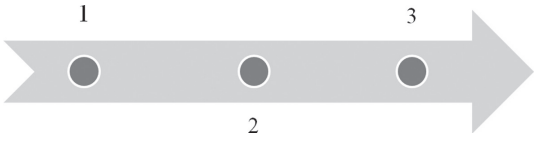

Рис. 2. Дизайн исследования: *1* — 21 новорожденный в возрасте 25–29 недель гестации; *2* — результаты краниальной сонографии (*n* = 21) у новорожденного в возрасте 25–29 недель гестации; *3* — результаты МРТ у недоношенных детей в постконцептуальном возрасте 27–38 недель (*n* = 15)

Fig. 2. Study design: *1* – 21 preterm newborns with gestation ages 25-29 weeks; *2* – the findings of cranial ultrasound of 21 preterm newborns with gestation ages 25-29 weeks; *3* – the findings of preterm's MRI (*n* = 15) with PCV ages 27-38 weeks

Патоморфологическое исследование. Забор фрагментов тканей головного мозга осуществляли в герминальном матриксе боковых желудочков в области передних рогов, задних рогов, на уровне отверстия Монро и лобной доли — таламо-каудальной вырезки. Использовали парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином и тионином по методике Ниссля. Микроскопическое исследование проводили с помощью микроскопа ZEISS AXIO, морфометрическое исследование — с помощью сканирующего микроскопа Pannoramic компании 3DHISTECH с установленной программой Pannoramic Viewer.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным КСГ толщина герминального матрикса переднего отдела боковых желудочков изменялась обратно пропорционально гестационному возрасту недоношенного ребенка. Динамика регрессии герминального матрикса боковых желудочков по результатам КСГ у недоношенных новорожденных представлена в табл. 1.

В ПКВ 30 недель герминальный матрикс методом КСГ не определялся. Рис. 3 демонстрирует ультразвуковую картину головного мозга с отсутствием визуализации герминального матрикса в просвете передних отделов боковых желудочков (недоношенный ребенок ПКВ 30 недель).

Результаты МРТ-исследования представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, при выполнении МР-исследования в ПКВ 27–32 недели герминальный матрикс визуализировался у восьми недоношенных детей на ДВИ в виде усиления МР-сигнала вдоль боковых стенок боковых желудочков мозга, а также вдоль передних рогов над хвостатыми ядрами с обеих сторон (рис. 4). На Т2 ВИ герминальный матрикс достоверно выявлен у семи новорожденных (рис. 5). На Т1 ВИ герминальный матрикс достоверно выявлен у двух новорожденных (рис. 6). На последовательностях FLAIR герминальный матрикс не визуализировался.

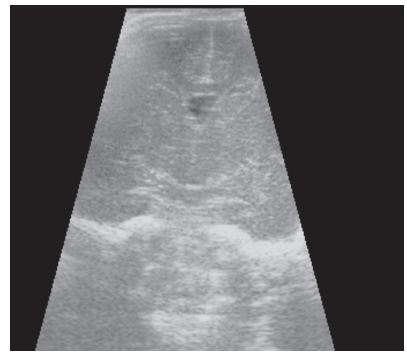

Рис. 3. Краниальная сонография недоношенного ребенка 30 недель ПКВ. Фронтальный скан. Герминальный матрикс в просветах передних отделов боковых желудочков не визуализируется

Fig. 3. CUS image of preterm newborn, gestational age 30 weeks, frontal scan. The germinal matrix is not visualized

Таблица 1 / Table 1

Оценка герминального матрикса боковых желудочков у недоношенных новорожденных по результатам краниальной сонографии

Evaluation of the germinal matrix in preterm newborns based on cranial ultrasound results

Гестационный возраст (недели) / Gestational age (weeks)	Значение величины герминального матрикса (мм) у новорожденных разного гестационного возраста / The value of the germinal matrix (mm) in newborns of different gestational ages					Среднее значение ($M \pm \delta$) / Mean ($M \pm \delta$)
	1-й день жизни / 1st day of life	2-й день жизни / 2nd day of life	3-й день жизни / 3rd day of life	5-й день жизни / 5th day of life	7-й день жизни / 7th day of life	
25	2,2	2,4	2,6	2,2	–	2,36 ± 0,3
26	2,2	2,3	2,2	2,2	2,2	2,2 ± 0,1
27	1,9	1,8	2,0	–	–	1,93 ± 0,2
28	2,0	1,9	1,8	–	–	1,93 ± 0,2
29	1,8	1,7	1,6	–	–	1,7 ± 0,2

Таблица 2 / Table 2

Оценка герминального матрикса у недоношенных детей по результатам МР-исследования

Evaluation of the germinal matrix in preterm newborns based on MR-images

Импульсные последовательности / Pulse sequences	ДВИ / DWI	Т1 ВИ / T1-WI	Т2 ВИ / T2-WI	FLAIR / FLAIR
ПКВ 27–32 недели ($n = 9$) / PCA 27–32 weeks ($n = 9$)	8 (+)	2 (+)	7 (+)	Не определялось / Not determined
ПКВ 33–34 недели ($n = 2$) / PCA 33–34 weeks ($n = 2$)	2 (+)	Не определялось / Not determined	Не определялось / Not determined	Не определялось / Not determined
ПКВ 35–38 недель ($n = 6$) / PCA 35–38 weeks ($n = 6$)	1 (±)	Не определялось / Not determined	Не определялось / Not determined	Не определялось / Not determined

Примечание: + — признак выражен хорошо, ± — признак выражен недостаточно. ПКВ — постконцептуальный возраст.
Note: + the sign is well expressed, ± sign is not enough expressed, PCA – postconceptual age.

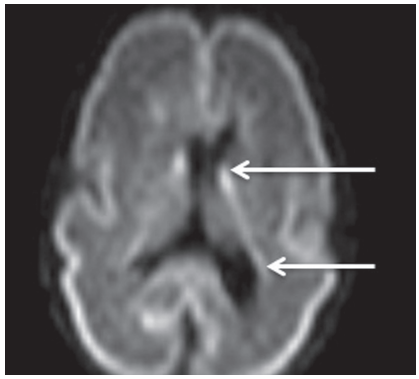

Рис. 4. МРТ головного мозга недоношенного ребенка (ПКВ 28 недель), ДВИ, аксиальная проекция. Визуализируется гиперинтенсивный МР-сигнал от герминального матрикса в проекции наружных отделов боковых желудочков (*отмечен стрелками*)

Fig. 4. MRI of preterm newborn (PCA 28 wks.), DWI, axial plane. Hyperintensive MR-signal from the germinal matrix in the projection of the external parts of lateral ventricles (*marked by arrows*)

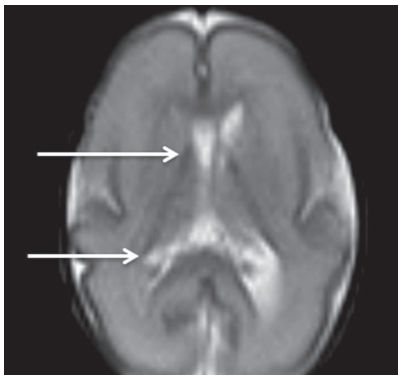

Рис. 5. МРТ головного мозга недоношенного ребенка (ПКВ 28 недель). Т2 ВИ, аксиальная проекция, стрелками выделены участки герминального матрикса, расположенного вдоль наружных стенок боковых желудочков, гипоинтенсивный МР-сигнал

Fig. 5. MRI of preterm newborn (PCA 28 weeks), T2-WI, axial plane. Arrows mark the areas of the germinal matrix located along the external walls of the lateral ventricles (hypointense MR signal)

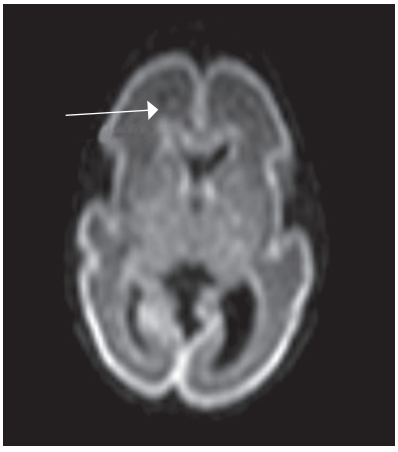

Рис. 6. МРТ головного мозга недоношенного ребенка (ПКВ 28 недель). Т1 ВИ, аксиальная проекция, герминальный матрикс визуализируется в передних отделах боковых желудочков (*отмечен стрелкой*)

Fig. 6. MRI of preterm newborn (PCA 30 weeks), T1-WI, axial plane. The germinal matrix is visualized in the anterior parts of the lateral ventricles (*marked by arrow*)

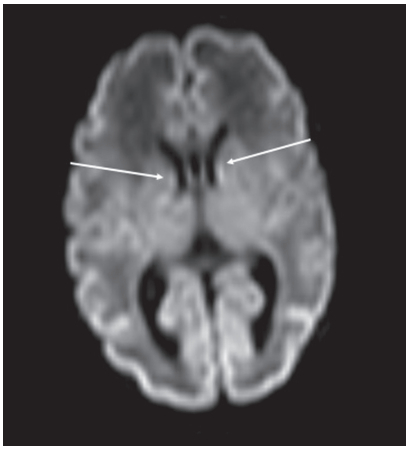

Рис. 7. МРТ головного мозга недоношенного ребенка (ПКВ 34 недели). ДВИ, аксиальная проекция, герминальный матрикс визуализируется вдоль наружных стенок боковых желудочков (*отмечен стрелками*)

Fig. 7. MRI of preterm newborn (PCA 30 wks.), DWI, axial plane. The germinal matrix is visualized along the external walls of the lateral ventricles (*marked by arrows*)

У новорожденных, которым МРТ проводили с 33-й по 34-ю неделю ПКВ, герминальный матрикс визуализировался у двух пациентов на ДВИ в виде слабого повышения МР-сигнала вдоль боковых стенок боковых желудочков мозга (рис. 7). На остальных импульсных последовательностях герминальный матрикс не определялся.

При проведении МРТ недоношенным детям после 34 недели ПКВ герминальный матрикс визуализировался на ДВИ только у одного новорожденного в виде линейного слабоинтенсивного МР-сигнала, расположенного вдоль латеральных стенок боковых желудочков головного мозга. У остальных пациентов герминальный матрикс не визуализировался.

Двоим пациентам выполнено двукратное МР-исследование: при выполнении первого МР-исследования в ПКВ 27–32 недели герминальный матрикс визуализировался, при выполнении второго МР-исследования в ПКВ доношенного новорожденного герминальный матрикс не определялся.

Результаты патоморфологического исследования ткани головного мозга в области герминального матрикса боковых желудочков. Толщину герминального матрикса измеряли в передних отделах

Таблица 3 / Table 3

Динамика изменения выраженности герминального матрикса у умерших недоношенных детей в зависимости от их постконцептуального возраста

Dynamics of changes in the size of the germinal matrix in deceased preterm newborns, depending on their postconceptual age

Пациент / Patient	ПКВ на момент забора материала (недели) / PCA at the time of collection of material (weeks)	Вес при рождении (граммы) / Birth weight (gr)	Толщина ГМ правого бокового желудочка (мкм) / The thickness of the germinal matrix of the right lateral ventricle (mkm)	Толщина ГМ левого бокового желудочка / The thickness of the germinal matrix of the left lateral ventricle (mkm)
1	38	934	934,8	499,54
2	35–36	740	343,39	713,97
3	31–32	980	2377	820,7

Примечание. ПКВ — постконцептуальный возраст; ГМ — герминальный матрикс.
Note. PCA – postconceptual age; GM – germinal matrix.

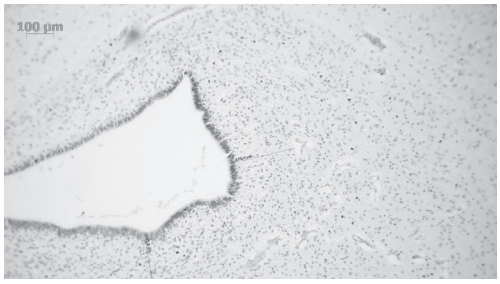

Рис. 8. Тонкий слой герминального матрикса у ребенка, ПКВ 37–38 недель (окраска гематоксилином и эозином, ×100)

Fig. 8. A thin layer of the germinal matrix in a child, PCA 37-38 weeks (hematoxylin-eosin stain, ×100)

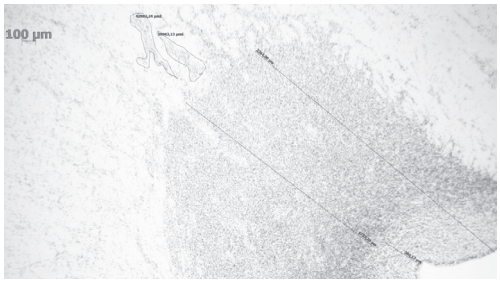

Рис. 9. Широкий слой герминального матрикса у ребенка, ПКВ 31–32 недели (окраска гематоксилином и эозином, ×100)

Fig. 9. A wide layer of the germinal matrix in a child, PCA 31-32 weeks (hematoxylin-eosin stain, ×100)

боковых желудочков мозга. Толщина герминального матрикса изменялась обратно пропорционально ПКВ умерших детей (табл. 3, рис. 8, 9). Необходимо подчеркнуть, что у двоих умерших недоношенных новорожденных, ПКВ которых достиг 36 недель, при микроскопическом исследовании материала передних отделов боковых желудочков герминальный матрикс сохранялся.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Исследование показало, что субэпендимальный герминальный матрикс боковых желудочков выявляется ультразвуковым методом у всех недоношенных новорожденных группы исследования до 29 недель гестации включительно (100 %). По данным K. Buch, герминальный матрикс визуализируется в виде гиперэхогенной структуры только у 13 % детей до 29 недель гестации [2]. Нами выявлена регрессивная динамика сонографической визуализации герминального матрикса у всех недоношенных новорожденных с ЭНМТ с увеличением гестационного возраста. Значительное сокращение размеров герминального матрикса по результатам КСГ наблюдается у недоношенных новорожденных с ЭНМТ к 29 неделям гестации.

В отличие от сонографии методом МРТ герминальный матрикс визуализируется у недоношенных детей с ЭНМТ до 32–34 недель ПКВ. При этом использование традиционных импульсных последовательностей, таких как Т1 и Т2, позволяет визуализировать герминальный матрикс у недоношенных новорожденных до 32 недель ПКВ (см. табл. 2). Это соответствует данным, полученным другими исследователями [11].

В нашем исследовании герминальный матрикс визуализировался на Т1-импульсной последовательности только у небольшого числа детей (у двух детей) в возрастной группе до 32 недель ПКВ в виде гиперинтенсивного сигнала от нижней стенки переднего отдела боковых желудочков. На Т2 ВИ герминальный матрикс выявляется у большего числа детей (у 7 из 9 детей) в возрастной группе 27–32 недели ПКВ, изменение интенсивности сигнала от герминального матрикса представлено гипоинтенсивным МР-сигналом от передних отделов и наружных стенок тел боковых желудочков.

Использовать Т2-импульсную последовательность в оценке церебральной зрелости у недоношенных детей рекомендует S. Counsell [4]. Он отмечает снижение интенсивности Т2-сигнала от латеральных стенок и передних отделов боковых желудочков у недоношенных детей в ПКВ до 32 недель. Как полагает S.J. Counsell, сохранение гипоинтенсивного Т2-сигнала от этих структур у недоношенных детей старше 32 недель ПКВ может свидетельствовать о нарушении глиальной миграции [5].

На ДВИ субэпендимальный герминальный матрикс выявляется у подавляющего числа недоношенных детей в возрастной группе 27–32 недели ПКВ, у двух недоношенных детей — в возрастной группе 33–34 недели ПКВ. Герминальный матрикс на ДВИ-последовательности визуализируется в виде локального гиперинтенсивного сигнала в области передних отделов боковых желудочков и гиперинтенсивного линейного сигнала в области наружного края боковых желудочков (частично повторяющего контур наружной стенки желудочка). Чувствительность ДВИ в визуализации герминального матрикса превышает другие импульсные последовательности МР и позволяет получить более полную визуализационную картину регрессии субэпендимального герминального матрикса в вентрикулярных зонах головного мозга недоношенных детей.

Результаты патоморфологического исследования показали регрессию герминального матрикса в боковых желудочках мозга с увеличением ПКВ, что соответствует данным других авторов [9, 10]. Субэпендимальный герминальный матрикс был наиболее выражен в передних отделах боковых желудочков. Отмечалась задержка полной редукции герминального матрикса у двух погибших детей, родившихся с ЭНМТ, в ПКВ 36 недель и старше, что может свидетельствовать о нарушении нейропластичности и задержки церебрального развития у этих новорожденных [10]. При физиологическом развитии головного мозга у недоношенных детей, достигших ПКВ 36 недель, герминальный матрикс при гистологическом исследовании не определяется [13].

Сравнительный анализ результатов выполненной прижизненно МРТ головного мозга и результатов патоморфологического исследования показал, что у всех умерших детей герминальный матрикс определялся в передних отделах боковых желудочков при микроскопическом исследовании препаратов головного мозга, а также методом магнитного резонанса индентичной локализации. У первого умершего ребенка (пациент 1 в табл. 3) (МРТ выполнена в ПКВ 30 недель) герминальный матрикс визуализировался на ДВИ и Т2 ВИ в области проекции Монроева отверстия. У пациента 2 (см. табл. 3) (МРТ выполнена на 27-й неделе ПКВ) герминальный матрикс визуализировался в области отверстия Монро и вдоль наружных стенок боковых желудочков в виде изменения МР-сигнала на ДВИ и Т2 ВИ.

Таким образом, исследование субэпендимального герминального матрикса в оценке нейропластичности у недоношенных детей с ЭНМТ методами лучевой диагностики и патоморфологических особенностей герминального матрикса позволяет сделать следующие выводы.

Подтверждается возможность использования ультразвуковых методов, а именно КСГ, в оценке паттернов нейропластичности/регрессии герминального матрикса у недоношенных новорожденных. Герминальный матрикс КСГ визуализируется у всех недоношенных новорожденных до 29 недель гестации. Наблюдается регрессия герминального матрикса с максимальным снижением визуализации к 29 неделям гестации.

Возможности МРТ в оценке регрессии герминального матрикса у недоношенных детей расширяются при выполнении ДВИ-последовательности. Использование данной импульсной последовательности позволяет выявлять герминальный матрикс у недоношенных новорожденных до 32 недель ПКВ включительно и оценивать состояние нейропластичности в условиях *in vivo*.

Результаты патоморфологического исследования материала боковых желудочков подтверждают регрессию герминального матрикса с увеличением ПКВ. Отсутствие редукции герминального матрикса боковых желудочков головного мозга, наблюдаемое у двух погибших недоношенных детей в ПКВ 36 недель, может быть обусловлено нарушением нейропластичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев У.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 3. — С. 73–79. [Gusev UI, Kamchatnov PR. Plastichnost' nervnoj sistemy. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2004;(3):73-79. (In Russ.)]
2. Buch K, Podhaizer D, Tsai A, et al. Residual Germinal Matrix Tissue Detected on High- Resolution Ultrasound in Very Premature Neonates. In: Proceedings of the EPOS Congress: ECR2015; 4-8 Mar 2015. Vienna; 2015.
3. Childs AM, Ramenghi LA, Cornette L, et al. Cerebral maturation in premature infants: quantitative assessment using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(8):1577-1582.
4. Counsell SJ, Kennea NL, Herlihy AH, et al. T2 relaxation values in the developing preterm brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(8):1654-1660.

5. Counsell SJ. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(4):269F-274. doi: 10.1136/fn.88.4.F269.
6. Deipolyi AR, Mukherjee P, Gill K, et al. Comparing microstructural and macrostructural development of the cerebral cortex in premature newborns: diffusion tensor imaging versus cortical gyration. *Neuroimage*. 2005;27(3):579-86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.027.
7. El-Dib M, Massaro AN, Bulas D, Aly H. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants. *Am J Perinatol*. 2010;27(10):803-818. doi: 10.1055/s-0030-1254550.
8. Helwich E, Bekiesinska-Figatowska M, Bokiniec R. Recommendations regarding imaging of the central nervous system in fetuses and neonates. *J Ultrason*. 2014;14(57):203-216. doi: 10.15557/JoU.2014.0020.
9. Herculano-Houzel S. Not all brains are made the same: new views on brain scaling in evolution. *Brain Behav Evol*. 2011;78(1):22-36. doi: 10.1159/000327318.
10. Lewitus E, Kelava I, Huttner WB. Conical expansion of the outer subventricular zone and the role of neocortical folding in evolution and development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:424. doi: 10.3389/fnhum.2013.00424.
11. Matsumoto JA, Gaskin CM, Kreitel KO, et al. MRI atlas Pediatric Brain Maturation and Anatomy. Oxford: Oxford University Press; 2015.
12. Prager A, Roychowdhury S. Magnetic resonance imaging of the neonatal brain. *Indian J Pediatr*. 2007;74(2):173-84. doi: 10.1007/s12098-007-0012-3.
13. Shi Y, Kirwan P, Smith J, et al. Human cerebral cortex development from pluripotent stem cells to functional excitatory synapses. *Nat Neurosci*. 2012;15(3):477-86, S471. doi: 10.1038/nn.3041.
14. Vainak N, Calin AM, Fufezan O, et al. Neonatal brain ultrasound — a practical guide for the young Radiologist. In: Proceedings of the EPOS Congress: ECR2014; 6-10 Mar 2014, Vienna. doi: 10.1594/ecr2014/C-0527.
15. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: Neurology of the Newborn. 5th ed. Ed. by J.J. Volpe. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. P. 517-528.

◆ Информация об авторах

Татьяна Владимировна Мелашенко — канд. мед. наук, невролог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: Radiology@mail.ru.

Алексей Иванович Тащилкин — ассистент кафедры медицинской биофизики, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: Radiology@mail.ru.

Татьяна Александровна Наркевич — ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: Radiology@mail.ru.

Александр Владимирович Поздняков — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики, заведующий кафедрой медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: Radiology@mail.ru.

Ольга Леонидовна Красногорская — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: Radiology@mail.ru.

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: Radiology@mail.ru.

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: Radiology@mail.ru.

Виктор Сергеевич Львов — аспирант кафедры медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: viktorlvov@list.ru.

◆ Information about the authors

Tat'yana V. Melashenko — MD, PhD, Neurologist of Neonatal Intensive Care Unit. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Radiology@mail.ru.

Alexey I. Tashilkin — Assistant of the Department of Medical Biophysics, radiologist of the Department of Radiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Radiology@mail.ru.

Tatiana A. Narkevich — Assistant, Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Radiology@mail.ru.

Aleksandr V. Pozdnyakov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Department of Radiology, Head of the Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Radiology@mail.ru.

Olga L. Krasnogorskaya — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Radiology@mail.ru.

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

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Radiology@mail.ru.

Viktor S. Lvov — Postgraduate Student of the Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viktorlvov@list.ru.

Doi: 10.17816/PED9629-36

ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОФАГИИ, АПОПТОЗА И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКА ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПЯТОЙ СТАДИИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «СЛУЧАЙ – КОНТРОЛЬ»

© Г.А. Прометная [1], М.М. Батюшин [2], Н.Б. Бондаренко [2]

[1] ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону;
[2] ГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Для цитирования: Прометная Г.А., Батюшин М.М., Бондаренко Н.Б. Значение активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка для раннего выявления синдрома недостаточности питания у больных с хронической болезнью почек пятой стадии, получающих гемодиализ: результаты проспективного исследования «случай – контроль» // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 29–36. doi: 10.17816/PED9629-36

Поступила: 09.10.2018 Одобрена: 11.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Синдром недостаточности питания ухудшает течение и прогноз хронической болезни почек (ХБП) 5-й стадии. Раннее его обнаружение представляет собой актуальную задачу.

Цель исследования заключалась в выявлении чувствительных маркеров ранней диагностики синдрома недостаточности питания и установлении пригодности для этой цели показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка.

Методы. Выполнено проспективное исследование «случай – контроль». Под наблюдением находились пациенты с ХБП 5-й стадии, получающие гемодиализ. Пациенты, которым определяли активность показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, были разделены на две группы: с синдромом недостаточности питания (n = 93/71) и без него (n = 13/9). Всем больным проведено физикальное и лабораторное обследования (n = 106) и определены уровень Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2 в крови (n = 80), отражающие активность аутофагии, внутриклеточной деградации белка и апоптоза.

Результаты. Частота синдрома недостаточности питания варьировала в зависимости от применяемого для его верификации показателя: при использовании критерия «уровень лимфоцитов < 1,8 тыс.» он выявлен у 71,1 % пациентов (59 из 83 пациентов, у которых измерен показатель), при использовании показателя «насыщение трансферрина < 20 %» — у 34 % (36 из 106), «сывороточный альбумин < 35 г/л» — у 1,9 % (2 из 106), «индекс массы тела < 18,5» — у 0,9 % (1), «дефицит массы тела» — у 5,7 % (6). Высокий уровень 20S-протеасомы (46,2–72,5 нг/мл) повышал шанс развития синдрома недостаточности питания (ОШ = 4,88 [95 % ДИ = 1,09–21,84]). Недостаточность соматического пула белка встречалась чаще, чем висцерального, в группе недостаточности питания: 25,8 % (24 из 93) и 2,2 % (2 из 93; p < 0,05).

Заключение. С помощью биомаркеров удается раньше выявить синдром недостаточности питания, чем с помощью антропометрических показателей, а высокий уровень 20S-протеасомы служит ранним независимым предиктором указанного синдрома.

Ключевые слова: синдром недостаточности питания; хроническая болезнь почек 5-й стадии; 20S-протеасома.

IMPORTANCE OF ACTIVITY OF AUTOPHAGY, APOPTOSIS AND INTRACELLULAR PROTEIN DEGRADATION FOR EARLY DETECTION OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF 5TH STAGE, RECEIVING OF HEMODIALYSIS: THE RESULTS OF CASE-CONTROL STUDY

© G.A. Prometnaya [1], M.M. Batushin [2], N.B. Bondarenko [2]

[1] Rostov Regional Children Clinical Hospital , Rostov-on-Don, Russia;

[2] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

For citation: Prometnaya GA, Batushin MM, Bondarenko NB. Importance of activity of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation for early detection of malnutrition in patients with chronic kidney disease of 5th stage, receiving of hemodialysis: the results of case-control study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):29-36. doi: 10.17816/PED9629-36

Received: 09.10.2018 Revised: 11.12.2018 Accepted: 21.12.2018

Malnutrition significant affects the flowing and prognosis of chronic kidney disease (CKD) of 5th stage. It's early detection with assistance is actual problem.

Purpose. Detect of more sensitive markers for diagnostic assessment of malnutrition and elucidate of availability of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation' markers for the purpose.

Methods. It was made prospective case-control study. CKD of 5th stage' patients with hemodialysis were included. Objective, laboratory study (n = 106) and detection of Beclin-1, 20S-proteasoma and Bcl-2' levels (n = 80) prepared. Last three of them indicated of autophagy, intracellular protein degradation and apoptosis activity appropriately. We had two groups: with malnutrition (n = 93/71) and without it (n = 93/71).

Results. Variability of malnutrition' quantity, depending on index for verification of it was detected: for index "lymphocytes < 1 800" – 71,1% (59 of 83 investigated patients), "transferrin saturation < 20" – 34% (36 of 106), "serum albumin < 35 g/l" – 1,9% (2), "body mass index < 18,5" – 0,9% (1), "body mass deficit" – 5,7% (6). High level of 20S-proteasome (46,2-72,5 ng/ml) increased of malnutrition chance (OR = 4,88 [95% CI = 1,09–21,84]). Somatic protein pool insufficiency was more frequently, than visceral pool is in malnutrition group: 25,8% (24 of 93) и 2,2% (2 of 93; p < 0,05).

Objective. Biomarkers can find malnutrition earlier than anthropometric indexes, and high level of 20S-proteasome can be early independent predictor of malnutrition.

Keywords: malnutrition; chronic kidney disease of 5th stage; 20S-proteasome.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая болезнь почек (ХБП) служит одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [18]. Синдром недостаточности питания ухудшает течение и прогноз заболевания [5, 15, 19]. Его верифицируют на основании вычисления индекса массы тела (ИМТ). Снижению массы тела соответствует снижение ИМТ. Низкий ИМТ ассоциирован с высокой летальностью от ХБП [14]. Неоценимую помощь в диагностике синдрома недостаточности питания может оказать выявление ранних чувствительных маркеров. В настоящее время такими маркерами являются уровень сывороточного альбумина, лимфоцитов, насыщение трансферрина и др. [2, 4, 16]. Оптимальный набор таких показателей до конца не определен. Аутофагия, апоптоз и внутриклеточная деградация белка сопровождают течение ХБП 5-й стадии. Известна их негативная роль в течении заболевания [6, 8, 10, 11]. При этом неясно, могут ли показатели, характеризующие указанные патологические процессы, являться ранними маркерами синдрома недостаточности питания.

Цель — выявить чувствительные маркеры ранней диагностики синдрома недостаточности питания и установить пригодность для этой цели показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Выполнено проспективное исследование «случай–контроль».

Критерии соответствия. Критерии включения: пациенты с хронической болезнью почек 5-й стадии, получающие гемодиализ. Критерии невключения: хроническая болезнь почек 1–4-й стадий; отсутствие хронического диализного лечения; хронический перитонеальный диализ; возраст менее 18 и старше 80 лет; патология мышечной ткани; наркомания и алкоголизм; психические заболевания, подтвержденные документально; отказ от участия в исследовании.

Условия проведения. Исследования проводили на базе кафедры внутренних болез-

ней № 2 ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (Ростов-на-Дону, Россия); диализного центра «ООО «Фрезениус Медикал Кеа Кубань» (Ростов-на-Дону, Россия), лаборатории медицинского центра ООО «Новомедицина» (Ростов-на-Дону, Россия).

Продолжительность исследования: 01.08.2016–01.12.2017.

Описание медицинского вмешательства. Проводили детальный сбор клинико-анамнестических данных, физикальное и лабораторное обследования, включавшие сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, анализ активности внутриклеточной деградации белка (20S-протеасомы), аутофагии (Beclin-1) и апоптоза (Bcl-2).

В исследование вошло 106 пациентов, соответствующих критериям включения, гемодиализ которым осуществляли на аппаратах 5008 CorDiax (Fresenius Care, Германия) с использованием бикарбонатной буферной диализной жидкости и полисульфоновых высокопоточных диализных мембран FX 50, FX 60, FX 80 или FX 100, площадь поверхности от 1,5 до 2,3 м^2, три раза в неделю по 4 часа. Средний возраст пациентов составил 50,9 ± 12,3 года, средняя продолжительность диализного лечения — 32,8 (17,5–48,5) месяца. У 80 пациентов определяли активность показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка. Первую группу составили пациенты с синдромом недостаточности питания (n = 71), вторую группу — пациенты без синдрома недостаточности питания (n = 9). Средний возраст составил 50,7 ± 12,4 и 52,2 ± 12,0 года (p = 0,682) в группах с недостаточностью и без недостаточности питания соответственно. Верификацию аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка выполняли на основании определения уровня Beclin-1, Bcl-2 и 20S-протеасомы соответственно. Активность (уровень) показателей определяли методом количественного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе BRIO-ELISA (RADIM, США): Beclin-1 — при помощи набора ELISA Kit for Beclin 1 (Cloud-Clone Corp., США), 20S-протеасомы — набора ELISA Kit for 20S-Proteasome (Cloud-Clone Corp., США), Bcl-2 — набора ELISA Kit for B-Cell Leukemia/Lymphoma 2 (Cloud-Clone Corp., США). Биоимпедансный анализ выполняли при помощи биоимпедансного анализатора Body Composition Monitor (BCM) — монитор состава тела с программным обеспечением Fluid Management Tool (FMT) фирмы Fresenius (Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/03662 от 05.02.2009). Уровни активности («высокая» и «низкая», min–max) определяли с применением кластерного анализа: для Beclin-1 он равнялся 1,9–3,1 и 1,1–1,9 нг/мл, для 20S-протеасомы — 46,2–72,5 и 24,7–46,2 нг/мл; для Bcl-2 — 2,9–6,1 и 1,1–2,7 нг/мл соответственно. Уровни альбумина и трансферрина измеряли в крови с периодичностью 1 раз в месяц в течение двенадцати месяцев по стандартным лабораторным методикам. Для каждого показателя вычисляли средние значения за указанный период. ИМТ рассчитывали по стандартной формуле: ИМТ = масса, кг/(рост, см)^2 [21]. Дефицит массы тела определяли как процент снижения массы тела по отношению к идеальной (ИдМТ). Последнюю вычисляли по формуле B. Devine для мужчин — ИдМТ = 50 + 2,3 (0,394 × рост – 60), для женщин — ИдМТ = 45,5 + 2,3 (0,394 × рост – 60) [9]. Дефицит висцерального пула белка определяли при уровне сывороточного альбумина <35 г/л, соматического — по стандартной формуле: ОМП (см) = ОП (см) – 0,314 × КЖСТ (мм), где ОМП — окружность мышц плеча, ОП — окружность плеча, КЖСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом. За дефицит принимали значение ОМП менее 22 см у женщин и менее 24 см у мужчин [2].

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 13/18 от 13.09.2018).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Использовали пакеты прикладных программ Excel-2016 (Microsoft Corp., США), Statistica-12 (StatSoft, США). Количественные показатели при их нормальном распределении представляли в виде $M \pm SD$, при распределении, отличном от нормального, — Me (нижний квартиль — LQ, верхний квартиль — HQ). Характер распределения (нормальное или отличное от нормального) оценивали при помощи одновременного вычисления для каждого показателя критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Распределение считали отличным от нормального, если два и более критериев отвергали нулевую гипотезу. Статистическую значимость различий количественных переменных определяли для двух выборок путем вычисления t-критерия Стьюдента при нормальном распределении или критерия Манна–Уитни для показателей, распределение которых отличалось от нормального. Статистическую значимость различий для качественных/порядковых переменных определяли при помощи критерия хи-квадрат для таблиц сопряженности вида 2 × 2 или точного критерия

Фишера, если количество наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы было <5. Вероятность синдрома недостаточности питания при высоком уровне показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка рассчитывали с использованием бинарной одновходовой логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Частоты двух дихотомических переменных, относящихся к одной и той же выборке, сравнивали с применением методики ANOVA и критерия Фридмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Синдром недостаточности питания традиционно верифицируют при наличии у пациента одного из следующих признаков: уровень альбумина крови <35 г/л; насыщение трансферрина <20 %; содержание лимфоцитов крови <1,8 тыс.; ИМТ <18,5 [4, 16].

Частота синдрома недостаточности питания варьировала в зависимости от используемого для его верификации показателя. Наибольшая частота указанного синдрома отмечалась при применении критерия «уровень лимфоцитов». У 71,1 % больных (59 из 83 пациентов, у которых измерен показатель) уровень лимфоцитов был ниже референсного предела (<1,8 тыс.). У большинства больных синдром недостаточности питания по уровню лимфоцитов верифицирован как среднетяжелый — 36,1 % (30), у 27,7 % (23) — легкой степени, у 7,2 % (6) — тяжелой степени [4]. Снижение показателя насыщения трансферрина <20 % (по среднему) имело место у 34 % (36 из 106). Уменьшение среднего уровня альбумина <35 г/л (по среднему) отмечалось только у 1,9 % (2 из 106) пациентов. Падение ИМТ <18,5 наблюдалось только у 1 пациента (0,9 %).

В качестве дополнительного критерия синдрома недостаточности питания использовали показатель дефицита массы тела, который был зарегистрирован у 5,7 % (6) пациентов, в том числе у 4,7 % (5) дефицит массы тела соответствовал легкой степени (10–20 %), у 0,9 % (1) — средней (20–30 %). Тяжелого дефицита массы тела зафиксировано не было (>30 %).

Синдром недостаточности питания диагностировали, когда у одного пациента регистрировали один или несколько критериев: уровень альбумина (средний) <35 г/л; насыщение трансферрина <20 %; уровень лимфоцитов <1,8 тыс.; ИМТ <18,5.

Изучение активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка показало более высокий уровень 20S-протеасомы и низкий Beclin-1 в группе с недостаточным питанием (табл. 1).

Установлена сильная корреляционная зависимость между показателями протеасомной деградации белка, аутофагии и апоптоза: отрицательная связь между уровнем 20S-протеасомы и Beclin-1 ($r = –0,961$; $p < 0,05$), положительная — между 20S-протеасомой и Bcl-2 ($r = 0,780$; $p < 0,05$), отрицательная — между Beclin-1 и Bcl-2 ($r = –0,792$; $p < 0,05$).

Анализ корреляции между показателями, определяющими наличие синдрома недостаточности питания и показателями аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, показал слабую отрицательную корреляционную связь между насыщением трансферрина и Bcl-2 ($r = –0, 243$; $p < 0,05$).

Таблица 1 / Table 1

Активность показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка в зависимости от наличия синдрома недостаточности питания

Activity of indications of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation depending on malnutrition syndrome

Показатель / Indication	Группы / Groups						*p*
	С недостаточным питанием ($n = 71$) / With malnutrition ($n = 71$)			Без недостаточности питания ($n = 9$) / Without malnutrition ($n = 9$)			
	Me	*LQ*	*HQ*	*Me*	*LQ*	*HQ*	
Beclin-1, нг/мл / Beclin-1, ng/ml	1,4	1,3	1,8	1,8	1,6	2,1	0,041
20S-протеасома, нг/мл / 20S-proteasome, ng/ml	61,9	51,4	68,2	50,5	45,7	58,9	0,009
Bcl-2, нг/мл / Bcl-2, ng/ml	4,1	3,4	4,5	3,6	2,4	4,3	0,221

В результате изучения ассоциации уровня активности аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с недостаточностью питания было установлено, что высокий уровень 20S-протеасомы повышает шанс развития синдрома недостаточности питания. Доля пациентов с мальнутрицией в группах с высокой и низкой активностью 20S-протеасомы составила 92,4 % (61 из 66) и 71,4 % (10 из 14; ОШ = 4,88 [95 % ДИ = 1,09–21,84]). Для Beclin-1 и Bcl-2 указанная зависимость не наблюдалась.

Не было выявлено статистически значимого различия частоты встречаемости недостаточности соматического и висцерального пулов белка в исследуемых группах, однако обнаружено, что недостаточность соматического пула встречалась статистически значимо чаще по сравнению с недостаточностью висцерального пула в группе недостаточности питания (табл. 2).

Не выявлено взаимосвязи частоты коморбидной патологии и наличия синдрома недостаточности питания. В обеих исследуемых группах преобладала патология сердечно-сосудистой системы — в группе недостаточности питания 95,7 % (89 из 93), без недостаточности питания — 92,3 % (12 из 13; $p = 0{,}673$); наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь — 89,2 % (83) и 92,3 % (12; $p = 0{,}487$) соответственно. В то же время средний уровень систолического артериального давления в группе недостаточности питания был статистически значимо ниже — 141,6 ± 14,6 и 151,5 ± 13,0 мм рт. ст. ($p = 0{,}024$). Показатели диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений в соответствующих группах не отличались: 75,6 ± 11,7 и 81,2 ± 11,3 мм рт. ст. ($p = 0{,}107$); 73,3 ± 10,7 и 77,5 ± 11,1 мм рт. ст. ($p = 0{,}190$). Второе ранговое место принадлежало сочетанной нефрологической патологии: в группе недостаточности питания — 43 % (40), без недостаточности питания — 38,5 % (5; $p = 0{,}756$). Наиболее часто отмечался хронический гломерулонефрит — 32,3 % (30) и 38,5 % (5) соответственно ($p = 0{,}656$). Шесть с половиной процентов (6) пациентов с недостаточностью питания перенесли трансплантацию почки, в то время как в группе без недостаточности питания трансплантации почки не проводилось ($p = 0{,}447$). Эндокринная патология занимала третье ранговое место и отмечалась в группе недостаточности питания у 21,5 % (20), без недостаточности питания — у 15,4 % (2; $p = 0{,}465$). У большинства пациентов наблюдалось сочетание двух и более нозологий: 67,7 % (63) и 77,0 % (10; $p > 0{,}05$).

Показатели эффективности диализного лечения в группах статистически значимо не отличались: длительность диализного лечения составила 33,0 (19,0–51,0) мес. и 23,0 (7,5–35,5) мес. ($p = 0{,}088$); Kt/V 1,6 (1,4–1,7) и 1,6 (1,5–1,7; $p = 0{,}747$); коэффициент снижения мочевины 78,3 % (75,7–81,6) и 78,9 % (77,2–81,0; $p = 0{,}769$); доза диализа 1,0 ± 0,2 и 1,0 ± 1,0 г/кг/сут ($p = 0{,}777$). Адекватный диализ (Kt/V = 1,2–1,5) был у 51,1 % (47 из 92) и 46,2 % (6 из 13; $p = 0{,}739$); оптимальный диализ (Kt/V = 1,6–2,2) отмечен у 43,5 % (40) и 30,8 % (4; $p = 0{,}299$), неадекватный (Kt/V < 1,2) — у 5,4 % (5) и 15,4 % (2; $p = 0{,}208$) соответственно, идеальный — у 7,7 % (1; $p = 0{,}208$) только в группе без нарушения питания

При изучении состава тела (сухой вес, вес до диализа, окружность талии, бедра, шеи, плеча, запястья, толщина кожной складки над трицепсом, бицепсом, лопаткой, в подвздошной области, суммарная толщина кожных складок, жировая масса,

Таблица 2 / Table 2

Недостаточность соматического и висцерального пула белка у пациентов с недостаточностью питания и без нее

Insufficiency of somatic and visceral pools of proteins in patients with and without malnutrition

Показатель / Indication	Группы / Groups				*p*
	С недостаточностью питания (*n* = 93) / With malnutrition (*n* = 93)		Без недостаточности питания (*n* = 13) / Without malnutrition (*n* = 13)		
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
Недостаточность соматического пула белка (1) / Somatic protein pool' insufficiency (1)	24	25,8	2	15,4	0,332
Недостаточность висцерального пула белка (2) / Visceral protein pool' insufficiency (2)	2	2,2	0	0,0	0,769
$p_{1,2}$	0,000		1,000		–

безжировая масса, активная клеточная масса, общая вода, общий объем жидкости, объем внеклеточной и внутриклеточной жидкости, общий обмен и метаболический возраст) не было выявлено статистически значимых различий средних значений показателей в группах пациентов с наличием и отсутствием синдрома недостаточности питания. В то же время установлено, что у большинства больных ИМТ превышал референсный интервал — 68,8 % (64 из 93) в группе недостаточности питания и 69,2 % (9 из 13) в группе без недостаточности питания ($p = 0,624$). Увеличение массы тела происходило за счет жировой, активной клеточной и безжировой массы. Абсолютный показатель жировой массы, превышающий референсный предел, зарегистрирован у 60,2 % (56) и 53,8 % (7; $p = 0,661$), абсолютный показатель активной клеточной массы, превышающий референсный предел, — у 95,7 % (89) и 84,6 % (11; $p = 0,157$) в группах с нарушением и без нарушения питания соответственно. Существенно, что при этом почти у половины больных обеих групп относительный показатель активной клеточной массы (в %) был ниже референсного предела — 52,7 % (49) и 46,2 % (6) соответственно ($p = 0,659$). Безжировая (костно-мышечная) масса у большинства пациентов обеих групп была повышена — 78,5 % (73) и 84,5 % (11; $p = 0,465$). Сухой вес превышал референсный предел у подавляющего большинства пациентов: 93,5 % (87) в группе недостаточности питания и 92,3 % (12) без нее ($p = 0,611$); у остальных больных каждой группы сухой вес соответствовал референсному коридору.

Изучение общего объема жидкости показало, что у большинства больных он соответствовал величине референсного интервала — 67,7 % (63) и 61,6 % (8) в группах с недостаточностью питания и без нее ($p = 0,656$). Также у большинства больных объем внеклеточной жидкости не выходил за пределы референсных значений — 75,3 % (70) и 69,2 % (9) соответственно ($p = 0,432$). В то же время снижение объема внутриклеточной жидкости отмечено у большинства пациентов группы недостаточности питания и почти у половины пациентов в группе без нее — 63,4 % (59) и 46,2 % (6) ($p = 0,231$).

Интерес представляет тот факт, что показатель основного обмена превышал верхний референсный предел у 98,9 % (92) в группе с недостаточностью питания и у 100 % (13) без нее ($p = 0,877$).

Не было выявлено существенных межгрупповых различий по показателям мышечной функциональности (динамометрия на ведущей руке, бесфистульной руке, правой и левой руках, проба с поднятием ноги).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди исследуемых пациентов с ХБП 5-й стадии у подавляющего большинства присутствовал синдром недостаточности питания (93 из 106 в общей группе и 71 из 80 среди больных, которым выполнена оценка показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка). Многочисленные исследования продемонстрировали неблагоприятное влияние синдрома недостаточности питания на течение и исход различных заболеваний [5, 14, 15, 20, 22].

Для своевременного назначения корригирующей диетотерапии и других лечебных воздействий большое значение имеет раннее выявление синдрома недостаточности питания. Уровень лимфоцитов <1,8 тыс. у пациентов с ХБП 5-й стадии оказался наиболее чувствительным показателем для установления диагноза синдрома недостаточности питания, поскольку был верифицирован у 71,1 % больных. Чуть менее значимым был показатель «насыщение трансферрина <20 %», зарегистрированный у 34 %. В то же время антропометрический показатель ИМТ был снижен только у 0,9 %, а показатели композиционного состава тела в группах с недостаточностью питания и без нее вообще статистически значимо не различались как по абсолютному значению, так и по частоте отклонений от референсных значений. Выявленные нами факты свидетельствуют, что для ранней диагностики нутритивных нарушений предпочтительны лабораторные методы. Представленные в литературе данные демонстрируют, что лимфоциты служат наиболее тонким индикатором, так как раннее снижение уровня лимфоцитов ассоциировано с нутритивными нарушениями. Использование в рационе пациентов хирургического профиля в возрасте от 46 до 76 лет сбалансированной смеси для клинического энтерального питания, содержащей оптимальное, сопоставимое с суточной физиологической потребностью количество омега-3 жирных кислот, L-карнитина, L-глутамина и аминокислот BCAA, в течение 5 суток перед операцией (гемиколэктомии, резекции желудка и прямой кишки) показало, что в группе, получавшей указанную смесь через 24 ч, 3–5 и 7–10 суток после операции, абсолютный показатель лимфоцитов, B-lymph CD19, T-lymph CD3, T-helper $CD3^+CD4$, T-lymph $CD3^+CD8$, NK CD3 ($CD16^+56$) и NKT $CD3^+CD(16^+56)$ — был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой [3].

Оценка нутритивного статуса посредством определения уровня биомаркеров является значимым предиктором исходов и в онкологии. Доказано снижение общей выживаемости пациентов, стра-

дающих раком мочевой системы, при снижении прогностического трофического индекса (PNI) [22]. Активацию опухолевых клеток контролируют цитокины, количество которых при снижении уровня лимфоцитов также снижается [23]. На фоне ухудшения нутритивного статуса происходило повышение 90-дневной летальности и снижение трехлетней выживаемости пациентов с раком мочевого пузыря. Синдром недостаточности питания у таких больных выявляли путем определения уровней сывороточного альбумина, предоперационного снижения массы тела и ИМТ [13]. Значимое место прогнозированию нутритивной недостаточности отводится и в педиатрии [1].

В то же время мы установили, что синдром недостаточности питания у пациентов с ХБП 5-й стадии сильнее ассоциирован с соматическим пулом белка, определяемым на основании антропометрических измерений, чем с висцеральным, определяемым исходя из уровня сывороточного альбумина. При этом снижение уровня сывороточного альбумина значимо увеличивает послеоперационную летальность больных с раком мочевого пузыря [17].

Мы выяснили, что высокий уровень 20S-протеасомы, которая является маркером активности внутриклеточной деградации белка, статистически значимо ассоциирован с синдромом недостаточности питания. Аберрация механизмов утилизации белка сочетается с развитием онкологических и дегенеративных заболеваний, а лекарственное воздействие на процесс утилизации улучшает исходы лечения и тормозит прогрессирование заболевания. При этом механизм функционирования убиквитин-протеасомной системы до конца не расшифрован [7, 12].

ВЫВОДЫ

1. Наибольшая частота синдрома недостаточности питания отмечена при использовании биомаркеров «уровень лейкоцитов <1,8 тыс.» — у 71,1 % и «насыщение трансферрина <20 %» — у 34 % пациентов, что позволяет использовать эти показатели для раннего выявления нутритивных нарушений у больных с ХБП 5-й стадии.

2. Показатели антропометрии и биоимпедансного анализа у пациентов с ХБП 5-й стадии и синдромом недостаточности питания существенно не различались, что может означать более позднюю их реакцию на развитие указанного синдрома, в связи с чем их применение менее предпочтительно для ранней диагностики нутритивных нарушений у больных с ХБП 5-й стадии.

3. При синдроме недостаточности питания активируется внутриклеточная деградация белка, о чем свидетельствует повышение 20S-протеасомы, высокий уровень которой (46,2–72,5 нг/мл) может быть независимым предиктором нутритивных расстройств у пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих программный гемодиализ.

4. Синдром недостаточности питания при ХБП 5-й стадии сопровождается истощением прежде всего соматического пула белка, о чем свидетельствует более высокая частота встречаемости его дефицита у больных с нутритивными нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Александрович И.В., Пшениснов К.В. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – № 3. – С. 24–31. [Aleksandrovich YS, Aleksandrovich IV, Pshenisnov KV. Skriningovye metody otsenki nutritivnogo riska u gospitalizirovannykh detey. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2015;(3):24-31. (In Russ.)]
2. Громыко В., Комиссаров К., Пилотович В. Диагностика и коррекция расстройств статуса питания у больных при хронической болезни почек. – Минск, 2008. [Gromyko V, Komissarov K, Pilotovich V. Diagnostika i korrektsiya rasstroystv statusa pitaniya u bol'nykh pri khronicheskoy bolezni pochek. Minsk; 2008. (In Russ.)]
3. Дорджиев В.Э., Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., и др. Изучение популяции лимфоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с предоперационной нутритивной поддержкой на органах ЖКТ // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3. – Приложение. – С. 153–156. [Dordzhiev VE, Krasnoselsky KY, Aleksandrovich YS, et al. Study of lymphocytes population by method of flow cytometry in patients with pre-operative nutritive support with surgical intervention on organs of the gastrointestinal tract. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018;3(Suppl):153-156. (In Russ.)]
4. Перлин Д.В., Кретов М.А., Лялюев А.М. Нарушения нутритивного статуса при хронической болезни почек. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2014. [Perlin DV, Kretov MA, Lyalyuev AM. Narusheniya nutritivnogo statusa pri khronicheskoy bolezni pochek. Volgograd: Volgogradskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2014. (In Russ.)]
5. Bell JA, Carslake D, O'Keeffe LM, et al. Associations of Body Mass and Fat Indexes with Cardiometabolic Traits. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3142-3154. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.066.
6. Bilodeau PA, Coyne ES, Wing SS. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;311(3):C392-403. doi: 10.1152/ajpcell.00125.2016.

7. Ciechanover A. Intracellular protein degradation: from a vague idea thru the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting. *Cell Death Differ*. 2005;12(9):1178-1190. doi: 10.1038/sj.cdd.4401692.
8. Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(11):681-696. doi: 10.1038/nrneph.2017.129.
9. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies. *Drug Intell Clin Pharm*. 2016;8(11):650-655. doi: 10.1177/106002807400801104.
10. Ding Y, Choi ME. Autophagy in diabetic nephropathy. *J Endocrinol*. 2015;224(1):R15-30. doi: 10.1530/JOE-14-0437.
11. Fougeray S, Pallet N. Mechanisms and biological functions of autophagy in diseased and ageing kidneys. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(1):34-45. doi: 10.1038/nrneph.2014.201.
12. Gotzl JK, Lang CM, Haass C, Capell A. Impaired protein degradation in FTLD and related disorders. *Ageing Res Rev*. 2016;32:122-139. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.008.
13. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. 2011;185(1):90-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.021.
14. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):324-32. doi: 10.1093/ajcn/80.2.324.
15. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):268-75. doi: 10.1097/MNH.0000000000000120.
16. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1251-1263. doi: 10.1053/ajkd.2001.29222.
17. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, et al. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology*. 2013;81(3):587-592. doi: 10.1016/j.urology.2012.10.055.
18. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-180. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60178-5.
19. Lin T-Y, Peng C-H, Hung S-C, Tarng D-C. Body composition is associated with clinical outcomes in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(3):733-740. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.025.
20. Madero M, Katz R, Murphy R, et al. Comparison between Different Measures of Body Fat with Kidney Function Decline and Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):893-903. doi: 10.2215/CJN.07010716.
21. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117-128. doi: 10.1097/NT.0000000000000092.
22. Qi F, Zhou X, Wang Y, et al. Pre-treatment prognostic nutritional index may serve as a potential biomarker in urinary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2018;18:207. doi: 10.1186/s12935-018-0708-7.
23. Shigdar S, Li Y, Bhattacharya S, et al. Inflammation and cancer stem cells. *Cancer Lett*. 2014;345(2):271-278. doi: 10.1016/j.canlet.2013.07.031.

◆ Информация об авторах

Галина Александровна Прометная — врач-нефролог, консультативно-диагностическая поликлиника. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону. E-mail: galusik.ru@gmail.com.

Михаил Михайлович Батюшин — д-р мед. наук, профессор, кафедра внутренних болезней № 2. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Николай Борисович Бондаренко — аспирант, кафедра внутренних болезней № 2. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

◆ Information about the authors

Galina A. Prometnaya — Nephrologist, Consultation-and- diagnostical Outpatient medical center. Rostov Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: galusik.ru@gmail.com.

Mikhail M. Batushin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Internal Diseases No 2. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Nikolay B. Bondarenko — Postgraduate Student, Department of Internal Diseases No 2. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

Doi: 10.17816/PED9637-44

ОБЩАЯ АНЕСТЕЗИЯ У МЛАДЕНЦЕВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛАЗЕРНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

© С.И. Уткин, М.В. Столяров, Д.Ю. Игнатенко, Е.А. Бачинин, Р.Н. Халфин

Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск

Для цитирования: Уткин С.И., Столяров М.В., Игнатенко Д.Ю., и др. Общая анестезия у младенцев при хирургическом лазерном лечении ретинопатии недоношенных в условиях офтальмологической клиники // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 37–44. doi: 10.17816/PED9637-44

Поступила: 10.10.2018 Одобрена: 11.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Ретинопатия недоношенных (РН) — главная причина слепоты у глубоко недоношенных младенцев. Частота РН в различных странах варьирует от 9 до 46,9 % случаев среди детей, рожденных преждевременно, и от 69 до 90 % случаев среди детей, рожденных с экстремально низкой массой тела. Лазерная коагуляция аваскулярной сетчатки (ЛКС) — наиболее эффективный способ лечения активной стадии РН с высоким операционно-анестезиологическим риском для ребенка.

Цель работы — сравнительный анализ безопасности общей анестезии (ОА) галотаном и севофлураном с помощью лицевой маски и дыхательного контура Мэйплсона у детей с РН при ЛКС.

Материал и методы. За период с 2008 по 2017 г. ЛКС при РН в условиях ОА выполнена у 284 детей, рожденных преждевременно, на 24–34-й неделе беременности. Из них сформировано две группы в зависимости от применяемого анестетика: в первой группе (n = 167) использовали галотан в концентрации 0,3 об.%, во второй группе (n = 117) — севофлуран в концентрации 1–1,5 об.%. Критерии адекватности ОА: сон, отсутствие двигательных реакций, движений глазных яблок при введении блефаростата, установке оптической линзы на роговицу и при нанесении первых коагулятов.

Результаты. У 68 детей первой группы (40,7 %) возникли негативные реакции в виде депрессии самостоятельного дыхания, брадикардии, пролонгации пробуждения, отсроченного апноэ, так как галотан может вызывать депрессию дыхательного центра и угнетать функции дыхательной мускулатуры. Во второй группе негативные реакции наблюдались у 14 детей (11,9 %). Значительно меньшее количество негативных реакций во второй группе объясняется тем, что севофлуран более управляем, способствует быстрому пробуждению и минимальному риску депрессивного влияния на функции организма ребенка.

Заключение. Оптимальным анестетиком при ЛКС у недоношенных младенцев является севофлуран в малых концентрациях при использовании системы Мэйплсона и лицевой маски.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; лазерная коагуляция сетчатки; офтальмоанестезиология; галотан; севофлуран.

GENERAL ANESTHESIA IN INFANTS DURING SURGICAL LASER TREATMENT OF RETINOPATHY OF PREMATURITY IN OPHTHALMOLOGICAL CLINIC

© S.I. Utkin, M.V. Stolyarov, D.Yu. Ignatenko, E.A. Bachinin, R.N. Khalfin

Khabarovsk branch of the S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”, Khabarovsk, Russia

For citation: Utkin SI, Stolyarov MV, Ignatenko DYu, et al. General anesthesia in infants during surgical laser treatment of retinopathy of prematurity in ophthalmological clinic. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):37-44. doi: 10.17816/PED9637-44

Received: 10.10.2018 Revised: 11.12.2018 Accepted: 21.12.2018

Retinopathy of prematurity (ROP) is the main cause of blindness in extremely premature infants. The frequency of ROP in different countries varies from 9 to 46.9% cases among children born prematurely, and from 69 to 90% cases among children born with extremely low birth weight. Laser coagulation (LC) of retina is the most effective way to treatment of active stage of ROP with high operational and anesthetic risk for the child.

Purpose. Comparative analysis of safety of general anesthesia (GA) with halothane and sevoflurane with using face mask and Mapleson breathing circuit in children with ROP at LC of retina.

Material and methods. In the period from 2008 to 2017 LC of retina at ROP with GA was performed in 284 children born prematurely at 24-34 weeks of gestation. 2 groups were formed of these, depending on the used anesthetic: the 1st group (n = 167) halothane was used at concentration of 0.3 vol%, in the 2nd group (n = 117) – sevoflurane at concentration of 1-1.5 vol%. Criteria of adequacy of GA: sleep, lacking of motor reactions of child, eye movements at introduction of blepharostat, at optical lens installation on cornea and at applying first coagulates.

Results. In 68 children of the 1st group (40.7%) negative reactions appeared in the form of respiratory depression, bradycardia, prolongation of awakening, delayed apnea, since halothane can cause depression of respiratory center and inhibit functions of respiratory musculature. In the 2nd group, negative reactions were observed in 14 children (11.9%), since sevoflurane is more manageable, promotes rapid awakening and low risk of depressive influence on functions of the child's body.

Conclusion. The optimal anesthetic for LC of retina in premature infants is sevoflurane in low concentrations when using face mask and Mapleson breathing circuit.

Keywords: retinopathy of prematurity; laser coagulation of retina; ophthalmic anaesthesia; halothane; sevoflurane.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелое вазопролиферативное заболевание [13], которое возникает у глубоко недоношенных младенцев [16], характеризуется неоваскуляризацией сетчатки и служит главной причиной детской слепоты.

Согласно действующему приказу МЗ РФ № 442Н от 25 октября 2012 г.[1] к группе риска по развитию РН отнесены дети, родившиеся до 35-й недели беременности и с массой тела при рождении менее 2000 г.

Развитие РН зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. Среди детей, родившихся на 29–32-й неделе беременности, РН встречается в 12–29 % случаев, а у рожденных при сроке менее 28 недель — в 30–40 % случаев. В группе детей, рожденных преждевременно с массой тела 1000—1500 г, заболевание отмечается в 19–47 % случаев, с массой 750–1000 г — в 54–72 % случаев, с массой менее 750 г достигает 90 % случаев [8, 12, 18].

Частота РН в различных странах мира варьирует от 9 до 46,9 % случаев среди детей, рожденных преждевременно; в Российской Федерации она составляет 25–37 % [12, 14]; а у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), — от 69 до 90 % случаев [22].

В структуре первичной детской инвалидности по Хабаровскому краю РН стабильно занимает третье место и составляет 16–21 % случаев, а как причина детской слепоты и слабовидения — второе место [4, 5].

Проведение лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки (ЛКС) является единственным доказанным и наиболее эффективным способом лечения активной стадии РН [3, 7, 10], хотя, по данным некоторых авторов, нет абсолютных гарантий благоприятного исхода заболевания даже после лазерного лечения [1, 7, 15].

Недоношенность характеризуется наличием различной сопутствующей патологии органов и систем по причине их незрелости и функциональной недостаточности:

- поражение центральной нервной системы различной степени тяжести после перенесенной гипоксии, внутрижелудочковых кровоизлияний, гипертензионно-гидроцефального синдрома, незрелости головного мозга;
- патология легких — респираторный дистресс-синдром и пневмония новорожденных, требующие кислородного обеспечения вплоть до проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на ранних сроках новорожденности; бронхолегочные дисплазии с повышенной реактивностью дыхательных путей, низкой растяжимостью легких и гипоксемией, что также способствует риску развития РН у новорожденных;
- патология сердечно-сосудистой системы (кардиопатии и врожденные пороки сердца, в том числе гемодинамически значимые, как наиболее опасные и тяжелые).

Совокупность этих отягощающих факторов на фоне ЭНМТ у новорожденных младенцев с РН обусловливает высокую степень операционно-анестезиологического риска, вследствие этого предъявляются высокие требования к анестезиологическому пособию и обеспечению безопасности маленького пациента во время офтальмохирургического вмешательства.

Несмотря на высокую актуальность лазерного лечения РН, в литературе недостаточно освещены вопросы, связанные с особенностями выполнения общей анестезии (ОА), анестезиологического и послеоперационного сопровождения детей после ЛКС [11, 22].

[1] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. № 442н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».

Одно из бесспорных преимуществ ингаляционной анестезии заключается в возможности быстрого управления альвеолярной вентиляцией и глубиной наркоза. Методы проведения ингаляционной ОА у новорожденных детей, в том числе и у недоношенных младенцев, могут быть следующими [17]:

- с интубацией трахеи (является золотым стандартом обеспечения проходимости дыхательных путей);
- с использованием надгортанного воздуховода ларингеальной маски (ЛМ) и возможностью проведения ИВЛ;
- с помощью лицевой маски на самостоятельном дыхании и дыхательного контура Мейплсона.

Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (ХФ) — одно из немногих учреждений Российской Федерации, где выполняется весь спектр хирургического лечения РН: с 2000 г. — витреоретинальная хирургия [21], в 2008 г. освоена ЛКС пороговых стадий РН, с 2014 г. — паттерн-технологии ЛКС [3, 4, 9, 10]. Все вмешательства проводят в условиях ОА или седации ингаляционным анестетиком [6, 20, 23].

Мы осуществляем анестезиологическое обеспечение этих операций у недоношенных детей в течение десяти лет. В период освоения методики ЛКС при проведении ОА мы использовали надгортанный воздуховод ЛМ у 18 детей, причем в 12 случаях (66,6 % из 18 детей) возникли побочные негативные реакции [19]. Этот метод ОА имеет свои недостатки у недоношенных детей:

- необходимы определенная концентрация анестетика и глубина анестезии для исключения риска гортанно-глоточных реакций на присутствие ЛМ;
- для недоношенного ребенка не существует размера ЛМ менее № 1,0;
- необходимо наличие «натальной» дыхательной и следящей аппаратуры для возможного проведения вспомогательной или продленной ИВЛ;
- существует риск депрессии дыхательной и сердечно-сосудистой систем в условиях углубленной анестезии.

Учитывая сказанное, мы перешли на более безопасный метод — ингаляционную ОА с помощью лицевой маски и дыхательного контура Мэйплсона, который широко применялся у детей при диагностических и лечебных мероприятиях, в том числе и у недоношенных детей с ЭНМТ [2]. Мы сочли целесообразным обобщить опыт использования этого метода на основе двух ингаляционных анестетиков.

Цель работы состояла в выполнении сравнительного анализа клинической эффективности и безопасности ингаляционной ОА галотаном и севофлураном при использовании лицевой маски и дыхательного контура Мэйплсона у недоношенных детей с РН при выполнении ЛКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2008 по 2017 г. ЛКС при РН в условиях ОА выполнена у 284 детей, рожденных на 24–34-й неделе беременности. Из 284 детей в 86,4 % случаев ЛКС проводили в возрасте 4–12 недель после рождения, при этом масса тела младенцев составляла от 1420 до 3500 г. Из 284 недоношенных детей младенцы, рожденные с ЭНМТ (< 1000 г), составляли 48,2 ± 1,5 %.

Было сформировано две группы в зависимости от применяемого анестетика: в первой группе использовали галотан (167 пациентов) в концентрации 0,3 об.%, во второй группе — севофлуран (117 пациентов) в концентрации 1–1,5 об.%. Группы были сопоставимы по возрасту: от 3 до 12 недель с момента рождения.

Задачи анестезиологического сопровождения и анестезии заключались в обеспечении сна и неподвижности ребенка, создании условий для качественной работы хирурга, обеспечении безопасности жизненно важных систем.

Подготовка к наркозу и операции включала предоперационное ограничение приема пищи и жидкости не менее чем за 4 часа до операции, эпибульбарную анестезию (двух-трехкратные инстилляции 0,4 % раствора инокаина в нижний конъюнктивальный свод), достижение медикаментозного мидриаза выполнялось хирургом.

Введение в наркоз и поддержание анестезии всем детям при выполнении ЛКС осуществляли путем ингаляции анестетика (галотана или севофлурана) с O_2 через лицевую маску и дыхательный контур Мейплсона в положении лежа на боку и на самостоятельном дыхании под контролем пульсоксиметрии и капнометрии. Продолжительность операций варьировала в пределах 30–60 минут в зависимости от сложности патологии сетчатки (табл.). Данная технология была применена у всех детей.

Критериями адекватности анестезии служили стандартные признаки: сон, прекращение двигательных реакций и движений глазных яблок на действия хирурга при введении блефароста-

Таблица / Table

Общая ингаляционная анестезия с помощью лицевой маски при выполнении лазерной коагуляции сетчатки недоношенным младенцам (2008–2017)
General inhalation anesthesia with face mask at laser coagulation of retina in premature infants (2008-2017)

Показатели / Indicators	Группа (анестетик) / Group (anesthetic)	
	первая (галотан) / 1st (halothane)	вторая (севофлуран) / 2nd (sevoflurane)
Число анестезий / Number of anaesthesia, abs. number	167	117
Концентрация анестетика, об.% / Concentration of anesthetic, vol%	0,3 ± 0,15	1,25 ± 0,25
Пробуждение, мин / Awakening, min.	15,0 ± 3,7	3,0 ± 1,3
Негативные реакции и осложнения, (%) / Negative reactions and complications, abs. number (%)	68 (40,7)	14 (11,9)
Время операции, мин / Time to surgery, min.	45 ± 12	

та, при установке оптической линзы на поверхность роговицы и при нанесении первых коагулятов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2008 по 2014 г. ОА с использованием галотана проведена в 167 случаях, из которых в 99 случаях удалось избежать осложнений, достигнув необходимой глубины наркоза и плавного пробуждения. У 68 детей (40,7 %) возникли негативные реакции в виде развития депрессии самостоятельного дыхания, брадикардии, пролонгированного пробуждения, отсроченного апноэ. Эти реакции были обусловлены тем, что галотан медленнее выводится из организма, способен оказывать депрессивное влияние на дыхательный центр в продолговатом мозге и на дыхательные функции скелетной мускулатуры. Галотан может вызывать замедление проводимости в синоатриальном узле и появление AV-узлового ритма или брадикардии.

Все данные реакции были благополучно устранены без последствий путем снижения концентрации анестетика в дыхательной смеси и дополнительного применения вспомогательной вентиляции легких.

Учитывая высокую частоту осложнений ОА с применением галотана (40,7 %), мы полностью перешли на работу анестетиком севофлураном. Этому способствовало и приобретение в 2014 г. наркозного аппарата (АМ-5000, Италия), на котором с помощью лицевой маски и дыхательного контура Мэйплсона выполнено 117 общих анестезий (вторая группа).

У 101 ребенка второй группы анестезия протекала без осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Негативные реакции наблюдались лишь у 14 детей (11,9 %), что значительно меньше, чем в первой группе (см. табл.). Это позволяет утверждать, что анестезия севофлураном характеризуется большей управляемостью, способствует более быстрому пробуждению с минимальным риском депрессивного воздействия на органы и системы организма ребенка. Во второй группе анестезия была на уровне седации при минимальных альвеолярных концентрациях севофлурана 0,3–0,45 (1,0–1,5 об.%), что также способствовало значительно меньшему числу осложнений и позволило более оперативно регулировать глубину ингаляционной седации и анестезии.

ОА с применением лицевой маски и дыхательного контура Мэйплсона при ЛКС имеет как преимущества, так и недостатки.

Преимущества ОА с применением лицевой маски и дыхательного контура Мэйплсона при ЛКС:
- не требуется глубокой общей анестезии и использования миорелаксантов;
- меньшее число негативных моментов и осложнений, исключаются гортанно-глоточные рефлексы, ларингоспазм, депрессии жизненно важных функций организма.

Недостатки ОА с применением лицевой маски и дыхательного контура Мэйплсона при ЛКС:

- практически открытый дыхательный контур;
- риск токсического воздействия анестетика на медицинский персонал;
- трудности поддержания проходимости дыхательных путей;
- технические трудности у хирурга (руки хирурга и анестезиолога находятся в одном операционном поле).

К негативным реакциям и осложнениям мы относили следующие: брадикардию менее 80 уд/мин, учащение сердцебиений более 180–190 уд/мин; депрессию самостоятельного дыхания и апноэ во время лазерной операции, а также отсроченное апноэ в послеоперационном периоде, которые своевременно купировали проведением вспомогательной вентиляции легких и уменьшением дозировки анестетика.

Кроме этого во время операции под ОА и в раннем послеоперационном периоде у недоношенных младенцев могут иметь место ларингоспазм, гортанно-глоточные рефлексы, рвота и срыгивание содержимым желудка.

Наиболее серьезным осложнением послеоперационного периода ЛКС для недоношенных младенцев являются депрессия дыхания и апноэ. Они могут ассоциироваться с эпизодической брадикардией. После операции такие дети должны наблюдаться в специализированном реанимационном отделении многопрофильного детского медицинского учреждения, где есть возможность оказать экстренную помощь недоношенному младенцу, обеспечить аппаратную ИВЛ с мониторингом деятельности дыхательной и сердечной систем, контролем апноэ, с необходимой лабораторной диагностикой[2]. Чем тяжелее анамнез, тем больше вероятность развития отсроченного апноэ в послеоперационном периоде.

ОА с интубацией трахеи при ЛКС у детей с ЭНМТ связана с еще более высоким риском осложнений (ларингоспазм, апноэ, гипоксия, брадикардия), необходимостью введения миорелаксантов и проведения продленной ИВЛ после операции, также требуется выхаживание оперированных младенцев в условиях специализированного детского реанимационного отделения с круглосуточным режимом работы. Этот метод анестезии в ХФ не применяется вследствие отсутствия специализированной палаты, соответствующего персонала и необходимого оборудования.

[2] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. № 442н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что оптимальным анестетиком для ОА при выполнении ЛКС у недоношенных младенцев является севофлуран в малых концентрациях при использовании системы Мэйплсона и лицевой маски [20] на самостоятельном дыхании, когда частота побочных эффектов севофлурана и степень их выраженности крайне незначительны. Это особенно актуально в условиях плановой офтальмохирургической клиники (как, например, филиалы ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России), где отсутствуют круглосуточная служба реанимации и интенсивной терапии и возможности лабораторно-диагностического контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асташева И.Б., Сидоренко Е.И. Молниеносная ретинопатия недоношенных (плюс-болезнь): распространенность, факторы риска, критерии диагностики и варианты течения // Вестник офтальмологии. – 2002. – Т. 118. – № 6. – С. 5–9. [Astasheva IB, Sidorenko EI. Molnienosnaya retinopatiya nedonoshennykh (plyus-bolezn'): rasprostranennost', faktory riska, kriterii diagnostiki i varianty techeniya. *Annals of ophthalmology*. 2002;118(6):5-9. (In Russ.)]
2. Бачинин Е.А., Уткин С.И., Игнатенко Д.Ю., и др. Профилактика аспирационных осложнений у детей грудного возраста в условиях общей анестезии при зондировании слезно-носового канала // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 2. – С. 134–137. [Bachinin EA, Utkin SI, Ignatenko DY, et al. Profilaktika aspiratsionnykh oslozhneniy u detey grudnogo vozrasta v usloviyakh obshchey anestezii pri zondirovanii slezno-nosovogo kanala. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016;(2):134-137. (In Russ.)]
3. Егоров В.В., Кашура О.И., Смолякова Г.П., Коленко О.В. Активная ретинопатия недоношенных: организация раннего выявления и своевременного лечения в профилактике слепоты // Российская педиатрическая офтальмология. – 2010. – № 3. – С. 9–13. [Egorov VV, Kashura OI, Smolyakova GP, Kolenko OV. Active retinopathy of prematurity: organization of the early detection and timely treatment in blindness prevention. *Russian pediatric ophtalmology*. 2010;(3):9-13. (In Russ.)]
4. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Кашура О.И. Распространенность, структура и результаты лечения ретинопатии недоношенных в Хабаровском крае // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2008. – № 12–2. – С. 32–35. [Egorov VV, Sorokin EL, Kashura OI. Prevalence, structure and treatment re-

sults of prematurity retinopathy in Khabarovsk territory. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2008;(12-2):32-35. (In Russ.)]

5. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Кашура О.И. Частота и структура ретинопатии недоношенных в Хабаровском крае // Материалы юбилейной научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний органа зрения»; Хабаровск, 25–26 сентября 2008 г. – Хабаровск, 2008. – С. 175–177. [Egorov VV, Sorokin EL, Kashura OI. Chastota i struktura retinopatii nedonoshennykh v Khabarovskom krae. In: Proceedings of the anniversary scientific-practical conference "Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii zabolevaniy organa zreniya"; Khabarovsk, 25-26 Sep 2008. Khabarovsk; 2008. (In Russ.)]
6. Игнатенко Д.Ю., Уткин С.И., Сорокин Е.Л. Анестезиологическое обеспечение операций лазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе»; Хабаровск, 2012. – Хабаровск, 2012. – С. 214–218. [Proceedings of the anniversary scientific-practical conference "Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii zabolevaniy organa zreniya"; Khabarovsk, 2012. Khabarovsk; 2012. P. 214-218. (In Russ.)]
7. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В., Мамакаева И.Р. Клинические исходы и факторы, ведущие к нарушению зрения у детей с рубцовой и регрессивной ретинопатией недоношенных // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2009. – Т. 10. – № 3. – С. 108–112. [Katargina LA, Kogoleva LV, Belova MV, Mamakaeva IR. Clinical outcomes and factors leading to visual disturbances in children with cicatrical and regressive retinopathy of premature. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2009;10(3):108-112. (In Russ.)]
8. Ковалевский Е.И. Ранняя первичная кортикостероидная профилактика ретинопатии у недоношенных новорожденных // Материалы симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных»; Москва, 2000. – М., 2000. – С. 24–27. [Kovalevskiy EI. Rannyaya pervichnaya kortikosteroidnaya profilaktika retinopatii u nedonoshennykh novorozhdennykh. In: Proceedings of the symposium "Profilaktika i lechenie retinopatii nedonoshennykh"; Moscow, 2000. Moscow; 2000. P. 24-27. (In Russ.)]
9. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В., Пшеничнов М.В. Особенности проведения лазерной коагуляции сетчатки при лечении задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных // VI Российский общенациональный офтальмологический форум; Москва, 1–3 октября 2013. – М., 2013. – С. 40–43. [Kolenko OV, Sorokin EL, Egorov VV, Pshenichnov MV. Osobennosti provedeniya lazernoy koagulyatsii setchatki pri lechenii zadney agressivnoy formy retinopatii nedonoshennykh. In: Proceedings of the 6th Russian National Ophthalmologic Forum; Moscow, 1-3 Oct 2013. Moscow; 2013. P. 40-43. (In Russ.)]
10. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В., Пшеничнов М.В. Пятилетний опыт лечения задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных с помощью лазерной коагуляции сетчатки // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в дальневосточном регионе»; Хабаровск, 26 сентября 2013. – Хабаровск, 2013. – С. 261–267. [Kolenko OV, Sorokin EL, Egorov VV, Pshenichnov MV. Pyatiletniy opyt lecheniya zadney agressivnoy formy retinopatii nedonoshennykh s pomoshch'yu lazernoy koagulyatsii setchatki. In: Proceedings of the y scientific-practical conference "Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii zabolevaniy organa zreniya v dal'nevostochnom regione"; Khabarovsk, 26 Sep 2013. Khabarovsk; 2013. P. 261-267. (In Russ.)]
11. Коробова Л.С., Балашова Л.М., Подусков Е.В., и др. Опыт применения мультимодальной анестезии в детской офтальмологии у детей с ретинопатией недоношенных // Российская педиатрическая офтальмология. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 207–211. [Korobova LS, Balashova LM, Poduskov EV, et al. The experience with the application of multimodal anesthesia in pediatric ophthalmology for the treatment of the children presenting with retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophtalmology.* 2016;11(4):207-11. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-4-207-211.
12. Мясникова В.В., Уткин С.И., Берсенев С.В., и др. Особенности анестезии при офтальмохирургических вмешательствах у детей // Анестезия и периоперационное ведение в офтальмохирургии / Под ред. А.М. Чухраева, С.Н. Сахнова, В.В. Мясниковой. – М., 2018. – С. 118–153. [Myasnikova VV, Utkin SI, Bersenev SV, et al. Osobennosti anestezii pri oftal'mokhirurgicheskikh vmeshatel'stvakh u detey. In: Anesteziya i perioperatsionnoe vedenie v oftal'mokhirurgii. Ed. by A.M. Chukhraev, S.N. Sakhnov, V.V. Myasnikova. Moscow; 2018. P. 118-153. (In Russ.)]
13. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Особенности лечения и результаты лечения активной ретинопатии недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 50–53. [Neroev VV, Kogoleva LV, Katargina LA. The development of active retinopathy of prematurity in infants with extremely low birth weight and treatment result.

Rossiiskii oftal´mologicheskii zhurnal. 2011;4(4):50-53. (In Russ.)]
14. Розенталь П.В., Сайдашева Э.И., Буяновская С.В. Опыт организации лазерного лечения ретинопатии недоношенных в Нижнем Новгороде // Детская медицина Северо-Запада. – 2013. – Т. 4. – № 4. – С. 18–20. [Rozental PV, Saydasheva EI, Buyanovskaya SV. The experience of organization laser treatment of retinopathy ofprem aturity in the Nizhny Novgorod. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2013;4(4):18-20. (In Russ.)]
15. Сайдашева Э.И. Ретинопатия недоношенных детей. – Уфа, 2000. [Saydasheva EI. Retinopatiya nedonoshennykh detey. Ufa; 2000. (In Russ.)]
16. Сайдашева Э.И., Фомина Н.В. Лечебно-диагностическая помощь при ретинопатии недоношенных новорожденным с гестационным возрастом 27 недель. Сравнительный анализ, проведенный в неонатальных центрах Санкт-Петербурга // Офтальмология. – 2010. – Т. 7. – № 1. – С. 38–42. [Saidasheva EI, Fomina NV. Medical diagnostic treatment of retinopathy of prematurity with gestational age of up to 27 weeks: Comparative analysis in Saint Petersburg neonatal centers. *Ophthalmology*. 2010;7(1):38-42. (In Russ.)]
17. Сидров В.А., Цыпин Л.Е., Гребенников В.А. Ингаляционная анестезия в педиатрии. – М., 2010. [Sidrov VA, Tsypin LE, Grebennikov VA. Ingalyatsionnaya anesteziya v pediatrii. Moscow; 2010. (In Russ.)]
18. Скрипец П.П. Прогнозирование и профилактика тяжелых исходов ретинопатии недоношенных: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2003. [Skripets PP. Prognozirovanie i profilaktika tyazhelykh iskhodov retinopatii nedonoshennykh. [dissertation] Moscow; 2003. (In Russ.)]
19. Столяров М.В., Уткин С.И. Общая анестезия при хирургическом лечении ретинопатии недоношенных у младенцев до 6 месяцев // Материалы IX Всероссийского междисциплинарного конгресса с международным участием «V Михельсоновские чтения»; Санкт-Петербург, 7–10 октября 2017. – СПб., 2017. – С. 163–164. [Stolyarov MV, Utkin SI. Obshchaya anesteziya pri khirurgicheskom lechenii retinopatii nedonoshennykh u mladentsev do 6 mesyatsev. In: Proceedings of the 9th All-Russian Interdisciplinary Congress with international participation "V Mikhel'sonovskie chteniya"; Saint Petersburg, 7-10 Oct 2017. Saint Petersburg; 2017. P. 163-164. (In Russ.)]
20. Столяров М.В., Уткин С.И., Халфин Р.Н., и др. Выбор оптимального анестетика и способа анестезии в хирургии ретинопатии недоношенных младенцев в возрасте до 6 месяцев // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 2. – С. 134–136. [Stolyarov MV, Utkin SI, Khalfin RN, et al. Vybor optimal'nogo anestetika i sposoba anestezii v khirurgii retinopatii nedonoshennykh mladentsev v vozraste do 6 mesyatsev. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017;(2):134-136. (In Russ.).
21. Уткин С.И., Егоров В.В. Особенности анестезиологического пособия в витреоретинальной хирургии при ретинопатии недоношенных детей // Материалы 5-го международного конгресса «Доказательная медицина — основа современного здравоохранения»; Хабаровск, 25–29 сентября 2006. – Хабаровск, 2006. – С. 196–199. [Utkin SI, Egorov VV. Osobennosti anesteziologicheskogo posobiya v vitreoretinal'noy khirurgii pri retinopatii nedonoshennykh detey. In: Proceedings of the 5th International congress "Dokazatel'naya meditsina – osnova sovremennogo zdravookhraneniya"; Khabarovsk, 25-29 Sep 2006. Khabarovsk; 2006. P. 196-199. (In Russ.)]
22. Фомина Н.В. Анализ заболеваемости и исходов активной фазы ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 750 г) // Российская педиатрическая офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 10–12. [Fomina NV. Analiz zabolevaemosti i iskhodov aktivnoy fazy retinopatii nedonoshennykh u detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii (menee 750 g). *Russian pediatric ophthalmology.* 2007;(4):10-12. (In Russ.)]
23. Халфин Р.Н., Игнатенко Д.Ю., Уткин С.И., и др. Анестезиологическое обеспечение операций лазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 2. – С. 182–184. [Khalfin RN, Ignatenko DY, Utkin SI, et al. Anesteziologicheskoe obespechenie operatsiy lazernoy koagulyatsii setchatki pri retinopatii nedonoshennykh. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2015;(2):182-184. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Сергей Иванович Уткин — врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации. Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

◆ Information about the authors

Sergei I. Utkin — Anesthesiologist-Reanimator, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation. Khabarovsk branch of the S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Khabarovsk, Russia. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Михаил Викторович Столяров — врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации. Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

Дмитрий Юрьевич Игнатенко — врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации. Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

Евгений Альбертович Бачинин — врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации. Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

Руслан Нилович Халфин — врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации. Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

◆ Information about the authors

Mikhail V. Stoliarov — Anesthesiologist-Reanimator, Department of Anesthesiology and Reanimation. Khabarovsk branch of the S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Khabarovsk, Russia. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

Dmitry Yu. Ignatenko — Anesthesiologist-Reanimator, Department of Anesthesiology and Reanimation. Khabarovsk branch of the S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Khabarovsk, Russia. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

Evgeny A. Bachinin — Anesthesiologist-Reanimator, Department of Anesthesiology and Reanimation. Khabarovsk branch of the S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Khabarovsk, Russia. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

Ruslan N. Khalfin — Anesthesiologist-Reanimator, Department of Anesthesiology and Reanimation. Khabarovsk branch of the S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Khabarovsk, Russia. E-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

Doi: 10.17816/PED9645-50

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ РЕЖИМА ДНЯ И ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ РЕФРАКЦИИ У УЧАЩИХСЯ МЛАДШИХ КЛАССОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© Д.А. Земляной [1], С.Н. Львов [1], В.В. Бржеский [1], Е.Л. Ефимова [1], В.Г. Пузырев [1], И.В. Александрович [2], М.А. Сорокина [1]

[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: Земляной Д.А., Львов С.Н., Бржеский В.В., и др. Особенности организации режима дня и динамика изменений рефракции у учащихся младших классов Санкт-Петербурга // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 45–50. doi: 10.17816/PED9645-50

Поступила: 08.10.2018 Одобрена: 11.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Сохранение здоровья школьников является важной медико-социальной проблемой. Рост учебной нагрузки, использование компьютерных технологий и снижение двигательной активности детей приводит к росту «школьной патологии», в том числе болезней глаз.

Цель исследования – изучить влияние компьютерных технологий и образа жизни на развитие патологии органа зрения у учащихся младших классов.

Материалы и методы. Проведено анкетирование родителей учащихся 1–5 классов Санкт-Петербурга. Проанализированы медицинские карты детей (форма № 026/у). Проведены визометрия и рефрактометрия у 81 учащегося четвертых классов.

Результаты и их обсуждение. Родители первоклассников оценили здоровье своего ребенка как «отличное» лишь в 20,8–25 % случаев. Ни один из родителей учащихся пятых классов не дал такой оценки. Каждый третий родитель отметил жалобы ребенка на головную боль, покраснение глаз, головокружение. Продолжительность ночного сна соответствовала рекомендациям только у 16 % детей. Только каждый второй ребенок (48,7 %) совершал прогулки, и только 20,8 % прогулок соответствовали рекомендованной продолжительности. Двигательная активность детей во внеурочное время также не соответствовала рекомендуемой. В первом классе средняя продолжительность общей зрительной нагрузки (компьютер, гаджеты, чтение) составила 1 час 56 минут в день, у второклассников – 2 часа 10 минут, у пятиклассников – 2 часа 28 минут. При поступлении в первый класс аномалий рефракции не выявлено у 84,0 % детей; у 4,0 % диагностирована миопия; у 12,0 % – гиперметропия. На третий год обучения число здоровых детей составило всего 44,0 %. На четвертом году обучения доля детей с миопией различной степени возросла до 20,9 %, а еще 19,8 % учащихся имели аккомодационные нарушения. Доля пятиклассников с миопией достигла 48,0 %.

Выводы. Для коррекции негативных тенденций необходимы разработка и реализация комплексной реабилитационной программы профилактики патологии зрения у младших школьников.

Ключевые слова: миопия у детей; распространенность миопии; профилактика миопии; школьники; учащиеся младших классов.

FEATURES OF THE ORGANIZATION OF A DAY REGIMEN AND THE LEVEL OF OPHTHALMOLOGIC PATHOLOGY AT PUPILS OF ELEMENTARY GRADES OF ST. PETERSBURG

© D.A. Zemlyanoy [1], S.N. Lvov [1], V.V. Brzhesky [1], E.L. Efimova [1], V.G. Puzyrev [1], I.V. Alexandrovich [2], M.A. Sorokina [1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zemlyanoy DA, Lvov SN, Brzhesky VV, et al. Features of the organization of a day regimen and the level of ophthalmologic pathology at pupils of elementary grades of St. Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):45-50. doi: 10.17816/PED9645-50

Received: 08.10.2018 Revised: 11.12.2018 Accepted: 21.12.2018

Maintaining the health of school pupils is an important medical and social problem. The increase of the educational load and the use of computer technology and reduced motor activity of schoolchildren leads to a "school pathology" such as diseases of the eyes.

The aim is to study of the impact of computer technology and lifestyle on the development of visual pathology in primary school pupils.
Materials and methods. The questionnaire survey of school pupils' parents in grades 1-5 of St. Petersburg was performed. School medical records of the child (form No. 026/y) were analyzed. The examination of visual acuity and refractometry was performed for 81 school pupils in fourth grade.
Results and discussion. First grade pupils parents estimated health of their child as "excellent" only in 20,8-25% of cases. None of the parents of pupils fifth grade did not consider their child absolutely healthy. Every third parent noted the child's complaints of headache, red eyes and dizziness. The duration of the night's rest corresponded to the recommended only in 16% of children. Only every second child (48.7%) takes a walk, and only 20.8% of them take long walks. Motor activity of children outside the school does not meet the recommended. The average daily duration of the total visual load (computer, gadgets, reading) for pupils first grade was 1 h 56 min, second grade – 2 h 10 min, fifth grade – 2 h 28 min. Refractive errors were absent in 84.0% of children who started educate in the first grade; 4.0% suffered from myopia; 12.0% – hyperopia. Healthy children accounted for 44.0% in the third grade. Myopia of varying degrees was found in 20.9% of pupils in the fourth grade, and accommodation disorders had 19.8% of pupils. 48.0% of fifth grade pupils suffer from myopia.
Conclusion. It is necessary to develop and implement a comprehensive rehabilitation program for the prevention of vision disorders in primary schoolchildren.

Keywords: myopia of schoolchildren; prevalence of myopia; schoolchildren; myopia control; refractive error.

ВВЕДЕНИЕ

Данные официальных статистических отчетов последнего десятилетия свидетельствуют об отрицательной динамике состояния здоровья детей и подростков. В полтора раза увеличилась численность школьников с функциональными нарушениями, более половины учащихся имеют хронические заболевания, а доля здоровых не превышает 12 % [5, 9]. Одной из причин роста «школьной патологии», в том числе болезней глаз и нервной системы, является возрастание учебной нагрузки на учащихся старших классов (при реализации различных моделей образовательного процесса с использованием компьютерных технологий) и снижение двигательной активности школьников [1–3, 6, 10, 11]. Особую категорию представляют дети 6–7-летнего возраста, поскольку поступление в школу приводит к формированию нового режима дня и сопровождается значительной нагрузкой на зрительный анализатор в связи с освоением навыков чтения и письма. Недостаточная гигиеническая осведомленность родителей, доступность гаджетов, отсутствие в школах эффективной системы профилактических мероприятий по выявлению нарушений и коррекции зрения определяют важность рационального режима детей и согласованных действий педагогов, родителей и школьных медицинских работников.

Цель исследования — изучить влияние условий и образа жизни на динамику патологии органа зрения у учащихся младших классов Санкт-Петербурга за период обучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование 175 родителей и их детей (учащихся 1, 3, 4 и 5 классов), произведена выкопировка данных из 175 медицинских карт (форма № 026/у «Медицинская карта ребенка для образовательных учреждений»), в том числе 20 анкет и карт учащихся первых классов, 24 анкеты и карты учащихся третьих классов, 95 — четвертых классов, 25 — пятых классов. Все родители дали информированное согласие на участие в исследовании. Анкета состояла из 50 вопросов, которые касались организации режима дня детей, медико-социальной характеристики условий жизни, оценки родителями состояния здоровья ребенка, в том числе наличие астенопических жалоб, а также удовлетворенность качеством проводимой в школе профилактической работы. Все родители предоставили заполненные анкеты, однако в нескольких из них не все поля были заполнены, что в последующем было учтено при статистической обработке. Для оценки офтальмологического статуса учащихся четвертых классов был проведен скрининговый осмотр 81 учащегося (в объеме визометрии и рефрактометрии). Для оценки значимости различий использовали *t*-критерий Стьюдента (пакет Statsoft STATISTICA v.6), результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анкетирования родителей о субъективной оценке состояния здоровья своих детей представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание, что ни один из родителей учащихся пятых классов не оценил здоровье своего ребенка как «отличное», в то время как родители учащихся первых и третьих классов дали такую оценку в 20,8–25 % случаев ($p < 0,05$). Среди родителей, которые не считают здоровье своих детей отличным, практически каждый третий

Таблица 1 / Table 1

Мнение родителей о состоянии здоровья детей (абс.; %)
Parents' opinion on children's health (number of persons; %)

Оценка состояния здоровья детей / Assessment of the state of health of children	Учащиеся первых классов / School pupils at first grade (n = 20)	Учащиеся третьих классов / School pupils at third grade (n = 24)	Учащиеся пятых классов / School pupils at fifth grade (n = 25)
«Отличное» / Excellent	5; 25,0 % *	5; 20,8 %	–
«Хорошее» / Good	7; 35,0 %	11; 45,8 %	11; 44,0 %
«Скорее хорошее» / Rather good	4; 20,0 %	4; 16,7 %	6; 24,0 %
«Удовлетворительное» / Satisfactory	2; 10,0 %	4; 16,7 %	8; 32,0 %
«Скорее плохое» / Rather bad	1; 5 %	–	–
«Затрудняюсь ответить» / I find it difficult to answer	1; 5 %	–	–

Примечание. *Выявлены статистически значимые отличия по отношению к группе учащихся в пятых классах ($p < 0,05$).
Note. *Statistically significant differences in relation to group of school pupils in the 5th grade are revealed ($p < 0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Зрительная нагрузка у учащихся четвертых классов (часов в сутки, $M \pm \sigma$)
Visual exposure of school pupils in 4th grade (hours per day, $M \pm \sigma$)

Вид деятельности / Kind of activity	Все учащиеся / All school students	В том числе / Including	
		мальчики / boys	девочки / girls
Суммарная зрительная нагрузка, из них / Total time of exposure to the organ of vision, including	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,56
Работа с компьютером / Work at the computer	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,3
Просмотр телевизионных программ / TV watching	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,4

(32,9 %) отметил, что у их детей имеются жалобы астенопического характера (в том числе головная боль, покраснение глаз, головокружение).

Продолжительность ночного сна соответствовала рекомендациям только у 16 % детей, а у 84 % она была ниже значений возрастных рекомендаций. Совершает прогулки каждый второй ребенок (48,7 % от числа опрошенных), при этом продолжительность прогулок соответствовала рекомендациям только у 20,8 % от числа опрошенных.

Опрос родителей учащихся показал, что дети начинают пользоваться компьютером еще до поступления в школу, в среднем в возрасте 6 лет 10 месяцев. Большинство родителей первоклассников (80 %) ответили, что их дети используют компьютер в основном для игр, 15 % указали на то, что их дети играют и общаются в соцсетях; 5 % респондентов сообщили, что их дети не пользуются компьютером вообще. В третьих классах доля детей, использующих компьютер с целью подготовки к занятиям, составила 33,3 %, играют на компьютере 62,5 % детей, вообще обходятся без компьютера 4,8 % третьеклассников. В пятых классах существенно возрастает доля учащихся, использующих компьютер в целях подготовки к занятиям, и она составляет 64,0 %, играют на компьютере 16 % учащихся, а играют и общаются в социальных сетях 16 %. Вообще не пользуются компьютером 4 % пятиклассников. Таким образом, доля детей 1–5 классов, не пользующихся компьютером, составила 5,8 %.

В первом классе средняя продолжительность общей зрительной нагрузки (компьютер, планшет, гаджеты и чтение) составила 1 час 56 минут в день. У учащихся третьего класса она достигла 2 часов 10 минут.

В табл. 2 представлена длительность зрительной работы у учащихся четвертых классов.

В среднем учащиеся четвертых классов тратили на просмотр телевизионных программ в день 1,8 ± 0,3 часа, время общей зрительной нагрузки (в том числе на компьютерную работу, использование гаджетов, просмотр ТВ-программ, чтение) составило 3,3 ± 0,4 часа. Время общей зрительной нагрузки у пятиклассников в среднем равнялось 2 часам 28 минутам.

Таким образом, анкетирование родителей учащихся позволило выявить, что школьники превышают рекомендуемую ежедневную длительность

Таблица 3 / Table 3

Частота астенопических жалоб у учащихся четвертых классов (%)
The frequency of subjective symptoms of visual fatigue among schoolchildren of fourth grade (%)

Виды астенопических жалоб / Types of complaints	Все учащиеся / All school students, %	В том числе / Including	
		мальчики / boys, %	девочки / girls, %
Головная боль / Headache	26,7	8,0	18,7
Головокружение / Dizziness	4,0	0,0	4,0
Затуманивание зрения, жжение в глазах / Blurred vision, burning sensation in eyes	5,3	1,3	4,0
Покраснение глаз / Redness of the eyes	24,0	10,7	13,3

Таблица 4 / Table 4

Посещение школьниками кружков и спортивных секций (часов в неделю, $M \pm \sigma$)
Duration of additional lessons and occupations in sports schools (hours per week, $M \pm \sigma$)

Виды дополнительных занятий / Types of out-of-school additional activity	Все учащиеся / All school students	В том числе / Including	
		мальчики / boys	девочки / girls
Внеучебная нагрузка (кружки, дополнительные занятия) / Additional classes out of school	2,6 ± 0,8	1,9 ± 1,2 *	3,6 ± 1,1
Спортивные секции / Occupations at sports school	2,7 ± 0,8	3,7 ± 1,3	1,7 ± 0,8

Примечание. *Выявлены статистически значимые отличия продолжительности занятий в спортивных секциях между мальчиками и девочками ($p < 0,05$).
Note. *Statistically significant differences of duration of occupations in sports schools between boys and girls are revealed ($p < 0.05$).

работы с компьютерами и гаджетами, а также просмотра телевизионных программ.

В связи с тем что нагрузка на зрительный аппарат школьников была избыточной, у учащихся четвертых классов мы изучили частоту жалоб, возникающих во время напряженной зрительной работы (табл. 3).

Признаки зрительного дискомфорта отмечались практически у каждого четвертого школьника: 26,7 % детей жаловались на головную боль, 24 % указывали на покраснение глаз, при этом у каждого пятого ребенка (20,0 %) данные жалобы появлялись вечером, а у 10,7 % школьников — в дневное время.

Опрос родителей выявил, что посещали спортивные секции (баскетбол, футбол, теннис, плавание) только 52,7 % детей; 56,8 % школьников занимались обучением иностранному языку, шахматам и шашкам, рукоделию.

Продолжительность занятий в спортивных секциях и дополнительных занятиях приведена в табл. 4.

Анализ показал, что длительность посещения кружков и спортивных секций имеет различную продолжительность у мальчиков и у девочек: девочки больше занимаются в различных кружках, в то время как мальчики — в спортивных секциях ($p < 0,05$).

Анализ данных медицинских карт учащихся четвертого класса продемонстрировал, что уже при поступлении в школу у 15,7 % этих школьников была диагностирована миопия. Результаты скринингового офтальмологического обследования 81 учащегося на четвертом году обучения показали (табл. 5), что доля детей с миопией различной степени возросла до 20,9 %, а еще 19,8 % учащихся имели различные аккомодационные нарушения.

Результаты анализа данных 25 медицинских карт учащихся пятых классов показали, что при поступлении в первый класс у 84,0 % нынешних пятиклассников аномалий рефракции не наблюдалось; у 4,0 % поступивших была диагностирована миопия; а у 12,0 % — гиперметропия слабой или средней степени. Выявлены статистически значимые отличия частоты миопии слабой и средней степеней при поступлении в школу (4,0 %) и на момент исследования (48,0 %, $p < 0,05$).

Отрицательная динамика состояния здоровья детей (с учетом школьного «стажа»), особенно развитие такой распространенной патологии, как миопия, представляет собой серьезную медицинскую, социальную и педагогическую проблему, требующую пристального внимания, что закономерно подтверждается результатами ряда исследований [1, 2, 4, 7].

Тот факт, что дети начинают пользоваться различными мобильными устройствами и компьютерами в дошкольном возрасте, вызывает опасение

Таблица 5 / Table 5

Частота встречаемости патологии органа зрения у учащихся четвертых классов (абс.; %)
Frequency of occurrence of pathology of an organ of vision at school students in the 4th grade (number; %)

Патология органа зрения / Pathology of an organ of vision	Количество детей / The prevalence of different refraction in schoolchildren
Миопия слабой и средней степеней / Myopia of weak and average degree	17 (20,9 %)
Нарушения аккомодации / Accommodation violations	16 (19,8 %)
Гиперметропия слабой и средней степеней / Hypermetropia of weak and average degree	16 (19,8 %)
Анизометропия / Anizometropia	5 (6,2 %)
Косоглазие / Strabismus	3 (3,7 %)
Всего с патологией органа зрения / In total with pathology of an organ of vision	49 (60,5 %)

не только в связи с риском их миопизации уже в начальных классах школы, но и в связи с потенциальной зависимостью от гаджетов, что может повлечь за собой ряд психологических проблем (замкнутость, отчужденность, нарушение адекватности восприятия окружающего мира), а также сложности в социальной интеграции. Для коррекции вышеописанных негативных тенденций необходима разработка и реализация комплексной реабилитационной программы обучающихся в условиях образовательных учреждений с акцентом на профилактику «школьной» патологии зрительного анализатора именно в первые годы школьного обучения.

ВЫВОДЫ

1. По результатам субъективной оценки здоровья ни один из родителей учащихся пятых классов не оценил здоровье своего ребенка как «отличное», в то время как среди родителей учащихся первых и третьих классов так считали от 20,8 до 25,0 % ($p < 0,05$). Практически каждый третий (32,9 %) родитель указал, что его ребенок предъявлял жалобы астенопического характера (головная боль, покраснение глаз, головокружение и др.).

2. Режим дня по продолжительности сна соответствовал гигиеническим нормативам только у 16,0 % детей, 86,5 % обследованных детей не соблюдали рекомендуемые нормативы просмотра телевизионных передач и работы с персональным компьютером, планшетом и различными гаджетами; продолжительность прогулок соответствовала нормативам только у 20,8 % детей.

3. Признаки зрительного дискомфорта были выявлены практически у каждого четвертого школьника: 26,7 % детей жаловались на головную боль, 24 % отмечали покраснение глаз.

4. По результатам скринингового офтальмологического обследования учащихся четвертых классов доля детей с миопией различной степени составила 20,9 % и еще 19,8 % учащихся имели различные аккомодационные нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биринцева Н.П. Патология органа зрения у школьников // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 2. – С. 10–11. [Birintseva NP. Patologiya organa zreniya u shkol'nikov. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii*. 2016;(2):10-11. (In Russ.)]
2. Выдров А.С., Комаровских Е.Н. Структура офтальмопатологии в Амурской области // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 164. [Vydrov AS, Komarovskikh EN. Struktura oftal'mopatologii v Amurskoy oblasti. *Modern problems of science and education*. 2013;(3):164. (In Russ.)]
3. Земляной Д.А., Львов С.Н. О региональных особенностях состояния здоровья школьников Санкт-Петербурга // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 4. – С. 65–68. [Zemlyanoy DA, L'vov SN. Regional Features of Saint-Petersburg Schoolchildren Level of Health. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(4):65-68. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED4465-68.
4. Львов С.Н., Земляной Д.А., Орел В.В., и др. Офтальмопатология у школьников Санкт-Петербурга // Материалы научной конференции офтальмологов «Невские горизонты — 2012»; Санкт-Петербург, 12–13 октября. – СПб., 2012. – С. 215–216. [L'vov SN, Zemlyanoy DA, Orel VV, et al. Oftal'mopatologiya u shkol'nikov Sankt-Peterburga. Materials of the scientific conference of ophthalmologists "Nevskie gorizonty – 2012"; Saint Petersburg, 12–13 Oct 2012. Saint Petersburg; 2012. P. 215–216. (In Russ.)]
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2018. (In Russ.)]
6. Панкова Н.Б., Назаркина Н.И., Донцова Л.Т. К проблеме мониторинга физических качеств современных

школьников // Материалы докладов 1-й научно-практической конференции ПИФК МГПУ «Инновационные технологии в физическом воспитании подрастающего поколения», Москва, 2010. – М., 2010. – С. 134–135. [Pankova NB, Nazarkina NI, Dontsova LT. K probleme monitoringa fizicheskikh kachestv sovremennykh shkol'nikov. In: Proceedings of the 1st Scientific-Practical Conference PIFF MGPU "Innovatsionnye tekhnologii v fizicheskom vospitanii podrastayushchego pokoleniya"; Moscow, 2010. Moscow; 2010. P. 134-135. (In Russ.)]

7. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский В.В., и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России // Офтальмология. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 348–353. [Proskurina OP, Markova EY, Brzheskij VV, et al. The Prevalence of Myopia in Schoolchildren in Some Regions of Russia. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(3):348-353. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-348-353.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. [Rebrova OY. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. 3rd ed. Moscow: MediaSfera; 2006. (In Russ.)]
9. Состояние здоровья женщин и детей // Аналитические материалы о положении детей и семей, имеющих детей, в Санкт-Петербурге. – СПб.: СПб ГБУ ГИМЦ «Семья», 2018. – С. 49–78. [Sostoyanie zdorov'ya zhenshchin i detey. In: Analiticheskie materialy o polozhenii detey i semey, imeyushchikh detey, v Sankt-Peterburge. Saint Petersburg: SPb GBU GIMTS "Sem'ya"; 2018. P. 49-78. (In Russ.)]
10. Степанова М.И., Александрова И.Э., Сазанюк З.И., и др. Гигиеническая регламентация использования электронных образовательных ресурсов в современной школе // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94. – № 7. – С. 64–68. [Stepanova MI, Aleksandrova IE, Sazanyuk ZI. Hygienic regulation of the use of electronic educational resources in the modern school. *Gig Sanit.* 2015;94(7):64-68. (In Russ.)]
11. Трофименко А.В., Звездина И.В. Особенности формирования гиподинамии среди подростков-школьников и учащихся профессиональных училищ // Материалы X Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей; Москва, 2007. – М., 2007. – С. 710–712. [Trofimenko AV, Zvezdina IV. Osobennosti formirovaniya gipodinamii sredi podrostkov-shkol'nikov i uchashchikhsya professional'nykh uchilishch. In: Proceedings of the 10th All-Russian Congress of Hygienists and Sanitary Physicians; Moscow, 2007. Moscow; 2007. P. 710-712. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Дмитрий Алексеевич Земляной — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей гигиены. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: zemlianoj@mail.ru.

Сергей Николаевич Львов — канд. мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей гигиены. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: dekanat-spma@mail.ru.

Владимир Всеволодович Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: vvbrzh@yandex.ru.

Елена Леонидовна Ефимова — канд. мед. наук, доцент, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: elena.efi@mail.ru.

Виктор Геннадьевич Пузырев — канд. мед. наук, доцент, кафедра общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: vgpuzyrev@mail.ru.

Ирина Валерьевна Александрович — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии. ФГБОУ ВО «ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Iralexzz15@gmail.com.

Марианна Алексеевна Сорокина — старший лаборант, кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: polet88@mail.ru.

◆ Information about the authors

Dmytry A. Zemlyanoy — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Hygiene. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zemlianoj@mail.ru.

Sergey N. Lvov — MD, PhD, Professor, Head, Department of General Hygiene. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dekanat-spma@mail.ru.

Vladimir V. Brzhesky — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Ophthalmology with a Course of Clinical Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vvbrzh@yandex.ru.

Elena L. Efimova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Ophthalmology with a Course of Clinical Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elena.efi@mail.ru.

Victor G. Puzyrev — MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health and Health Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vgpuzyrev@mail.ru.

Irina V. Alexandrovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Iralexzz15@gmail.com.

Marianna A. Sorokina — Senior Laboratory Assistant, Department of Humanitarian Disciplines and Bioethics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: polet88@mail.ru.

Doi: 10.17816/PED9651-56

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАСКУЛИННО-ФЕМИНИННЫХ СВОЙСТВ ЛИЧНОСТИ

© В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, Е.А. Белогурова, М.Д. Денисенко, Т.С. Горзий

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

Для цитирования: Николаев В.И., Денисенко Н.П., Белогурова Е.А., и др. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы при эмоциональном стрессе в зависимости от маскулинно-феминнных свойств личности // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 51–56. doi: 10.17816/PED9651-56

Поступила: 09.10.2018 Одобрена: 12.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Изучены особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у людей в зависимости от гендерных свойств личности в условиях эмоционального стресса. Обследовано 87 волонтеров обоего пола в условиях психоэмоционального напряжения (моделью эмоционального стресса служила ситуация экзамена). Воздействие эмоционального стресса приводило к увеличению числа лиц с преобладанием активности симпатической нервной системы и снижению числа парасимпатотоников. У женщин с преобладанием феминнных и андрогинных свойств личности эмоциональный стресс вызывал адекватный адаптивный ответ, который был связан с активацией симпатического звена регуляции сердечно-сосудистой системы и характеризовался нарастанием индекса функциональных изменений (ИФИ). У мужчин и женщин с выраженными маскулинными свойствами личности возникало напряжение сердечно-сосудистой деятельности — увеличивались показатели индексов функциональных изменений, напряжения регуляторных систем (ИН) и вегетативного равновесия (ИВР). Чрезмерная активация симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы, сопровождавшаяся увеличением показателя активности регуляторных систем (ПАРС) в 2,5 раза, была отмечена у мужчин с преобладанием андрогинных свойств личности. Психоэмоциональный стресс вызывал чрезмерное напряжение и/или перенапряжение механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы мужчин с выраженными феминнными и, особенно, андрогинными свойствами личности даже после прекращения действия стрессора. У волонтеров с данными свойствами личности сохранялись и/или увеличивались показатели ИН, ИФИ, ИВР, ПАРС.

Ключевые слова: эмоциональный стресс; адаптация; феминнные; маскулинные и андрогинные свойства личности; вариабельность сердечного ритма; функциональное напряжение.

FEATURES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM FUNCTIONING UNDER EMOTIONAL STRESS IN DEPENDENCE OF MASKULINE-FEMININE PERSONALITY TRAITS

© V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, E.A. Belogurova, M.D. Denisenko, T.S. Gorziy

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

For citation: Nikolaev VI, Denisenko NP, Belogurova EA, et al. Features of cardiovascular system functioning under emotional stress in dependence of masculine-feminine personality traits. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):51-56. doi: 10.17816/PED9651-56

Received: 09.10.2018 Revised: 12.12.2018 Accepted: 21.12.2018

The peculiarities of the adaptive reaction formation among people in dependence of masculine-feminine personality traits in condition of the emotional stress were explored. 87 healthy volunteers (male and female) were examined in the situation of the psychoemotional tension. It was detected that emotional stress triggered the adequate adaptive response among women with prevailing feminine and androgynous personal traits, accompanied by the activation of the sympathetic department of the regulation of the cardio-vascular system, mild increase of the index of functional changes. Tension of the mechanisms of cardio-vascular activity was found among men and women with pronounced masculine personal features. The excessive activation of sympathetic regulation of cardiovascular system which was accompanied by increase in the index of regulatory system activity by 2.5 times was noted among men with prevalence of androgynous properties of the personality. It has been proved that psychoemotional stress contributes to excessive tension and/or overstrain of cardiovascular activation mechanisms, accompanied by the retain or increase of the index of the functional changes, the index of regulatory system activity after termination of stressor action among men with pronounced masculine and, especially, androgynous personal traits. The functional change index, the strain

index, the indicator of the activity of regulatory systems remained the same or increased among volunteers with these personality traits.

Keywords: emotional stress; adaptation; masculine; feminine and androgynous personality traits; heart rate variability; functional tension.

В настоящее время эмоциональный стресс является основным фактором развития психосоматической патологии. Донозологический период развития болезни можно рассматривать как процесс постепенного снижения способности организма приспосабливаться к действию различных стрессоров, поскольку состояние здоровья — результат адаптации к условиям среды [3, 4].

Несмотря на общность неспецифических приспособительных реакций к неблагоприятным воздействиям, уровень устойчивости организма к стрессу в значительной мере определяется индивидуальными свойствами функциональных систем, прежде всего характером вегетативной и эндокринной регуляции основной эффекторной системы — сердечно-сосудистой [5, 6, 9].

Личные психические характеристики индивида необходимы для оценки качества адаптивных процессов [2, 8]. От этих свойств личности зависят особенности психологической реактивности человека, направленность доминирующих поведенческих реакций в условиях стресса. Особое место среди субъективных характеристик занимает проблема соотношения в структуре личности маскулинных — феминнинных качеств. В связи с этим представляется актуальным изучение гендерных особенностей формирования адаптивных процессов в условиях психоэмоционального стресса.

Целью работы было выявление особенностей формирования эмоционального напряжения по характеристике функционирования сердечно-сосудистой системы у человека в зависимости от маскулинных — феминнинных свойств личности в условиях психоэмоционального стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 87 здоровых волонтеров обоего пола в возрасте от 19 до 23 лет. Оценивали маскулинные — феминнинные свойства личности (шкала «маскулинность — феминнность» Фрайбургского личностного опросника — FPI) [7]; определяли индекс функциональных изменений (ИФИ) [1], вычисляли вегетативный индекс Кердо (ВИК) [10]. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) изучали с помощью ритмокардиографии (пакет прикладных программ «КардиоКит»). Экзамен служил моделью острого эмоционального стресса; исследования проводили в исходном состоянии (в межсессионный период), в ситуации психоэмоционального напряжения (непосредственно при сдаче экзамена) и через 45–60 минут после экзамена.

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона–Уайта, Шапиро–Уилкса) методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все волонтеры были разделены на две группы: 1-я — 44 мужчины (50,6 %) и 2-я — 43 женщины (49,4 %); в каждой группе выделено по три подгруппы — с преобладанием маскулинных (1а — 68 % мужчин, 2а — 28 % женщин), феминнинных (1б — 8 % мужчин, 2б — 61 % женщин), андрогинных (1в — 24 % мужчин, 2в — 11 % женщин) свойств личности.

Число симпато- и ваготоников в обеих группах исследования было практически одинаково и составило 84–86 и 14,2–16 % соответственно. Равновесие в активности вегетативных систем отмечалось у одного волонтера в 1-й группе (ВИК составил $1,1 \pm 0,25$ у. е.) и двух человек во 2-й группе (ВИК — $1,0 \pm 0,30$ у. е.). Полученные данные свидетельствовали о преобладании активности симпатической системы в период относительного функционального покоя у большинства испытуемых вне зависимости от пола и особенностей психологических свойств личности.

Также у всех волонтеров обеих групп был удовлетворительный уровень адаптации — ИФИ колебался от $1,86 \pm 0,47$ балла (2а) до $2,3 \pm 0,32$ балла (1в), ($p < 0,05$). В 1в подгруппе у 33,3 % обследованных наблюдалось напряжение адаптации (ИФИ = $2,79 \pm 0,05$ балла, $p < 0,05$).

В период относительного функционального покоя показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) у женщин не имели достоверных различий в подгруппах и составляли: ЧСС — 63,4 (60–68,5) уд/мин ($p < 0,05$); систолическое артериальное давление (САД) — 105,8 (98,3–117,13) мм рт. ст. ($p < 0,05$), диастолическое артериальное давление (ДАД) — 68,4 (58,6–72,1) мм рт. ст. ($p < 0,05$). В то же время у мужчин показатели ЧСС в подгруппах были различны и колебались от 64,4 (56–83) уд/мин ($p < 0,05$) у лиц с преобладанием маскулинных свойств до 76,4 (56–94) уд/мин ($p < 0,034$) у лиц

Таблица 1 / Table 1

Показатели ЧСС и АД у лиц с различными маскулинными — фемининными свойствами личности в период эмоционального стресса

Heart rate and blood pressure in individuals with different masculine-feminine personality traits during emotional stress

Показатель / Indicator		Первая группа, $n = 44$ / 1st group, $n = 44$			Вторая группа, $n = 42$ / 2nd group, $n = 42$		
		1а	1б	1в	2а	2б	2в
ЧСС, уд/мин / Heart rate, beats per minute	Фон / Calmness	64,4 (56–83)	72,3 (61,5–90,5)	76,4 (56–94)*	64,2 (51,5–69,5)	65,4 (61–75,5)	60,1 (53,5–74)
	Стресс / Stress	72,5 (63,46–84,69)	80,67 (71,5–98,5)*	84,2 (70,22–109,46)*	79,1 (72,66–93,42)*	75,1 (67–87,5)*	65,5 (59–79,5)
САД мм. рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	Фон / Calmness	118,2 (110,5–133,5)	119,7 (103,5–123)	122,7 (114,5–135)	101,6 (110,5–133,5)	105,5 (110,5–133,5)	106,1 (110,5–133,5)
	Стресс / Stress	125 (110,5–133,5)	120 103,5–123)	138 (124,6–135)*	111,7 (102,5–121,5)	110,9 (98,4–129,5)	109,75 (100,1–130,1)
ДАД мм. рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	Фон / Calmness	72,8 (62,5–86)	67,4 (63,1–79,5)	77,7 (66,5–94,5)	67,6 (60–75,5)	72,13 (62,5–85,5)	70,3 (64–821,5)
	Стресс / Stress	77,3 (62,5–86)*	68 (63,1–79,5)	82,5 (66,5–94,5)*	76,3 (62–80,1)	74,8 (63,1–90,2)	86,5 (68,4–96,1)*

Примечание. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом; *достоверные отличия по сравнению с исходными значениями, $p < 0,05$.

Note. Data are presented by median and interquartile range; *significant differences compared to the initial values, $p < 0.05$.

с преобладанием андрогинных свойств личности. Наибольшие показатели САД и ДАД были у волонтеров 1в подгруппы (122,7 (114,5–135) мм рт. ст. и 76,67 (65,5–93,5) мм рт. ст. соответственно) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Показатели ВСР позволяют оценить состояние механизмов регуляции функционирования организма человека. Во всех группах стандартное отклонение NN-интервалов (SDNN) находилось в пределах нормы (40–80 мс). Показатель активности парасимпатического звена регуляции (RMSSD) в группе женщин с выраженными андрогинными свойствами (2в) был достоверно выше и составил 59 (32–59) мс ($p < 0,01$). Индекс напряжения регуляторных систем (ИН) был наибольшим в группах мужчин и женщин с фемининными свойствами (147 (26–166) у. е. и 151 (63,5–211) у. е соответственно), что отражало активацию симпатической регуляции ($p < 0,05$). Показатель активности регуляторных систем (ПАРС) у мужчин с фемининными свойствами соответствовал «выраженному напряжению» (5 (4–5) у. е., $p < 0,01$). У остальных испытуемых имелось умеренное функциональное напряжение (шкала 3–4) (табл. 2).

Воздействие эмоционального стресса приводило к увеличению числа лиц с преобладанием активности симпатической нервной системы и снижению числа парасимпатотоников. Среди испытуемых 1-й группы преобладание активности симпатического звена вегетативной нервной системы было выявлено у 40 волонтеров (ВИК = 19,3 ± 0,1 у. е., $p < 0,05$), парасимпатического отдела — у трех человек (ВИК = –5,3 ± 0,07 у. е., $p < 0,05$), нормотонический тип регуляции сохранялся у одного испытуемого (ВИК = 1,2 у. е.). Во 2-й группе симпатикотония была зарегистрирована у 41 волонтера (ВИК = 23,9 ± 0,15 у. е., $p < 0,05$), высокий

Таблица 2 / Table 2

Изменение показателей вариабельности сердечного ритма у людей в зависимости от маскулинных — фемининных свойств личности во время эмоционального стресса

Changes in HRV in humans depending on masculine-feminine personality traits during emotional stress

Показатель / Indicator	Условия / Conditions	Первая группа / 1st group			Вторая группа / 2nd group		
		1а	1б	1в	2а	2б	2в
SDNN, мс	Фон / Calmness	42 (30–65,0)	60 (26–83)	41 (29,5–66)	75 (32–79,5)	62 (34–72)	56 (24–59)
	Стресс / Stress	22 (12,5–50)	37 (25–122)	35 (25–79)	32 (27–69,5)*	41 (33–68,5)	39 (21–96)
RMSSD, мс	Фон / Calmness	38,5 (29,5–49,5)	86 (21–89)	54 (27–79,5)	43 (19–68,5)	39 (21,5–89,5)	59 (32–59)
	Стресс / Stress	17,5 (9–33,5)*	22 (18–108)*	41 (15–66)*	19 (8–33,5)*	25 (11–47)*	28 (14–59)*
ИН, у. е. / Strain index, conventional units	Фон / Calmness	161 (73,1–235)	147 (26–166)	130 (46–174)	75 (37–185,5)	151 (63,5–211)	134 (97–184,5)
	Стресс / Stress	269 (182,5–439)*	380 (14–391)*	342 (21–389)	150 (46–165)*	169 (119–195,5)	318 (201–458)*
ИВР, у. е. / Index of the autonomic balance, conventional units	Фон / Calmness	245 (197–284)	309 (245–369)	240 (167–316)	96 (23–189)	199 (137–408)	270 (112–391)
	Стресс / Stress	350 (266–378)	424 (311–501)*	367 (219–435)*	152 (45–178)	245 (142–374)	326 (181–426)
ВПР, у. е. / Index of the autonomic rhythm, conventional units	Фон / Calmness	6 (3–6)	8 (5–8)	6 (5–7)	4 (2–4)	6 (5–8)	7 (6–7)
	Стресс / Stress	8 (4–9)*	9 (8–11)	8 (7–9)	5 (3–6)	7 (4–8)	8 (7–9)*
ПАРС, у. е. / Indicator of the activity of regulatory systems, conventional units	Фон / Calmness	3 (2,5–4)	5 (4–5,5)	4 (4–5)	4 (3,5–5)	4 (3,5–5)	4 (3,5–6)
	Стресс / Stress	4 (3,5–5)	6 (5,5–9)*	6 (6–9)*	5 (4,5–6)	5 (3,5–6)	6 (4,5–8)

Примечание. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом; * достоверные отличия по сравнению с исходными значениями, $p < 0,05$. SDNN — стандартное отклонение NN-интервалов; RMSSD — показатель активности парасимпатического звена регуляции; ИН — индекс напряжения регуляторных систем; ИВР — индекс вегетативного равновесия; ВПР — показатель вегетативного ритма; ПАРС — показатель активности регуляторных систем.

Note. Data are presented by median and interquartile range; * significant differences compared to the initial values, $p < 0.05$.

тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдался только у одного человека (ВИК = –7,4 у. е.).

Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождалась увеличением ЧСС и АД у испытуемых во всех группах. Наибольшее увеличение ЧСС во время стресса отмечалось у женщин с преобладанием маскулинных и у мужчин с преобладанием маскулинных и андрогинных свойств личности и составляло 79,1 (72,66–93,42) уд/мин ($p < 0,075$) (2а подгруппа), 72,5 (63,46–84,69) уд/мин (1а подгруппа) и 84,2 (70,22–109,46) уд/мин (1в подгруппа). Максимальное значение АД наблюдалось у волонтеров этих же подгрупп (см. табл. 1).

Достоверное увеличение ИФИ во время эмоционального стресса зафиксировано у волонтеров всех групп. У мужчин с преобладанием маскулинных и андрогинных свойств личности (1а и 1в подгруппы) показатель уровня функционирования жизненно важных систем организма оценивался как «напряжение механизмов адаптации» (рис. 1).

В условиях эмоционального стресса во всех группах происходило смещение вегетативного баланса в сторону симпатического отдела нервной системы. У «фемининных» мужчин отмечались наибольшие значения показателя вегетативного ритма (ВПР) до 9 (8–11) у. е., индекса напряжения регуляторных систем (ИН) до 380 (14–391) у. е. и индекса вегетативного

равновесия (ИВР) до 424 (311–501) у. е., что отражало высокую активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и высокую степень централизации управления сердечным ритмом. Следует отметить, что у «андрогинных» мужчин и женщин, а также у «феминнных» мужчин ПАРС был наибольшим (до 6 у. е.), что свидетельствовало о состоянии выраженного напряжения регуляторных систем (см. табл. 2).

Достоверные различия изменений показателей гемодинамики были отмечены через 45–60 минут после окончания действия стрессора в подгруппах. Наибольшие изменения ЧСС и АД были у всех волонтеров 1-й группы, причем максимально выражены в 1в подгруппе, и характеризовались нарастанием ЧСС до 86,7 (82,3–94,1) уд/мин ($p < 0,05$); САД — 132,5 (128,2–157,0) мм рт. ст. ($p < 0,081$) и ДАД — 85,11 (74,7–86,1) мм. рт. ст. ($p < 0,016$). У всех испытуемых 2-й группы показатели ЧСС и АД снижались и становились равными фоновым значениям.

Изменение ИФИ в 1а и 1в подгруппах сохранялось на уровне «напряжения механизмов адаптации»: от 2,5 (2,3–2,9) балла ($p < 0,06$) до 2,6 (2,4–2,9) балла ($p < 0,06$) соответственно.

Во всех группах обследуемых после экзамена активность симпатической нервной системы снижалась, однако в подгруппе «андрогинных» мужчин показатели ВПР и ИН имели тенденцию к возрастанию, а ПАРС сохранялся на прежнем уровне, свидетельствуя о выраженном напряжении регуляторных систем (см. рис. 1).

Таким образом, наиболее чувствительны к острому психоэмоциональному стрессу мужчины и женщины с преобладанием маскулинных свойств. Нормализацию показателей сердечно-сосудистой системы после прекращения стрессорного воздействия у «маскулинных» женщин можно оценивать как адекватную реакцию, свидетельствующую об активности регуляторных систем, формирующих исходный уровень функционирования организма. В группе мужчин с выраженными феминнными и андрогинными свойствами наблюдалось продолжение и усиление реакции на стресс, несмотря на прекращение действия самого фактора, что может расцениваться как инертный тип регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы.

Полученные результаты позволяют утверждать, что маскулинные–феминнные свойства личности способствуют формированию индивидуальных механизмов регуляции эффекторных систем организма и влияют на адаптивные механизмы в условиях эмоционального стресса.

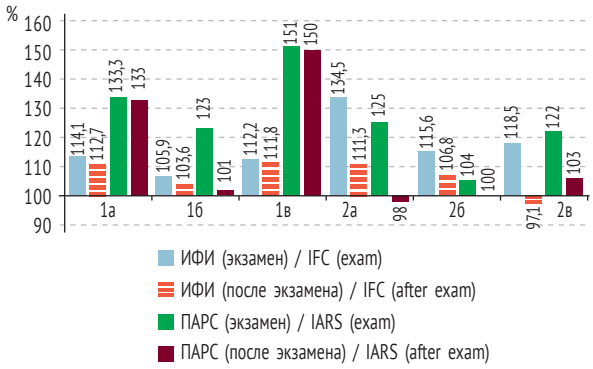

Рис. 1. Динамика изменений индекса функциональных изменений и показателя активности регуляторных систем у испытуемых в зависимости от маскулинных — феминнных свойств личности во время и после эмоционального стресса (в % к индивидуальным фоновым значениям, принятым за 100 %)

Fig. 1. Dynamics of changes in functional index and index of activity of regulatory systems in individuals depending on masculine-feminine properties of personality during and after emotional stress (in % to individual background values taken as 100 %)

ВЫВОДЫ

1. У женщин с преобладанием феминнных и андрогинных свойств личности эмоциональный стресс вызывает адекватный адаптивный ответ, проявляющийся активацией симпатического звена регуляции сердечно-сосудистой системы, незначительным нарастанием ИФИ и ПАРС.

2. У мужчин и женщин с выраженными маскулинными свойствами личности возникало напряжение механизмов адаптации, что выражалось в увеличении ИФИ и ПАРС в 1,5–1,7 раза.

3. У мужчин с выраженными феминнными и, особенно, андрогинными свойствами личности чрезмерное напряжение и/или перенапряжение механизмов адаптации, сопровождающееся сохранением и/или увеличением ИФИ и ПАРС, сохранялось в период после стрессорного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии / Под ред. В.Д. Балина, В.К. Гайда, В.К. Гербачевского и др. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. [Praktikum po obshchey, eksperimental'noy i prikladnoy psikhologii. Ed. by V.D. Balin, V.K. Gayd, V.K. Gerbachevskiy, et al. 2nd ed. Saint Petersburg: Piter; 2003. (In Russ.)]
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Теоретические основы донозологической диагностики // Донозология. – 2008. – № 2. – С. 2–13. [Baevskiy RM, Berseneva AP. Teoreticheskie osnovy donozologicheskoy diagnostiki. *Donozologiya*. 2008;(2):2-13. (In Russ.)]

3. Гончарова Н.Ю., Чернов Ю.Н., Батищева Г.А. Психофизиологические функции и симпатоадреналовая регуляция у лиц операторских профессий // Научно-практический вестник Черноземья. – 2010. – № 39. – С. 50–58. [Goncharova NY, Chernov YN, Batishcheva GA. Psikhofiziologicheskie funktsii i simpatoadrenalovaya regulyatsiya u lits operatorskikh professiy. *Nauchno-prakticheskiy vestnik Chernozem'ya*. 2010;(39):50-58. (In Russ.)]
4. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – № 3. – С. 1–29. [Kryzhanovskiy GN. Disregulatory pathology. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2002;(3):1-29. (In Russ.)]
5. Леонова А.Б. Комплексная стратегия анализа стресса: от диагностики к профилактике и коррекции // Психологический журнал. – 2004. – Т. 25. – № 2. – С. 75–85. [Leonova AB. Complex strategy of professional stress analysis: from diagnostics towards prophylaxis and correction. *Psikholog Zh*. 2004;25(2):75-85. (In Russ.)]
6. Михальченко В.Ф., Осадшая Л.Б. Кардиогемодинамика и ее вегетативное обеспечение у лиц с различной выраженностью эмоционального напряжения // Материалы X международного симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации», Москва, 2001. – М., 2001. – С. 355–356. [Mikhal'chenko VF, Osadshaya LB. Kardiogemodinamika i ee vegetativnoe obespechenie u lits s razlichnoy vyrazhennost'yu emotsional'nogo napryazheniya. In: Proceedings of the 10th International Symposium "Ekologo-fiziologicheskie problemy adaptatsii"; Moscow, 2001. Moscow; 2001. P. 355-356. (In Russ.)]
7. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д. Индивидуальные особенности развития эмоционального стресса у людей с разным типом гемодинамики и эмоциональным балансом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С. 143–147. [Nikolaev VI, Denisenko NP, Denisenko MD. Individual peculiarities of emotional stress formation among people with different types of haemodynamics and emotional balance. *Profil Klin Med*. 2012;(1):143-147. (In Russ.)]
8. Сандомирский М.Е. Психическая дезадаптация, нарушения вегетативной регуляции и психопатология. Личностно-типологические особенности и психическая адаптация. – Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2001. [Sandomirskiy ME. Psikhicheskaya dezadaptatsiya, narusheniya vegetativnoy regulyatsii i psikhopatologiya. Lichnostno-tipologicheskie osobennosti i psikhicheskaya adaptatsiya. Ufa: Zdravookhranenie Bashkortostana; 2001. (In Russ.)]
9. Щербатых Ю.В. Взаимосвязь тревожности, страха и фрустрации с активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Стресс и поведение // Сборник тезисов VII междисциплинарной конференции по биологической психиатрии; Москва, 28 февраля 2003. – М., 2003. – С. 456. [Shcherbatykh YV. Vzaimosvyaz' trevozhnosti, strakha i frustratsii s aktivnost'yu parasimpaticheskogo otdela vegetativnoy nervnoy sistemy. Stress i povedenie. In: Proceedings of the 7th Interdisciplinary Conference on Biological Psychiatry; Moscow, 28 February 2003. Moscow; 2003. P. 456. (In Russ.)]
10. Kerdo I. Ein aus dater der Blutrikulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetativa*. 1996;29(2):250-268.

◆ Информация об авторах

Валентин Иванович Николаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pathphys@mail.ru.

Наталия Петровна Денисенко — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nataliya_denisen@mail.ru.

Евгения Алексеевна Белогурова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: belogurova_e@mail.ru.

Мария Дмитриевна Денисенко — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: maryadenisenko@yandex.ru.

Таисия Сергеевна Горзий — аспирант, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gortas@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valentine I. Nikolaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathological Physiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pathphys@mail.ru.

Natalia P. Denisenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pathological Physiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nataliya_denisen@mail.ru.

Evgeniya A. Belogurova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: belogurova_e@mail.ru.

Mariya D. Denisenko — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: maryadenisenko@yandex.ru.

Taisia S. Gorzy — Postgraduate Student, Department of Pathological Physiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gortas@mail.ru.

Doi: 10.17816/PED9657-62

РОЛЬ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ЭНДОТЕЛИЙ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ КАРДИОМИОПАТИИ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ У СПОРТСМЕНОВ ИГРОВЫХ ВИДОВ СПОРТА

© З.В. Лопатин, В.С. Василенко, Е.Б. Карповская

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

Для цитирования: Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 57–62. doi: 10.17816/PED9657-62

Поступила: 11.10.2018 Одобрена: 10.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Сердечно-сосудистая система испытывает наибольшее напряжение при занятиях спортом. Это приводит к истощению и дисфункции компенсаторно-приспособительных механизмов, формирует состояние острого физического перенапряжения, увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция у спортсменов обусловлена оксидативным стрессом при высоких тренировочных нагрузках. К факторам риска повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов. Для уточнения этиопатогенетических особенностей кардиомиопатии перенапряжения проведено определение повреждающих эндотелий факторов у спортсменов игровых видов спорта. Обследовано 112 юношей в возрасте 17–25 лет, первого разряда и кандидаты в мастера спорта. Электрокардиографические признаки кардиомиопатии перенапряжения выявлены по изменению конечной части желудочкового комплекса в покое и нарушению ритма сердца у 36 (32 %) спортсменов, которые вошли в основную группу. Группу сравнения составили 38 спортсменов без электрокардиографических признаков кардиомиопатии перенапряжения. Определяли повреждающие эндотелий факторы: гомоцистеин, цитокины ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-4, липидный спектр, в том числе модифицированные (окисленные) липопротеины. Выявленные у спортсменов с электрокардиографическими признаками кардиомиопатии перенапряжения повышенные уровни липопротеинов низкой плотности наряду с повышением уровня гомоцистеина и противовоспалительных цитокинов вызывают дисфункцию эндотелия и играют существенную роль в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения. Соответственно профилактика и медикаментозная терапия кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов должна быть направлена на такие факторы, вызывающие эндотелиальную дисфункцию, как гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (ФНО-α и ИЛ-8) и модифицированных окисленных липопротеинов.

Ключевые слова: спортсмены; кардиомиопатия перенапряжения; цитокины; гомоцистеин; липидный спектр.

ROLE OF ENDOTHELIUM DAMAGE FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOMYOPATHY SURGE IN ATHLETES SPORTS

© Z.V. Lopatin, V.S. Vasilenko, E.B. Karpovskaya

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

For citation: Lopatin ZV, Vasilenko VS, Karpovskaya EB. Role of endothelium damage factors in the pathogenesis of cardiomyopathy surge in athletes sports. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):57-62. doi: 10.17816/PED9657-62

Received: 11.10.2018 Revised: 10.12.2018 Accepted: 21.12.2018

The cardiovascular system experiences the greatest stress when exercising. This leads to exhaustion and dysfunction of compensatory-adaptive mechanisms, forms a state of acute physical overstrain, increases the risk of cardiovascular disease. Endothelial dysfunction in athletes due to oxidative stress under high training loads. Risk factors include endothelial damage hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, elevated levels of cytokines. To clarify the Ethio-features overvoltage held definition of cardiomyopathy endothelium damage factors of sports athletes. Surveyed 112 people aged 17-25 years, boys 1 level and candidates for master of sports. ECG signs of cardiomyopathy overvoltage on change trailing portion of ventricular complex alone and disrupt heart rhythm found in 36 (32%) athletes who entered the primary group. Group of comparison comprised 38 athletes without electrocardiographic signs of cardiomyopathy. Conducted definition damaging endothelium factors: homocysteine, cytokines IL-8, IL-4, TNF-α, lipid spectrum, including modified (oxidized) lipoproteins. Revealed in athletes with electrocardiographic signs of cardiomyopathy overexertion, an increase in low-density lipoprotein along with an increase in the level of homocysteon and anti-inflammatory cytokines, causing endothelial dysfunction, can play a significant role in the pathogenesis of cardiomyopathy overexertion. Accordingly, prevention and drug therapy of cardio-

myopathy overexertion in athletes should be aimed at reducing the factors that cause endothelial dysfunction, namely, hyperhomocysteinemia, increase in the level of cytokines (TNF-α and IL-8) and modified oxidized lipoproteins.

Keywords: athletes; cardiomyopathy; cytokines; homocysteine; lipid spectrum.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современный спорт высоких достижений вызывает глубочайшие метаболические изменения всех органов и систем организма [1, 2, 7–9]. Наибольшее значение в системе адаптации спортсменов к тренировочным нагрузкам имеет функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Адаптивная реакция сердечно-сосудистой системы спортсменов определяется состоянием эндотелиальной функции и уровнем ее молекулярной регуляции, обеспечивающих необходимый физиологический оптимум [2]. В последние годы все чаще появляются сообщения о развитии эндотелиальной дисфункции у спортсменов под действием интенсивных тренировочных нагрузок [2, 6].

Увеличение кровотока и изменение гемодинамики, ввозникающие во время интенсивных физических нагрузок, могут стать стимулом для острых и хронических изменений сосудистой функции [15].

К факторам риска повреждения эндотелия относятся: гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов-1р и -8, фактора некроза опухоли альфа).

По данным Д.В. Чередниченко, М.Д. Дидур и В.Н. Лебедева (2013), нарушения липидного обмена у спортсменов могут сказываться негативным образом на процессах адаптации к условиям спортивной деятельности как организма в целом, так и сердечно-сосудистой системы в частности и вносят свой вклад в развитие кардиальной патологии за счет ухудшения кислородного снабжения сосудистой стенки, а также микроциркуляции, что в условиях мышечной деятельности способствует ишемии миокарда [9].

У спортсменов под действием тренировочных нагрузок увеличивается количество свободных радикалов, которые могут окислять молекулы липопротеинов низкой плотности с образованием окислительно-модифицированных липопротеинов [10]. Высокое содержание окислительно-модифицированных липопротеинов (oxLDL) в кровотоке токсично для эндотелиоцитов, поскольку oxLDL способны индуцировать некроз и апоптоз эндотелиальных клеток, при этом oxLDL приводят к активации иммунокомпетентных клеток, сопровождающейся аутосенсибилизацией и накоплением аутоантител в крови. Антитела, образуя иммунные комплексы с oxLDL, оказывают дополнительное повреждающее действие на эндотелий [4]. Окисленные липопротеины низкой плотности являются одним из важнейших детерминантов эндотелиальной дисфункции при многих сердечно-сосудистых заболеваниях [11].

Нарушение цитокиновой активности играет существенную роль в метаболизме сосудистой системы и развитии хронического воспаления, обусловленного атеросклеротическим процессом. Дисбаланс цитокинов, в частности увеличение концентрации ИЛ-8, расценивается в качестве предиктора кардиоваскулярных событий [3, 11]. В исследовании Е.Ф. Джонаевой и др. (2012) доказано, что постишемическая реперфузия миокарда сопровождается выделением цитокинов [5]. Установлена роль ФНО-α в прогрессировании миокардиальной дисфункции и кардиомегалии [7, 13].

И.Е. Смирнов, А.Г. Кучеренко, С.Д. Поляков и др. в 2015 г. получили данные об изменении содержания медиаторов эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении миокарда у юных спортсменов путем количественного анализа содержания в крови ангиогенина, фактора роста эндотелия сосудов, гомоцистеина, эндотелина и оксида азота [8].

Дисфункция эндотелия признана универсальным механизмом, через который реализуется действие всех факторов риска сердечно-сосудистых нарушений. Однако исследования эндотелиальной дисфункции и ее связи с адаптационными нарушениями сердца у высококвалифицированных спортсменов малочисленны [8] и в основном проводятся в циклических видах спорта, что обусловлено более интенсивными и объемными тренировочными нагрузками, направленными на развитие выносливости.

Цель исследования — изучить роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кардиологическое обследование проводили на базе СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» (кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России), городского врачебно-физкультурного диспансера и медсанчасти СПбГБОУ СПО «Училище олимпийского резерва № 1» на протяжении 2015–2016 гг. у действующих спортсменов игро-

вых видов спорта (волейбол, баскетбол, гандбол), студентов ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта» и учащихся в училище олимпийского резерва № 1. Всего обследовано 112 юношей в возрасте 17–25 лет, имеющих первый разряд и кандидаты в мастера спорта, на разных этапах годового тренировочного цикла. Электрокардиографические признаки кардиомиопатии перенапряжения выявлены у 36 (32 %) человек (20,4 ± 0,3 года) по изменению конечной части желудочкового комплекса в покое и нарушению ритма сердца. Данные спортсмены вошли в основную группу. Группу сравнения составили 38 человек (19,6 ± 0,25 года) без аритмий и электрокардиографических признаков кардиомиопатии перенапряжения.

Работу проводили в соответствии со стандартами Хельсинской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации[1].

Забор крови для исследований осуществляли в вакуумный контейнер из кубитальной вены после дня отдыха, утром, натощак перед тренировкой. Определяли повреждающие эндотелий факторы: гомоцистеин, цитокины ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-4, липидный спектр, в том числе модифицированные (окисленные) липопротеины.

Гомоцистеин определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы Axis-Shield США на ИФА-анализаторе Biotech (США). Уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) вычисляли энзиматическим колориметрическим методом. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по А.Н. Климову (отношение ЛПНП + ЛПОНП к ЛПВП). Уровень модифицированных окисленных липопротеинов (oxLDL) рассчитывали с помощью автоматического коагулометрического анализатора ACL 200 и диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory (США).

Полученные данные были подвергнуты математической обработке на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Excel 2007, Statistica for Windows 5.0. Достоверность различий между средними величинами и их стандартными ошибками оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$ (вероятность различий больше 95 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование спортсменов игровых видов спорта проводили на протяжении двух лет. За этот период выполнено электрокардиографическое обследование 112 спортсменов, из них кардиомиопатия перенапряжения выявлена у 36 (32 %) спортсменов. По данным электрокардиографии в 14,3 % случаев (16 спортсменов) установлено нарушение процессов реполяризации (НПР) 1-й степени, в 7 % (8 спортсменов) — НПР 2–3-й степеней и в 10,7 % случаев (12 спортсменов) выявлены нарушения ритма (экстрасистолия и суправентрикулярные нарушения ритма).

Как показано в табл. 1, у спортсменов с кардиомиопатией перенапряжения зарегистрировано статистически значимое повышение уровня гомоцистеи-

Таблица 1 / Table 1

Уровень гомоцистеина и цитокинов у спортсменов с кардиомиопатией перенапряжения и спортсменов без сердечно-сосудистых нарушений

The level of homocysteine and cytokines in athletes with cardiomyopathy overstrain and athletes without cardiovascular disorders

Группы обследованных / Groups of patients examined	Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, μmol/l	Цитокины / Cytokines		
		ФНО-α, пг/мл / TNF-α, pg/ml	ИЛ-8, пг/мл / IL-8, pg/ml	ИЛ-4, пг/мл / IL-4, pg/ml
Основная группа (КМПП), $n = 36$ / Main group (CO), $n = 36$	10,5 ± 0,6	127,3 ± 34,7	26,5 ± 4,6	8,2 ± 1,9
Группа сравнения, $n = 38$ / Experimental group, $n = 38$	7,3 ± 0,5	19,3 ± 4,1	14,3 ± 2,2	12,5 ± 2,3
Статистическая значимость различия (*t*) / Student's *t*-test	$p \leq 0,001$ (4,1)	$p \leq 0,01$ (3,1)	$p \leq 0,05$ (2,4)	$p > 0,05$ (1,4)

Примечание. КМПП — кардиомиопатия перенапряжения. *Note.* CO — cardiomyopathy overstrain.

[1] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Зарегистрировано в Минюсте РФ 23 августа 2016 г. Регистрационный № 43357. Доступен по: https://base.garant.ru/71473446/ (дата обращения: 07.01.2018).

Таблица 2 / Table 2

Уровень липопротеинов высокой и низкой плотности и их соотношение у спортсменов с кардиомиопатией перенапряжения и спортсменов без сердечно-сосудистых нарушений
The level of high and low density lipoproteins and their ratio in athletes with cardiomyopathy overstrain and athletes without cardiovascular disorders

Группы спортсменов / Groups of patients examined	ЛПВП (>1,68 ммоль/л) / HDL (>1,68 mmol/l)	Атерогенные фракции / Atherogenic fractions		КА (1,98–2,51) / AC (1,98-2,51)
		ЛПНП (1,68–4,53 ммоль/л) / LDL (1,68-4,53 mmol/l)	ЛПОНП (0,6–1,1 ммоль/л) / VLDL (0,6-1,1 mmol/l)	
Основная группа (КМПП), *n* = 36 / Main group (CO), *n* = 36	1,73 ± 0,08	3,6 ± 0,32	0,44 ± 0,04	2,3 ± 0,15
Группа сравнения, *n* = 38 / Experimental group, *n* = 38	1,8 ± 0,1	3,3 ± 0,12	0,38 ± 0,03	2,0 ± 0,1
Статистическая значимость различий (*t*) / Student's *t*-test	*p* > 0,05 (0,6)	*p* > 0,05 (0,9)	*p* > 0,05 (1,2)	*p* > 0,05 (1,6)

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; КМПП — кардиомиопатия перенапряжения.
Notes. HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; VLDL – very low density lipoproteins; AC – atherogenic coefficient.

Таблица 3 / Table 3

Уровень холестерина, триглицеридов и модифицированных окисленных липопротеинов у спортсменов с кардиомиопатией перенапряжения и спортсменов без сердечно-сосудистых нарушений
The level of cholesterol, triglycerides and modified oxidized lipoproteins in athletes with cardiomyopathy overstrain and athletes without cardiovascular disorders

Группы спортсменов / Groups of patients examined	oxLDL (200–2261 нг/мл) / oxLDL (200-2261 ng/ml)	Холестерин (3,1–5,2 ммоль/л) / Cholesterol (3,1-5,2 mmol/l)	Триглицериды (0,45–1,82 ммоль/л) / Triglycerides (0,45-1,82 mmol/l)
Основная группа (КМПП), *n* = 36 / Main group (CO), *n* = 36	1813,7 ± 355,2	4,1 ± 0,6	0,98 ± 0,11
Группа сравнения, *n* = 38 / Experimental group, *n* = 38	1322,3 ± 158,4	3,62 ± 0,3	0,73 ± 0,13
Статистическая значимость различий (*t*) / Student's *t*-test	*p* > 0,05 (1,3)	*p* > 0,05 (0,72)	*p* > 0,05 (1,5)

Примечание. КМПП — кардиомиопатия перенапряжения; oxLDL — модифицированные окисленные липопротеины.
Note. CO — cardiomyopathy overstrain.

на (10,5 ± 0,6 относительно 7,3 ± 0,5 мкмоль/л при $p \leq 0{,}001$) и увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-8 (26,5 ± 4,6 относительно 14,3 ± 2,2 пг/мл при $p \leq 0{,}05$) и ФНО-α (127,3 ± 34,7 относительно 19,3 ± 4,1 пг/мл при $p \leq 0{,}01$).

Увеличение концентрации ИЛ-8 в настоящее время расценивается в качестве предиктора кардиоваскулярных событий [12], также имеются данные о роли ФНО-α («кахексина») в прогрессировании миокардиальной дисфункции и кардиомегалии [7].

Гомоцистеин, непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, угнетает синтез оксида азота (NO) и сульфатированных гликозаминогликанов. Высокий уровень в плазме гомоцистеина признан фактором риска дисфункции эндотелия и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний.

Показатели холестерина атерогенных фракций ЛПНП и ЛПОНП у спортсменов с кардиомиопатией перенапряжения по сравнению со спортсменами без сердечно-сосудистых нарушений особенностей не имели. Также не установлено различий в содержании ЛПВП. Соответственно у спортсменов с кардиомиопатией перенапряжения не выявлено и повышения КА (табл. 2).

Уровень холестерина и триглицеридов в группах спортсменов также статистически значимых различий не имел (табл. 3).

Определение oxLDL показало их повышение до верхней границы нормы у спортсменов обеих групп, при этом у спортсменов основной группы их повышение было более выражено, но не имело статистической значимости вследствие высокого разброса показателей (табл. 3).

В связи с этим нами проведен анализ показателей oxLDL, выходящих за пределы референсного интервала в обеих группах спортсменов.

В группе спортсменов с кардиомиопатией перенапряжения повышение oxLDL за пределы референсного интервала установлено у 12 человек (33 %), а в группе без сердечно-сосудистой патологии — у 3 человек (7,9 %), что имеет статистическую значимость при $p \leq 0{,}01$ ($t = 2{,}8$). Таким образом, у спортсменов с кардиомиопатией перенапряжения чаще выявляется повышение уровня oxLDL. Окисленные липопротеины обладают токсичностью для многих групп клеток, в частности для эндотелиоцитов, при этом антитела, образуя иммунные комплексы с oxLDL, оказывают дополнительное повреждающее действие [4, 14], играя существенную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У спортсменов с электрокардиографическими признаками кардиомиопатии перенапряжения повышение уровня ЛПНП наряду с повышением уровня гомоцистеона и противовоспалительных цитокинов вызывает дисфункцию эндотелия и может играть существенную роль в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения. Соответственно профилактика и медикаментозная терапия кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов должна быть направлена на коррекцию факторов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, а именно гипергомоцистеинемии, повышенного уровня цитокинов (ФНО-α и ИЛ-8) и модифицированных окисленных липопротеинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова И.Н., Левин М.Я., Косова Е.В., и др. Регулирующая роль цитокинов в развитии воспалительного процесса при острой фазе хронического катарального гингивита у спортсменок // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 56–60. [Antonova IN, Levin MY, Kosova EV. Regulatory role of cytokines in inflammation development in the acute phase of chronic catarrhal gingivitis in athletes. *Cytokines & inflammation.* 2014;13(4):56-60. (In Russ.)]
2. Бершова Т.В., Баканов М.И., Смирнов И.Е., и др. Изменения функционального состояния сосудистого эндотелия у юных спортсменов различной квалификации // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19. – № 1. – С. 14–19. [Bershova TV, Bakanov MI, Smirnov IE, et al. Changes in the functional state of the vascular endothelium in young athletes of varying skill levels. *Cytokines and inflammation.* 2016;19(1):14-19. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19.
3. Гордеева М.А., Бабаева А.Р., Емельянова А.Л., Давыдов С.И. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 27–33. [Gordeeva MA, Babaeva AR, Emel'yanova AL, Davydov SI. Otsenka tsitokinovogo profilya u patsientov s razlichnymi variantami ostrogo koronarnogo sindroma i khronicheskimi formami ishemicheskoy bolezni serdtsa. *Cytokines and inflammation.* 2014;13(2):27-33. (In Russ.)]
4. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Дылева Ю.А., и др. Определение окислительно-модифицированных липопротеинов и антител к ним при осложненном течении инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 7. – С. 14–17. [Gruzdeva OV, Barbarash OL, Palicheva EI, et al. The detection of oxidation-modified lipoproteins and their antibodies in case of complicated course of myocardial infarction with segment *ST* boost. *Klin Lab Diagn.* 2011;(7):14-17. (In Russ.)]
5. Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н., Ширшова С.А. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4–2. – С. 264–269. [Dzhanaeva EF, Shemetova GN, Shirshova SA. Patogeneticheskie osnovy i sovremennye podkhody k ranney diagnostike ateroskleroza. *Fundamental research.* 2012;(4-2):264-269. (In Russ.)]
6. Дидур М.Д., Чередниченко Д.В., Лебедев В.Н. Эндотелиальная дисфункция у спортсменов высокого класса // Спортивная медицина. – 2012. – № 2. – С. 26–30. [Didur MD, Cherednichenko DV, Lebedev VN. Endothelial dysfunction of the high-class athletes. *Sportivnaya meditsina.* 2012;(2):26-30. (In Russ.)]
7. Жданова О.И. Факторы риска и подходы к протекции повреждения миокарда у детей и подростков, занятых в спорте высоких достижений: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2010. [Zhdanova OI. Faktory riska i podkhody k protektsii povrezhdeniya miokarda u detey i podrostkov, zanyatykh v sporte vysokikh dostizheniy. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ.)]
8. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Поляков С.Д., и др. Медиаторы эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении миокарда у юных спортсменов // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18. – № 5. – С. 21–25. [Smirnov IE,

Kucherenko AG, Polyakov SD, et al. Mediators of endothelial dysfunction in physical myocardial overexertion in young athletes. *Russian journal of pediatrics*. 2015;18(5):21-25. (In Russ.)]

9. Чередниченко Д.В., Дидур М.Д., Лебедев В.Н. Проатерогенные и антиатерогенные липопротеины у спортсменов высокого класса // Спортивная медицина. – 2013. – № 2. – С. 23–26. [Cherednichenko DV, Didur MD, Lebedev VN. Proaterogennye i antiaterogennye lipoproteiny u sportsmenov vysokogo klassa. *Sportivnaya meditsina*. 2013;(2):23-26. (In Russ.)]
10. Bachi AL, Sierra AP, Rios FJ, et al. Athletes with higher VO2max present reduced oxLDL after a marathon race. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2015;1(1). doi: 10.1136/bmjsem-2015-000014.
11. Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2016;84:1-7. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.013.
12. Inoue T, Komoda H, Nonaka M, et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):319-325. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.02.012.
13. Lannergard A, Fohlman J, Wesslen L, et al. Immune function in Swedish elite orienteers. *Scand J Med Sci Sports*. 2001;11(5):274-279. doi: 10.1034/j.1600-0838.2001.110504.x.
14. Sun H, Zhu X, Zhou Y, et al. C1q/TNF-Related Protein-9 Ameliorates Ox-LDL-Induced Endothelial Dysfunction via PGC-1alpha/AMPK-Mediated Antioxidant Enzyme Induction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6). doi: 10.3390/ijms18061097.
15. Podgorska K, Derkacz A, Szahidewicz-Krupska E, et al. Effect of Regular Aerobic Activity in Young Healthy Athletes on Profile of Endothelial Function and Platelet Activity. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8715909. doi: 10.1155/2017/8715909.

◆ Информация об авторах

Захар Вадимович Лопатин — аспирант, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zakhar.vadimovich@gmail.com.

Владимир Станиславович Василенко — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zakhar.vadimovich@gmail.com.

Екатерина Борисовна Карповская — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zakhar.vadimovich@gmail.com.

◆ Information about the authors

Zakhar V. Lopatin — Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zakhar.vadimovich@gmail.com.

Vladimir S. Vasilenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zakhar.vadimovich@gmail.com.

Ekaterina B. Karpovskaya — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zakhar.vadimovich@gmail.com.

Doi: 10.17816/PED9663-72

ФОКУСЫ АБЕРРАНТНЫХ КРИПТ И ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ХИМИЧЕСКОГО МУТАГЕНЕЗА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕР- И ГИПОТИРЕОЗА

© С.Н. Прошин [1], Р.А. Курбанов [2], С.И. Лоскутов [3], Н.Н. Барсуков [1], Х.О. Алибеков [1], Д.А. Качанов [1], Р.И. Глушаков [4], Г.О. Багатурия [2]

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

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

[3] ООО «НПО «БиоЭкоТех»;

[4] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Прошин С.Н., Курбанов Р.А., Лоскутов С.И., и др. Фокусы аберрантных крипт и изменения микробиоты кишечника на фоне химического мутагенеза и экспериментального гипер- и гипотиреоза // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 63–72. doi: 10.17816/PED9663-72

Поступила: 04.10.2018 Одобрена: 11.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

В статье представлены данные об индукции метилнитрозомочевиной фокусов аберрантных крипт на фоне экспериментально измененного тиреоидного статуса у мышей и сопутствующих изменений микробиоты кишечника. Так как фокусы аберрантных крипт служат очевидной предпосылкой для дальней малигнизации в колоректальный рак, то индукция колоректального рака метилнитрозомочевиной является наиболее приемлемой моделью для исследования механизмов канцерогенеза. В работе были использованы мыши-самцы линии BALB/c, которые получали метилнитрозомочевину (МНМ) при сочетанном воздействии L-тироксина или пропилтиоурацила в течение 24 недель. Результаты исследования указывают, что частота возникновения фокусов аберрантных крипт (ФАК) была достоверно выше для группы животных, которые получали как МНМ, так и L-тироксин (38,9 ± 3,6 %). При этом частота возникновения ФАК на фоне гипертиреоидного статуса без воздействия МНМ также находилась на высоком уровне (12,9 ± 4,2 %). При этом гипотиреоидный статус оказывал достоверно выраженное защитное влияние на эпителий кишечника при воздействии МНМ (16,1 ± 2,5 %). Обнаружено достоверное количественное снижение *Lactobacillus spp.* как в группах мышей, подвергавшихся воздействию МНМ, так и у животных на фоне гипертиреоидного статуса. Обсуждаются механизмы, способствующие возникновению повышенной частоты ФАК в контексте гипер- и гипотиреоидного статуса. Сделан вывод, что повышенная частота возникновения фокусов аберрантных крипт и снижение представителей нормальной микробиоты ассоциированы с гипертиреозом, который модулируется введением метилнитрозомочевины.

Ключевые слова: метилнитрозомочевина; гипер- и гипотиреоз; фокусы аберрантных крипт; микробиота кишечника.

THE FOCI OF ABERRANT CRYPTS AND CHANGES OF MICROBIOTA OF GUT UPON CHEMICAL MUTAGENESIS AND EXPERIMENTAL HYPER- AND HYPOTHYROID STATUS

© S.N. Proshin [1], R.A. Kurbanov [2], S.I. Loskutov [3], N.N. Barsukov [1], H.O. Alibekov [1], D.A. Kachanov [1], R.I. Glushakov [4], G.O. Bagaturiya [2]

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

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

[3] St. Scientific Production Company "BioEchoTech", Saint Petersburg, Russia;

[4] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Proshin SN, Kurbanov RA, Loskutov SI, et al. The foci of aberrant crypts and changes of microbiota of gut upon chemical mutagenesis and experimental hyper- and hypothyroid status. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):63-72. doi: 10.17816/PED9663-72

Received: 04.10.2018 Revised: 11.12.2018 Accepted: 21.12.2018

In our paper we present data on the induction of nitrosomethylurea focuses of aberrant crypts on experimentally altered thyroid status in mice and concomitant changes in the intestinal microbiota. Since the foci of aberrant crypts are an obvious

prerequisite for long-range malignancy in colorectal cancer, the induction of colorectal cancer induced by nitrosomethylurea is the most appropriate model for investigating mechanisms of carcinogenesis. Male BALB / c male mice which were treated with nitrosomethylurea (NMU) for 24 weeks when also combined with L-thyroxin or propylthiouracil were used in the study. The results indicate that the incidence of aberrant crypt foci (FAC) was significantly higher for a group of animals which were treated with both NMU and L-thyroxin 38.9 ± 3.6%. At the same time the incidence of FAC with hyperthyroid status only without exposure to NMU was also high at 12.9 ± 4.2%. It was shown that the hypothyroid status had a significant protective effect on the intestinal epithelium when exposed to HMN – 16.1 ± 2.5%. A significant quantitative decrease in *Lactobacillus spp*. of microbiome was detected in groups of mice exposed not only to NMU, but also in animals with experimentally induced hyperthyroid status only. Mechanisms that contribute to the occurrence of an increased frequency of FAC in the context of hyper- and hypothyroid status are discussed. It was concluded that an increased incidence of foci of aberrant crypts and a decrease in the quantity of the normal microbiota are associated with hyperthyroid status which modulated upon administration of methylnitrosourea.

Keywords: nitrosomethylurea; hyper- and hypothyroid status; foci of aberrant crypts; microbiota of gut.

АКТУАЛЬНОСТЬ

К настоящему времени индукция рака метилнитрозомочевиной (МНМ) является наиболее приемлемой моделью для исследования механизмов канцерогенеза, особенно рака прямой кишки. Как и при спорадически возникающем колоректальном раке у человека, по результатам экспериментальных исследований на животных можно провести аналогию появления у них в кишечнике морфологических изменений, возникновения фокусов клеточной пролиферации эпителия и даже «клинических» проявлений этого заболевания. Важная особенность МНМ в отличие от азоксиметана заключается в том, что МНМ не подвергается метаболической трансформации, что исключает определенные затруднения в интерпретации получаемых результатов [28]. Стадия возникновения фокусов аберрантных крипт (ФАК) предшествует этапу, на котором воздействие МНМ на кишечный эпителий может быть со всей очевидностью визуализировано гистологически [23]. К настоящему времени доказано, что ФАК, прежде всего на молекулярном уровне, служат предпосылкой для дальней малигнизации в колоректальный рак и/или выступают серьезным фактором риска возникновения рака прямой кишки [29, 31]. К возникновению ФАК могут приводить разнообразные причины: семейный аденоматозный полипоз и наследственный неполипозный полипоз [15, 21], наследственная предрасположенность, то есть колоректальный рак у одного из родителей [16]. Также исследуется взаимосвязь между изменениями и активностью микробиома и его метаболома и возникновением рака прямой кишки [26]. Низкая частота возникновения рака выявлена у пациентов, пораженных гидатидным эхинококкозом [10]. Не регистрируется колоректальный рак у пациентов с американским трипаносомозом [32]. В экспериментальной модели показано, что животные, у которых персистируют такие представители трансмиссивных протозойных агентов, как *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* и *Plasmodium yoelii*, более устойчивы к опухолевому росту [13, 20, 27]. С другой стороны, имеются данные, указывающие, что пациенты, у которых персистируют *Cryptosporidium spp*., принадлежащие к группе *Firmicutes*, более подвержены колоректальному раку [34]. Таким образом, очевидно, что микросимбиоценоз, находясь в тесной взаимосвязи с биотопом организма человека, формирует определенное состояние гомеостаза, зависящее не только от макропартнера, но и, в частности, от качественного и количественного состава микробиоты (эубиоз/дисбиоз). Кишечный дисбиоз способствует развитию, формированию и прогрессированию хронических воспалительных процессов в различных органах, в том числе воспалительных заболеваний в ЖКТ [7]. В настоящее время установлено, что повышенная активность бактерий *Yersinia spp.* из группы *Enterobacteriaceae* и *H. pylori* из группы *Proteobacteria* тесно ассоциирована с патологией щитовидной железы [14]. А это, в свою очередь, может привести к опухолям различных локализаций. Выявлена причинно-следственная связь между изменением состава микробиома у женщин и возникновением у них рака молочной железы [17]. Нанопептиды гипоталамического происхождения, будучи филогенетически более древними, обеспечивают тканям различного генеза реализацию их компенсаторных и приспособительных свойств при разнообразных воздействиях как на макроорганизм, так и на микробиом [9]. Так, например, установлен факт синергидного действия окситоцина с рядом антибактериальных препаратов *in vitro* и при лечении сепсиса у мышей, вызванного бактериями из группы *Actinobacteria* микробиома. К настоящему времени это позволило перейти к клинической апробации сочетанного использования антибиотиков с окситоцином при лечении гнойно-воспалительных заболеваний [33]. Показано, что эрадикационная фармакотерапия *H. pylori*, которая

Таблица 1 / Table 1

Распределение животных по экспериментальным группам и применяемым к ним фармакологическим средствам (веществам)

The distribution of mice is due to experimental groups and administered pharmacological substances

Вещество / Substance	Группа / Groups					
	Первая / 1st	Вторая / 2nd	Третья / 3rd	Четвертая / 4th	Пятая / 5th	Шестая / 6th
–	10	–	–	–	–	–
МНМ / NMU	–	10	–	–	–	–
МНМ + L-тироксин / NMU + L-thyroxin	–	–	20	–	–	–
МНМ + ПТУ / NMU + PTU	–	–	–	20	–	–
L-тироксин / L-thyroxin	–	–	–	–	20	–
ПТУ / PTU	–	–	–	–	–	20

Примечание. МНМ — метилнитрозомочевина; ПТУ — пропилтиоурацил.
Note. The group 1 – control; the group 2 – NMU; the group 3 – NMU + L-thyroxin; the group 4 – NMU + PTU; the group 5 – L-thyroxin; the group 6 – PTU.

принадлежит к группе *Proteobacteria*, более эффективна при сочетании с применением L-тироксина для парентерального введения [30]. Выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем тиреоидных гормонов у новорожденных с сепсисом и летальным исходом, возможно, вследствие того, что микробиом тонкого кишечника может активно влиять на уровень тиреоидных гормонов организма [24, 25].

Целью исследования было оценить влияние экспериментально измененного тиреоидного статуса на формирование ФАК, индуцируемого МНМ, и микробиоту кишечника.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе было использовано 100 мышей (♂) линии BALB/c массой 20 г (питомник «Рапполово» Ленинградской области), которых на протяжении эксперимента содержали в стандартных условиях[1].

Животные были поделены на шесть групп (табл. 1). Группу контроля составило десять животных (группа 1); десять животных получали только МНМ (группа 2); 20 животных — МНМ + L-тироксин (группа 3) и 20 животных — МНМ + ПТУ (пропилтиоурацил) (группа 4). Кроме того, были сформированы еще две группы по 20 животных без применения МНМ, одна из которых получала только L-тироксин (группа 5), а другая — только ПТУ (группа 6). Таким образом, чтобы достичь гипертиреоидного состояния использовали L-тироксин в концентрации 0,01 %, а чтобы достичь гипотиреоидного состояния — ПТУ в концентрации 0,5 %. Оба вещества добавляли в поилки. Для экспозиции животных к МНМ применяли метод ректального введения, при котором с помощью гибкого пластикового зонда МНМ доставляли в прямую кишку в концентрации 0,8 % [8]. Процедуру повторяли 1 раз в неделю в течение четырех недель. Глубина введения ректального зонда составляла около 1 см (рис. 1).

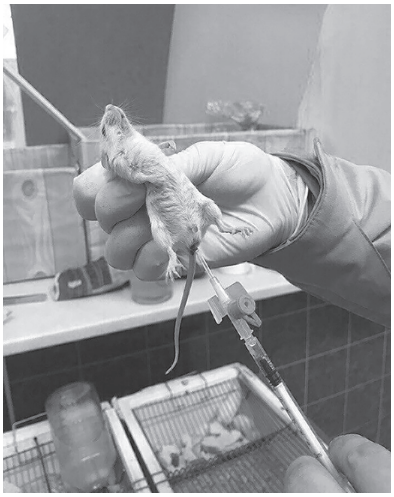

Рис. 1. Введение нитрозометилмочевины ректальным катетером

Fig. 1. Administration of methylnitrosourea by rectal catheter

[1] Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. № 51 (зарегистрировано Министерством юстиции Российской Федерации 31 октября 2014 г., № 34547).

Фокусы аберрантных крипт регистрировали по следующей схеме: животных из всех групп, включая контроль, подвергали цервикальной дислокации на 20-й неделе эксперимента. Далее *ex tempo* выделяли кишечник, промывали фосфатно-солевым буфером ФСБ для освобождения от каловых масс, выделяли прямую кишку с прилежащим участком, вырезали, разрезали продольно и слизистой оболочкой вверх помещали на предметное стекло. Далее наносили 0,2 % раствор метиленового синего, приготовленного на ФСБ, и регистрировали ФАК на световом микроскопе при увеличении ×400 (об. 10, ок. 40). Подсчитывали частоту ФАК для каждого животного и выражали в процентах. Статистическую обработку результатов проводили по *t*-критерию Стьюдента.

Для анализа микробиоты кишечника в начале эксперимента и перед выведением животных из эксперимента от каждой группы животных собирали фекалии, после чего анализировали количественный состав микробиоты. Для выделения ДНК в пробирку объемом 2 мл помещали 0,2 г фекалий. Добавляли равное по объему количество шариков диаметром 0,1 мм (BioSpec, США), 350 мкл раствора А (натрий-фосфатный буфер — 20 мМ, изотиоцианат гуанидина — 240 мМ; pH 7,0), 350 мкл раствора Б (Трис-HCl — 500 мМ, SDS — 1 % по массе к объему; pH 7,0) и 400 мкл смеси фенол–хлороформ. Пробирку помещали в гомогенизатор (Bertin Technologies) и разрушали образец в течение 10–15 мин. Затем центрифугировали при 10 000–15 000 об. в течение 5 мин. Водную фазу отбирали, добавляли 400 мкл хлороформа, интенсивно встряхивали 1–3 мин, центрифугировали так же, как на предыдущей стадии, отбирали водную фазу. К неочищенному экстракту ДНК добавляли один объем изопропилового спирта, интенсивно встряхивали, центрифугировали, промывали 70 % этанолом, слегка подсушивали на воздухе и растворяли осадок при 65 °С в течение 15 мин в 100 мкл воды. Для очистки ДНК от примесей проводили электрофорез в 1 % агарозе (0,5× TAE-буфер). Вырезанный блок, содержащий ДНК, помещали в пробирку типа эппендорф (1,5 мл), добавляли два объема раствора В (изотиоцианат гуанидина — 3 М, Трис-HCl — 20 мМ, Тритон X-100 — 20 мг/мл; pH 7,0) и инкубировали при 65 ºС до полного растворения блока. К раствору добавляли 20 мкл раствора Г (раствор В с добавлением тонкодисперсной окиси кремния, 40 мг/мл), перемешивали и инкубировали 5 мин при комнатной температуре, периодически встряхивая. Затем центрифугировали при максимальной скорости, полностью убирали супернатант, осадок суспендировали в 200 мкл раствора Д (этанол — 25 %, изопропанол — 25 %, NaCl — 100 мМ, Трис-HCl — 10 мМ; pH 7,0), центрифугировали, полностью отбирали супернатант, осадок ресуспендировали в этаноле, опять центрифугировали и полностью удаляли супернатант. Осадок подсушивали на воздухе в течение 15 мин, добавляли 50 мкл элюирующего буфера (Трис-HCl — 10 мМ, EDTA — 1 мМ; pH 8,0) и элюировали на вортексе в течение 20–30 мин. После этого образцы центрифугировали и отбирали супернатант, избегая попадания окиси кремния в очищенный препарат ДНК. При конструировании и секвенировании ампликонных библиотек очищенный препарат ДНК (по 10–15 нг) использовали в качестве матрицы в реакции ПЦР (температурный профиль: 94 °С — 30 с, 56 °С — 30 с, 72 °С — 60 с; всего 25 циклов) с добавлением полимеразы Encyclo («Евроген», Россия) и универсальных праймеров к вариабельному участка гена V3 гена *Lactobacillus* 357f (CCTACGGGAGGCAGCAG) и 519r (ATTACCGCGGCKGCTGG).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В среднем масса животных по группам к моменту выведения из эксперимента достоверно не отличалась и составляла в среднем 22 г. Как следует из полученных результатов (см. табл. 2), частота ФАК была наиболее высокой в группе животных, получавших как МНМ, так и L-тироксин. Было выявлено достоверное отличие по отношению ко всем исследуемым группам: по отношению к группам 1, 3, 4, 5 и 6 при $p < 0{,}001$, тогда как по отношению к группе 2, животные которой получали только МНМ, различия были зарегистрированы и значимы при $p < 0{,}01$. При этом группа контроля и группа, которая получала антигормональный препарат, не отличались достоверно по частоте возникновения ФАК. Интересно отметить, что группа, которая получала МНМ и ПТУ, также достоверно не отличалась по частоте ФАК от группы, получавшей только гормональный препарат. Причем у отдельных животных первой, контрольной группы, которые не получали никаких субстанций, также присутствовали единичные ФАК в слизистой оболочке прямой кишки (рис. 2). Такие же наблюдения были сделаны для остальных групп мышей. Напротив, в слизистой прямой кишки у ряда мышей из группы 3 в единичных случаях регистрировались множественные ФАК (рис. 3). Как правило, размер ФАК варьировал в пределах 0,1–0,3 мм.

Таблица 2 / Table 2

Частота фокусов аберрантных крипт (%) в слизистой прямой кишки
The frequency of foci of aberrant crypts (%) in rectal mucosa

Группы / Control	Вещества / Substances					
	Контроль / Control	МНМ / NMU	МНМ + L-тироксин / NMU + L-thyroxin	МНМ + ПТУ / NMU + PTU	L-тироксин / L-thyroxin	ПТУ / PTU
Первая / 1st	3,1 ± 1,5	–	–	–	–	–
Вторая / 2nd	–	25,3 ± 4,8	–	–	–	–
Третья / 3rd	–	–	38,9 ± 3,6	–	–	–
Четвертая / 4th	–	–	–	16,1 ± 2,5	–	–
Пятая / 5th	–	–	–	–	12,9 ± 4,2	–
Шестая / 6th	–	–	–	–	–	2,8 ± 0,9

Примечание. МНМ — метилнитрозомочевина; ПТУ — пропилтиоурацил.
Note. NMU – methylnitrosourea, PTU – propylthiouracyli.

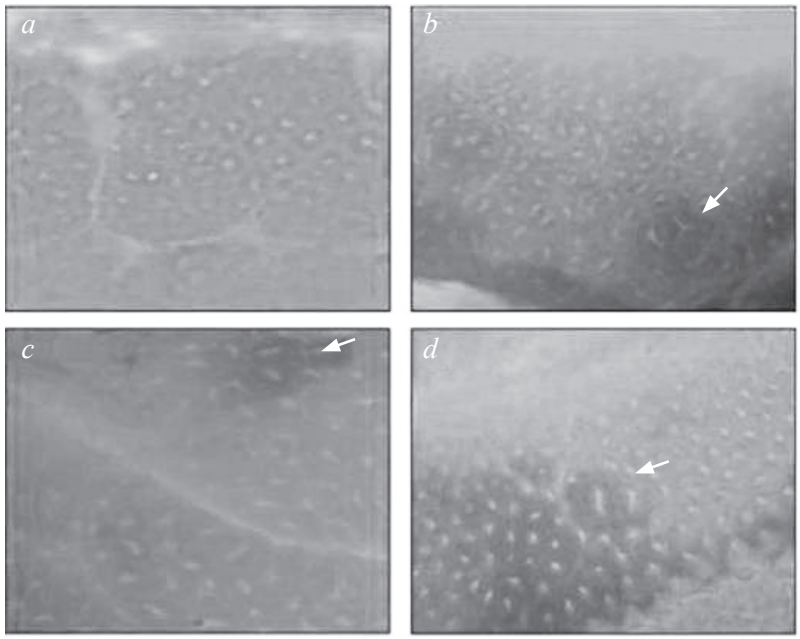

Рис. 2. Фокусы аберрантных крипт в слизистой прямой кишки: *a* — нормальная слизистая; *b*, *c*, *d* — фокусы аберрантных крипт указаны стрелками. Увеличение ×400

Fig. 2. Foci of aberrant crypts in rectal mucosa: *a* – normal rectal mucosa; *b*, *c*, *d* – foci of aberrant crypts indicated by arrows. Magnification ×400

Рис. 3. Множественные фокусы аберрантных крипт в слизистой прямой кишки мыши, получавшей МНМ и L-тироксин. Увеличение ×400

Fig. 3. Multiple foci of aberrant crypts in rectal mucosa of mice administered to methylnitrosourea and L-thyroxin. Magnification ×400

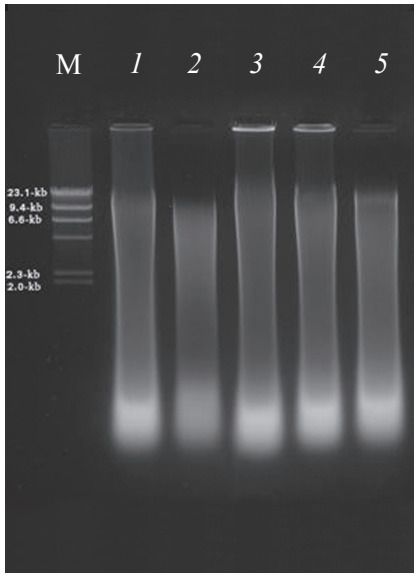

Рис. 4. Тотальная ДНК. М — маркер; *1* — группа 1; *2* — группа 2; *3* — группа 3; *4* — группа 4; *5* — группа 5
Fig. 4. Total DNA. M – marker; *1* – group 1; *2* – group 2; *3* – group 3; *4* – group 4; *5* – group 5

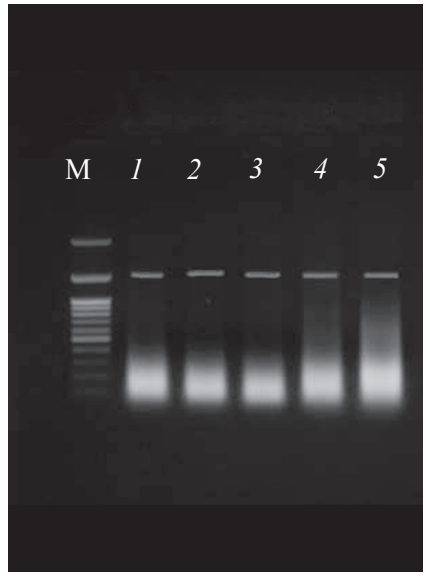

Рис. 5. Полимеразная цепная реакция. М — маркер; *1* — группа 1; *2* — группа 2; *3* — группа 3; *4* — группа 4; *5* — группа 5
Fig. 5. PCR. M – marker; *1* – group 1; *2* – group 2; *3* – group 3; *4* – group 4; *5* – group 5

Результаты анализа микробиоты кишечника исследуемых животных показывают, что к началу эксперимента количественный показатель вида *Lactobacillus* соответствовал норме [19]. Поскольку группа 6 показала соответствие группе 1 как до начала эксперимента, так и по его окончании, то результаты не приведены. После воздействия субстанций в количественном распределении бактерий вида *Lactobacillus* (*Lactobacillus spp.*) в кишечнике мышей произошли определенные изменения (рис. 4, 5). Было зарегистрировано существенное количественное снижение *Lactobacillus spp*. в группах 2, 3 и 5 не только по отношению к контролю, но к остальным группам ($p < 0,05$). Интересно отметить, что между остальными группами по количественному изменению *Lactobacillus spp.* в кишечнике исследуемых мышей достоверных различий обнаружить не удалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что гипертиреоидное состояние является фактором риска для развития опухоли молочной железы в эксперименте. Так, на мышах линии C3H-A было выявлено, что при экспериментально измененном тиреоидном статусе в группе самок, получавших L-тироксин, частота возникновения опухоли молочной железы была выше, а выживаемость ниже. При этом в группе животных, получавших пропилтиоурацил, частота возникновения опухоли молочной железы была даже ниже, чем в контроле, хотя значимых различий обнаружено не было [4]. К настоящему времени уже получено достаточное количество убедительных данных, свидетельствующих, что гипертиреоидное состояние служит фактором риска у женщин для развития не только рака молочной железы, но и яичника [1, 3, 5]. Поэтому гипертиреоз можно уверенно использовать как прогностический маркер в онкологической клинике [2]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что при гипертиреоидном статусе частота ФАК достоверно выше как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой мышей, получавших ПТУ (см. табл. 2). Это согласуется с данными проспективного исследования пациентов с гипертиреозом. У таких пациентов наблюдалась тенденция к более высокому риску возникновения колоректального рака по сравнению с пациентами, у которых уровень тиреоидных гормонов был в норме. В данном исследовании было установлено, что гипотиреоидное состояние обусловливает антиопухолевый эффект [18]. Воздействие МНМ на фоне приема ПТУ существенно снижало частоту ФАК по сравнению, прежде всего, с группой, получавшей как МНМ, так и L-тироксин, где частота ФАК была наиболее высокой (см. результаты). Это говорит о защитном влиянии гипотиреоидного состояния на частоту возникновения ФАК, а возможно, на возникновение впоследствии и колоректального рака. Несмотря на достиг-

нутые успехи в изучении механизмов, которые приводят к данной патологии, занимающей одно из ведущих мест в смертности от онкологических заболеваний, многое остается неясным. Обнаружены ассоциации между риском возникновения колоректального рака и определенными изменениями микробиома [35]. Так, например, при анализе микробиома у крыс с высокой частотой ФАК были выявлены достоверные изменения в составе микробиома по сравнению с крысами, у которых частота ФАК соответствовала референсным значениям. В группе с высокой частотой возникновения ФАК отмечалась тенденция к снижению *Lactobacillus spp.* [36]. Полученные в нашем исследовании результаты о снижении количества *Lactobacillus spp*., которые являются представителями нормальной микрофлоры кишечника [6], могут указывать на защитное влияние *Lactobacillus spp*. по отношению к эпителию кишечника посредством метаболома [12]. Тогда как повышенный уровень тиреоидных гормонов и самой МНМ может обусловливать снижение количества, а возможно, и изменение качественного состава *Lactobacillus spp*. микробиома, как, впрочем, и других представителей нормальной микрофлоры и способствовать возникновению ФАК, а в дальнейшем и собственно колоректального рака [11]. В эксперименте было установлено, что использование пробиотика на основе *Lactobacillus spp*. (*Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus rhamnosus*) существенно снижало риск возникновения ФАК у мышей [22].

ВЫВОДЫ

Повышенная частота возникновения фокусов аберрантных крипт и уменьшение количества представителей нормальной микробиоты ассоциировано с гипертиреозом, который модулируется введением метилнитрозомочевины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власьева О.В., Глушаков Р.И., Соболев И.В., и др. Риск возникновения злокачественных новообразований у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе: ретроспективное рандомизированное исследование // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 2. – С. 17–21. [Vlaseva OV, Glushakov RI, Sobolev IV, et al. The risk of malignancies in women with long flowing hyperthyroidism in history: a retrospective randomized study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):17-21. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED6217-21.
2. Глушаков Р.И., Власьева О.В., Соболев И.В., и др. Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 112–117. [Glushakov RI, Vlaseva OV, Sobolev IV, et al. Thyroid status as prognostic marker in oncology. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(3):112-117. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED63112-117.
3. Глушаков Р.И., Власьева О.В., Соболев И.В., и др. Стратегия фармакологической коррекции длительно протекающих негеномных эффектов тиреоидных гормонов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № S1. – С. 48–49. [Glushakov RI, Vlas'eva OV, Sobolev IV, et al. Strategiya farmakologicheskoy korrektsii dlitel'no protekayushchikh negenomnykh effektov tireoidnykh gormonov. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2015;13(S1):48-49. (In Russ.)]
4. Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Прошин С.Н. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156. – №. 8. – С. 212–215. [Glushakov RI, Tapil'skaya NI, Proshin SN. Chastota vozniknoveniya opukholi molochnoy zhelezy pri indutsirovannom gipertireoze v eksperimente. *Biull Eksp Biol Med*. 2013;156(8):212-215. (In Russ.)]
5. Глушаков Р.И., Дробленков А.В., Тапильская Н.И., Прошин С.Н. Морфологические изменения молочной железы и яичников у мышей с экспериментально измененным тиреоидным статусом // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – Т. 21. – № 1. – С. 81–87. [Glushakov RI, Droblenkov AV, Tapil'skaya NI, Proshin SN. Morphological changes in the breast gland and ovary of mice with experimentally induced hyperthyroid condition. *Scientific notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2014;21(1):81-87. (In Russ.)]
6. Голод Н.А., Лойко Н.Г., Мулюкин А.Л., и др. Адаптация молочнокислых бактерий к неблагоприятным для роста условиям // Микробиология. – 2009. – Т. 78. – № 3. – С. 317–335. [Golod NA, Loyko NG, Mulyukin AL, et al. Adaptatsiya molochnokislykh bakteriy k neblagopriyatnym dlya rosta usloviyam. *Mikrobiologiia*. 2009;78(3):317-335. (In Russ.)]
7. Ипатова М.Г., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., и др. Дисрегуляция иммунного ответа на индигенную микрофлору у детей и подростков с воспалительными заболевания кишечника // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89. – № 2. – С. 45–49. [Ipatova MG, Shumilov PV, Mukhina YG, et al. Disregulyatsiya immunnogo otveta na indigennuyu mikrofloru u detey i podrostkov s vospalitel'nymi zabolevaniya kishechnika. *Pediatriia*. 2010;89(2):45-49. (In Russ.)]

8. Курбанов Р.А., Лапкина Г.Я., Багатурия Г.О., и др. Влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса на возникновение фокусов аберрантных крипт в слизистой прямой кишки, индуцированных нитрозометилмочевиной // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – № S. – С. 135. [Kurbanov RA, Lapkina GY, Bagaturiya GO, et al. Vliyanie medikamentozno izmenennogo tireoidnogo statusa na vozniknovenie fokusov aberrantnykh kript v slizistoy pryamoy kishki, indutsirovannykh nitrozometilmochevinoy. *Eksp Klin Farmakol*. 2018;81(S):135. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-1-306.
9. Стадников А.А., Бухарин О.В. Гипоталамическая нейросекреция и структурно-функциональный гомеостаз про- и эукариот (морфологические основы реактивности, пластичности, регенерации). – Оренбург: ОрГМА, 2012. [Stadnikov AA, Bukharin OV. Gipotalamicheskaya neyrosekretsiya i strukturno-funktsional'nyy gomeostaz pro- i eukariot (morfologicheskie osnovy reaktivnosti, plastichnosti, regeneratsii). Orenburg: OrGMA; 2012. (In Russ.)]
10. Akgul H, Tez M, Unal AE, et al. Echinococcus against cancer: why not? *Cancer*. 2003;98(9):1999-2000. doi: 10.1002/cncr.11752.
11. Anderson JC, Swede H, Rustagi T, et al. Aberrant crypt foci as predictors of colorectal neoplasia on repeat colonoscopy. *Cancer Causes Control*. 2012;23(2):355-361. doi: 10.1007/s10552-011-9884-7.
12. Bolognani F, Rumney CJ, Pool-Zobel BL, Rowland IR. Effect of lactobacilli, bifidobacteria and inulin on the formation of aberrant crypt foci in rats. *Eur J Nutr*. 2001;40(6):293-300. doi: 10.1007/s394-001-8359-7.
13. Chen L, He Z, Qin L, et al. Antitumor effect of malaria parasite infection in a murine Lewis lung cancer model through induction of innate and adaptive immunity. *PLoS One*. 2011;6(9):e24407. doi: 10.1371/journal.pone.0024407.
14. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(1):1-15. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x.
15. Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, Burt RW. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(10):2012-2018. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30021.x.
16. Ferrandez A, DiSario JA. Colorectal cancer: screening and surveillance for high-risk individuals. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3(6):851-862. doi: 10.1586/14737140.3.6.851.
17. Freudenheim JL, LaMonte MJ. Periodontal Disease and Breast Cancer-Response. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(5):864. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0076.
18. Hellevik AI, Asvold BO, Bjoro T, et al. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):570-574. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0911.
19. Huang R, Tao X, Wan C, et al. *In vitro* probiotic characteristics of Lactobacillus plantarum ZDY2013 and its modulatory effect on gut microbiota of mice. *J Dairy Sci*. 2015;98(9):5850-5861. doi: 10.3168/jds.2014-9153.
20. Hunter CA, Yu D, Gee M, et al. Cutting edge: systemic inhibition of angiogenesis underlies resistance to tumors during acute toxoplasmosis. *J Immunol*. 2001;166(10):5878-5881.
21. Jeter JM, Kohlmann W, Gruber SB. Genetics of colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20(3):269-276; discussion 285-266, 288-269.
22. Kaeid Sharaf L, Shukla G. Probiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus rhamnosus* GG) in Conjunction with Celecoxib (selective COX-2 inhibitor) Modulated DMH-Induced Early Experimental Colon Carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 2018:1-10. doi: 10.1080/01635581.2018.1490783.
23. Klewicka E, Zdunczyk Z, Juskiewicz J, Klewicki R. Effects of Lactofermented Beetroot Juice Alone or with N-nitroso-N-methylurea on Selected Metabolic Parameters, Composition of the Microbiota Adhering to the Gut Epithelium and Antioxidant Status of Rats. *Nutrients*. 2015;7(7):5905-5915. doi: 10.3390/nu7075260.
24. Kurt A, Aygun AD, Sengul I, et al. Serum thyroid hormones levels are significantly decreased in septic neonates with poor outcome. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(4):e92-96. doi: 10.3275/7261.
25. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4180-4184. doi: 10.1210/jc.2007-0606.
26. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(10):661-672. doi: 10.1038/nrmicro3344.
27. Oliveira EC, Leite MS, Miranda JA, et al. Chronic Trypanosoma cruzi infection associated with low incidence of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Carcinogenesis*. 2001;22(5):737-740. doi: 10.1093/carcin/22.5.737.
28. Perse M, Cerar A. Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:473964. doi: 10.1155/2011/473964.

29. Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, et al. Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res*. 1991;51(5):1564-1567.
30. Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, et al. Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naive hypothyroid patients with Helicobacter pylori infection. *Endocrine*. 2017;57(3):394-401. doi: 10.1007/s12020-016-1167-3.
31. Roncucci L, Stamp D, Medline A, et al. Identification and quantification of aberrant crypt foci and microadenomas in the human colon. *Hum Pathol*. 1991;22(3):287-294. doi: 10.1016/0046-8177(91)90163-J.
32. da Silveira AB, Lemos EM, Adad SJ, et al. Megacolon in Chagas disease: a study of inflammatory cells, enteric nerves, and glial cells. *Hum Pathol*. 2007;38(8):1256-64. doi: 10.1016/j.humpath.2007.01.020.
33. Skorobogatykh II, Perunova NB, Kurlaev PP, Bukharin OV. Experimental study of combination of ciprofloxacin and oxytocin on formation of biofilms by opportunistic bacteria. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2010;(6):3-7.
34. Sulzyc-Bielicka V, Kolodziejczyk L, Jaczewska S, et al. Prevalence of Cryptosporidium sp. in patients with colorectal cancer. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(7):348-351. doi: 10.2478/v10035-012-0058-4.
35. Ubillos L, Freire T, Berriel E, et al. Trypanosoma cruzi extracts elicit protective immune response against chemically induced colon and mammary cancers. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1719-1731. doi: 10.1002/ijc.29910.
36. Xiao X, Long W, Huang T, et al. Differences between the Intestinal Lumen Microbiota of Aberrant Crypt Foci (ACF)-Bearing and Non-bearing Rats. *Dig Dis Sci*. 2018;63(11):2923-2929. doi: 10.1007/s10620-018-5180-7.

◆ Информация об авторах

Сергей Николаевич Прошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Руслан Абдулрашидович Курбанов — аспирант, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ruslan_kra@mail.ru.

Святослав Игоревич Лоскутов — генеральный директор. ООО «НПО «БиоЭкоТех», Санкт-Петербург. E-mail: info@bioecotech.ru.

Никита Николаевич Барсуков — лаборант, кафедра фармакологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nikich.spn@gmail.com.

Хаджимурад Омарович Алибеков — лаборант, кафедра фармакологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Knowledge-7780@mail.ru.

Дмитрий Александрович Качанов — лаборант, кафедра фармакологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kachanov.dima@yandex.ru.

Руслан Иванович Глушаков — канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

◆ Information about the authors

Sergei N. Proshin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pharmacology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Ruslan A. Kurbanov — Postgraduate Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ruslan_kra@mail.ru.

Svyatoslav I. Loskutov — General Director. Limited Liability Company "Scientific production association "BioEcoTech", Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@bioecotech.ru.

Nikita N. Barsukov — Staff, Department of Pharmacology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nikich.spn@gmail.com.

Hajimurad O. Alibekov — Staff, Department of Pharmacology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Knowledge-7780@mail.ru.

Dmitrii A. Kachanov — Staff, Department of Pharmacology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kachanov.dima@yandex.ru.

Ruslan I. Glushakov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstatrics and Gyneacology. Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

◆ Информация об авторах

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

◆ Information about the authors

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

Doi: 10.17816/PED9673-76

ПОКАЗАТЕЛЬ ГЕМОГЛОБИНА РЕТИКУЛОЦИТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

© К.И. Пшеничная [1], Л.А. Желенина [1], Т.Н. Касаткина [1], Т.М. Ивашикина [2], М.В. Зайдина [2]

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

[2] СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург

Для цитирования: Пшеничная К.И., Желенина Л.А., Касаткина Т.Н., и др. Показатель гемоглобина ретикулоцитов в диагностике железодефицитных состояний у детей // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 73–76. doi: 10.17816/PED9673-76

Поступила: 05.10.2018 Одобрена: 05.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Дефицит железа является одним из самых распространенных микроэлементозов, особенно в растущем организме. Диагностика ранней стадии дефицита железа у детей необходима для своевременного лечения. Вызывает сложности диагностика дефицита железа при наличии сопутствующих заболеваний, при которых биохимические показатели обмена железа могут оказаться недостаточно информативными: уровень сывороточного железа может быть сниженным вследствие «синдрома депонирования» под действием провоспалительных цитокинов. В этой связи показатель гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb) может оказаться полезным, поскольку позволяет наиболее рано выявить истинный дефицит железа и не зависит от сопутствующей патологии, как следует из данных литературы. В работе определяли Ret-Hb в структуре клинического анализа крови на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000 (Япония) у 17 детей 1–18 лет с абсолютным дефицитом железа в виде латентного дефицита у 3 детей и микроцитарной гипохромной анемии в легкой и среднетяжелой формах у 14 детей. У всех показатель оказался сниженным в среднем до 21,4 ± 4,5 пг, при норме, по данным литературы, не менее 28 пг. Через две недели лечения при наметившейся тенденции к повышению других показателей клинического анализа крови Ret-Hb повысился до 24,7 пг. Результаты наблюдения позволяют рассматривать показатель Ret-Hb при дефиците железа у детей как информативный, экономичный и доступный, не требующий дополнительного объема крови. Для изучения его динамики в процессе лечения необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: дефицит железа; дети; ретикулоциты.

INDICATOR OF RETICULOCYTE HEMOGLOBIN IN DIAGNOSTICS OF FE-DEFICIENCY IN CHILDREN

© K.I. Pshenichnaya [1], L.A. Jelenina [1], T.N. Kasatkina [1], T.M. Ivashikina [2], M.V. Zaidina [2]

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

[2] St. Petersburg City Pediatric Diagnostical Centre, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pshenichnaya KI, Jelenina LA, Kasatkina TN, et al. Indicator of reticulocyte hemoglobin in diagnostics of Fe-deficiency in children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):73-76. doi: 10.17816/PED9673-76

Received: 05.10.2018 Revised: 05.12.2018 Accepted: 21.12.2018

Iron deficiency is one of the most widely spread types of microelementosis, especially in a growing organism. It is essential to diagnose iron deficiency at an early stage in order to start treatment timely. Diagnostics of iron deficiency can be complicated by concomitant diseases that distort biochemical parameters of iron metabolism, thus making them not informative enough. In this connection, hemoglobin count in reticulocytes (Ret-Hb) may be a useful indicator because it helps to diagnose true iron deficiency at earliest stages and does not depend on concomitant conditions, which is described in reference sources. During the research, Ret-Hb was detected in the structure of blood hematology test performed on the hematology analyzer XT-4000 (Japan) in 17 children aged 1-18 with absolute iron deficiency; three of these children had absolute iron deficiency manifested as latent deficiency, and 14 children had hypochromic microcytic anemia of mild or medium severity. The parameter was below the normal limit (the average count was 21.4 ± 4.5 pg), while the normal limit is 28 pg, according to the reference sources. After two weeks of treatment, Ret-Hb increased up to 24.7 pg; at the same time, other parameters of the blood hematology test also showed an upward trend. The results of our research have demonstrated that Ret-Hb may be regarded as an informative, economical and affordable diagnostic parameter that does not require collection of additional blood samples. Its dynamics during treatment should be investigated further.

Keywords: iron deficiency; children; reticulocytes.

Результаты многолетнего изучения проблемы дефицита железа у детей свидетельствуют о существенном прогрессе в профилактике и лечении железодефицитных состояний (ЖДС) [5–7]. Несмотря на это, интерес к данной проблеме сохраняется, что обусловлено рядом объективных факторов.

Одним из них является необходимость обнаружения дефицита железа в растущем организме в возможно более ранние сроки, поскольку известно, что именно этот вид микроэлементоза сопровождается разнообразными нарушениями не только со стороны крови, но и со стороны нервной системы, органов пищеварения, иммунитета, мышечной и костной ткани и др. [8, 9, 11, 13]. Известно, что в структуре железодефицитных состояний большую долю (до 70 %) занимает латентный дефицит железа (ЛДЖ), тогда как собственно железодефицитная анемия составляет лишь около 30 %. К ЖДС предрасполагает, в частности, склонность к повышенной кровоточивости, выявляемая в детском возрасте с большой частотой. Значительная продолжительность жизни эритроцитов (120 дней) ограничивает диагностическую ценность эритроцитарных показателей в анализе крови на ранних стадиях дефицита железа [1, 2]. Ретикулоциты созревают и поступают в кровь быстрее, чем зрелые эритроциты, несут в себе гемоглобин, образовавшийся в течение последних 60 часов, и продолжают накапливать его в течение последующих 1–2 суток [4, 10, 16, 17]. Таким образом, именно ретикулоциты содержат самую свежую информацию о наличии и доступности железа в эритроне. В свою очередь, диагностика ЛДЖ должна опираться на критерии, дающие информацию еще до возникновения клинических проявлений анемического синдрома и гипохромной микроцитарной анемии в клиническом анализе крови [10, 14]. Таким показателем может служить уровень гемоглобина в ретикулоцитах [3].

Другая причина, побуждающая к поиску дополнительных критериев в диагностике ЖДС, заключается в сложности оценки лабораторных показателей железистого обмена при наличии сопутствующих заболеваний, процессов воспаления, интоксикации, иммунных нарушений [15]. Наблюдающееся в этих случаях повышение уровня ферритина сыворотки, как белка острой фазы воспаления, может маскировать его исходно сниженный уровень, указывающий на дефицит железа в депо. Обнаруживаемая при этом сидеропения свидетельствует о функциональном дефиците железа и о синдроме депонирования [6, 7], в то время как абсолютное ЖДС требует других методов диагностики. Одним из дополнительных лабораторных показателей, который способен помочь с уточнением диагностики ЖДС в этих случаях, может служить уровень гемоглобина в ретикулоцитах.

Цель настоящей работы состояла в изучении показателя гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb) у детей с ЖДС.

Объектом исследования были 17 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, находившихся на обследовании в консультативно-диагностическом центре для детей. Наибольшее число детей (8 человек) было в возрасте до 3 лет, подростков в возрасте 13–18 лет было 7 человек и двое детей имели возраст 3–5 лет. Возрастное распределение детей с ЖДС соответствует данным литературы [5, 7, 10]. Всем детям был выполнен клинический анализ крови до начала ферротерапии на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000 (Япония) с обязательной оценкой мазка крови врачом-морфологом. Наличие ЖДС было подтверждено биохимическим анализом крови: снижение показателей ферритина сыворотки, сывороточного железа, коэффициента насыщения и повышение общей железосвязывающей способности (анализатор Cobas 6000 Roche, Швейцария). На момент первичного обследования признаков острой патологии, обострений хронических очагов инфекции не отмечалось.

По совокупности данных ЛДЖ имел место у троих детей, анемия легкой степени тяжести — у десяти детей, средней степени тяжести — у четырех детей. Уровень гемоглобина колебался в пределах 73–118 г/л, в среднем составил 98,4 ± 0,4 г/л (табл. 1).

Количество эритроцитов в анализе крови колебалось в пределах 3,9–5,9 · 10^{12}/л, в среднем составляло 5,0 ± 0,4 · 10^{12}/л, то есть практически находилось в пределах нормы. У всех детей отмечено состояние микроцитоза — MCV 49,3–79 фл (в среднем — 64,9 ± 5,7 фл) и гипохромии — MCH 13,2–24,7 пг (в среднем — 20,5 ± 2,5 пг). Количество ретикулоцитов (Rt), составляющее в норме, по данным литературы, 0,95 ± 0,36 % [12] (по нормативам гематологического анализатора — 0,2–2 %), колебалось у наших пациентов в пределах 0,42–1,8 %, но в среднем соответствовало норме — 0,99 ± 0,27 %, что указывало на регенераторный характер анемии. Показатель Ret-Hb, по данным большинства авторов,

Таблица 1 / Table 1

Показатели эритроцитов, ретикулоцитов и гемоглобина у детей с железодефицитными анемиями
Indicators of erythrocytes, reticulocytes and hemoglobin in children with iron deficiency

Показатель / Indicator $M \pm m$	Hb (г/л) (g/l)	Эр (×10^{12}/л) / Er (×10^{12}/l)	MCV (фл) / (fl)	MCH (пг) / (pg)	Rt (%)	Ret-Hb (пг) / (pg)
n = 17	98,4 ± 10,4	5,0 ± 0,4	64,9 ± 5,7	20,5 ± 2,5	0,99 ± 0,27	21,4 ± 4,5

как и в нормативах гематологического анализатора (28–39 пг), должен составлять не менее 28 пг при достаточной доступности железа в эритроне. У обследованных детей лишь в двух случаях он находился у нижней границы нормы — 30,2 пг, у остальных был снижен и составил в среднем 21,4 ± 4,5 пг.

В динамике через две недели на фоне лечения препаратами железа в виде мальтофера или феррумлека в дозе, соответствующей тяжести ЖДС, были проанализированы показатели клинического анализа крови у десяти детей. Общее состояние улучшилось у всех детей. У 5 из 10 детей уровень гемоглобина оставался без динамики, у остальных 5 детей повысился на 4–5 г/л. Количество ретикулоцитов увеличилось у всех детей, хотя отчетливого ретикулоцитарного криза отмечено не было, и лишь у двоих детей оно превысило 2 %. Средний показатель ретикулоцитов тем не менее увеличился с 0,99 до 1,52 %. Наиболее значимым в ранние сроки от начала лечения было повышение показателя Ret-Hb, наблюдавшееся в разной степени у всех детей и увеличившееся в динамике с 21,4 до 24,7 пг. Возможно, повышение данного показателя было более выраженным при его определении в несколько более поздние сроки: через 16–18 дней от начала лечения, как это рекомендовано другими авторами.

Результаты исследования Ret-Hb у детей соответствуют существующим представлениям о данном показателе как раннем маркере дефицита железа в эритроне, имеющем высокую чувствительность (93,3 %) и специфичность до 83,2 % в диагностике железодефицитного эритропоэза [1]. Будучи представленным в структуре клинического анализа крови, выполненного на гематологическом анализаторе, данный показатель является доступным и экономичным, а его интерпретация и использование требуют лишь необходимого уровня подготовки специалистов. Немногочисленность наблюдений не позволяет делать выводы об информативности показателя Ret-Hb в динамике лечения в ближайшие и отдаленные сроки, поэтому необходимы дальнейшие исследования. Однако создается впечатление о его более убедительной положительной динамике по сравнению с увеличением числа ретикулоцитов. Ориентироваться на повышение уровня гемоглобина в ранние сроки лечения, как известно, не рекомендуется, исходя из сроков жизни эритроцитов и времени насыщения новых зрелых клеток гемоглобином в эритроне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение содержания гемоглобина в ретикулоцитах, определяемое в структуре клинического анализа крови, может быть использовано для ранней диагностики синдрома абсолютного дефицита железа при различной тяжести ЖДС у детей, в том числе для диагностики ЛДЖ у детей раннего возраста. Исследование данного показателя в динамике может дать более точное представление об эффективности включения железа в гемоглобин по сравнению с другими показателями клинического анализа крови — уровнем гемоглобина, числом эритроцитов и ретикулоцитов, хотя сроки такого анализа по отношению к продолжительности начатого лечения нуждаются в уточнении на основе большего числа наблюдений. Определение показателя Ret-Hb может оказаться полезным при наличии у пациента с ЖДС хронических очагов инфекции и/или при возникновении частых повторных заболеваний. Так как тест входит в структуру клинического анализа крови на гематологическом анализаторе, он не требует дополнительных количеств крови и экономических затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. rusnauka.com [интернет]. Барановская И.Б., Лузакова И.А., Напсо Л.И., и др. Гемоглобин ретикулоцитов — дополнительный маркер диагностики ранней стадии железодефицитных состояний [доступ от 28.12.2018]. Доступ по ссылке: http://www.rusnauka.com/8._NPE_2007/Medecine/20914.doc.htm. [Rusnauka.com [Internet]. Baranovskaya IB, Luzakova IA, Napso LI, et al. Gemoglobin retikulotsitov — dopolnitel'nyy marker diagnostiki ranney stadii zhelezodefitsitnykh sostoyaniy [cited 2018 Dec 28]. Available from: http://www.rusnauka.com/8._NPE_2007/Medecine/20914.doc.htm. (In Russ.)]
2. Барановская И.Б., Онищук С.А. Гемоглобин ретикулоцитов в дифференциальной диагностике анемий // Вестник ОГУ. — 2008. — № 2. — С. 129–134. [Baranovskaya IB, Onishchuk SA. Gemoglobin retikulotsitov v differentsial'noy diagnostike anemiy. *Vestnik OGU*. 2008;(2):129-134. (In Russ.)]
3. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Методические рекомендации. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови. 2007. [Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Metodicheskie rekomendatsii. Gematologicheskie analizatory. Interpretatsiya analiza krovi. 2007. (In Russ.)]
4. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы / Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной. — М.: Практическая медицина, 2015. [Gemoglobinopatii i talassemicheskie sindromy. Ed. by A.G. Rumyantsev, Y.N. Tokarev, N.S. Smetanina. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. (In Russ.)]
5. Детская гематология. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Detskaya gematologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Ed. by A.G. Ru-

myantsev, A.A. Maschan, E.V. Zhukovskya. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
6. Демихов В.Г. Диагностика и лечение анемии в XXI веке / Сборник материалов II Всероссийской конференции; Рязань, 17–18 октября 2013 г. – Рязань, 2013. [Demikhov VG. Diagnostika i lechenie anemii v XXI veke. In: Proceedings of the 2nd All-Russian Conference; Ryazan', 17-18 Oct 2013. Ryazan'; 2013. (In Russ.)]
7. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков. Пособие для врачей / Под ред. А.Г. Румянцева, И.Н. Захаровой. — М., 2015. [Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnoy anemii u detey i podrostkov. Posobie dlya vrachey. Ed. by A.G. Rumyantsev, I.N. Zakharova. Moscow; 2015. (In Russ.)]
8. Жукова Л.Ю., Харчев А.В., Соколова Н.Е., и др. Железодефицитные анемии у подростков // Педиатр. — 2011. — Т. 2. — № 1. — С. 25–31. [Zhukova LY, Khartchev AV, Sokolova NE, et al. Iron-deficiency anemia in adolescents. *Pediatrician (St. Petersbug)*. 2011;2(1):25-31. (In Russ.)]
9. Козина Н.В., Соколова Н.Г. Адаптационный потенциал призывников срочной службы с дефицитом массы тела // Педиатр. — 2016. — Т. 7. — № 1. — С. 173–177. [Kosina NV, Sokolova NG. The adaptive capacity of conscripts of urgent service with the deficit of body weight. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):173-177. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED71173-177.
10. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Pavlov AD, Morshchakova EF, Rumyantsev AG. Eritropoez, eritropoetin, zhelezo. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)]
11. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. — СПб., 2001. [Papayan AV, Zhukova LY. Anemii u detey. Saint Petersburg; 2001. (In Russ.)]
12. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Дягилева О.А., Проценко Д.Д. Цветной атлас клеток системы крови. — М.: Практическая медицина, 2016. [Pogorelov VM, Kozinets GI, Dyagileva OA, Protsenko DD. Tsvetnoy atlas kletok sistemy krovi. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. (In Russ.)]
13. Пшеничная К.И., Жиленкова Ю.И. Дифференцированная оценка показателей обмена железа при гипохромных анемиях у детей // Педиатр. — 2016. — Т. 7. — № 1. — С. 27–31. [Pshenichnaya KI, Zhilenkova YI. Differential evaluation of iron metabolism in children with hypochromic anemia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):27-31. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED7127-31.
14. Пшеничная К.И., Касаткина Т.Н. Эффективность лечения ранней стадии железодефицитных состояний у детей // Педиатр. — 2016. — Т. 7. — № 4. — С. 128–131. [Pshenichnaya KI, Kasatkina TN. The efficacy of treatment of early stage of iron-deficiency states in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):128-131. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED74128-131.
15. Пшеничная К.И., Головина О.Г., Люгаев Е.В. Особенности геморрагического синдрома у детей с приобретенными и врожденными нарушениями фактора Виллебранда // Педиатр. — 2013. — Т. 4. — № 1. — С. 78–85. [Pshenichnaya KI, Lyugayev EV, Golovina OG. Singularities of haemorrhagic syndrome in children with native and acquired deficiencies of von Willebrand factor. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(1):78-85. (In Russ.)]
16. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. — М., 2003. [Rumyantsev AG, Morshchakova EF, Pavlov AD. Eritropoetin v diagnostike, profilaktike i lechenii anemiy. Moscow; 2003. (In Russ.)]
17. Руководство по гематологии для практических врачей / Под ред. А.И. Воробьева. — М., 2005. [Rukovodstvo po gematologii dlya prakticheskikh vrachey. Ed. by A.I. Vorob'ev. Moscow; 2005. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Ксения Ивановна Пшеничная — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии, фтизиопульмонологии и эндокринологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Людмила Александровна Желенина — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: jelenina@mail.ru.

Татьяна Николаевна Касаткина — канд. мед. наук, врач-педиатр, доцент, доцент кафедры педиатрии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Татьяна Михайловна Ивашикина — д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, гл. врач. СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург. E-mail: gdkcd@zdra.spb.ru.

Марина Вадимовна Зайдина — врач-лаборант. СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург. E-mail: gdkcd@zdra.spb.ru.

◆ Information about the authors

Ksenia I. Pshenichnaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kpshenichnaya@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, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jelenina@mail.ru.

Tatyana N. Kasatkina — MD, pediatrician, Pediatrics Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Tatyana M. Ivashikina — MD, Dr Med Sci, Pediatrician, Head of KDCD. St. Petersburg City Pediatric Diagnostical Centre, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gdkcd@zdra.spb.ru.

Marina V. Zaidina — MD Physician KDCD. St. Petersburg City Pediatric Diagnostical Centre, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gdkcd@zdra.spb.ru.

Doi: 10.17816/PED9677-82

ВЭБ-МОНОНУКЛЕОЗ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

© В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова, Н.В. Павлова, Е.Б. Павлова, Т.А. Каплина, А.В. Федорова, О.В. Булина, А.Л. Балашов, Ж.-К. Хакизимана

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

Для цитирования: Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Павлова Н.В., и др. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 77–82. doi: 10.17816/PED9677-82

Поступила: 04.10.2018 Одобрена: 05.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

ВЭБ-мононуклеоз — актуальная инфекция детского возраста. Нами проанализировано 764 медицинские карты стационарных больных с ВЭБ-мононуклеозом. Сформированы две группы: I группу (младшего возраста) составили 411 человек (от 1 года до 7 лет), II группу (школьного возраста) — 353 человека (от 7 до 17 лет). В I группе преобладали мальчики, пик госпитализации приходился на весенний период, во II группе — девочки, подъем госпитализации отмечен в зимний период. Преобладали среднетяжелые формы болезни — 684 человека (89,5 %). Тяжелые формы болезни превалировали у детей II группы. В I группе заболевание начиналось остро, а во II группе — подостро. В обеих группах наблюдался весь синдромокомплекс ВЭБ-мононуклеоза: лихорадка, интоксикация, острый тонзиллит, лимфаденопатия. Поражение носоглотки и гепатоспленомегалии чаще встречалось в I группе. При этом увеличение размеров печени и селезенки было до 2 см в зависимости от возрастной нормы. В биохимическом анализе крови выявлено повышение активности АЛТ с одинаковой частотой в обеих возрастных группах. В I группе наблюдалась умеренная активность АЛТ, во II группе — более значительная. В клиническом анализе крови у большинства больных в обеих возрастных группах регистрировали лейкоцитоз. Лимфоцитоз чаще встречался у детей I группы. Моноцитоз чаще фиксировали у детей II группы. Повышенная СОЭ отмечалась в обеих группах с одинаковой частотой. Атипичные мононуклеары у детей I группы появлялись на первой, а в старшей группе — на второй неделе болезни. Для диагностики ВЭБ-мононуклеоза был использован комплекс лабораторных методов. У 100 % детей, получавших виферон, наблюдалось существенное уменьшение длительности лихорадки, интоксикации, острого тонзиллита, лимфаденопатии, аденоидита, гепатомегалии, спленомегалии и сокращение длительности пребывания в стационаре.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр; ВЭБ-мононуклеоз; младшие дети; школьники; рекомбинантный интерферон; виферон.

VEB-MONONUCLEOSIS IN CHILDREN AT THE HOSPITAL STAGE IN MODERN CONDITIONS

© V.N. Timchenko, S.L. Bannova, N.V. Pavlova, E.B. Pavlova, T.A. Kaplina, A.V. Fedorova, O.V. Bulina, A.L. Balashov J.-C. Hakizimana

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

For citation: Timchenko VN, Bannova SL, Pavlova NV, et al. VEB-mononucleosis in children at the hospital stage in modern conditions. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):77-82. doi: 10.17816/PED9677-82

Received: 04.10.2018 Revised: 05.12.2018 Accepted: 21.12.2018

VEB-mononucleosis is an actual infection of childhood. We analyzed 764 medical records of inpatients with VEB mononucleosis. Two groups of patients were formed: group I (young age) was 411 people (from 1 to 7 years), group II (school age) 353 people (from 7 to 17 years). In the I group, boys predominated, the peak of the disease occurred in the spring period, in group II – girls, the incidence of the incidence was noted in the winter. In both groups, moderate forms of the disease predominated, 684 people (89.5%). Severe forms of the disease prevailed in the children of group II. In group I the disease began acutely, and in the second group – subacute. In both groups, the whole syndrome of VEB mononucleosis was observed: fever, intoxication, acute tonsillitis, lymphadenopathy. The defeat of the nasopharynx and hepatosplenomegaly was more common in the I group. In this case, the increase in the size of the liver and spleen was up to 2 cm from the age norm. In the biochemical analysis of blood, an increase in ALT activity was detected with the same frequency in both age groups. Moreover, in the I group there was a moderate activity of ALT, in the II group – more significant. In clinical blood analysis, most patients in both age groups had leukocytosis. Lymphocytosis was more common in children of group I.

Monocytosis was more common in children of group II. Increased ESR was observed in both groups with the same frequency. Atypical mononucleary in children of the I group appeared on the first, and in the older group – on the second week of the disease. A set of laboratory methods was used to diagnose VEB mononucleosis. In 100% of the observed children receiving viferon, there was a significant decrease in the duration of fever, intoxication, acute tonsillitis, lymphadenopathy, adenoiditis, hepatomegaly, splenomegaly and reduction in hospital stay.

Keywords: Epstein-Barr virus; VEB mononucleosis; younger children; school children; recombinant interferon; viferon.

ВЭБ-мононуклеоз представляет собой актуальную инфекцию детского возраста [2, 5, 6, 10]. Высокий интерес к данной патологии обусловлен вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, ассоциацией с рядом злокачественных, лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. Также вирус Эпштейна–Барр выступает кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции, являясь маркером оппортунистической инфекции при СПИДе и триггерным фактором вирус-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома [2, 8–12].

Имеются серьезные диагностические трудности на догоспитальном и госпитальном этапах [1–3, 6, 7]. ВЭБ-мононуклеоз дифференцируют с ангинами, синуситами, псевдотуберкулезом, гепатитами, ВИЧ-инфекцией, лейкозами [2, 5, 6, 11]. Одной из наиболее частых причин поступления больных в стационар служит поражение носоглотки, которое схоже по симптоматике с поражением ЛОР-органов другой этиологии [1–3]. Синдром гепатоспленомегалии с гиперферментемией при ВЭБ-мононуклеозе выявляют в 10–90 % [1, 4, 8, 11], поэтому его необходимо дифференцировать с гепатитами. В гемограмме лимфоцитоз и атипичные мононуклеары, характерные для инфекционного мононуклеоза и встречающиеся в 50–90 % случаев, наблюдаются и при других респираторных инфекциях [1, 4, 6, 7]. Учитывая, что у большинства здорового населения вирус может выделяться со слюной и мононуклеоз может протекать бессимптомно, для верификации этиологии инфекционного мононуклеоза и определения периода болезни применяют комплекс лабораторных методов диагностики [1, 2, 6, 7, 10].

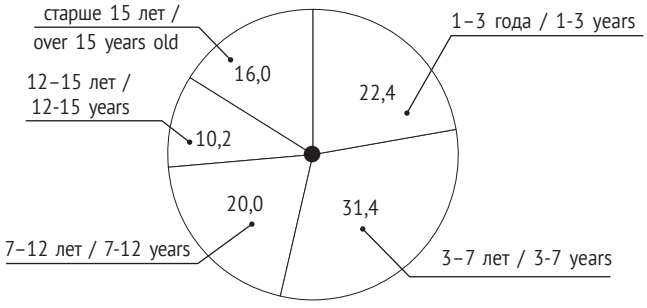

Рис. 1. Возрастной состав детей (%), больных ВЭБ-мононуклеозом

Fig. 1. Age composition of children (%) with VEB mononucleosis

Цель исследования — установить клиническую эффективность включения препарата виферон в комплексную терапию детей, больных ВЭБ-мононуклеозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализировано 764 медицинские карты стационарных больных с ВЭБ-мононуклеозом, пролеченных на инфекционном отделении № 1 ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России в 2016–2017 гг. Распределение больных в зависимости от возраста представлено на рис. 1. Как видно из диаграммы, среди госпитализированных больных преобладали дети от 3 до 7 лет — 240 человек (31,4 %).

Были сформированы две группы: I группу составили дети в возрасте от 1 года до 7 лет (младшего возраста) — 411 человек (53,8 %), в среднем — 3,8 ± 0,1 года; II группу — от 7 до 17 лет (школьного возраста) — 353 человека (46,2 %), в среднем — 11,9 ± 0,2 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе чаще болели мальчики — 259 человек (63,0 %), чем девочки (152 человека (37,0 %)), а в старшей группе — девочки, которых было 202 человека (57,3 %) против 151 человека (42,7 %). Детей I группы чаще госпитализировали в весенний период — 219 человек (53,3 %), в зимний период были госпитализированы 94 человека (22,9 %), в осенний — 69 человек (16,8 %), в летний — 29 человек (7,0 %). Больные II группы чаще поступали в стационар в зимний период — 140 человек (39,6 %), в весенний период было госпитализировано 109 человек (30,9 %), в осенний — 81 человек (23,0 %), в летний — 23 человека (6,5 %).

С диагнозом направления «инфекционный мононуклеоз» достоверно чаще поступали в стационар дети I группы — 188 человек (45,7 %) против 95 человек (26,9 %) II группы, а в старшей — с диагнозом «лакунарная ангина» — 132 человека (37,4 %) против 78 человек (19,0 %). Остальные пациенты направлялись в стационар с другими диагнозами: псевдотуберкулез — 88 человек (11,5 %), ОРВИ — 77 человек (10,1 %), ОРВИ с экзантемой — 106 человек (13,9 %).

Детей I группы госпитализировали на первой неделе болезни (в среднем на 6-е сутки) — 320 человек

(77,8 %) против 154 человек (43,6 %) во II группе; на 2–3-й неделе болезни (в среднем на 11-е сутки) поступали дети школьного возраста — 199 человек (56,4 %) против 91 человека (22,2 %) в младшей группе. В обеих группах преобладала среднетяжелая форма заболевания: в I группе — у 392 человек (95,4 %), во II группе — у 292 человек (82,7 %). Тяжелую форму чаще отмечали у детей старшей группы — 61 человек (17,3 %) против 19 человек (4,6 %) в младшей группе.

При анализе клинической картины острое начало заболевания выявлено у большинства детей — 483 человек (63,2 %): в I группе — у 328 человек (79,8 %), во II группе — у 155 человек (43,9 %). У 281 пациента (36,8 %) отмечено подострое начало болезни с постепенно нарастающими синдромами лихорадки и интоксикации: I группа — 83 человека (20,2 %), II группа — 198 человек (56,1 %). У всех детей присутствовал классический синдромокомплекс ВЭБ-мононуклеоза. С первого дня заболевания наблюдался синдром интоксикации у 100 % больных обеих групп, который характеризовался снижением аппетита, слабостью и вялостью.

Лихорадку регистрировали у 726 больных (95,0 %), при этом у 38 человек (5,0 %) температура тела оставалась нормальной. В обеих возрастных группах лихорадка характеризовалась фебрильными цифрами (38,0–39,0 °С): в I группе — у 261 человека (63,5 %), продолжительностью в среднем 7,1 ± 0,6 сут, во II группе — у 204 человек (57,8 %), продолжительностью в среднем 11,7 ± 0,7 сут.

Синдром острого тонзиллита также наблюдался у всех пациентов. Больные предъявляли жалобы на боли в горле при глотании и наложения на небных миндалинах преимущественно лакунарного характера: I группа — 263 человека (64,0 %), II группа — 271 человек (76,8 %). У детей I группы воспалительные изменения в ротоглотке ограничивались катаральными признаками воспаления у 87 человек (21,2 %) против 36 человек (10,2 %) у детей II группы, с гиперплазией небных миндали 1–2-й степеней было 248 человек (60,3 %) дошкольного возраста против 181 человека (51,3 %) школьного возраста. При этом у детей старшего возраста чаще наблюдалась гиперплазия 2–3-й степеней — 135 человек (38,2 %) и 92 человека (22,4 %) соответственно. Синдром острого тонзиллита сохранялся дольше также у детей II группы — 9,5 ± 0,7 сут против 5,9 ± 0,5 сут в I группе. При изучении микробного пейзажа слизистой оболочки ротоглотки у 47,4 % больных ВЭБ-мононуклеозом выявлена различная микробная флора. В обеих возрастных группах преобладал золотистый стафилококк: I группа — 67 человек (32,0 %), II группа — 52 человека (34,0 %). Патогенные стрептококки чаще обнаруживали у детей I группы — 69 человек (33,0 %), а во II группе высевались синегнойная — 12 человек (7,8 %) и гемофильная — 9 человек (5,9 %) палочки. Сочетанная флора чаще отмечалась во II группе — 27 человек (17,6 %) против 14 человек (6,7 %) в I группе.

Воспаление носоглоточной миндалины наблюдалось у 531 человека (69,5 %), больных ВЭБ-мононуклеозом, и сопровождалось заложенностью носа, затрудненным носовым дыханием со скудным отделяемым, хриплым и шумным дыханием через рот, «храпом во сне», одутловатостью лица и пастозностью век. Все проявления аденоидита чаще встречались у детей I группы — 358 человек (87,1 %) против 173 человек (49,0 %) во II группе. Длительность синдрома аденоидита была меньше в I группе — 6,2 ± 0,4 сут по сравнению со II группой — 7,6 ± 0,5 сут.

Лимфаденопатия имела место у всех наблюдаемых детей. Лимфатические узлы поражались с первого дня болезни преимущественно шейной группы (передне- и заднешейные): в I группе — 277 человек (67,4 %) и 310 человек (75,4 %), во II группе — 223 человека (63,2 %) и 168 человек (47,6 %) соответственно. Кроме того, в патологический процесс вовлекались другие лимфатические узлы. Подчелюстные лимфатические узлы: в I группе — 56 человек (13,6 %), во II группе — 41 человек (11,6 %); паховые: в I группе — 43 человека (10,5 %), во II группе — 39 человек (11,0 %). У детей школьного возраста достоверно чаще поражались подмышечные лимфоузлы — 61 человек (17,3 %) против 21 человека (5,1 %) в младшей группе. Лимфатические узлы были безболезненные, плотные, «пакетами» или «цепочками», в диаметре от 2 до 6 см, визуализировались, цвет кожи над ними не изменялся. Длительность синдрома лимфаденопатии у детей I группы составила в среднем 9,4 ± 0,6 сут, во II группе — 15,0 ± 0,7 сут.

Вовлечение в патологический процесс одновременно печени и селезенки имело место у каждого второго — третьего пациента — 455 человек (59,6 %). Синдром гепатомегалии наблюдался у 511 человек (66,9 %): I группа — 314 человек (76,4 %), II группа — 197 человек (55,8 %); при этом в большинстве случаев ее край выступал на 1–2 см из-под реберной дуги — 187 человек (59,6 %) и 101 человек (51,3 %) соответственно. Дети жаловались на боли в животе, а также на незначительную болезненность печени при пальпации. Синдром гепатомегалии был более продолжительным у детей в возрасте старше 7 лет — 16,8 ± 0,9 сут (в I группе — 9,9 ± 0,7 сут). У больных ВЭБ-мононуклеозом при поступлении в стационар в биохимическом анализе крови вы-

явлено повышение активности АЛТ у 621 человека (81,3 %) с одинаковой частотой в обеих возрастных группах: I группа — 344 человек (83,7 %), II группа — 277 человек (78,5 %). У детей I группы отмечалась умеренная (от 40,0 до 100,0 ЕД/л) активность АЛТ — 208 человек (50,6 %) против 111 человек (31,4 %) во II группе. В школьном возрасте наблюдалась более значительная (от 200 ЕД/л и выше) гиперферментемия — 92 человека (26,1 %) против 29 человек (7,1 %) в младшей группе. Средние показатели в I группе составили 74,6 ± 5,9 ЕД/л, во II группе — 169,3 ± 14,2 ЕД/л.

Синдром спленомегалии был установлен у 372 человек (48,7 %), преимущественно у детей I группы — 261 человек (63,5 %) против 111 человек (31,4 %) II группы, к концу 1-й недели болезни. При этом чаще всего увеличение размеров селезенки в обеих группах не превышало 2 см от возрастной нормы: I группа — 152 человека (58,2 %), II группа — 71 человек (64,0 %). Однако длительность синдрома спленомегалии была больше у детей II группы (9,2 ± 0,6 сут против 6,4 ± 0,5 сут).

Клинический анализ крови у больных ВЭБ-мононуклеозом показал, что у 650 человек (85,1 %) отмечалось увеличение числа лейкоцитов: I группа — 348 человек (84,7 %), II группа — 302 человека (85,6 %). У 114 человек (14,9 %) имел место нормоцитоз — 63 человека (15,3 %) и 51 человек (14,4 %) соответственно. Лимфоцитоз при ВЭБ-мононуклеозе зарегистрирован у 345 человек (45,2 %): в I группе — у 203 человек (49,4 %), во II группе — у 142 человек (40,2 %). Моноцитоз встречался чаще у детей школьного возраста — у 197 человек (55,8 %), чем у пациентов в младшей группе — у 124 человек (30,2 %). Атипичные мононуклеары (АМ) зафиксированы у 515 человек (67,4 %), и их количество колебалось в широких пределах — от 1 до 51 %: в I группе — у 314 человек (76,4 %), в среднем — 18,4 ± 0,9 %; во II группе — у 201 человека (56,9 %), в среднем — 24,9 ± 1,1 %. АМ выявляли в разные сроки от начала болезни. На 1-й неделе болезни — у 281 человека (54,6 %): в I группе — у 228 человек (72,6 %), во II группе — у 53 человек (26,4 %); на 2-й неделе — у 147 человек (28,5 %): в I группе — у 49 человек (15,6 %), во II группе — у 98 человек (48,8 %); на 3-й неделе — у 87 человек (16,9 %): в I группе — у 37 человек (11,8 %), во II группе — у 50 человек (24,8 %). Таким образом, в I группе АМ появлялись в ранние сроки болезни, а во II группе — на поздних стадиях. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) колебалась в пределах 2–50 мм/ч. Повышенная СОЭ отмечалась в I группе у 186 человек (45,3 %), во II группе — у 182 человек (51,6 %) (в среднем — 30,4 ± 3,5 и 39,8 ± 2,4 мм/ч соответственно).

Специфические антитела класса IgM к вирусу Эпштейна–Барр имели место практически у всех больных: в I группе — у 371 человека (90,3 %), во II группе — у 339 человек (96,0 %).

Для определения ДНК ВЭБ использовали метод полимеразной цепной реакции. ДНК ВЭБ практически у половины пациентов (364 человека (47,4 %)) обнаруживали одновременно в слюне и крови: в I группе — у 195 человек (47,4 %), во II группе — у 169 человек (47,9 %). Причем только в слюне вирус выявляли у 183 человек (24,0 %): I группа — у 83 человек (20,2 %), II группа — у 100 человек (28,3 %) и только в крови у 133 человек (32,4 %) и у 84 человек (23,8 %) соответственно.

При анализе терапии больные были рандомизированы на две группы. Основную группу составили дети, получавшие этиотропное лечение виферoном и базисную терапию: младшая группа — 156 человек (38,0 %), школьная — 101 человек (28,6 %). В группу сравнения вошло аналогичное количество детей обоих возрастов, получавших только базисную терапию. Виферон — человеческий рекомбинантный интерферон α2β с антиоксидантами (витамин С и витамин Е) — назначали по схеме: от 1 года до 7 лет по 150 000 МЕ по 2 раза в сутки, в возрасте от 7 до 17 лет — по 500 000 МЕ по 2 раза в сутки, курс терапии — 5 суток.

Анализ клинической эффективности виферона показал отчетливую положительную динамику клинических симптомов у всех больных ВЭБ-мононуклеозом (рис. 2, 3). У 100 % наблюдаемых детей, принимавших виферон, при сравнении с детьми, получавшими только базисную терапию, зарегистрировано существенное уменьшение длительности лихорадки, интоксикации, острого тонзиллита, лимфаденопатии, аденоидита, гепатомегалии и спленомегалии. У детей, лечившихся виферoном, средний койко-день в младшей группе составил 6,1 сут (в группе сравнения — 8,2), в школьной группе — 6,2 сут (в группе сравнения — 8,3 сут).

Катамнестическое наблюдение, проведенное в течение 3 месяцев после выписки из стационара, показало гладкое течение периода поздней реконвалесценции в обеих возрастных группах, получавших виферон. При этом у 26,3 % пациентов группы сравнения отмечалось негладкое течение (субфебрилитет — 6,3 %, лимфаденопатия — 2,9 %, наслоение ОРВИ — 17,1 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВЭБ-мононуклеоз у детей разного возраста (от 1 года до 17 лет) протекает в среднетяже-

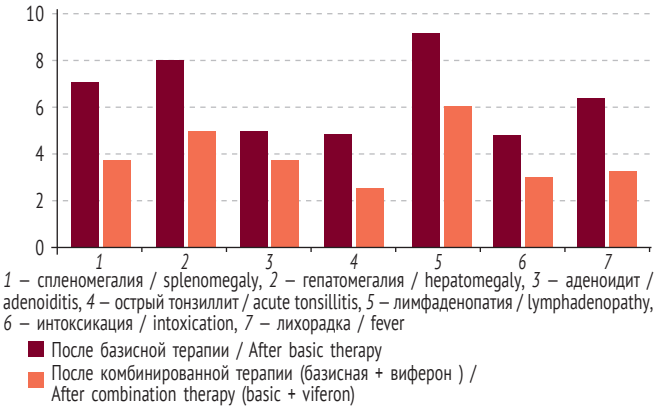

Рис. 2. Клиническая эффективность виферона у детей младшего возраста, больных ВЭБ-мононуклеозом (сутки)
Fig. 2. Clinical efficacy of viferon in young children with VEB mononucleosis (days)

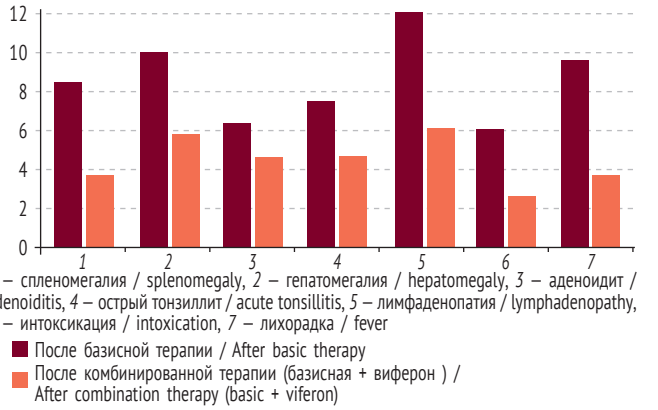

Рис. 3. Клиническая эффективность виферона у детей школьного возраста, больных ВЭБ-мононуклеозом (сутки)
Fig. 3. Clinical efficacy of viferon in school-age children with VEB mononucleosis (days)

лой форме (89,5 %) с характерным синдромокомплексом: лихорадкой, интоксикацией, острым тонзиллитом, аденоидитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. Большинство больных были госпитализированы в зимне-весенний период, в младшей группе преобладали мальчики, в школьном возрасте — девочки. Дети I группы чаще поступали в стационар на 1-й неделе болезни, а II группы — на 2–3-й неделях.

При включении в терапию виферона продолжительность всех клинических синдромов достоверно уменьшалась по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию. В частности, у детей младшего возраста длительность синдрома лихорадки сокращалась в 2 раза. Проявления синдрома интоксикации существенно уменьшались уже к 3–4-м суткам болезни. Продолжительность лимфопролиферативного синдрома (лимфаденопатия, острый тонзиллит, аденоидит, гепатоспленомегалия) также достоверно сокращалась в 1,5–2 раза. У детей школьного возраста, получавших виферон, отмечалась еще более быстрая выраженная положительная динамика ведущих клинических синдромов.

Во всех возрастных группах виферонотерапия способствовала снижению длительности пребывания детей в стационаре, соответственно, и снижению материальных затрат на лечение.

При терапии вифероном отмечено гладкое течение ВЭБ-мононуклеоза как в периоде клинических проявлений (отсутствие осложнений), так и в отдаленные сроки (отсутствие наслоения ОРВИ при катамнестическом наблюдении в течение 3 месяцев после выписки). Побочных реакций и явлений при применении виферона не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баннова С.Л. Сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной природы у детей дошкольного и школьного возраста // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – Т. 17. – № 2. – С. 43–45. [Bannova SL. Comparative data on Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in preschool and school age children. *Scientific notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University.* 2010;17(2):43-45. (In Russ.)]
2. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2013. [Isakov VA. Gerpesvirusnye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. (In Russ.)]
3. Тимченко В.Н., Быстрякова Л.В., Павлова Е.Б., и др. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. [Timchenko VN, Bystryakova LV, Pavlova EB, et al. Vozdushnokapel'nye infektsii v praktike pediatra i semeynogo vracha: rukovodstvo dlya vrachey vsekh spetsial'nostey. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. (In Russ.)]
4. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Калинина Н.М., и др. Клиническая и иммунологическая эффективность рекомбинантного интерферона-альфа-2b при остром Эпштейна – Барр вирусном мононуклеозе у детей дошкольного возраста // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 30–37. [Timchenko VN, Bannova SL, Kalinina NM, et al. Clinical and Immunological Efficacy of the Recombinant Interferon alfa-2b of Acute Epstein-Barr Viral Mononucleosis in Preschool Children. *Detskie infektsii.* 2016;15(3):30-37. (In Russ.)]
5. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Федорова А.В., Назарова А.Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 147–153. [Timchenko VN, Bannova SL, Fedorova AV, Nazarova AN. Clinical and laboratory criteria of gravity and the prin-

ciples of treatment of acute infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus etiology of the children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(4):147-153. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED64147-153.
6. Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2017. [Timchenko VN, Khmilevskaya SA. Bolezni tsivilizatsii (kor', VEB-mononukleoz) v praktike pediatra: rukovodstvo dlya vrachey. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. (In Russ.)]
7. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей // Эпидемиология и вакцинация. – 2010. – № 5. – С. 45–50. [Khmilevskaya SA, Zaytseva IA. Clinical and Epidemiologic Aspects of Infectious Mononucleosis in Children. *Epidemiol Vakcinoprofil*. 2010;(5):45-50. (In Russ.)]
8. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Руководство. – СПб.: Sotis, 2002. [Tsinzerling AV, Tsinzerling VA. Sovremennye infektsii. Patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza. Rukovodstvo. Saint Petersburg: Sotis; 2002. (In Russ.)]
9. Ader F, Chatellier D, Le Berre R, et al. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject. *Med Mal Infect*. 2006;36(7):396-398. doi: 10.1016/j.medmal.2006.03.002.
10. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases. *Acta Paediatr*. 2007;87(1):11-18. doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01377.x.
11. Oertel SH, Riess H. Antiviral Treatment of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferations. *Recent Results in Cancer Research*. 2002;159:89-95. doi: 10.1007/978-3-642-56352-2_11.
12. Yuge A, Kinoshita E, Moriuchi M, et al. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1):74-76. doi: 10.1097/01.inf.0000105182.51471.4b.

◆ Информация об авторах

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Светлана Леонидовна Баннова — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Наталья Валерьевна Павлова — канд. мед. наук, ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Елена Борисовна Павлова — канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Татьяна Анатольевна Каплина — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Анна Владимировна Федорова — ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Оксана Владимировна Булина — канд. мед. наук, доцент, кафедра реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Алексей Львович Балашов — доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: balashovAL7@yandex.ru.

Хакизимана Жан-Клод — аспирант, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

Svetlana L. Bannova — MD, PhD Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Natalia V. Pavlova — MD, PhD Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

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

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

Anna V. Fedorova — Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

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

Alexey L. Balashov — Associate Professor, Department of Propedeutics of Children's Diseases with a Course of General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: balashovAL7@yandex.ru.

Hakizimana Jean-Claude — Postgraduate Student, Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Doi: 10.17816/PED9683-92

ПРОФИЛАКТИКА СРЫВА АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПОРТСМЕНОВ МЕТОДОМ КРИОТЕРАПИИ

© В.С. Василенко, Н.Д. Мамиев, Ю.Б. Семенова

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

Для цитирования: Василенко В.С., Мамиев Н.Д., Семенова Ю.Б. Профилактика срыва адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов методом криотерапии // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 83–92. doi: 10.17816/PED9683-92

Поступила: 09.10.2018 Одобрена: 05.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

В связи с повышением интенсивности и объема тренировочных нагрузок в современном спорте на фоне ужесточения антидопингового контроля все большее распространение находят физиотерапевтические средства восстановления. Целью исследования явилось обоснование применения метода криотерапии (криосауна) для повышения адаптации к спортивным нагрузкам. В экспериментальную группу были включены 24 спортсмена по специализации «лыжная гонка» в возрасте от 16 до 18 лет, имеющие первый разряд, кандидаты в мастера спорта, со стажом занятий спортом не менее 5 лет. Контрольную группу составили 24 спортсмена аналогичной специализации, возраста и мастерства. Сеансы криосауны проводили один раз в день на протяжении 10 дней в микроцикле специально-подготовительного периода тренировочного цикла, предшествующего периоду максимальных по объему нагрузок. Всего за учебно-тренировочный год было проведено три курса криотерапии. Непосредственно после курса криотерапии отмечалось улучшение микроциркуляции, повышение общей и эффективной концентрации альбуминов, приводящее к увеличению резерва связывания альбуминов и ускорению вывода метаболитов из организма, снижение уровня креатинфосфокиназы-МВ. В группе спортсменов, прошедших на протяжении учебно-тренировочного года три курса криотерапии, в конце года выявлено снижение относительно контроля числа нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Криосауну можно рассматривать как инновационный физиотерапевтический метод с широкими возможностями повышения адаптационного потенциала спортсменов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система; адаптация; спорт; криосауна.

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM ADAPTATION FAILURE IN ATHLETES WITH THE METHOD OF CRYOTHERAPY

© V.S. Vasilenko, N.D. Mamiev, Yu.B. Semenova

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

For citation: Vasilenko VS, Mamiev ND, Semenova YuB. Prevention of cardiovascular system adaptation failure in athletes with the method of cryotherapy. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):83-92. doi: 10.17816/PED9683-92

Received: 09.10.2018 Revised: 05.12.2018 Accepted: 21.12.2018

The increase in the intensity and volume of training loads in modern sports to get her with strict antidoping policy draw increased attention to physiotherapeutic recovery methods. Thepaperpresentsthefindingsofthestudyofcryotherapytoenhanceadaptationtosportloads. The study group included 24 athletes (specialization "sci race"), age 16 to 18, proficiency level — the first class and Master of Sports candidates, sport experience over 5 years). The control group included 24 athletes of the same specialization, age and skill. The sessions of the cryotherapy (cryosauna) were held once a day for 10 days in the special preparatory period of the training cycle prior to the period of maximum loads. The training year included 3 courses of cryotherapy. The course of the cryotherapy improved microcirculation, total and effective albumin concentration, resulting in increased albumin binding reserve and metabolite excretion, and reduced CPK MV level. The study group demonstrated the decrease in the number of cardiovascular disorders compared to the controls. Cryotherapy can be considered an innovative efficient physiotherapeutic method to enhance the adaptive capacity.

Keywords: cardio-vascular system; adaptation; sports; cryosauna.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время продолжаются попытки использования криотерапии в качестве безопасного и физиологичного стимулятора и как средства интенсификации тренировочного процесса [1, 3, 7].

Лечебное воздействие холодом в терапевтических целях имеет многовековую историю. Разные народы на протяжении многих веков использовали целебные свойства холода для закаливания, лечения различных недугов, уменьшения выраженно-

сти боли и воспалительных реакций, восстановления бодрости духа [2, 8, 9].

Охлаждение тела является типичным стрессорным раздражителем, приводящим к активации симпатоадреналовой системы, что также сопровождается выделением нейросекретов гипоталамуса, гормонов гипофиза, коры надпочечников, вызывающих в организме классическую картину «реакции напряжения» [4, 10].

Криотерапия (КТ) основана на использовании холодового фактора для отведения тепла от тканей, органов или всего тела с помощью криогенных газообразных рабочих тел в субдеструктивных экспозициях. В результате воздействия сухим холодным воздухом на организм человека температура тела снижается в пределах криоустойчивости, однако выраженных сдвигов терморегуляции организма не происходит [11, 12, 23].

Одним из основоположников КТ принято считать японского исследователя Т. Ямаучи, который в 1980 г. создал камеру, позволявшую систематически проводить процедуры КТ при помощи испарения в ней жидкого азота. Новый метод с энтузиазмом был воспринят в Германии, где в 1982 г. начал его применение Р. Фрике [14, 16, 24, 25].

В настоящее время возрос интерес к КТ, а криогенный метод получил признание и распространение в различных областях медицины не только в результате высокой клинической эффективности, но и в связи с совершенствованием новых технических возможностей генерации холода. Сегодня криогенная физиотерапия представляет собой сплав новейших достижений в области физики и физиологии и по праву относится к технологиям XXI века. Наиболее значимым достижением стало создание двух технологий воздушной КТ — локальной и общей [9, 19, 20].

При гипотермии установлено изменение внутрисосудистого объема и вязкости крови [22, 36, 37].

Под действием холода происходят как гипокоагуляционные нарушения в системе гемостаза [18, 26, 32], так и гиперкоагуляционные сдвиги, вплоть до развития ДВС-синдрома [4, 28, 33].

Исследования, проведенные *in vitro*, демонстрируют увеличение вязкости крови с развитием гипотермии в результате снижения деформируемости клеток крови [31].

Об активации механизмов неспецифической резистентности в результате криотерапии свидетельствуют устойчивое повышение лизосомальных белков в гранулоцитах периферической крови, увеличение уровня IgA, снижение сывороточных IL-1, IL-6 и TNF [27, 34].

Установлено кратковременное увеличение общего числа клеток крови после процедуры общей КТ в криокамере (температура — 110 °С), которое нормализовалось через 3 ч. Количество лимфоцитов в периферической крови снижалось (этот процесс продолжался более 3 ч после процедуры), а количество супрессоров в этот же период времени возрастало [27, 36]. Известен эффект тонизирующего действия криотерапии на лиц, находящихся в угнетенном состоянии [5, 35].

Практика лечебного применения криотерапии позволяет обосновать использование криотерапии для повышения переносимости физических нагрузок [3].

И.С. Чернышев и др. (2001) считают, что «использование общей криоэкстремальной газовой терапии при модулировании и поддержании пика высшей спортивной формы спортсменов является наиболее перспективным в спортивной медицине ближайшего будущего» [30].

Область криогенных температур начинается с –130 °С. Исследования в области технологии криотерапевтического воздействия показали, что оптимальная температура криогенного газа составляет от –140 до –130 °С [6].

Поиск альтернативных путей организации криотерапевтических процедур в России привел к созданию индивидуальных установок с азотным охлаждением — криосаун. Благодаря новым инженерным решениям и физической теории криотерапии эти аппараты стали высококонкурентоспособными. Криосауны поддерживают температуру в процедурной кабине на уровне от –150 до –130 °С [6].

Исследование по изучению влияния криотерапии на спортсменов было проведено А.В. Апреловой и А.Ю. Барановым (2007). По данным авторов, криотерапевтическое воздействие нормализует иммунную систему, обменные и регенераторные процессы, а также способствует интенсификации периферийного кровообращения [3]. По мнению авторов, «учитывая быстротечность криотерапевтического воздействия, возможно применение криотерапии как до, так и после тренировки. Причем во втором случае криотерапия обеспечит психологическую разгрузку, ускорит вывод из организма продуктов интенсивной тренировки, обеспечит субъекту глубокий и здоровый сон» [3].

Криотерапия ускоряет процессы детоксикации организма, нормализует эмоциональное состояния спортсмена, снимает ощущение усталости и перевозбуждения, обеспечивает пациентам нормальный сон в ночное время. Сеанс криотерапии желательно проводить сразу после завершения физических перегрузок. Установлено, что

если до тренировки в крови спортсменов содержание молочной кислоты в среднем составляло 2,48 ммоль/мл, а после тренировки повысилось до 5,6 ммоль/мл, то сразу после криосауны концентрация молочной кислоты в течение 30 минут снизилась до 2,72 ммоль/мл [17].

По данным О.В. Горбач и А.В. Спивакова (2011), курс общей криогенной аэротерапии значительно повышает выносливость спортсменов. Оптимизация функциональных показателей и состояния работоспособности сравнима с результатами использования биологически активных стимуляторов и адаптогенов, а по некоторым параметрам их превосходит [13]. Авторы для повышения физической работоспособности спортсменов предложили следующую методику общей КТ:

«Непосредственно перед процедурой проводится общий осмотр спортсмена, пульсовая диагностика, измерение АД. Одежда: мужчины в плавках, женщины в купальниках, желательно из хлопчатобумажной ткани. На ноги надевают шерстяные носки и специальные войлочные тапочки, на руки — войлочные или шерстяные тапочки. Температура в камере КРИОН колеблется от –120 до –180 °С, экспозиция воздействия составляет 120–180 с. Процедура общей КТ проводится в криосауне „КриоСпейс“ при температуре в предкамере –60 °С, а в основной камере температура составляет –110 °С. Длительность процедуры в предкамере — 30 с, в основной камере — 180 с. Курс составляет 10–15 процедур» [13]. Авторы считают, что данная методика позволяет повысить уровень адаптации к физической нагрузке, тренированности, энергетического обеспечения, улучшить психоэмоциональное состояние спортсменов.

В.Ю. Преображенский и др. (2010) установили преимущество применения методов прессорного и термального воздействия у спортсменов при подготовке к соревнованиям продолжительностью до двух месяцев с момента начала курса воздействия усиленной наружной контрпульсации и общей криотерапии посредством увеличения мышечной массы, уменьшения жировой ткани, увеличения функциональных и физических (силовых) возможностей. В основной группе в дополнение к 2,5-часовой тренировке использовали 24 процедуры с давлением 200–260 мм рт. ст. усиленной наружной контрпульсации в течение 60 минут и 10 процедур общей КТ [26].

Л.А. Малькевич и др. (2016) приводят результаты изучения влияния общей газовой криотерапии (ОГКТ) на показатели общего и биохимического состава крови у спортсменов высокой квалификации. В соответствии с полученными данными под действием ОГКТ «происходит перестройка периферического звена кровообращения, вырабатываются специфические сосудистые реакции, характеризующиеся снижением артериального кровотока и тонуса сосудов, у спортсменов наблюдается улучшение условий микроциркуляции». У ряда спортсменов после окончания основного курса наблюдался эффект последействия — сохранение повышенных показателей функционального состояния [21].

При назначении процедур ОГКТ для достижения их наивысшей эффективности необходимо учитывать индивидуальные особенности спортсменов. ОГТК способствует повышению спортивной формы, выносливости, и ее можно рекомендовать в восстановительный и подготовительный периоды годичного тренировочного цикла с целью повышения общей физической работоспособности и для профилактики перенапряжения и травматизма [21].

Цель экспериментального исследования — практическое обоснование возможности использования криосауны для повышения адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам в циклических видах спорта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на представителях лыжных гонок. Лыжные гонки — это гонки на лыжах на определенную дистанцию по специально подготовленной трассе, которые относятся к циклическим видам спорта (типовая программа). Экспериментальная группа — 14 спортсменов, специализирующихся на лыжных гонках, в возрасте от 18 до 23 лет (средний возраст — $20{,}7 \pm 0{,}36$ года), имеющих первый разряд, кандидаты в мастера спорта, мастера спорта, со стажем занятий спортом не менее 5 лет.

Контрольная группа — 14 спортсменов, специализирующихся на лыжных гонках, от 18 до 24 лет (средний возраст — $21{,}6 \pm 0{,}38$ года), имеющих первый разряд, кандидаты в мастера спорта, со стажем занятий спортом не менее 5 лет.

Исследования проводили на втором специально-подготовительном периоде годового тренировочного цикла дважды — до и после десятидневного курса восстановительных процедур, а также в конце последнего соревновательного периода (см. рис. 4).

Спортсмены экспериментальной группы получали сеансы криовоздействия с использованием криосауны CEQUEEN, производства компании ГРАНД-Крио. Процедуры осуществляли в соответствии с рекомендациями О.В. Горбач и А.П. Спивакова (2011) [13]. Всего за учебно-тренировочный

год на специально-подготовительных этапах в нагрузочных микроциклах было проведено три курса криотерапии по 10 дней каждый: при подготовке к зимним соревнованиям (один курс) и в весенне-летний период при подготовке к соревнованиям на лыжероллерах (два курса).

Перед и после десятидневного курса криотерапии выполняли биохимические и иммунологические исследования.

Состояние перетренированности устанавливали по соотношению уровня тестостерона и кортизола. Нарушения утилизации продуктов метаболизма и эндогенной интоксикации определяли по состоянию системы сывороточных альбуминов. Разрушение клеточных мембран оценивали по выходу в кровяное русло цитолитических ферментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

I. Изучение влияния курса криотерапии на уровень микроциркуляции кожи предплечья не выявило статистически значимых изменений у спортсменов-лыжников экспериментальной группы: $5,5 \pm 0,3$ относительно $5,1 \pm 0,4$ мл/мин (при $p > 0,05$) (рис. 1).

II. Изучение протеолитических ферментов до и сразу после курса криотерапии в экспериментальной группе показало статистически значимое снижение только креатинфосфокиназы (КФК) с $408 \pm 44,1$ до $288,7 \pm 39,7$ Ед/л ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

В контрольной группе статистически значимых изменений уровня протеолитических ферментов установлено не было (рис. 3).

III. При изучении влияния курса криотерапии на состояние системы сывороточных альбуминов выявлено повышение общей концентрации альбумина (ОКА) с $40,5 \pm 0,4$ до $44,5 \pm 0,6$ г/л (при $p \leq 0,01$) и повышение эффективной концентрации альбумина (ЭКА) с $35,2 \pm 0,6$ до $39,7 \pm 0,3$ г/л (при $p \leq 0,01$), однако статистически значимого увеличения резервного связывания альбумина (РСА) нами установлено не было — $87,8 \pm 0,6$ относительно $89,2 \pm 0,5$ г/л (при $p > 0,05$) (рис. 4).

В контрольной группе за истекший период статистически значимой динамики сывороточных альбуминов не обнаружено (рис. 5), что подтверждает повышение ОКА и ЭКА под действием курса криотерапии.

IV. После проведения курса криотерапии установлено статистически значимое повышение уровня катаболического гормона кортизола с $390 \pm 48,5$ до $550 \pm 46,9$ нмоль/л (при $p \leq 0,05$) на фоне неизменного уровня тестостерона — $20,4 \pm 0,9$ относительно $22,2 \pm 0,6$ нмоль/л (при $p > 0,05$). При этом снижение индекса анаболизма не являлось критическим (оставаясь на уровне не ниже 3 %) — $4,0 \pm 0,3$ % (табл. 1).

В контрольной группе статистически значимых изменений рассматриваемых показателей не выявлено (см. табл. 1). Соответственно можно предположить, что повышение уровня кортизола в экспериментальной группе лыжников произошло под влиянием криовоздействий.

V. При изучении влияния курса криосауны на показатели клеточного иммунитета спортсменов-лыжников было обнаружено некоторое снижение от-

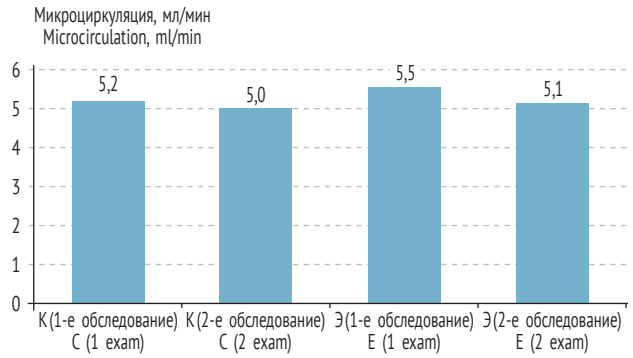

Рис. 1. Динамика микроциркуляции в коже предплечья у спортсменов-лыжников контрольной (при первом и втором обследовании) ($n = 14$) и экспериментальной групп (до и после курса криотерапии) ($n = 14$): К — контрольная группа, Э — экспериментальная группа

Fig. 1. Dynamics of microcirculation in forearm skin at athletes of skiers control (at the 1st and 2nd inspection) ($n = 14$) and experimental group (before and after a cryotherapy course) ($n = 14$)

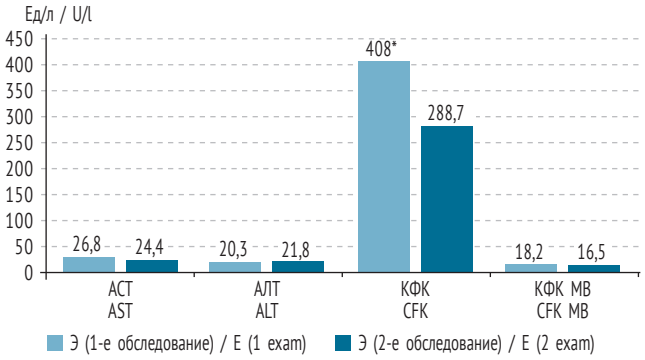

Рис. 2. Уровень протеолитических ферментов до и сразу после курса криотерапии ($n = 14$). Э — экспериментальная группа, КФК — креатинфосфокиназа. * Различия относительно второго обследования статистически значимы при $p \leq 0,05$

Fig. 2. Level of proteolytic enzymes to and right after a course of cryotherapy ($n = 14$). * The difference with the second examination is statistically significant at $p \leq 0.05$

носительного числа Т-лимфоцитов — с 58,2 ± 1,7 до 54,4 ± 1,45 % (при $p > 0,05$), статистически значимое повышение Т-цитотоксических ($CD8^+$) с 20,1 ± 1,1 до 23,9 ± 1,3 % (при $p \leq 0,05$) и естественных киллеров ($CD16^+$) — с 23,1 ± 1,2 до 27,8 ± 1,1 % (при $p \leq 0,01$). Также отмечено статистически значимое снижение $CD25^+$ активированных Т-лимфоцитов, стимулирующих антителообразование и цитотоксичность, до 24,3 ± 1,2 % (табл. 2).

Статистически значимых различий между результатами первого и второго обследований в контрольной группе спортсменов-лыжников выявлено не было (табл. 2), соответственно можно предположить, что повышение Т-цитотоксических ($CD8^+$) и естественных киллеров ($CD16^+$), а также снижение активированных Т-лимфоцитов ($CD25^+$) произошло под влиянием курса криотерапии.

В результате изучения относительного числа В-лимфоцитов ($CD20^+$) не было обнаружено их статистически значимой динамики как в контрольной (20,7 ± 1,4 относительно 24,3 ± 1,7 %), так и в экспериментальной группе (25,8 ± 1,5 относительно 22,5 ± 1,2 %).

Результаты влияния курсов криотерапии в учебно-тренировочном годовом цикле на состояние сердечно-сосудистой системы и на самооценку качества жизни спортсменами-лыжниками

При обследовании в конце учебно-тренировочного года (второй соревновательный период на лыжероллерах) уровень микроциркуляции у спортсменов-лыжников контрольной и экспериментальной групп статистически значимых различий не имел. После тренировочной нагрузки (тренировка на лыжероллерах) уровень микроциркуляции в коже предплечья в обеих группах увеличился примерно одинаково — в 1,49–1,56 раза (рис. 6).

По результатам анализа ритма сердца были выявлены нарушения сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия) у трех спортсменов контрольной группы (21,4 %). В экспериментальной группе нарушения ритма сердца обнаружены только у одного (7,1 %) спортсмена. Однако статистически значимых различий между группами по числу аритмий не зарегистрировано.

Таким образом, обследование в конце учебно-тренировочного года показало, что курсы криотерапии не оказали статистически значимого влияния на микроциркуляцию кожи и число желудочковых экстрасистолий, отмечена лишь тенденция к снижению числа аритмий.

В результате сравнительного анализа физического и психического компонентов качества

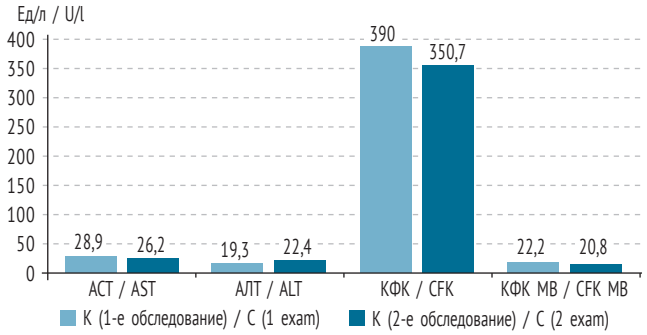

Рис. 3. Уровень протеолитических ферментов у спортсменов-лыжников контрольной группы при первом обследовании и через 10 дней ($n = 14$). К — контрольная группа, КФК — креатинфосфокиназа

Fig. 3. Level of proteolytic enzymes at athletes of skiers of control group at the first inspection and in 10 days ($n = 14$)

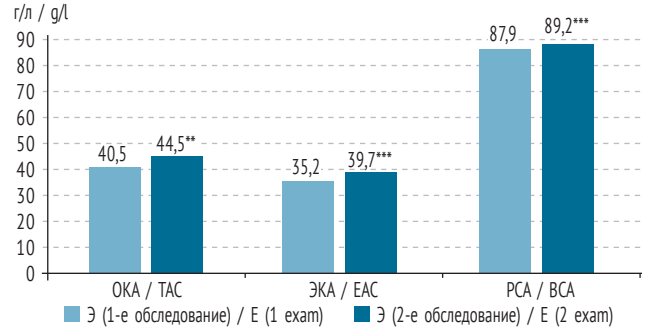

Рис. 4. Состояние систем сывороточных альбуминов до и сразу после курса криотерапии ($n = 14$). Э — экспериментальная группа; ОКА — общая концентрация альбумина; ЭКА — эффективная концентрация альбумина; РСА — резервное связывание альбумина. Различия относительно первого обследования статистически значимы: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Fig. 4. A condition of systems of serumal albumine to and right after a course of cryotherapy ($n = 14$). The difference with the first examination is statistically significant at * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$

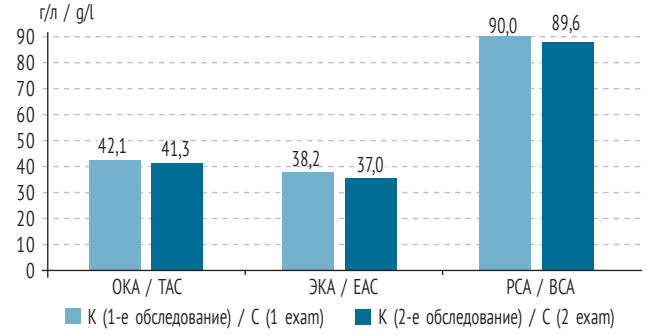

Рис. 5. Состояние систем сывороточных альбуминов у спортсменов контрольной группы при первом обследовании и через 10 дней ($n = 14$). К — контрольная группа. ОКА — общая концентрация альбумина; ЭКА — эффективная концентрация альбумина; РСА — резервное связывание альбумина

Fig. 5. A condition of systems of serumal albumine at athletes of control group at the first inspection and in 10 days ($n = 14$)

Таблица 1 / Table 1

Уровень гормонов у спортсменов-лыжников экспериментальной и контрольной групп
Level of hormones athletes skiers of experimental and control groups

Показатели / Indicators	Контрольная группа / Control group (n = 14)		Экспериментальная группа / Experimental group (n = 14)	
	1-е обследование / 1st examination	2-е обследование / 2nd examination	До курса криотерапии / Before the course of cryotherapy	После курса криотерапии / After the course of cryotherapy
Кортизол, нмоль/л / Cortisol, nmol/l	430 ± 66,2	474 ± 52,6	390 ± 48,5	550 ± 46,9*
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/l	20,3 ± 0,45	20,7 ± 1,2	20,4 ± 0,9	22,2 ± 0,6
Индекс анаболизма, % / Anabolism index,%	4,7 ± 0,4	4,3 ± 0,6	5,2 ± 0,6	4,0 ± 0,3

Примечание. *Различия относительно первого обследования статистически значимы при $p \le 0,05$.
Note. * The difference with the first examination is statistically significant at $p \le 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Влияние курса криотерапии на состояние клеточного иммунитета спортсменов-лыжников ($M \pm m$)
Influence of a course of cryotherapy on a state cellular immunity of athletes skiers ($M \pm m$)

Показатели / Indicators	Контрольная группа / Control group (n = 14)		Экспериментальная группа / Experimental group (n = 14)	
	1-е обследование / 1st examination	2-е обследование / 2nd examination	До курса криотерапии / Before the course of cryotherapy	После курса криотерапии / After the course of cryotherapy
$CD3^+$ (%)	56,9 ± 1,8	55,3 ± 1,6	58,2 ± 1,7	54,4 ± 1,45
$CD4^+$ (%)	22,8 ± 1,4	23,8 ± 1,5	24,8 ± 1,2	26,4 ± 1,4
$CD8^+$ (%)	21,2 ± 1,3	20,8 ± 1,1	20,1 ± 1,1	23,9 ± 1,3*
$CD16^+$ (%)	22,7 ± 1,2	23,6 ± 1,4	23,1 ± 1,2	27,8 ± 1,1**
$CD25^+$ (%)	26,1 ± 1,5	25,3 ± 1,1	28,1 ± 1,4	24,3 ± 1,2*
$CD95^+$ (%)	25,3 ± 1,6	27,3 ± 1,5	24,8 ± 1,1	27,7 ± 1,5

Примечание. Различия относительно первого обследования статистически значимы при: *$p \le 0,05$; **$p \le 0,01$.
Note. The difference with the first examination is statistically significant at * $p \le 0.05$; ** $p \le 0.01$.

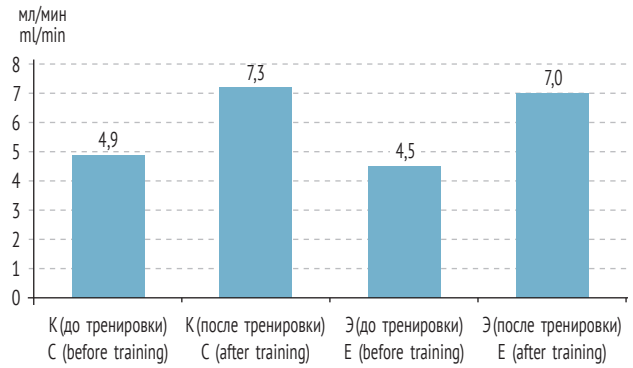

Рис. 6. Уровень микроциркуляции у спортсменов-лыжников контрольной и экспериментальной групп до и после тренировочной нагрузки

Fig. 6. Microcirculation level at athletes of skiers of control and experimental group before and after a training load

жизни спортсменов контрольной и экспериментальной групп установлено, что введение курсов криотерапии в тренировочный процесс спортсменов-лыжников привело к снижению интенсивности боли и ее влияния на способность заниматься повседневной деятельностью, повышению жизнеспособности и социального функционирования (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы отводится ведущее место в системе адаптации спортсменов к тренировочным нагрузкам. В связи с все повышающимися требованиями к функционированию систем организма спортсменов в настоящее время наиболее остро

Таблица 3 / Table 3

Особенности оценки физического и психического компонентов качества жизни спортсменами контрольной и экспериментальной групп (баллы)

Features of assessment of physical and mental components of quality of life athletes of control and experimental group (points)

Группы / Groups	Физический компонент / Physical component				Психический компонент / Mental component			
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Контрольная / Control	93,4 ± 1,22	80,6 ± 3,27	81,1 ± 2,56	69,5 ± 2,5	72,7 ± 2,33	75,6 ± 1,7	72,3 ± 3,45	79,4 ± 1,8
Экспериментальная / Experimental	95,2 ± 1,15	83,1 ± 3,5	92,3 ± 2,31	76,3 ± 2,72	86,5 ± 1,15	86,7 ± 1,2	84,1 ± 2,25	83,3 ± 1,2
p	>0,05	>0,05	≤0,01	>0,05	≤0,001	≤0,001	≤0,01	>0,05

Примечание: PF — состояние здоровья лимитирует выполнение физических нагрузок; RP — влияние физического состояния на ролевое функционирование; BP — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью; GH — оценка своего здоровья в настоящий момент; VT — жизнеспособность; SF — социальное функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MH — оценка психического здоровья.

Note: PF – health status limits the performance of physical activity; RP – the influence of physical condition on the role functioning; BP – the intensity of pain and its impact on the ability to engage in daily activities; GH – current assessment of their own health; VT – viability; SF – social functioning; RE – the influence of emotional state on the role functioning; MH – assessment of mental health

встает проблема разработки и обоснования использования эффективных адаптогенных средств, позволяющих существенно расширить диапазон адаптационных перестроек в организме спортсменов. При этом применение медикаментозных средств ограничено. Таким образом, все большее распространение находят физиотерапевтические средства как способы повышения защитно-приспособительных реакций организма и предупреждения возникновения патологических состояний у спортсменов [29].

Дезадаптационные нарушения (перенапряжение сердца) мы диагностировали по нарушению ритма сердца у спортсменов. Клинически значимой экстрасистолической аритмией считали экстрасистолию, выявляющуюся в покое и/или после физической нагрузки в количестве 5 и более экстрасистол за одну минуту [15].

Полученные данные позволяют говорить о ряде положительных влияний десятидневного курса криотерапии на восстановительные процессы в организме спортсменов: отмечено снижение уровня КФК, повышение ОКА и ЭКА. Наиболее выраженное положительное влияние криотерапия оказала на состояние клеточного иммунитета — после десятидневного курса наблюдалось повышение Т-цитотоксических ($CD8^+$) и естественных киллеров ($CD16^+$) на фоне снижения активированных Т-лимфоцитов ($CD25^+$).

Однако после курса криотерапии уровень кортизола повышался, что указывало на стрессорное воздействие криосауны на организм спортсменов.

В группе спортсменов-лыжников, прошедших на протяжении учебно-тренировочного года три курса криотерапии, в конце года статистически значимого положительного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы не установлено. При этом обнаружено влияние криотерапии на повышение самооценки качества жизни по шкалам: интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью; жизнеспособность; социальное функционирование; влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование.

Таким образом, криотерапию можно рассматривать как один из физиотерапевтических методов восстановления, который следует применять в комплексе с другими восстановительными процедурами.

ВЫВОДЫ

1. Десятидневный курс криотерапии оказывает положительное влияние на восстановительные процессы в организме спортсменов, что выражается в снижении уровня КФК и повышении эффективной концентрации альбуминов.
2. Повышение после десятидневного курса криотерапии уровня кортизола свидетельствует о стрессорном влиянии этой процедуры на организм спортсменов.
3. Положительного влияния трех курсов криотерапии на адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у спортсменов-лыжников не выявлено.

4. Курсы криотерапии оказали положительное влияние на самооценку спортсменами качества жизни в конце учебно-тренировочного года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесов В.У. Восстановление: влияние физических средств восстановления на специальную работоспособность спринтеров в процессе выполнения тренировочных заданий скоростной направленности // Легкая атлетика. – 2007. – № 11–12. – С. 48–49. [Avanesov VU. Vosstanovlenie: vliyanie fizicheskikh sredstv vosstanovleniya na spets. rabotosposobnost' sprinterov v protsesse vypolneniya trenirovochnykh zadaniy skorostnoy napravlennosti. *Legkaya atletika*. 2007;(11-12):48-49. (In Russ.)]
2. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Проблемы адаптации и учение о здоровье: учебное пособие. – М.: РУДН, 2006. [Agadzhanyan NA, Baevskiy RM, Berseneva AP. Problemy adaptatsii i uchenie o zdorov'e: uchebnoe posobie. Moscow: RUDN; 2006. (In Russ.)]
3. Апрелева А.В., Баранов А.Ю. Общая криотерапия как новый метод интенсификации тренировочного процесса // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2007. – № 8. – С. 8–14. [Apreleva AV, Baranov AY. Obshchaya krioterapiya kak novyy metod intensifikatsii trenirovochnogo protsessa. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*. 2007;(8):8-14. (In Russ.)]
4. Афанасьева А.И., Лотц К.Н. Морфологические показатели крови как критерий оценки адаптационных способностей телят // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2009. – № 8. – С. 59–62. [Afanas'eva AI, Lotts KN. Morfologicheskie pokazateli krovi kak kriteriy otsenki adaptatsionnykh sposobnostey telyat. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2009;(8):59-62. (In Russ.)]
5. Баранов А.Ю., Кидалов В.Н. Лечение холодом. – М.: Астрель, 2000. [Baranov AY, Kidalov VN. Lechenie kholodom. Moscow: Astrel'; 2000. (In Russ.)]
6. Баранов А.Ю. Криотерапия в спорте: технологии, комментарии, прогнозы // Медицина и спорт. – 2006. – № 5. – С. 38–40. [Baranov AY. Krioterapiya v sporte: tekhnologii kommentarii prognozy. *Meditsina i sport*. 2006;(5):38-40. (In Russ.)]
7. Баранов А.Ю., Малышева Т.А., Сидорова А.Ю. Использование мобильных криотерапевтических систем в международных соревнованиях // Состояние и перспективы технического обеспечения спортивной деятельности: сборник статей (материалы III Международной научно-технической конференции) / Под ред. И.В. Бельского, В.Е. Васюк, Н.А. Парамоновой. – Минск, 2014. – С. 197–200. [Baranov AY, Malysheva TA, Sidorova AY. Ispol'zovanie mobil'nykh krioterapevticheskikh sistem v mezhdunarodnykh sorevnovaniyakh. In: Sostoyanie i perspektivy tekhnicheskogo obespecheniya sportivnoy deyatel'nosti: sbornik statey (Conference proceedings). Ed. by I.V. Bel'skiy, V.E. Vasyuk, N.A. Paramonova. Minsk; 2014. P. 197-200. (In Russ.)]
8. Безуглая В. Перенапряжение сердечно-сосудистой системы у спортсменов: причины, проявления, диагностика, профилактика // Наука в олимпийском спорте. – 2016. – № 1. – С. 33–39. [Bezuglaya V. Overexertion of the cardiovascular system in athletes: causes, symptoms, diagnosis, prevention. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2016;(1):33-39. (In Russ.)]
9. Болотовская А.В., Колтович Г.К., Козловская Л.Е., и др. Криотерапия: учебно-методическое пособие. – Минск, 2010. [Bolotovskaya AV, Koltovich GK, Kozlovskaya LE, et al. Krioterapiya: uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk; 2010. (In Russ.)]
10. Буланов Ю.Б. Спортивная медицина. – Тверь, 2003. [Bulanov YB. Sportivnaya meditsina. Tver'; 2003. (In Russ.)]
11. Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса (часть 2) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т 1. – № 4. – С. 68–73. [Vlasov TD. Mekhanizmy gumoral'noy regulyatsii sosudistogo tonusa (chast' 2). *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia*. 2002;1(4):68-73. (In Russ.)]
12. Гаврилова Е.А. Современные представления о синдроме перетренированности // Спортивная медицина: наука и практика. – 2013. – № 1. – С. 77–78. [Gavrilova EA. Sovremennye predstavleniya o sindrome peretrenirovannosti. *Sport medicine*. 2013;(1):77-78. (In Russ.)]
13. Горбач О.В., Спиваков А.П. Применение криотерапии для повышения работоспособности спортсменов // Медицинские новости. – 2011. – № 3. – С. 10–16. [Gorbach OV, Spivakov AP. Primenenie krioterapii dlya povysheniya rabotosposobnosti sportsmenov. *Meditsinskie novosti*. 2011;(3):10-16. (In Russ.)]
14. Долгов В.В., Раков С.С. Ферменты в лабораторной диагностике. – М.: РМАПО, 1999. [Dolgov VV, Rakov SS. Fermenty v laboratornoy diagnostike. Moscow: RMAPO; 1999. (In Russ.)]
15. Земцовский Э.В., Гаврилова Е.А., Бондарев С.А. Аритмический вариант клинического течения стрессорной кардиомиопатии // Вестник аритмологии. – 2002. – № 29. – С. 19–27. [Zemtsovskiy EV, Gavrilova EA, Bondarev SA. Aritmicheskiy variant klinicheskogo techeniya stressornoy kardiomiopatii. *Journal of arrhythmology*. 2002;(29):19-27. (In Russ.)]
16. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. – Чита: Экспресс-издательство, 2010.

[Kuznik BI. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii: monografiya. Chita: Ekspress-izdatel'stvo; 2010. (In Russ.)]

17. Левин М.Л., Лукьянская Л.А., Пятина Г.А. Утилизация лактата при общей криотерапии // III международная научно-практическая конференция «Криотерапия в России»; май 14, 2010. – СПб., 2010. [Levin ML, Luk'yanskaya LA, Pyatina GA. Utilizatsiya laktata pri obshchey krioterapii. In: Proceedigs of the 3rd International Scientific-Practical Conference "Krioterapiya v Rossii"; 2010 May 14; Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]
18. Литвин Ф.Б., Аносов И.П., Асямолов П.О., и др. Сердечный ритм и система микроциркуляции у лыжников в предсоревновательном периоде спортивной подготовки // Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о земле». – 2012. – № 1. – С. 67–73. [Litvin FB, Anosov IP, Asyamolov PO, et al. Warm rhythm and system of microcirculation at skiers in the precompetitive period of sports preparation. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya "Biologiya. Nauki o zemle".* 2012;(1):67-73. (In Russ.)]
19. Лычева Н.А. Влияние различных видов и режимов гипотермических воздействий на состояние системы гемостаза у крыс: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Томск, 2015. [Lycheva NA. Vliyanie razlichnykh vidov i rezhimov gipotermicheskikh vozdeystviy na sostoyanie sistemy gemostaza u krys. [dissertation] Tomsk; 2015. (In Russ.)]
20. Люгайло С.С. Структура соматической патологии, диагностированной у юных спортсменов — обоснование концепции физической реабилитации в процессе подготовки // Теорія і практика фіз. виховання. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С. 168–175. [Lyugaylo SS. Struktura somaticheskoy patologii, diagnostirovannoy u yunykh sportsmenov — obosnovanie kontseptsii fizicheskoy reabilitatsii v protsesse podgotovki. *Teoriya i praktika fiz. vikhovannya*. 2014;2(1):168-75. (In Russ.)]
21. Малькевич Л.А., Крючок В.Г., Левин М.Я., и др. Влияние общей газовой криотерапии на показатели общего и биохимического состава крови спортсменов // Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. – 2016. – № 7. – С. 218–221. [Mal'kevich LA, Kryuchok VG, Levin MY, et al. Effects of whole body gascryotherapy on the general and biochemical blood parameters in athletes. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki*. 2016;(7):218-221. (In Russ.)]
22. Мирзоев О.М. Восстановительные средства в системе подготовки спортсменов. – М.: Физкультура и спорт, 2005. [Mirzoev OM. Vosstanovitel'nye sredstva v sisteme podgotovki sportsmenov. Moscow: Fizkul'tura i sport; 2005. (In Russ.)]
23. Портнов В.В. Локальная воздушная криотерапия: механизм действия и применения в практике // Курортные ведомости. – 2009. – Т. 53. – № 2. – С. 62. [Portnov VV. Lokal'naya vozdushnaya krioterapiya: mekhanizm deystviya i primeneniya v praktike. *Kurortnye vedomosti*. 2009;53(2):62. (In Russ.)]
24. Портнов В.В., Медалиева Р.Х. Криотерапия // Общая и локальная воздушная криотерапия: сборник статей и пособий для врачей / Под ред. В.В. Портнова. – М., 2016. [Portnov VV, Medalieva RK. Krioterapiya In: Obshchaya i lokal'naya vozdushnaya krioterapiya: sbornik statey i posobiy dlya vrachey. Ed. by V.V. Portnov. Moscow; 2016. (In Russ.)]
25. Общая и локальная воздушная криотерапия: сборник статей и пособий для врачей / Под ред. В.В. Портнова. – М.: Русский врач, 2007. [Obshchaya i lokal'naya vozdushnaya krioterapiya: sbornik statey i posobiy dlya vrachey. Ed. by V.V. Portnov. Moscow: Russkiy vrach; 2007. (In Russ.)]
26. Преображенский В.Ю., Зиновьев О.В., Сидоренко Е.В. Прессорные и термальные воздействия при подготовке к соревнованиям спортсменов различных видов спорта в период реабилитации после травм // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 6. – С. 79–81. [Preobrazhenskiy VY, Zinov'ev OV, Sidorenko EV. Pressornye i termal'nye vozdeystviya pri podgotovke k sorevnovaniyam sportsmenov razlichnykh vidov sporta v period reabilitatsii posle travm. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2010;(6):79-81. (In Russ.)]
27. Суздальницкий Д.В., Григорьева В.Д. Криотерапия // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1991. – № 5. – С. 65–73. [Suzdal'nitskiy DV, Grigor'eva VD. Krioterapiya. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 1991;(5):65-73. (In Russ.)]
28. ФГБУ «Федеральный центр подготовки спортивного резерва» Министерства спорта Российской Федерации. Типовая программа спортивной подготовки по виду спорта: лыжные гонки. – М., 2015. [Federal'nyy tsentr podgotovki sportivnogo rezerva Ministerstva sporta Rossiyskoy Federatsii. Tipovaya programma sportivnoy podgotovki po vidu sporta: lyzhnye gonki. Moscow; 2015. (In Russ.)]
29. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в системе медицинской реабилитации и спортивной медицины: сборник трудов областной научно-практической конференции / Под ред. Г.В. Ускова, О.Э. Возницкой. – Челябинск: ЧелГМА, 2013. [Aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki v sisteme meditsinskoy reabilitatsii i sportivnoy meditsiny: sbornik trudov oblastnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Ed. by G.V. Us-

kov, O.E. Voznitskaya. Chelyabinsk: ChelGMA; 2013. (In Russ.)]
30. Экстремальная криотерапия в современной практической медицине. Сборник научных трудов «Медицинская криология». – Вып. 2. – Нижний Новгород, 2001. [Ekstremal'naya krioterapiya v sovremennoy prakticheskoy meditsine. Sbornik nauchnykh trudov "Meditsinskaya kriologiya". Vyp. 2. Nizhniy Novgorod; 2001. (In Russ.)]
31. Agren A, Edgren G, Kardell M, et al. *In vitro* combinations of red blood cell, plasma and platelet components evaluated by thromboelastography. *Blood Transfus*. 2014;12(4):491-496. doi: 10.2450/2014.0285-13.
32. Cavallaro G, Filippi L, Raffaeli G, et al. Heart Rate and Arterial Pressure Changes during Whole-Body Deep Hypothermia. *ISRN Pediatr*. 2013;2013:140213. doi: 10.1155/2013/140213.
33. Dietrich WD, Atkins CM, Bramlett HM. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia. *J Neurotrauma*. 2009;26(3):301-312. doi: 10.1089/neu.2008.0806.
34. Harper RW, Mottram PM. Exercise-induced right ventricular dysplasia/cardiomyopathy – an emerging condition distinct from arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2009;18(3):233-235. doi: 10.1016/j.hlc.2008.01.005.
35. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, et al. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1033-8. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01722-9.
36. Terrien J, Zahariev A, Blanc S, Aujard F. Impaired control of body cooling during heterothermia represents the major energetic constraint in an aging non-human primate exposed to cold. *PLoS One*. 2009;4(10):e7587. doi: 10.1371/journal.pone.0007587.
37. Yoo HS, Qiao L, Bosco C, et al. Intermittent cold exposure enhances fat accumulation in mice. *PLoS One*. 2014;9(5):e96432. doi: 10.1371/journal.pone.0096432.

◆ Информация об авторах

Владимир Станиславович Василенко — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.

Назар Джуманазарович Мамиев — аспирант, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru.

Юлия Борисовна Семенова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ulasema@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Vladimir S. Vasilenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.

Nazar D. Mamiev — Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru.

Yuliya B. Semenova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ulasema@rambler.ru.

Doi: 10.17816/PED9693-100

РОЛЬ АУТОИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

© А.В. Асатуров [1], С.А. Варзин [1], Ю.И. Строев [1], Л.П. Чурилов [1], В.И. Утехин [1, 2]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Асатуров А.В., Варзин С.А., Строев Ю.И., и др. Роль аутоиммунологической реактивности в патогенезе осложненных форм язвенной болезни у детей и взрослых // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 93–100. doi: 10.17816/PED9693-100

Поступила: 10.10.2018 Одобрена: 04.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

В России заболеваемость язвенной болезнью не имеет тенденции к снижению, а число ее осложненных форм в последние годы сохраняется на высоком уровне. В обзоре литературы обсуждаются современные взгляды на патогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включая значение геликобактерной инфекции, данные о коморбидности геликобактериоза с аутоиммунными состояниями, рассматривается роль аутоиммунитета в целом с учетом превалирования парадигмы инфекционной природы ульцерогенеза на сегодняшний день. Разбираются патогенетические особенности и клинико-морфологические проявления язвенной болезни, связанные с применением алюмосодержащих препаратов в свете адъювантных свойств алюминия, а также с нарушениями кальциевого обмена. Специальное внимание уделено детским и подростковым аспектам проблемы. Представления о роли аутоиммунитета при язвенной болезни развиваются с середины 60-х гг. прошлого столетия. Существуют данные о провокации инфекционными факторами и лекарствами выработки аутоантител против ряда антигенов клеток слизистой желудка, в том числе иммуноглобулинов, оказывающих гистаминоподобное действие. Есть сведения о способности *Helicobacter pylori* провоцировать аутоиммунитет к экстрагастральным аутоантигенам, включая рецепторы тромбоцитов, что может быть связано с нарушением гемостаза. Ряд работ *in vitro* не подтвердил стимулирующего действия аутоантител на обкладочные клетки желудка. Скудные и противоречивые данные относительно роли аутоиммунитета и его регуляции/дерегуляции при язвенной болезни подсказывают необходимость дальнейших научных поисков и разработки методов лабораторной диагностики. Необходимо уточнение характера и масштаба протекающих при осложненной язвенной болезни аутоиммунных процессов и особенностей их нейроэндокринной регуляции на фоне современной медикаментозной терапии на примере содержащих алюминий антацидов и антигистаминовых средств. Важно установление корреляционных связей между язвенной болезнью и аутоиммунопатиями.

Ключевые слова: язвенная болезнь; язва желудка; язва двенадцатиперстной кишки; аутоиммунитет; *Helicobacter pylori*; кальциевый обмен; антациды; алюминий; полиэтиологические заболевания.

THE ROLE OF AUTOIMMUNE REACTIVITY IN PATHOGENESIS OF COMPLICATED FORMS OF PEPTIC ULCER DISEASE IN ADULTS AND CHILDREN

© A.V. Asaturov [1], S.A. Varzin [1], Yu.I. Stroev [1], L.P. Churilov [1], V.J. Utekhin [1, 2]

[1] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Asaturov AV, Varzin SA, Stroev YuI, et al. The Role of autoimmune reactivity in pathogenesis of complicated forms of peptic ulcer disease in adults and children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):93-100. doi: 10.17816/PED9693-100

Received: 10.10.2018 Revised: 04.12.2018 Accepted: 21.12.2018

The incidence of peptic ulcer disease does not tend to decrease, and the number of its complicated forms in recent years remains at a high level in Russia. The literature review discusses current views on the pathogenesis of gastric ulcer and duodenal ulcer, including the importance of *Helicobacter pylori* infection, data on the comorbidity of *helicobacteriosis* with other autoimmune conditions, as well as from the position of autoimmunity in general, taking into account the prevalence

of the paradigm of the infectious origin of peptic ulcer pathogenesis to date. The paper analyzes pathogenetic features and clinical/pathomorphological manifestations of peptic ulcer disease associated with the use of aluminum-containing drugs (in view of adjuvant properties of aluminum) as well as the influence of calcium metabolism disorders in peptic ulcer disease. Pediatric and adolescent aspects of the problem are particularly considered. Ideas about the role of autoimmunity in peptic ulcer disease have been developing since the mid 60s of the last century. There is evidence of provocation by infectious factors and drugs that production of autoantibodies against some antigens of gastric mucosal cells, including immunoglobulins, which have a histamine-like effect. There are data on the ability of *Helicobacter pylori* to provoke autoimmunity to extragastric autoantigens, including platelet receptors, which may be associated with impaired hemostasis. A number of *in vitro* studies did not confirm the stimulating effect of autoantibodies on the gastric cells. The meager and contradictory data regarding the role of autoimmunity and its regulation/disregulation in peptic ulcer disease suggest the need for further scientific research and the development of laboratory diagnostic methods. It is necessary to clarify the nature and extent of autoimmune processes occurring in complicated peptic ulcer disease as well as the relations to other autoimmunopathies.

Keywords: peptic ulcer disease; gastric ulcer; duodenal ulcer; autoimmunity; *Helicobacter pylori*; calcium metabolism; antacids; aluminum; polyetiological diseases.

Несмотря на улучшение организации и качества оказания медицинской помощи, язвенная болезнь (ЯБ) остается актуальной медико-социальной проблемой. Она является хроническим рецидивирующим полиэтиологическим заболеванием [48], в развитии которого задействованы экзогенные и эндогенные факторы, влияющие на жизнедеятельность слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Язвенная болезнь имеет выраженную тенденцию к рецидивированию, продолжительному и осложненному течению, что может приводить к длительной нетрудоспособности взрослого населения и ранней инвалидизации детского.

На сегодняшний день ЯБ представляет собой одну из важных задач как для гастроэнтерологов, так и для хирургов вследствие широкого распространения и высокой частоты острых осложнений — перфораций и кровотечений (у 25–30 % больных ЯБ в течение 5–10 лет заболевания) [1, 15]. Даже с учетом накопленных знаний об этиологии и патогенезе ЯБ при выявлении определенной роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и применении утвержденных Маастрихтским протоколом международных рекомендаций по медикаментозной терапии заболеваемость ЯБ в России не имеет тенденции к снижению, а число ее осложненных форм в последние годы возросло [9, 22]. Так, например, для взрослых характерной особенностью является рецидивирующее течение ЯБ (60–90 % больных), при этом у 50–60 % пациентов возникают перфорация, пенетрация или стеноз привратника [14, 30], а внутреннее кровотечение язвенной этиологии составляет более половины всех геморрагических осложнений заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [7]. ЯБ — немаловажная проблема и в педиатрии, так как нередко она дебютирует очень рано. Стандартизированные исследования позволяют прогнозировать наличие в Российской Федерации около 50 тысяч детей, страдающих ЯБ [2, 4]. По данным отечественных авторов, язва желудка или двенадцатиперстной кишки обнаруживается практически у четверти больных молодого возраста, подвергшихся эндоскопии по поводу диспепсических расстройств [12].

К особенностям ЯБ у детей можно отнести короткий анамнез заболевания; клиническое течение с быстро нарастающим язвенным симптомокомплексом; быстрый эффект от терапии; небольшие (до 0,4 см) размеры и малую глубину язвенного дефекта с ограниченными воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка и пилородуоденальной области; отсутствие или лишь незначительную деформацию луковицы двенадцатиперстной кишки после рубцевания язвы [10, 21]. Кроме того, ЯБ в детском и подростковом возрасте зачастую протекает латентно или атипично с преобладанием диспепсического синдрома, что при отсутствии ярко выраженных клинических признаков приводит к манифестации заболевания сразу в осложненных формах (около 8,5 % пациентов) [21]. Но в сравнении со взрослыми у детей с осложненным течением ЯБ при соответствующей терапии исход заболевания более благоприятный [39].

Не стоит забывать, что желудочно-кишечный тракт весьма богат соединительной тканью, поэтому в клинике дисплазии соединительной ткани (ДСТ) марфаноидного фенотипа всех возрастов важное место занимает «висцеральный синдром»: птозы и дискинезии органов желудочно-кишечного тракта, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы. Вообще у подростков марфаноидного фенотипа с детства превалируют гастродуодениты, дискинезии желчевыводящих путей, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Так, по резуль-

татам фиброгастродуоденоскопического (ФГДС) исследования подростков-призывников марфаноидного фенотипа в 93,6 % случаев обнаружена изолированная или сочетанная патология желудочно-кишечного тракта, которую можно расценивать как фенотипические признаки ДСТ марфаноидного фенотипа (хронический гастродуоденит — у 55,3 %, недостаточность кардии желудка — у 26,1 %, дуоденогастральный рефлюкс — у 26,9 %) [20].

Было отмечено, что около 98–99 % лиц различного пола, страдающих аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) с исходом в гипотиреоз, имело комбинацию различных стигм ДСТ марфаноидного фенотипа [13]. Поэтому и картина АИТ, по нашим наблюдениям, богата симптомами со стороны верхнего отдела брюшной полости: диафрагмальными грыжами, рефлюкс-эзофагитами, гастритами и гастродуоденитами, ЯБ. В результате ФГДС-обследования у 128 лиц с АИТ в возрасте от 15 до 70 лет (женщин — 108, мужчин — 18) с жалобами на нарушения функций желудочно-кишечного тракта у 74 из них (57,8 %) выявлена *Helicobacter pylori*. Таким образом, ДСТ тесно связана с врожденными аномалиями пищеварительного тракта и их осложнениями, а также с геликобактериозом.

Среди прочего, для пациентов молодого возраста с ЯБ характерны экстрадигестивные изменения: хейлит, ангулиты, торпидная к лечению железодефицитная анемия, не связанная с желудочно-кишечным кровотечением, тромбоцитопеническая пурпура, нейродермит, крапивница и др. Подобные изменения исследователи часто объясняют иммунологическими нарушениями в организме [52]. Так, при ДСТ уже в раннем детском возрасте наблюдаются вазо- и тромбоцитопатии. Кровоточивость обычно возникает по сосудисто-тромбоцитарному принципу со склонностью к синякам, в основе которой лежит тромбопатия (нарушение первого звена гемостаза) или вазопатия. Повышенная кровоточивость обусловлена низкой продукцией фибронектина — гликопротеина внеклеточного матрикса, участвующего в процессе свертывания крови и в обеспечении путей, по которым мигрируют клетки [20].

Современный этап развития теории ульцерогенеза берет свое начало в 1980-х гг., когда австралийские ученые B. Marshall и J. Warren [53] предложили гипотезу о связи гастритов и язв желудка (двенадцатиперстной кишки) с *H. pylori*, за что им была присуждена Нобелевская премия. После этого сформировалась устойчиво развивавшаяся по сей день парадигма о том, что ЯБ является следствием местного инфекционного процесса, возбудителем которого и считают *H. pylori*. Однако в науке даже нобелевский венец — отнюдь не пропуск в клуб вечных истин. В истории Нобелевских премий по медицине и физиологии уже был случай, когда через несколько лет после вручения премии концепция ее лауреата была полностью опровергнута новыми исследованиями. Что характерно, речь идет как раз об очень близкой ЯБ теме — спироптерозной этиологии рака желудка по Й.Г. Фибигеру и последующем развенчании этой концепции. Не отрицая значимости открытия B. Marshall и J. Warren, следует отметить, что возможна ЯБ, не ассоциированная с *H. pylori*. На смену лапидарной формуле, предложенной в 1989 г. D.Y. Graham [38]: «Нет *H. pylori* — нет и язвенной болезни», G.N. Tytgat в 1995 г. предложил другую гипотезу: «Нет *H. pylori* — нет и *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни», то есть возникновение ЯБ и появление ее рецидивов возможно при отсутствии *H. pylori* [11, 51] и наличии других патогенетических путей ульцерогенеза, так как ЯБ принципиально полиэтиологична.

Одним из причинных факторов в полиэтиологической мозаике ЯБ служит наследственный. В литературе имеются множественные описания случаев так называемого «семейного язвенного синдрома», при котором на протяжении нескольких поколений членам одной семьи достоверно удавалось установить диагноз ЯБ [23]. С учетом генетической детерминанты представляет интерес конкордантная заболеваемость обоих однояйцевых (монозиготных) близнецов ЯБ [16]. Обнаружено, что ее наследственные формы зависят от недостатка α1-антитрипсина, гиперпепсиногенемии-1, от увеличения массы обкладочных клеток, особого фенотипа группы крови по системе Lewis, так называемого «несекреторного статуса» (что проявляется отсутствием в слюне агглютиногенов крови), и не в последнюю очередь от наличия некоторых аллелей антигенов гистосовместимости системы HLA, которые контролируют репертуар, точность и силу иммунных ответов, отличающихся у индивидов с разной иммунореактивностью на одни и те же антигены [24, 50]. Указанные выше генетические факторы обозначают лишь повышенный риск развития ЯБ, но не определяют ее неизбежность. Наследственная предрасположенность к ЯБ для своей реализации требует наличия триггерных факторов, к которым можно с равной долей вероятности отнести как дерегуляцию аутоиммунных процессов, так и нейроэндокринные нарушения, в частности хронический стресс, а также внешние агенты, включая *H. pylori* и др. [5, 6, 16].

Вопрос же об аутоиммунных звеньях патогенеза ЯБ впервые был поставлен около полувека назад

отечественными авторами школы А.А. Богомольца [8, 14]. В 80-х гг. XX в. венгерские ученые С. Доби и Б. Лёнкеи обнаружили аутоиммунную форму язвенной болезни, связанную с наличием стимулирующих аутоантител против гистаминового рецептора обкладочных клеток при язвах дуоденальной локализации и при гиперацидных гастропатиях [32, 33]. Эти работы имели продолжение, и были идентифицированы аутоантитела против данного рецептора, стимулирующие в культуре человеческих обкладочных клеток ц-АМФ-зависимые процессы кислотной секреции [31, 49]. С позиций патофизиологии можно полагать, что подобные аутоантитела способны формироваться как антиидиотипы против антител к лекарствам — блокаторам соответствующих рецепторов при антигистаминовой терапии либо за счет аберрантной экспрессии антигенов HLA 2-го класса на клетках желудочной слизистой (где ее в норме быть не должно) под влиянием каких-то иммуностимуляторов — адъювантов или перекрестно реагирующих микробов [25]. Однако в дальнейшем появились противоречащие этим данным работы, в которых не было обнаружено у пациентов с ЯБ ц-АМФ-зависимого эффекта иммуноглобулинов на клетки желудка *in vitro* [29].

С открытием в этиологии ЯБ роли *Helicobacter pylori* идеи изучения аутоиммунных механизмов ЯБ ушли «в тень» господствующих разработок в направлении антибактериальной терапии [33]. На сегодня, несмотря на достоверно установленное наличие аутоиммунных компонентов в патогенезе ЯБ, имеются лишь единичные сведения об уровне противожелудочных аутоантител и их влиянии на развитие осложнений ЯБ [8, 14, 26]. Например, существуют данные о нарушении иммунной реактивности при ЯБ и возможном аутоиммунном патогенезе ряда ее проявлений и осложнений. Так, при инфицированности *Helicobacter pylori* имеет место перекрестный аутоиммунный ответ, поскольку эпитопы человеческого белка теплового шока HSP60 и эпитопы *Helicobacter pylori* (у которого это иммунодоминантный антиген) частично совпадают [43]. Следует принимать во внимание установленную эпидемиологически коморбидность ЯБ на фоне геликобактериоза с такими аутоиммунными или имеющими аутоиммунные компоненты патогенеза заболеваниями, как анемия Аддисона–Бирмера, АИТ, ревматоидный артрит, ДСТ, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. В последнем случае доказана провокация бактериальными антигенами ИЛ-17-зависимого аутоиммунного ответа против кровяных пластинок и восстановление количества тромбоцитов после эрадикации геликобактериоза [42, 47].

Имеются данные о структурном сходстве гликопротеинового рецептора на мембране тромбоцитов GPIDα с белком тиреоцитов TABP, который служит мишенью для антитиреоидных антител. Было обнаружено, что подавляющее большинство (95 %) не леченных тиреоидными гормонами лиц с АИТ и гипотиреозом имели антитела к кровяным пластинкам. Диагностически значимый титр антител был выявлен у 16 % обследованных, что сопровождалось относительным снижением числа тромбоцитов в единице объема крови по сравнению с эутиреозом. При этом чем выше был уровень пролактина, тем более мощное действие он оказывал на стимуляцию аутоиммунитета, что вызывало нарастание титра антитромбоцитарных аутоантител. На сегодняшний день можно определенно говорить о наличии взаимосвязи между АИТ и состоянием тромбоцитарного звена гемостаза. Это позволяет рассматривать антитромбоцитарные аутоантитела в качестве возможного патогенетического фактора, опосредующего нарушение функции тромбоцитов при АИТ с нарушениями гемостаза, в том числе и при его комбинации с ЯБ [3].

Все это делает актуальными поиски причинно-следственных связей между перечисленными формами патологии и, вероятно, позволит раскрыть некоторые аспекты патогенеза развития осложнений ЯБ, в частности язвенного кровотечения [19, 28, 45]. Это осложнение, по нашей гипотезе, может быть связано с аутоиммунными нарушениями тромбообразования.

Кроме того, многие пациенты с ЯБ и с предъязвенными формами патологии употребляют (зачастую даже без врачебного предписания и контроля) алюмосодержащие антациды. Несомненно, антацидная терапия способствует облегчению симптомов и заживлению дефектов при ЯБ. Но каков истинный механизм этих саногенных эффектов и какими побочными явлениями это может сопровождаться? Последние исследования указывают на то, что алюминий и его гидроокись — доказанные сильные адъюванты, способные стимулировать самые разные аутоиммунные процессы у человека и провоцировать системный аутоиммунно-воспалительный синдром [27]. Представляется интересным изучение алюмосодержащих антацидов как одного из триггерных факторов в мозаике аутоиммунного ответа организма при ЯБ, учитывая доказанное всасывание алюминия при пероральном употреблении, а также его адъювантную роль и нейротоксичность [35, 36, 41]. При этом аутоиммунные процессы при ЯБ не обязательно исключительно

патогенны: в отношении некоторых других форм патологии (например, нарушений мозгового кровообращения) ранее указывалось не только на патогенную, но и на саногенную роль аутоиммунитета [44].

Не стоит забывать, что иммунная система функционирует в рамках нейроиммуноэндокринного аппарата, при регуляторном участии не только собственно продуктов иммунного ответа (антител, цитокинов), но и гормонов. Имеются данные о связи болевого синдрома при язвенной болезни с нарушениями обмена кальция и регулирующих его факторов (кальцитонин, паратгормон, витамин D). Придерживаясь спастико-гипокальциемической гипотезы болевого синдрома при ЯБ, мы предположили наличие у кальцитонина и родственных ему пептидов протективного эффекта при ЯБ и ее осложнениях [18, 33], что затем нашло косвенное подтверждение в литературе [34]. Кальцитонин применялся в экспериментальной терапии ЯБ еще в конце 80-х гг. прошлого века [40], но затем интерес к этому направлению ослабел вследствие всеобщего доминирования в лечении ЯБ антибактериальной терапии. В то же время дисфункция витамин-D-зависимых процессов и связанные с ней отклонения в кальций-фосфорном обмене обнаруживают при широком круге аутоиммунных заболеваний [17, 33, 46]. Более того, под контролем витамина D, стимулирующего противоинфекционный и сдерживающего аутореактивный иммунитет, находится синтез ряда кальций-связывающих белков, что позволяет усматривать в нем регулятор процессов тромбообразования, в частности при аутоиммунных тромбогеморрагических нарушениях [37].

ВЫВОДЫ

Скудные и противоречивые данные относительно роли аутоиммунитета и его регуляции/дерегуляции при язвенной болезни подсказывают необходимость дальнейших научных поисков и разработки методов лабораторной диагностики. Необходимо уточнение характера и масштаба протекающих при осложненной язвенной болезни аутоиммунных процессов и особенностей их нейроэндокринной регуляции на фоне современной медикаментозной терапии на примере содержащих алюминий антацидов и антигистаминовых средств. Важно установление корреляционных связей между язвенной болезнью и аутоиммунными заболеваниями, определение аутоиммунного статуса организма при осложненных формах язвенной болезни в контексте вероятности и тяжести ее осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов применительно к данной публикации. Они внесли равный вклад в написание статьи.

Работа поддержана грантом Правительства Российской Федерации, договор 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афендулов С.А., Журавлев Г.Ю., Смирнов А.Д. Стратегия хирургического лечения язвенной болезни // Хирургия. – 2006. – № 5. – С. 26–30. [Afendulov SA, Zhuravlev GY, Smirnov AD. Strategiya khirurgicheskogo lecheniya yazvennoy bolezni. *Khirurgiya*. 2006;(5):26-30. (In Russ.)]
2. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – № 3. – С. 12–18. [Baranov AA. Scientific and organizational priorities in pediatric gastroenterology. *Pediatriia*. 2002;81(3):12-18. (In Russ.)]
3. Баранов Д.З., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Тромбоцитарные показатели у гипотиреоидных больных аутоиммунным тиреоидитом, леченных и не леченных левотироксином // Клиническая патофизиология. – 2015. – № 4. – С. 34–41. [Baranov DZ, Stroev YI, Churilov LP. Platelet characteristics in hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis before and after treatment with levothyroxine©. *Clinical pathophysiology*. 2015;(4):34-41. (In Russ.)]
4. Гастроэнтерология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. – М.: Медпрактика-М, 2003. [Gastroenterologiya detskogo vozrasta: prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam. Ed. by S.V. Bel'mer, A.I. Khavkin. Moscow: Medpraktika-M; 2003. (In Russ.)]
5. Варзин С.А., Даев Е.В. Кислотность желудочного сока у больных язвой двенадцатиперстной кишки с различными группами крови системы АВ0, подвергшихся хирургическому лечению // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2006. – № 4. – С. 78–87. [Varzin SA, Daev EV. Acidity and blood groups of system AB0 by patient with duodenal ulcer. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta ser. 11, Meditsina*. 2006;(4):78-87. (In Russ.)]
6. Горбатовский Я.А., Ешева Л.А., Филимонов С.Н. Генетические маркеры у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8. – № 4. – С. 24–27. [Gorbatovskiy YA, Esheva LA, Filimonov SN. Geneticheskie markery u bol'nykh yazvennoy bolezn'yu dvenadtsatiperstnoy kishki. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. *Russian*

journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 1998;8(4):24-27. (In Russ.)]
7. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Gostishchev VK, Evseev MA. Gastroduodenal'nye krovotecheniya yazvennoy etiologii (patogenez, diagnostika, lechenie): Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]
8. Гриншпун О.Я. Иммунные факторы в патогенезе и клинике язвенной болезни: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Л., 1965. [Grinshpun OY. Immunnye faktory v patogeneze i klinike yazvennoy bolezni. [dissertation] Leningrad; 1965. (In Russ.)]
9. Дудникова Э.В. Язвенная болезнь у детей и подростков // Южно-Российский медицинский журнал. – 2001. – № 1–2. – С. 22–26. [Dudnikova EV. Yazvennaya bolezn' u detey i podrostkov. *Yuzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2001;(1-2):22-26. (In Russ.)]
10. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта. – М.: М-Вести, 2001. [Kratkoe rukovodstvo po gastroenterologii. Ed. by V.T. Ivashkin, F.I. Komarov, S.I. Rappoport. Moscow: M-Vesti; 2001. (In Russ.)]
11. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 4. – С. 569–571. [Islamova EA. Age Features of Peptic and Duodenal Ulcer Disease. *Saratov journal of medical scientific research*. 2009;5(4):569-571. (In Russ.)]
12. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 602–607. [Lapina TL. Lechenie erozivno-yazvennykh porazheniy zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. *Ross Med Zh*. 2001;(9):602-607. (In Russ.)]
13. Муджикова О.М., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – № 2. – С. 3–25. [Mudzhikova OM, Stroev YI, Churilov LP. Connective Tissue, Somatotype and Thyroid Gland. *Meditsina*. 2009;(2):3-25. (In Russ.)]
14. Мышкин К.И., Франкфурт Л.А., Попова В.Ф. Аутоиммунные процессы при язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1971. – № 11. – С. 72–75. [Myshkin KI, Frankfurt LA, Popova VF. Autoimmunnye protsessy pri yazvennoy bolezni. *Klin Med (Mosk)*. 1971;(11):72-75. (In Russ.)]
15. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Варианты симптома боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82. – № 7. – С. 40–43. [Pimanov SI, Makarenko EV. The type of pain in duodenal peptic ulcer. *Klin Med (Mosk)*. 2004;82(7):40-43. (In Russ.)]
16. Сапроненков П.М. Антигены HLA у монозиготных близнецов, конкордантных по аппендициту и осложненной дуоденальной язве // Клиническая медицина. – 1990. – Т. 68. – № 6. – С. 128–129. [Sapronenkov PM. Antigeny HLA u monozigotnykh bliznetsov, konkordantnykh po appenditsitu i oslozhnennoy duodenal'noy yazve. *Klin Med (Mosk)*.1990;68(6):128-129. (In Russ.)]
17. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D_3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39–42. [Stroev YI, Sobolevskaya PA, Churilov LP, Utekhin VI. The role of hypocalcemia and vitamin D_3 in pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Pediatrician (St. Petersbueg)*. 2017;8(4):39-42. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8439-42.
18. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Язвенные боли: кислота или спазм? Избранные вопросы неотложной хирургической и терапевтической гастроэнтерологии // Сборник тезисов научно-практической конференции гастроэнтерологов и хирургов; Санкт-Петербург, 25–26 марта 2013 г. – СПб.: СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2013. – С. 214–220. [Stroev YI, Churilov LP. Yazvennye boli: kislota ili spazm? Izbrannye voprosy neotlozhnoy khirurgicheskoy i terapevticheskoy gastroenterologii. In: Proceedings of the scientific and practical conference of gastroenterologists and surgeons; Saint Petersburg, 25-26 March 2013. Saint Petersburg: SPbGMU im. I.P. Pavlova; 2013. P. 214-220. (In Russ.)]
19. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Варзин С.А. Клинико-патофизиологические размышления о болевом синдроме при язвенной болезни // Медицина. XXI век. – 2009. – № 14. – С. 46–53. [Stroev YI, Churilov LP, Varzin SA. Kliniko-patofiziologicheskie razmyshleniya o bolevom sindrome pri yazvennoy bolezni. *Meditsina. XXI vek*. 2009;(14):46-53. (In Russ.)]
20. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей / Под ред. Ю.И. Строева, Л.П. Чурилова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. [Sistemnaya patologiya soedinitel'noy tkani. Rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by Y.I. Stroev, L.P. Churilov. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2014. (In Russ.)]
21. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2008. [Filimonov RM. Podrostkovaya gastroenterologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: MIA; 2008. (In Russ.)]
22. Цветкова Л.Н., Мельникова И.Ю., Бельмер С.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Национальное руководство «Педиатрия». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Tsvetkova LN, Mel'nikova IY, Bel'mer CB. Yazvennaya bolezn' zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u detey. Natsional'noe

rukovodstvo “Pediatriya”. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
23. Циммерман Я.С., Зекцер М.А. О семейной предрасположенности к язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1968. – Т. 46. – № 7. – С. 77–80. [Tsimmerman YS, Zektser MA. O semeynoy predraspolozhennosti k yazvennoy bolezni. *Klin Med (Mosk)*. 1968;46(7):77-80. (In Russ.)]
24. Циммерман Я.С., Оносова Е.А., Циммерман И.Я. Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 1989. – Т. 67. – № 5. – С. 73–77. [Tsimmerman YS, Onosova EA, Tsimmerman IY. Izuchenie geneticheskikh markerov yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki. *Klin Med (Mosk)*. 1989;67(5):73-77. (In Russ.)]
25. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы: Учебное пособие. – СПб.: Фолиант, 2015. [Churilov LP, Vasil’ev AG. Patofiziologiya immunnoy sistemy. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: Foliant; 2015. (In Russ.)]
26. Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Калюжный А.И. Иммунологические аспекты прогнозирования течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 468–471. [Shapkin YG, Chalyk YV, Kalyuzhnyy AI. Immunologic aspects of the prognosis of the ulcer of the stomach and duodenum development, complicated by blleeding. *Saratov journal of medical scientific research*. 2010;6(2):468-471. (In Russ.)]
27. Шенфельд И., Мерони П.Л., Чурилов Л.П. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Под ред. И. Шенфельд, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига-ЭЛБИ, 2017. [Shoenfeld Y, Meroni PL, Churilov LP, eds. Rukovodstvo po autoimmunnym zabolevaniyam dlya vrachey obshchey praktiki. Saint Petersburg: Medkniga-ELBI; 2017. (In Russ.)]
28. Шумихин А.В., Туев А.В., Желобов В.Г., Хлынова О.В. Иммунная тромбоцитопения, ассоциированная с инфекцией *Helicobacter pylori*: патогенез, диагностика и лечение // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27. – № 6. – С. 13–18. [Shumikhin AV, Tuev AV, Zhelobov VG, Khlynova OV. Immunnaya trombotsitopeniya, assotsiirovannaya s infektsiey *Helicobacter pylori*: patogenez, diagnostika i lechenie. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2010;27(6):13-18. (In Russ.)]
29. Bergmann C, Sarem-Aslani A, Ratge D, et al. Inadequate response to H2-receptor antagonists. Absence of parietal cell cAMP-stimulating autoantibodies. *Dig Dis Sci*. 1995;40(12):2678-2683. doi: 10.1007/BF02220460.
30. Carr CS, Ling KD, Boulos P, Singer M. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *BMJ*. 1996;312(7035):869-871. doi: 10.1136/bmj.312.7035.869.
31. De Lazzari F, Mirakian R, Hammond L, et al. Gastric cell c-AMP stimulating autoantibodies in duodenal ulcer disease. *Gut*. 1988;29(1):94-100. doi: 10.1136/gut.29.1.94.
32. Dobi S, Gasztonyi G, Lenkey B. Immunoglobulin-stimulated superacidity in duodenal ulcer. *Acta Med Acad Sci Hung*. 1980;37(1):51-58.
33. Dobi S, Lenkey B. Role of a secretagogue immunoglobulin in gastric acid secretion. *Acta Physiol Acad Sci Hung*. 1982;60(1-2):9-25.
34. Evangelista S. Role of calcitonin gene-related Peptide in gastric mucosal defence and healing. *Curr Pharm Des*. 2009;15(30):3571-3576. doi: 10.2174/138161209789207024.
35. Exley C. What is the risk of aluminium as a neurotoxin? *Expert Rev Neurother*. 2014;14(6):589-591. doi: 10.1586/14737175.2014.915745.
36. Exley C, Burgess E, Day JP, et al. Aluminum toxicokinetics. *J Toxicol Environ Health*. 1996;48(6):569-584. doi: 10.1080/009841096161078.
37. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Herrera EA, Galvez-Romero JL, et al. The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(14):2181-2189. doi: 10.1177/0961203318801520.
38. Graham DY, Evans DG, Evans DJ, Jr. Campylobacter pylori. The organism and its clinical relevance. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11 Suppl 1: S43-48.
39. Hua MC, Kong MS, Lai MW, Luo CC. Perforated peptic ulcer in children: a 20-year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(1):71-74. doi: 10.1097/MPG.0b013e31804069cc.
40. Janke A, Badurski J, Stasiewicz J, et al. Calcitonin versus cimetidine or De-Nol in gastric ulcer treatment. An endoscopically controlled trial. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr*. 1988;48(5):239-243.
41. Jeffery EH, Abreo K, Burgess E, et al. Systemic aluminum toxicity: effects on bone, hematopoietic tissue, and kidney. *J Toxicol Environ Health*. 1996;48(6):649-65. doi: 10.1080/009841096161122.
42. Kim TH, Cheung DY. *Helicobacter pylori* Eradication, a Gordian Knot for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura? *Gut Liver*. 2016;10(3):323-4. doi: 10.5009/gnl16095.
43. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Preventing autoimmune and infection triggered atherosclerosis for an enduring healthful lifestyle. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):214-222. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.008.
44. Poletaev AB, Abrosimova AA, Sokolov MA, et al. Dialectics and implications of natural neurotropic auto-

antibodies in neurological disease and rehabilitation. *Clin Dev Immunol*. 2004;11(2):151-156.
45. Reid J, Taylor TV, Holt S, Heading RC. Benign gastric ulceration in pernicious anemia. *Dig Dis Sci*. 1980;25(2):148-149. doi: 10.1007/BF01308315.
46. Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(6):439-447. doi: 10.3109/03009742.2016.1151072.
47. Saeki Y, Ishihara K. Infection-immunity liaison: pathogen-driven autoimmune-mimicry (PDAIM). *Autoimmun Rev*. 2014;13(10):1064-1069. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.024.
48. Shay H, Sun DCH. Etiology and Pathology of Gastric and Duodenal Ulcer. In: Boskus HL. Gastroenterology. Vol. 1. London-Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1968.
49. Song YH, Mardh S. The occurrence of gastric and duodenal auto-antibodies in peptic ulcer disease. *Acta Physiol Scand*. 1989;137(4):535-539. doi: 10.1111/j.1748-1716.1989.tb08790.x.
50. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Genetic and life-style determinants of peptic ulcer. A study of 3387 men aged 54 to 74 years: The Copenhagen Male Study. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(1):12-17. doi: 10.1080/00365529950172763.
51. Tytgat GN No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(1):39-42. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00782.x.
52. Uter W, Stock C, Pfahlberg A, et al. Association between infections and signs and symptoms of "atopic" hypersensitivity – results of a cross-sectional survey among first-year university students in Germany and Spain. *Allergy*. 2003;58(7):580-584. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00102.x.
53. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.

◆ Информация об авторах

Артем Вартанович Асатуров — аспирант, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: asaturov@bk.ru.

Сергей Александрович Варзин — д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: drvarzin@mail.ru.

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

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

Владимир Иосифович Утехин — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии с курсом иммунопатологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург E-mail: utekhin44@mail.ru.

◆ Information about the authors

Artyom V. Asaturov — Postgraduate Student, Department of Surgery. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: asaturov@bk.ru.

Sergei A. Varzin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Surgery. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: drvarzin@mail.ru.

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

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

Vladimir J. Utekhin — M.D., PhD, Associate Professor, Department of Pathology. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; M.D., PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology and Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia E-mail: utekhin44@mail.ru.

Doi: 10.17816/PED96101-110

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОПАТИЙ МАЛЫХ ВОЛОКОН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Н.Ю. Басанцова [1,2], Ю.С. Зинченко [1,2], А.А. Старшинова [1], П.К. Яблонский [1,2]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Особенности диагностики нейропатий малых волокон при различных заболеваниях (обзор литературы) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 101–110. doi: 10.17816/PED96101-110

Поступила: 09.10.2018 Одобрена: 05.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

В последние три десятилетия на фоне совершенствования методов диагностики стала возможной оценка поражения нервных волокон наименьшего диаметра типов А-дельта и С. Данное состояние носит название «нейропатия малых волокон» (НМВ) и развивается в результате действия метаболических, генетических или иммуноопосредованных факторов, в том числе при саркоидозе и некоторых микобактериозах. К основным проявлениям НМВ относят жалобы сенсорного характера, такие как нарушения болевой и температурной чувствительности и вегетативная дерегуляция со стороны сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и мочевыделительной систем. Диагноз нейропатии малых волокон устанавливают преимущественно на основании данных осмотра и сбора анамнеза у пациента, оценки симптомов с применением валидизированных неврологических шкал и проведения биопсии кожи с измерением плотности интраэпидермальных нервных волокон. Важно отметить, что поражение волокон типов А-дельта и С не регистрируется при рутинной электронейромиографии, что затрудняет постановку диагноза. Лечение данного заболевания представляет собой сложную задачу, включая в себя купирование симптомов основного заболевания, применение обезболивающих препаратов, таких как антидепрессанты и антиковульсанты различных групп, местных обезболивающих препаратов, например лидокаина и капсаицина. В настоящее время проводятся исследования эффективности применения внутривенных иммуноглобулинов и антагонистов фактора некроза опухолей альфа в лечении данной патологии. В обзоре представлены сведения по этиологии, клинико-диагностическим аспектам и основам терапии НМВ, что позволит улучшить качество медицинской помощи и качество жизни пациентов с саркоидозом и туберкулезом.

Ключевые слова: нейропатия малых волокон; нейропатическая боль; аутоиммунные заболевания; саркоидоз; туберкулез.

DIAGNOSTIC EVALUATION OF SMALL-FIBER NEUROPATHIES IN VARIOUS DISEASES (REVIEW)

© N.Y. Basantsova [1,2], Yu.S. Zinchenko [1,2], A.A. Starshinova [1], P.K. Yablonskiy [1,2]

[1] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

[2] Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Basantsova NY, Zinchenko YuS, Starshinova AA, Yablonskiy PK. Diagnostic evaluation of small-fiber neuropathies in various diseases (review). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):101-110. doi: 10.17816/PED96101-110

Received: 09.10.2018 Revised: 05.12.2018 Accepted: 21.12.2018

In the last three decades with the improvement of the diagnostic methods, it has become possible to evaluate the lesions of the small nerve fibers (types A-delta and C) in the skin. This condition is known as small-fiber neuropathy (SFN) and developing as a result of metabolic, genetic, toxic or immune-mediated factors, including sarcoidosis and several types of mycobacteriosis. Its main manifestations include sensory complaints, such as disorders of pain and temperature sensitivity and autonomic dysregulation of the cardiovascular, gastrointestinal, and urinary systems. The diagnosis of neuropathy of small fibers is established mainly on the patient's clinical examination and anamnesis data, assessment of symptoms with validated neurological scales and performing a skin biopsy with measuring the density of intraepidermal nerve fibers. It is important to note that damage to fibers A delta and C types is not recorded during routine electroneuromyography, which makes diagnosis difficult. Treatment of this disease is a complex task, that including treatment of underlying disease, using painkillers, such as antidepressants and

anticonvulsants of various groups, local anesthetics, such as lidocaine and capsaicin. Studies are being conducted on the effectiveness of intravenous immunoglobulins and antagonists of tumor necrosis factor alpha in the treatment of this pathology. This review presents information on the etiology, clinical and diagnostic aspects and the basics of therapy of SFN, which can improve the quality of medical care and quality of life of patients with sarcoidosis and tuberculosis.

Keywords: small fiber neuropathy; neuropathic pain; autoimmune diseases; sarcoidosis.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение нейропатий малых волокон (НМВ) приобрело актуальность менее трех десятилетий назад с распространением техники биопсии кожи, благодаря которой стало возможным объективно оценить плотность волокон малого диаметра в эпидермисе и соотнести полученные данные с результатами клинического обследования пациента. В течение многих десятилетий жалобы нейропатического характера у пациентов при отсутствии изменений на электронейромиографии (ЭНМГ) и механического повреждения исследуемой области расценивались как психогенные или идиопатические. В настоящее время существует представление о возможном наличии у таких больных НМВ — изолированного поражения нервных стволов наименьшего диаметра типов А-дельта и С, выявляемого при биопсии кожи, но не регистрируемого при помощи рутинных электрофизиологических исследований и характеризующегося развитием сенсорных и вегетативных жалоб, нередко значительно влияющих на качество жизни пациента [17, 30, 37].

Частота встречаемости НМВ в популяции остается малоизученным вопросом. В недавнем голландском исследовании было показано, что частота возникновения НМВ различного генеза составляет 12 новых случаев на 100 000 человек в год с частотой встречаемости около 53 пациентов на 100 000 человек, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения с проведением масштабных международных исследований [17, 18].

К ограничениям в изучении НМВ относятся отсутствие общепринятых стандартов диагностики и лечения данного осложнения, сложность и высокая стоимость проведения биопсии кожи и недостаточная информированность клиницистов о возможности развития заболевания. Тем не менее сохраняется интерес к изучению нейропатии, в частности при гранулематозных поражениях легких и многих других генетических, метаболических и иммуноопосредованных заболеваниях [30, 46].

ЭТИОЛОГИЯ НЕЙРОПАТИИ МАЛЫХ ВОЛОКОН

Наиболее частой причиной развития НМВ является нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа, составляющие до 56 % наблюдений. Выраженность клинических проявлений данного осложнения находится в прямой зависимости от тяжести течения основного заболевания и ассоциированных с ним состояний, таких как метаболический синдром и дислипидемия [18, 26, 46]. К другим метаболическим нарушениям, приводящим к развитию НМВ, можно отнести гипотиреоз, недостаточность витаминов B_1 и B_{12}, избыток витамина B_6, тяжелую печеночную и почечную недостаточность [30, 46].

Нередко НМВ регистрируют при развитии иммуноопосредованных заболеваний, таких как синдром Шегрена, целиакия, системная красная волчанка, паранеопластические синдромы [7, 38, 43]. Одной из причин формирования нейропатических болей может быть фибромиалгия, поражающая от 2 до 8 % популяции. Диагностика данного заболевания крайне сложна ввиду отсутствия специфических дифференциально-диагностических признаков и субъективного характера многих симптомов [20, 31]. Согласно одной из гипотез саркоидоз имеет аутоиммунную природу, что может приводить к развитию системных осложнений, в том числе со стороны нервной ткани. От 40 до 60 % пациентов с саркоидозом отмечают отдельные симптомы, характерные для НМВ. Патогенетической основой поражения нервных волокон малого диаметра в данном случае принято считать системное цитокинопосредованное поражение, а не непосредственное возникновение гранулем, описываемое при поражении крупных нервных стволов [40]. При иммуноопосредованных нейропатиях отмечается повышение таких цитокинов, как IL-1β, IL-6, IL-8 и FNO-α. При проведении биопсии кожи в дистальных участках конечностей у пациентов с НМВ на фоне саркоидоза отмечалась более высокая концентрация данных цитокинов по сравнению с результатами биопсии проксимальных участков. Показано также, что ингибирование FNO-α снижает клинические проявления НМВ при саркоидозе [43]. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы оценить особенности НМВ при саркоидозе, влияние пола, возраста, национальности и других факторов на развитие клинических проявлений НМВ при данном заболевании [14, 20].

При оценке вклада инфекционных заболеваний в развитие НМВ наиболее тесная связь прослеживается с ВИЧ-инфекцией, тогда как гепатит С как этиологический фактор описан только эпизодически в единичных наблюдениях или у небольших групп пациентов. В редких случаях нейропатия наблюдается при болезни Лайма и лепре [18, 30]. Вопрос распространенности данного заболевания при туберкулезе требует дальнейшего изучения. Сведения о развитии полинейропатии у пациентов с туберкулезом достаточно противоречивы. К наиболее распространенным причинам развития поражения периферической нервной системы относят применение лекарственных препаратов (в особенности рифампицина, стрептомицина и этамбутола), описываются редкие случаи развития аутоиммунных нейропатий, прямого поражения нервов вследствие оперативного вмешательства или развития гранулематозного воспаления, а также нейропатии на фоне васкулита. У пациентов с туберкулезом не исследовались непосредственно проявления НМВ, также не проводились исследования с подсчетом плотности малых волокон в коже, несмотря на наличие выраженных клинических проявлений НМВ у пациентов с саркоидозом легких и другими микобактериозами (например, при лепре). Подобные исследования при туберкулезе представляются перспективными [1–6, 8–12].

Целый ряд токсических факторов может способствовать развитию НМВ. Такие лекарственные средства, как метронидазол, нитрофурантоин, линезолид, бортезомиб, статины и ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (FNO-α), должны применяться с осторожностью у предрасположенных к развитию осложнений пациентов. Также описаны случаи развития полинейропатий при отравлении алкоголем и таллием [10, 30, 43].

К генетическим причинам развития НМВ относятся наследственные и семейные амилоидные нейропатии. Жалобы на пароксизмальную нейропатическую боль и эритромелалгию могут предъявлять пациенты с мутациями в натриевых каналах NaV 1.7, 1.8, 1.9, что приводит к повышению возбудимости спинальных ганглиев. НМВ описаны у пациентов с болезнями Фабри, Помпе и Элерса–Данлоса. Безболевое снижение плотности нервных волокон малого диаметра наблюдается при таких нейродегенеративных заболеваниях, как боковой амиотрофический склероз и болезнь Паркинсона, что позволяет взглянуть на этиологию заболеваний периферической нервной системы с новой стороны [31, 38, 42, 43].

Таким образом, по мере изучения НМВ выявляется все большее число этиологических факторов. Стоит отметить, что, несмотря на совершенствование диагностических возможностей, многие случаи нейропатии волокон малого диаметра по-прежнему рассматриваются как идиопатические.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОПАТИИ МАЛЫХ ВОЛОКОН

Развитие НМВ происходит вследствие поражения волокон малого диаметра — миелинизированных А-дельта и немиелинизированных С-типов. К наиболее частым клиническим проявлениям относятся сенсорные нарушения преимущественно в виде изменения болевой и температурной чувствительности и вегетативная дисфункция, проявляющаяся нарушением работы экзокринных желез (потовых, слезных и слюнных) и гладкой мускулатуры (в сосудах, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре и радужной оболочке глаза) [21, 31, 35, 37, 46].

Симптомы нарушения сенсорной сферы наиболее часто манифестируют с поражения нижних конечностей с тенденцией к распространению от дистальных участков к проксимальным, что в англоязычной литературе носит название length-dependent manner. В редких случаях, преимущественно у женщин, описано возникновение симптоматики на локализованных участках тела, не зависящее от протяженности, что получило название non-length-dependent manner [20]. Описаны единичные случаи дебюта НМВ в тазовой области с развитием урогенитальных синдромов [13, 32].

Исследование пациентов с локализованной симптоматикой представляет собой сложную клиническую задачу. Такие состояния, характеризующиеся местным развитием сенсорных или вегетативных нарушений, как синдром «горящего рта», парестетическая ноталгия, некоторые виды фибромиалгии и многие другие, требуют оценки в контексте повреждения волокон малого диаметра. К причинам, которые могут вызывать локальное развитие НМВ, относятся метаболические нарушения (гипотиреоз, дефицит витамина B_{12}), инфекционные (вирус гепатита С), лекарственные (применение нитрофурантоина), иммуноопосредованные (целиакия, болезнь Шегрена, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, моноклональная гаммапатия, паранеопластический синдром) и генетические (болезнь Фабри) [15, 18, 30].

К симптомам нарушения чувствительности, развивающимся при НМВ, нередко относят аллодинию (ощущение тактильных стимулов как

болевых), чувство жжения, снижение болевой и температурной чувствительности, парестезии, онемение преимущественно в дистальных отделах конечностей, синдром беспокойных ног, проявляющийся в дискомфорте при соприкосновении с тканью постельного белья и, соответственно, в невозможности длительно принимать определенную позу во сне. Наиболее характерна постоянная жгучая боль без резкого усиления, в более редких случаях она может возникать только при раздражении кожи стимулами различной модальности. При этом болевой синдром может быть как ведущим клиническим проявлением, так и полностью отсутствовать [31, 43].

Среди вегетативных симптомов отмечаются нарушения потоотделения, сухость слизистых, изменение цвета кожи, нарушение моторных функций ЖКТ и мочеполовой системы. При нарушении потоотделения в дистальных участках конечностей пациенты могут предъявлять жалобы на гипергидроз в проксимальных отделах, возникающий компенсаторно для поддержания терморегуляции. Нарушение дистальной вегетативной вазомоторной регуляции может приводить к изменению цвета кожных покровов. Кожа над пораженным участком может быть также сухой, блестящей или атрофированной [20, 41]. Нередко наблюдаются дисфункция сердечно-сосудистой системы в виде нарушения регуляции артериального давления, развития обморочных состояний, ортостатической гипотензии и возникновения аритмий, а также гастропарез, нарушение моторики кишечника и урогенитальных функций [16, 21, 22, 31].

К особенностям клинических проявлений НМВ при саркоидозе можно отнести сравнительно более частое развитие локальной симптоматики без проксимально-дистального распределения с такими сенсорными симптомами, как жжение, онемение, парестезия или аллодиния. Пациентов с саркоидозом с мышечной болью или болью в суставах обычно направляют к ревматологу, а если симптомов ревматологических заболеваний не обнаружено, то нередко ставят диагноз фибромиалгии; дифференциальный диагноз с последней является важной частью обследования при подозрении на НМВ. Следует отметить, что наличие фибромиалгии в ряде случаев устанавливают совместно с НМВ, что затрудняет постановку диагноза [1, 39, 41, 43].

Помимо опроса пациентов для обнаружения возможной этиологии и клинических проявлений НМВ рекомендовано использовать валидизированные шкалы с целью определения выраженности и интенсивности симптомов заболевания.

Для оценки интенсивности болевых ощущений и их динамики в процессе лечения рекомендуется применять визуальную аналоговую шкалу [17, 46].

Наиболее известным и общепринятым опросником для обнаружения НМВ при саркоидозе является шкала Small Fiber Neuropathy Screening List (SFN-SL). Опросник состоит из двух частей и из 8–13 вопросов. В первой части оценивается частота развития симптомов, во второй — их интенсивность. Оценку осуществляют по шкале от 0 до 4 баллов, превышение суммарного порога в 22 балла расценивают как умеренную вероятность наличия НМВ, при результатах более 48 баллов вероятность считают как очень высокую. При баллах менее 11 чувствительность составляет 100 %, специфичность — 31 %. При баллах более 48 чувствительность составляет 19 %, специфичность — 100 %. К оцениваемым показателям относят возникшие после установки диагноза саркоидоза легких такие симптомы, как боль в конечностях и грудной клетке, похолодание, гиперчувствительность или покалывание в конечностях, мышечные спазмы, сердцебиение, нарушение глотания, пищеварения и мочеиспускания, сухость глаз и размытость зрения, головокружения. К ограничениям исследования следует отнести наличие валидизации шкалы только при саркоидозе легких, а также отсутствие проведения биопсии кожи при разработке данного опросника [23, 30, 43].

В Европе наиболее известной шкалой является опросник Small finer neuropathy — symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ), основное ограничение которого заключается в отсутствии количественной градации проявления симптомов, что исключает возможность оценки пациента в динамике [17, 38]. Шкалу Rasch-built overall disability scale (SFN-RODS [38]), опросник Douleur Neuropathique-4 (DN4) применяют для диагностики нейропатической боли любой этиологии [37, 46], шкалу The Autonomic Symptom Profile and the Composite Autonomic Symptom Score-31 (COMPASS-31) — для оценки вегетативных симптомов [23, 41].

При осмотре пациента с подозрением на НМВ лечащий врач сталкивается с непростой задачей клинической верификации диагноза. Основную сложность представляет дифференциальная диагностика этиологических причин нейропатии с исключением большого количества метаболических, иммуноопосредованных, генетических и токсических причин, а также их взаимного влияния. При постановке диагноза НМВ следует обращать

внимание на характер жалоб пациента с преобладанием вегетативной дисфункции и болевых и температурных нарушений, при этом глубокая чувствительность, например мышечно-суставная или вибрационная, остается полностью сохранной. Помощь в постановке клинического диагноза могут оказать валидизированные шкалы, разработанные для выявления НМВ.

ОСОБЕННОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОПАТИИ МАЛЫХ ВОЛОКОН

В связи с тем что НМВ развивается в волокнах наименьшего диаметра, стандартная электронейромиография не подходит для репрезентативной оценки результатов [13, 20, 37]. Золотым стандартом для инструментального исследования НМВ служит биопсия кожи с последующим иммуноферментным или иммуногистохимическим анализом для оценки плотности малых нервных волокон в эпидермисе кожи [31, 38]. Техника биопсии кожи впервые была разработана в Каролинском университете [44] и в последующем стандартизирована в Университете Миннесоты [25] и Университете Джона Хопкинса [28, 33], что дало начало новому направлению в неврологии.

Данный вид исследования был разработан после открытия антител к продукту белка гена 9.5 (protein gene product 9.5, PGP 9.5), являющегося нейрональной формой убиквитиновой карбоксил-терминальной гидроксилазы и медленным компонентом аксонального транспорта. Европейская федерация неврологических сообществ рекомендовала проведение биопсии кожи с окрашиванием на PGP 9.5 как стандарт класса А. Было зарегистрировано только два побочных эффекта — незначительное бактериальное воспаление в ране, купирующееся антибиотиками, и кровотечения, не требующие наложения шва. Специфичность и чувствительность метода варьируют от 88 до 92 % [10, 36].

Возможно выполнение пункционной биопсии кожи (диаметром 3 мм) в различных областях тела: области бедра (20 см дистальнее подвздошного гребня), голени (10 см проксимальнее латеральной лодыжки), нижнелатеральных отделов туловища и проксимальных отделов плеча. Взятие биопсии таким образом позволяет оценить плотность эпидермальных нервных волокон в проксимально-дистальном направлении, резкое снижение которой в голенях и стопах характерно для чистой НМВ и аксональной полинейропатии [28]. При первом знакомстве с пациентом наиболее распространенной областью взятия биоптата является область латеральной лодыжки. При подозрении на НМВ с локальным поражением туловища, конечностей или головы рекомендовано взятие биопсии из зоны поражения и соответствующего участка на противоположной стороне ввиду возможного отсутствия нормативов для плотности нервных волокон в месте взятия биопсии. Манипуляцию проводят с той стороны тела, где клинические симптомы более выражены [20, 28].

Техника проведения биопсии кожи: 1) обезболивание кожи с применением 1 % лидокаина; 2) обработка кожи спиртовым раствором хлоргексидина 0,5 %; 3) взятие 3–4 мм пунктата кожи при помощи иглы для биопсии; 4) отсекание биоптата при помощи скальпеля; 5) помещение пунктата в 0,5 мл раствора Замбони в эппендорфе (4 % параформальдегид и пикриновая кислота); 6) закрытие раны, наложение повязки. Пациенту дают инструкцию о снятии повязки через 12 часов. Заживление места взятия биоптата происходит в течение 7–10 дней [33].

После фиксации биоптата в растворе Замбони или формальдегиде производят его замораживание и в последующем формируют срезы толщиной 40–50 мкм. При проведении иммуноферментного или иммуногистохимического (ИГХ) анализа с антителами PGP 9.5 оценивают плотность нервных волокон, а также общее морфологическое строение кожного среза, плотность субэпидермальных сплетений и иннервацию потовых желез. К достоинствам метода можно отнести репрезентативность, воспроизводимость, длительное хранение образцов при проведении ИГХ, а также, в отличие от биопсии нерва, данный метод не приводит к риску развития сенсорных нарушений в месте взятия биоптата [14, 29, 45].

Недостатками исследования можно считать высокую стоимость, недоступность соответствующего оборудования для многих клиник и низкую скорость проведения иммуноферментного анализа (ИФА) или ИГХ, что делает невозможными рутинные скрининговые исследования. В настоящий момент не существует научных работ, где сравнивались бы между собой результаты ИГХ и непрямой иммунофлюоресценции, что может способствовать неверной интерпретации результатов исследования. Кроме того, на плотность малых волокон, вероятно, влияют не только пол и возраст, но и такие показатели, как вес, индекс массы тела (ИМТ), раса, национальность и многие другие, роль которых требует дальнейшего изучения. В международном мультицентровом исследовании G. Lauria показано, что рост пациентов не влиял на результаты исследования, тогда как вес и ИМТ имели слабую обратную корреляцию у мужчин [16, 27].

К другим методам верификации НМВ, не получившим широкого распространения, но рекомендуемым к применению в дополнение к основным методам диагностики, относят количественное судомоторное тестирование аксон-рефлекса, количественное сенсорное тестирование, лазерные вызванные потенциалы, конфокальную микроскопию роговицы глаза и другие методы.

Количественное судомоторное тестирование аксон-рефлекса (QSART) — это исследование потоотделения в четырех областях тела (на предплечье, бедре, голени и стопе) с оценкой функции постганглионарных холинергических немиелинизированных С-волокон посредством проведения ионоэлектрофореза с ацетилхолином. Результаты теста описываются в объемах потоотделения в нл/мин с учетом возрастных и половых норм. Общая чувствительность метода в среднем оценивается от 59 до 80 % [16, 18, 20, 38]. Этот метод часто используют для валидизации опросников НМВ вместо подсчета плотности нервных волокон, однако в настоящий момент он рекомендуется только как вспомогательный метод диагностики.

Количественное сенсорное тестирование (КСТ, QST) было разработано для объективизации субъективных результатов исследования чувствительности пациента при осмотре. КСТ проводят путем измерения тепловых, холодовых и болевых сигналов неинвазивными психофизиологическими тестами в тихом кабинете с поддержанием постоянной комфортной температуры. Изучают вибрационную, холодовую, тепловую и болевую чувствительность в выбранных участках тела. Общая чувствительность метода составляет 65–80 %, специфичность — 37–94 % [16, 43]. Однако к его ограничениям можно отнести отсутствие стандартизации и наличие множества протоколов для проведения исследования, инструментов и методик для локализации, применение стимулов и индивидуальной оценки ощущений, что позволяет его рекомендовать только как уточняющий метод диагностики [13, 18, 20].

Нарушения сердечно-сосудистой регуляции описаны у 28–64 % пациентов с нейропатией малых волокон. Ритм сердца и соответствующих параметров измеряют преимущественно для оценки вариабельности ритма сердца (ВРС), в особенности при глубоком дыхании, тест Вальсальвы и Тилт-тест — для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности [16, 41].

Лазерные вызванные потенциалы исследуют функцию волокон А-дельта и, возможно, С-типов в периферических тканях и в спиноталамическом тракте. Ответ на лазерную стимуляцию является воспроизводимым и измеримым методом оценки НМВ с чувствительностью 70–80 %, применение которого лимитировано наличием необходимого оборудования и специалистов соответствующей квалификации [30, 37].

Конфокальная микроскопия роговицы — неинвазивный метод оценки нейропатий различного генеза, при котором производится подсчет плотности малых волокон в роговице глаза. Автоматизированный анализ и стандартизированные критерии оценки делают метод более подходящим для диагностики нейропатий малых волокон. Он также хорошо коррелирует с результатами биопсии кожи, однако на данный момент рекомендован только как вспомогательный метод диагностики [18, 41].

D. Blackmore et al. из Университета госпиталя Альберта (Эдмонтон, Канада) предложили следующие критерии диагностики нейропатии малых волокон. Достоверная НМВ — патология, выявленная при неврологическом осмотре (нарушение болевой/температурной чувствительности), в сочетании с изменениями, обнаруженными на двух из трех исследований, — QSART, QST или ВРС. Вероятная нейропатия — нарушения при неврологическом осмотре и на одном из трех исследований — QSART, QST или ВРС. Возможная нейропатия — нарушения при неврологическом осмотре или на одном из двух исследований — QSART или QST [35]. Таким образом, для верификации диагноза НМВ золотым стандартом является биопсия кожи с последующим проведением ИФА или ИГХ с применением антитела PGP 9.5 для обнаружения волокон малого диаметра в эпидермисе. Другие инструментальные методы исследования не имеют международной стандартизации и могут быть рекомендованы как дополнительные методы диагностики. Существенную помощь в постановке диагноза могут оказать данные клинического обследования и результаты анкетирования по валидизированным шкалам.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НЕЙРОПАТИЕЙ МАЛЫХ ВОЛОКОН

К основным классам препаратов для лечения нейропатической боли относятся трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и антиконвульсанты. В случае высокой интенсивности болевого синдрома возможно применение опиоидных анальгетиков, однако при наличии у пациента вегетативных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) необходимо учитывать взаимодействие опиоидов с рецепторами в ЖКТ, дополнительно наруша-

ющих его функцию [24, 30, 31]. При наличии у пациента жалоб на жгучие боли рекомендованы местные анестетики, такие как лидокаин или капсаицин. Лидокаин, блокирующий проведение болевого импульса по нервным волокнам, особенно рекомендован пациентам с нейропатической болью на фоне мутаций в натриевых каналах. Капсаицин взаимодействует с ванилоидными рецепторами 1-го типа TRPV1, приводя к разрушению нервных волокон в коже на протяжении трех недель с последующим восстановлением, что дает временное уменьшение болевых ощущений у пациента [19, 31].

В последнее время появляются новые классы препаратов для лечения нейропатий. Внутривенные иммуноглобулины, получаемые из препаратов донорской крови, применяются в качестве признанного метода коррекции аутоиммунных заболеваний и рекомендуются для лечения пациентов с НМВ соответствующей этиологии, в том числе при саркоидозе. Свою эффективность при борьбе с нейровоспалением и НМВ показали такие антагонисты ФНО-α, как Инфликсимаб, Адалимумаб [34, 40]. Проводятся исследования препарата ARA290, производного эритропоэтина, способствующего росту интраэпидермальных нервных волокон, который может выступать как потенциальный метод лечения НМВ при саркоидозе [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних трех десятилетий появилась возможность для исследования нейропатии волокон наименьшего диаметра типов А-дельта и С. К этиологическим факторам, приводящим к данному осложнению, относится широкий спектр нозологий, таких как иммуноопосредованные заболевания (саркоидоз, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), метаболические нарушения (сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, гипотиреоз), наследственные и генетические причины (порфирия, болезнь Фабри, мутации в натриевых каналах), список которых пополняется ежегодно по мере изучения заболевания. Отдельный интерес в исследовании НМВ вызывает вопрос о формировании данного осложнения у пациентов с туберкулезом легких и другими гранулематозами, что требует дальнейших исследований.

В клинической картине НМВ на первый план выступают жалобы сенсорного и вегетативного характера. Нарушения чувствительности представлены преимущественно нарушением болевой и температурной чувствительности, в то время как вибрационное и мышечно-суставное чувства остаются в норме в связи с тем, что передаются нервными волокнами более крупного диаметра. Постоянные жгучие боли наряду с нарушениями вегетативной регуляции внутренних органов могут стать причиной существенного снижения качества жизни пациентов.

Выявление НМВ сопряжено со значительными трудностями. Существенную помощь в постановке диагноза лечащему врачу могут оказать валидизированные шкалы. У пациентов с саркоидозом наиболее детализированной шкалой является опросник SFN-SL, позволяющей оценить не только наличие, но и выраженность симптомов. Помимо нее рекомендованы к использованию шкалы SFN-SIQ, SFN-RODS и DN4. Золотым стандартом в обнаружении нейропатий данного типа служит биопсия кожи с последующим проведением ИФА или ИГХ с антителом PGP 9.5 и подсчетом плотности интраэпидермальных нервных волокон. Метод точен и легко воспроизводим, но сопряжен со значительными временными и финансовыми затратами, что ограничивает его применение. Существует ряд дополнительных методов оценки нейропатии с более низкой чувствительностью и специфичностью. Важно отметить, что НМВ не диагностируется при проведении ЭНМГ. Таким образом, симптомы НМВ могут быть расценены врачом как психосоматические проявления или аггравация.

Терапия НМВ направлена прежде всего на устранение основного заболевания. К препаратам, применяемым при выраженной нейропатической боли, относят трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и антиконвульсанты, в ряде случаев интенсивность болевого синдрома может потребовать применения опиоидных анальгетиков. Лидокаин и капсаицин как препараты местного действия облегчают локальные дерматологические симптомы. Наиболее эффективны при иммуноопосредованных заболеваниях, в том числе при саркоидозе, внутривенные иммуноглобулины и ингибиторы ФНО-α.

Недостаточность информации о характере НМВ и особенностях ее проявления при различных нозологиях в российской популяции требует продолжения ее изучения с использованием современных клинических и морфологических методов диагностики. У пациентов с саркоидозом легких выявление и купирование симптомов НМВ может способствовать значительному улучшению качества медицинской помощи и качества жизни больных.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о вы-

делении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., и др. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 213–214. [Belokurov MA, Starshinova AA, Zhuravlev VYu, et al. Differential diagnosis of sarcoidosis and respiratory tuberculosis using immunological methods. *Meditsinskiy al'yans*. 2015;(1):213-214. (In Russ.)]
2. Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А., и др. Случаи дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких // Медицинский альянс. – 2015. – № 4. – С. 99–109. [Belokurov MA, Chernokhaeva IV, Tsinzerling VA, et al. Cases of differential diagnosis of tuberculosis with other lung diseases. *Meditsinskiy al'yans*. 2015;(4):99-109. (In Russ.)]
3. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Функционально-метаболические особенности полиморфноядерных нейтрофилов при разных формах туберкулезного воспалительного процесса легких // Медицинский альянс. – 2016. – № 4. – С. 26–32. [Berdyugina OV, Ershova AV. Functional and metabolic features of polymorphonuclear neutrophils in various forms of pulmonary tuberculous inflammatory process. *Meditsinskiy al'yans*. 2016;(4):26-32 (In Russ.)]
4. Вишневский А.А., Бурлаков С.В., Диденко Ю.В. Неврологические проявления и особенности болевого синдрома у больных туберкулезным спондилитом // Медицинский альянс. – 2016. – № 1. – С. 42–48. [Vishnevsky AA, Burlakov SV, Didenko YuV. Neurological manifestations and features of pain in patients with tuberculous spondylitis. *Meditsinskiy al'yans*. 2016;(1):42-48. (In Russ.)]
5. Зинченко Ю.С., Ариэль Б.М., Степаненко Т.А., Волчков В.А. Генерализованный саркоидоз с вовлечением сосудов и ANCA-ассоциированный васкулит как нозология: к вопросу дифференциальной диагностики (описание клинического случая) // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 78–83. [Zinchenko YuS, Ariel BM, Stepanenko TA, Volchkov VA. Generalized sarcoidosis involving vessels and ANCA-associated vasculitis as nosology: to the question of differential diagnosis (description of a clinical case). *Meditsinskiy al'yans*. 2017;(3):78-83. (In Russ.)]
6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 28–34. [Komissarova OG, Abdullaev RYu, Mikhailovsky AM. Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects. *Meditsinskiy al'yans*. 2017;(3):28-34. (In Russ.)]
7. Копишинская С.В., Густов А.В., Репин А.А., и др. Современные методы диагностики полиневропатии малых волокон // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 1 (14). – С. 98–100. [Kopishinskaya SV, Gustov AV, Repin AA, et al. Modern diagnostic methods for polyneuropathy of small fibers. *Meditsinskiy Al'manakh*. 2011;1(14):98-100. (In Russ.)]
8. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 20–23. [Luchkevich VS, Khasanova EA. Trends in the epidemic situation of tuberculosis in Russia at the present stage (review). *Meditsinskiy al'yans*. 2016;(3):20-23. (In Russ.)]
9. Маламашин Д.Б., Зубрий О.Н., Журавлев В.Ю., Мушкин А.Ю. Нетуберкулезный микобактериальный спондилит у ребенка (редкое клиническое наблюдение) // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 64–71. [Malamashin DB, Zubriy ON, Zhuravlev VYu, Mushkin AYu. Non-tuberculous mycobacterial spondylitis in a child (rare clinical observation). *Meditsinskiy al'yans*. 2017;(3):64-71. (In Russ.)]
10. Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И., и др. Современные тенденции в лечении лекарственно устойчивого туберкулеза // Медицинский альянс. –2017. – № 4. – С. 23–29. [Pavlova MV, Ershova ES, Vinogradova TI, et al. Current trends in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskiy al'yans*. 2017;(4):23-29. (In Russ.)]
11. Старшинова А.А., Белокуров М.А., Журавлев В.Ю., и др. Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в диагностике туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 132. [Starshinova AA, Belokurov MA, Zhuravlev VYu, et al. Comparison of the diagnostic significance of immunological tests in the diagnosis of respiratory tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015;(7):132. (In Russ.)]
12. Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Павлова М.В., и др. Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких // Медицинский альянс. – 2016 — № 2. – С. 20–25. [Esmedlyaeva DS, Alekseeva NP, Pavlova MV, et al. Neopterin serum as an integral indicator of the activity of the process in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy al'yans*. 2016;(2):20-25. (In Russ.)]
13. Abdelrazek MA, Chwalisz B, Oaklander AL, Venna N. Evidence of small-fiber neuropathy (SFN) in two patients with unexplained genital sensory loss and sen-

sory urinary cystopathy. *J Neurol Sci*. 2017;380:82-84. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.016.
14. Bakkers M, Merkies ISJ, Lauria G, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology*. 2009;73:1142-1148. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf05.
15. Birnbaum J, Bingham CO. Non-length-dependent and length-dependent small-fiber neuropathies associated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Expanding the spectrum of neurological disease associated with TNF-inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):638-47. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.007.
16. Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2017;18(3):125-31. doi: 10.1097/CND.0000000000000154.
17. Brouwer BA, Bakkers M, Hoeijmakers JGJ, et al. Improving assessment in small fiber neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2015;20:333-340. doi: 10.1111/jns.12128.
18. Cazzato D, Lauria G. Small fiber neuropathy. *Curr Opin Neur*. 2017;30(5):490-499. doi: 10.1097/WCO.0000000000000472.
19. Chiang M-C, Tseng M-T, Pan C-L, et al. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(3):305-313. doi: 10.1586/14737175.2015.1013097.
20. Gibbons CH. Small Fiber Neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20(5):1398-1412. doi: 10.1212/01.CON.0000455874.68556.02.
21. Dori A, Lopate G, Choksi R, Pestronk A. Myelinated and unmyelinated endoneurial axon quantitation and clinical correlation. *Muscle Nerve*. 2016;53:198-204. doi: 10.1002/mus.24740.
22. Dori A, Lopate G, Keeling R, Pestronk A. Myovascular innervation: axon loss in small-fiber neuropathies. *Muscle Nerve*. 2015;51:514-521. doi: 10.1002/mus.24356.
23. Hoitsma E, de Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2010;105:95-100. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.014.
24. Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and Treatment of Pain in Small Fiber Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(3):193-200. doi: 10.1007/s11916-011-0181-7.
25. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Polydefkis M, McArthur J. Pathology and quantitation of cutaneous nerves. In: Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. P. 869-896.
26. Lang M, Treister R, Oaklande AL. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol*. 2016;263:2515-27. doi: 10.1007/s00415-016-8270-5.
27. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *Journal of the Perif Nerv Syst*. 2010;15:202-207. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x.
28. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *European Journal of Neurology*. 2005;12:747-758. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01260.x.
29. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*. 2009;54:273-285.
30. Lauria G, Merkies ISG, Faber CG. Small fiber neuropathy. *Curr Opin Neur*. 2012;25:542-549. doi: 10.1136/practneurol-2013-000758.
31. Levin TD, Saperstein DS. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patient. *Clin Rheumatol*. 2015;34:413-417. doi: 10.1007/s10067-014-2850-5.
32. McArthur JC. Painful Small Fiber Neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18(1):106-125. doi: 10.1212/01.CON.0000411570.79827.25.
33. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*. 1995;45:1848-1855.
34. Oaklander A.L. Immunotherapy Prospects for Painful Small-fiber Sensory Neuropathies and Ganglionopathies. *Neurotherapeutics*. 2016;13:108-111. doi: 10.1007/s13311-015-0395-1.
35. Peteira MP, Muhl S, Pogatzki-Zahn EM, et al. Intraepidermal Nerve Fiber Density: Diagnostic and Therapeutic Relevance in the Management of Chronic Pruritus: a Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:509-517.
36. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, et al. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *European Journal of Neurology*. 2016;23:333-338. doi: 10.1111/ene.12842.
37. Sene D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes and treatment. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):553-559. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.11.002.
38. Sun B, Li Y, Liu L, et al. SFN-SIQ, SFNSL, and skin biopsy of 55 cases with small fiber involvement. *International Journal of Neuroscience*. 2018;128(5):442-448. doi: 10.1080/00207454.2017.1398152.
39. Tavee OJ, Culver D. Sarcoidosis and Small-fiber Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:201-206. doi: 10.1007/s11916-011-0180-8.
40. Tavee OJ, Stern BJ. *Neurosarcoidosis. Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20(3):545-559. doi: 10.1212/01.CON.0000450965.30710.e9.

41. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017;16:934-44. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30329-0.
42. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DLH. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*. 2014;14:368-379. doi: 10.1136/practneurol-2013-000758.
43. Voortman M, Fritz D, Vogels OJM, et al. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):447-457.
44. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, et al. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibers and cells in human skin. *Cell Tissue Res*. 1990;261:25-33.
45. Weis J, Brandner S, Lammens M, et al. Processing of nerve biopsies: A practical guide for neuropathologist. *Clinical Neuropathology*. 2012;31(1):7-23. doi: 10.5414/NP300468.
46. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijet RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *Journal of Pain Research*. 2017;10:219-222. doi: 10.2147/JPR.S125987.

◆ Информация об авторах

Наталия Юрьевна Басанцова — ассистент, кафедра факультетской терапии; мл. научн. сотрудник, лаборатория мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач-невролог, мл. научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru.

Юлия Сергеевна Зинченко — инженер-исследователь, лаборатория мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач-пульмонолог, мл. научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru.

Анна Андреевна Старшинова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория мозаики аутоиммунитета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: starshinova_777@mail.ru.

Петр Казимирович Яблонский — д-р мед.наук, профессор, декан медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; директор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru.

◆ Information about the authors

Natalia Yu. Basantsova — MD, Assistant, Department of Faculty Therapy; Junior Researcher, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, St. Petersburg Russia; Neurologist, Junior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru.

Julia S. Zinchenko — MD, Research Engineer, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Pulmonologist, Junior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru.

Anna A. Starshinova — MD, PhD, Dr Med. Sci, leading researcher, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: starshinova_777@mail.ru.

Peter K. Yablonskiy — MD, Ph.D., Dr Med. Sci, Professor, Dean of the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Director, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru.

Doi: 10.17816/PED96111-117

ПЕРЕЖИВАНИЕ УТРАТЫ ДЕТЬМИ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© Т.В. Маликова, Т.О. Новикова, Д.Г. Пирогов

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

Для цитирования: Маликова Т.В., Новикова Т.О., Пирогов Д.Г. Переживание утраты детьми дошкольного возраста // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 111–117. doi: 10.17816/PED96111-117

Поступила: 09.10.2018 Одобрена: 10.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

В статье рассматриваются вопросы, связанные с особенностями переживания утраты детьми дошкольного возраста. Анализируется степень изученности проблемы в России и за рубежом. Указываются ключевые авторы, занимающиеся исследованием переживаний детей в ситуации горя и утраты. При этом обращается внимание на отсутствие в специальной российской психологической литературе разъяснений для родителей и воспитателей о том, как представления о смерти влияют на особенности переживания ребенком утраты значимого близкого. В статье делается акцент на специфике проживания горя ребенком в зависимости от возрастных особенностей и сформированности детской концепции смерти. Авторы детально рассматривают вопрос переживания утраты ребенком в каждом возрастном периоде в пределах дошкольного детства, варианты нормативных и патологических реакций детей на переживание утраты. В статье обращено внимание на специфику горевания ребенка в ситуации ожидаемой и неожиданной смерти близкого, даются рекомендации о том, каким образом может быть нормализовано психоэмоциональное состояние горюющего ребенка и на какие особенности горевания необходимо обратить внимание взрослым. Отдельно разбирается вопрос психологической поддержки ребенка в момент сообщения о смерти близкого, а также необходимость участия и сопровождения ребенка в траурных мероприятиях. В статье содержатся рекомендации педагогам системы дошкольного воспитания о психологической помощи ребенку и ресоциализации его в детском коллективе после утраты.

Ключевые слова: смерть; горе; утрата; ребенок; дошкольник; психологическая помощь.

GRIEF AND BEREAVEMENT OF PRESCHOOL CHILDREN

© T.V. Malikova, T.O. Novikova, D.G. Pirogov

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

For citation: Malikova TV, Novikova TO, Pirogov DG. Grief and bereavement of preschool children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):111-117. doi: 10.17816/PED96111-117

Received: 09.10.2018 Revised: 10.12.2018 Accepted: 21.12.2018

The article deals with questions connected with grief and bereavement in preschool age of childhood. The main monographs and articles on the problem of grief and bereavement in preschool childhood are reviewed in this text. The authors, analyzing the Russian and European tradition of research, mention that in Russian psychological literature there are almost no texts for parents and educators about child's experience of grief. The authors point that existing articles do not clear the specific influence of children's concept of death on the grief process. The accent in the article is put on the difference of loss acceptance depending on the age of a child and the specific of child's death-concept. The peculiarities of different age periods among the preschool childhood age are viewed in the prism of death and loss. The authors pay attention on the dynamic of child's grief depending on the expected and unexpected death of the beloved one. The variants of normal and pathological grief are described in the text of the article. The authors give recommendations concerning the normalization of child's psycho-emotional condition in accordance with the peculiarities of the child's grief. Special accent in the article is to the subject of psychological support of a child in the situation of announcement of death and possibility of child's attendance to the funeral. Also there are recommendations to preschool educators about the psychological help to bereaved child and his/ her resocialization in the kindergarten.

Keywords: death; grief; bereavement; loss; child; preschool; psychological help.

В последнее десятилетие появляется все больше специальной психологической литературы, посвященной вопросам смерти и умирания. Предметом исследовательского интереса становится отношение и личностное восприятия смерти, специфика переживания горя и утраты. Публикуются статьи и монографии, содержащие рекомендации для специалистов, работающих с людьми в ситуации горя [8, 10, 14, 17], а также другие издания по вопросам психологической паллиативной помощи при работе с терминальными больными [7]. Тема смерти выходит из исследовательского и социокультурного забвения. Однако в русскоязычной психологической литературе практически нет текстов, отражающих исследования переживания смерти детьми и оказания помощи ребенку в ситуации горя и утраты. Отсутствуют рекомендации о том, каким образом необходимо оказывать поддержку горюющему ребенку, нет разъяснений специалистов для родителей и воспитателей о специфике детской концепции смерти и о том, как представления о смерти влияют на особенности переживания ребенком утраты значимого близкого.

Тем не менее в западноевропейской и американской литературе можно встретить целый ряд руководств, освещающих вопросы, связанные с переживанием и осмыслением ребенком смерти [19, 23–25]. Классическим трудом в области танатологии детства безусловно является книга «О детях и смерти» Э. Кюблер-Росс [23]. Автор, большую часть жизни посвятившая работе с терминальными и умирающими больными, делает акцент на отношении ребенка к смерти, когда это событие становится реальностью его собственной жизни. В качестве одной из знаковых монографий необходимо упомянуть и сборник «Дети и смерть» под редакцией D. Papadatou и C. Papadatos [24], впервые опубликованный в 1991 г. Этот сборник подытоживает результаты международной конференции «Дети и смерть», состоявшейся в Афинах в декабре 1989 г. В качестве ключевых рассматриваются вопросы: каким образом возможно научить детей тому, что такое смерть, какая помощь и поддержка могут быть оказаны ребенку, переживающему смерть близкого, как может быть организована помощь семье с умирающим ребенком и в случае его смерти, с какими трудностями и переживаниями сталкиваются профессионалы, оказывающие психологическую помощь семье и детям. Монографии и статьи, выходящие в последнее время, в большей степени касаются разработки рекомендаций для специалистов, взаимодействующих с детьми. Акцент в этих работах делается на том, как, учитывая возрастные и культуральные особенности представлений детей о смерти, необходимо оказывать помощь горюющему ребенку [18, 19–22, 27, 28].

Одним из первых отечественных исследователей, обративших внимание на специфику детской концепции смерти, был Д.Н. Исаев [9]. В работе «Медицинская психология детства» выделена отдельная глава, в которой анализируются восприятие смерти детьми и их переживания в зависимости от возрастных онтогенетических особенностей. Кроме того, необходимо заметить, что существующая в нашей стране литература, касающаяся ювенильной танатологии, в большей степени обращена к представлениям о смерти подростков [5, 10, 12, 13, 16] и психопрофилактике суицидального поведения у детей подросткового возраста. Среди работ по ювенильной танатологии и просвещению родителей в вопросах детского осмысления смерти можно отметить публикации А.А. Бакановой [2–4]. Однако возрастающий запрос от родителей и специалистов, работающих с детьми дошкольного возраста, на оказание психологической поддержки и помощи детям, переживающим утрату, требует более эксплицитного подхода к изучению детской концепции смерти и организации системы психологического сопровождения горюющего ребенка.

Взрослые оценивают отношение ребенка к смерти и значимость для него этого события сквозь призму собственного опыта и имеющихся представлений. Зачастую подобные представления взрослых оказываются ошибочными, им свойственно преувеличивать травматичность темы смерти для детской психики и в силу этого замалчивать и обходить вопросы, связанные со смертью и умиранием [20].

Родители и воспитатели ждут от ребенка определенной эмоционально-поведенческой реакции на смерть, соответствующей их собственному поведению и представлениям. В то же время у детей при первом столкновении со смертью еще не сформирована собственная концепция, а потому реакция ребенка на данное событие может восприниматься окружающими как патологическая, пугающая.

Для оказания психологической помощи детям в ситуации горя и утраты необходимо учитывать возрастные особенности, специфику личностного развития, способность ребенка понимать и принимать сам факт смерти [20, 25].

В течение первых двух лет жизни ребенок, находясь на «превербальной стадии познавательного развития» [9], еще не может формулировать понятия, и смерть как идея не может возникнуть у младенца. Многие авторы указывают на то, что ребенок от 1,5–2 до 5 лет воспринимает смерть как

отрыв от матери [20, 23]. Классик детского психоанализа О. Ранк [15] идет дальше и предполагает, что самое первое ощущение тревоги, связанной со смертью (страх смерти), возникает у ребенка уже в период рождения, когда он физически отделяется от матери. Однако эту идею не следует воспринимать буквально, скорее речь идет о бессознательном переживании, в основе которого лежит инстинкт самосохранения.

На первом году жизни ребенок постепенно начинает выстраивать индивидуальные границы, отделяя себя от окружающего пространства и людей. К 6 месяцам он осознает разницу между людьми, которые о нем заботятся, и понимает от кого в большей степени зависит удовлетворение его физических и эмоциональных потребностей. Поэтому утрата в этом возрасте переживается в большей степени как эмоциональная депривация в связи с утратой объекта, осуществляющего непосредственную заботу о ребенке. Отсутствие родителя или другого эмоционально значимого лица, заменяющего родителя, приводит к тому, что у ребенка нарушается ощущение защищенности (чувство безопасности).

Эмоциональная депривация в первую очередь проявляется в соматических и поведенческих реакциях, таких как изменение режима сна — бодрствования, прерывистый сон, изменение пищевого поведения вплоть до отказа от пищи (даже при условии искусственного вскармливания), расстройства желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, снижение иммунитета, возникновение аллергических реакций. В поведении наблюдается регресс двигательных и речевых функций, повышение плаксивости, возбудимости, могут возникать такие явления, как яктация, сосание пальца и прочее.

Снятию тревожности в связи с эмоциональной депривацией способствует определение в ближайшем окружении ребенка человека, который возьмет на себя функции «материнского объекта» (того, кто будет осуществлять основной уход и заботу). При этом необходимо, чтобы выбранная фигура была постоянной. Ребенок не должен передаваться от одних родственников к другим. Важно создание постоянства окружающего пространства и лиц, осуществляющих уход.

Переживание утраты в возрасте от 2 до 3 лет во многом зависит от уровня автономности ребенка, его сепарации от симбиотических отношений с материнским объектом. Внешние проявления переживания утраты во многом схожи с предшествующим возрастным периодом и характеризуются изменением эмоционального состояния и определенными поведенческими реакциями. В силу особенностей речевого развития детей данного возраста переживания утраты ими практически не проговариваются. Специфической для данного возраста поведенческой реакцией является попытка вернуть умершего путем прикосновения к его вещам: дети обнимают вещи, утыкаются в них носом, засыпают с ними, прячутся в шкафу с вещами умершего и т. п. Могут быть характерны навязчивые манипуляции с предметами, незавершенная игра. В этом возрасте уже происходит формирование «психического двойника» значимого взрослого [6]. При утрате эмоционально близкого объекта ребенок продолжает строить историю взаимоотношений с умершим и не разделяет внутреннюю реальность с внешней.

Еще одной из реакций, впервые возникающих в данном возрасте, является реакция замирания: ребенок вдруг прекращает активную деятельность, лицо становится маскообразным, отмечаются отсутствующий взгляд или взгляд в одну точку. В норме продолжительность такого состояния может варьировать от нескольких минут до 1–2 часов в течение дня. Более длительное замирание может служить основанием для обращения к специалисту, поскольку длительное замирание может свидетельствовать о патологической реакции утраты и «застревании» на разрешении первой задачи горя (принятии факта потери).

В этом возрасте также важно сохранение постоянства условий проживания и режима дня. В ситуации наблюдения навязчивых действий в игре («кружение», неспособность завершить игру) необходимо предложить развитие игровой ситуации с последующим ее завершением. Для облегчения принятия факта утраты можно предложить ребенку совместно разобрать вещи умершего. Следует увеличить количество времени, проводимого с ребенком.

Особенность дошкольного возраста (3–7 лет) заключается в преобладании у детей магического мышления и эгоцентризма. Многие события и явления жизни рассматриваются ребенком как созданные по его воле или, наоборот, по его вине. В дошкольном возрасте у ребенка еще не сформировано такое временное понятие, как «навсегда». Дети не признают необратимость смерти и говорят о ней как об отъезде, сне, временном явлении. Такие особенности дошкольного возраста накладывают отпечаток на специфику переживания ребенком утраты близкого. Переживания отличаются в зависимости от того, была ли смерть результатом длительного заболевания или внезапной. Если ребенок живет и/или постоянно

навещает болеющего родственника, и при этом ведутся разговоры взрослых с ребенком о тяжести заболевания и возможной смерти, то подготовка к утрате начинается до момента смерти и ребенок легче справляется с горем, принимая факт утраты [1].

Вместе с тем, если ребенок наблюдает тяжелое заболевание родственника, но ситуация болезни и возможного исхода с ним не проговаривается, то это может повлечь развитие невротического страха болезни как необратимого состояния, ведущего к смерти. В первую очередь развиваются страхи относительно потери других родственников (прежде всего родителей). Страх собственной смерти в результате заболевания обнаруживается крайне редко в силу присущего этому возрасту эгоцентризма и веры в собственную бессмертность. Тем не менее в некоторых случаях можно наблюдать фиксацию страхов болезни с последующей смертью самого ребенка, которая проявляется в навязчивой чистоплотности и ипохондрических проявлениях («а я не заболею?»).

В случае внезапной утраты чаще всего наблюдается отсроченная эмоциональная реакция на смерть (вплоть до нескольких месяцев) [20, 26]. Отсутствие первичной эмоциональной реакции на утрату является результатом несформированности концепции смерти у ребенка. До тех пор пока ребенок не определит для себя данное понятие, он не может эмоционально реагировать на него. Прояснение значения и смысла смерти для ребенка отражается в его вопросах на эту тему, например, «а что бывает после смерти?», «а все люди умирают?». Дети могут проигрывать ситуации похорон, включать в игру сюжеты и символы, связанные со смертью. Можно говорить о ритуализации ребенком смерти. Подобное поведение нормативно для данного возраста и не должно пугать взрослых. Таким образом ребенок формулирует концепцию смерти и старается совладать с собственной тревогой, связанной со смертью.

При отсутствии эмоциональной реакции со стороны ребенка на утрату могут наблюдаться нарушение пищевого поведения, расстройства желудочно-кишечного тракта, обострение хронических заболеваний, поведенческая регрессия. Чаще всего переживание утраты отражается в состоянии сна. Во сне ребенок может звать умершего, плакать. Сон может быть беспокойным и поверхностным. При пробуждении зачастую ребенок не может вспомнить подробностей сна. Возможен ночной энурез как невротическая реакция на психотравмирующее событие. Могут отмечаться трудности отхода ребенка ко сну: боится засыпать самостоятельно, просит оставить в комнате свет, просится в кровать к взрослым, долго и тяжело засыпает.

Нарушения сна, соматические и поведенческие реакции ребенка на утрату являются основанием для обращения внимания со стороны взрослых и оказания специальной психологической помощи.

Запуск механизмов эмоционального отреагирования горя в этом возрасте может быть спонтанным, например, фотография умершего родственника в течение нескольких месяцев находилась в поле зрения ребенка, но эмоциональная реакция на нее возникла вдруг, без видимых на то причин. В таком случае необходимо предоставить ребенку возможность эмоционального отреагирования, ни в коем случае не стоит его успокаивать, отвлекать ребенка от переживания. В такой момент важно физическое присутствие и тактильный контакт с ребенком.

Одна из форм остаточного отреагирования на смерть близкого — это появление фигуры несуществующего друга, ангела-хранителя, которая олицетворяет умершего.

Патологическое переживание утраты возникает при включении патологического воздействия близких, проявляющегося в чрезмерной фиксации внимания ребенка на факте утраты (например, «они ушли в лучший мир», «тебя бросили», «бедненький… как же ты теперь будешь жить», «надо же какое горе» и т. п.); в формировании чувства вины у ребенка за отсутствие или несоответствие эмоциональной реакции (смех, двигательная активность; «в семье горе, а ты веселишься») или за рассуждения и игры на тему смерти; в запрете на проявление эмоций в связи с утратой («не плачь», «не расстраивай близких»); в переносе ответственности за смерть на ребенка («если бы ты хорошо себя вел, он/она не умерли бы», «если твоя мама не родила тебя, у нее не было бы проблем со здоровьем», «если бы твоя мама не родила тебя, у нее не было бы проблем со здоровьем», «если бы ты по-настоящему любил его/ее, он/она не умер(ла)»); в фиксации чувства вины выжившего («он/она отдал(а) тебе все», «благодаря ей/ему ты живой», «если бы не он/она, ты бы…»); в формировании обиды на умершего («ей/ему там хорошо», «он/она теперь в лучшем мире», «брошенка»).

Психологическая поддержка детей дошкольного возраста (3–7 лет) должна опираться на следующие положения. Инициатива в обсуждении темы смерти должна исходить от ребенка. Не следует оставлять без внимания вопросы ребенка, связанные с темой смерти, при этом надо стараться придерживаться

нейтрального эмоционального фона [20, 25, 27]. Необходимо помнить, что «если ребенок настолько развит, что может задать вопрос, то он достаточно развит, чтобы получить прямой ответ на него» [11]. Разговор о смерти легче, когда дети чувствуют, что взрослым действительно небезразличны их чувства и мысли, когда желание ребенка общаться поощряется внимательным выслушиванием его позиции, уважением его взглядов и искренними ответами на его вопросы.

Информация, сообщаемая ребенку, должна быть доступной. Поэтому уместным будет находить краткие, простые ответы, соответствующие вопросам детей, и избегать многословия. Важно чувствовать меру, то есть сказать ровно столько, сколько ребенок готов услышать, иначе избыток или недостаток информации может углубить тревогу, связанную со смертью. Не всегда легко понять, что же на самом деле хочет узнать ребенок, поэтому, чтобы точнее выяснить, в чем же именно заключается смысл беседы, иногда придется отвечать вопросом на вопрос.

Ребенок: «Что бывает после смерти?», «А где он/она теперь?», «Почему умирают?», «Куда деваются мертвые?», «Все умрут?», «Зачем умирают?».

Взрослый: «А как ты сам думаешь?», «А где бы ты хотел, чтобы он/она был?», «А ты хотел, чтобы не умирали? А как все поместятся?».

В период эмоционального переживания утраты необходимо создать безопасное и поддерживающее пространство, в котором ребенок смог бы выразить свое горе [1].

Одним из часто обсуждаемых является вопрос о необходимости сообщения ребенку о смерти и участия в траурных мероприятиях. Отвечая на вопрос об участии ребенка в траурных мероприятиях, необходимо помнить, что этот опыт представляет для ребенка своеобразную подготовку к нормативному проживанию горевания в будущей взрослой жизни. В любом случае в вопросе сообщения о смерти и участия ребенка в траурных мероприятиях необходимо придерживаться следующих принципов.

1. Ребенок любого возраста имеет право знать о смерти близкого. Важно, чтобы информация о смерти была сообщена родными людьми или теми, кому ребенок доверяет.
2. Участие ребенка в траурных мероприятиях зависит от степени выраженности его эмоциональной реакции на утрату, наличии/отсутствия страхов, согласия/желания самого ребенка.
3. До траурных мероприятий ребенку объясняют весь ритуал, связанный с похоронами, дают ответы на все возникающие по этому поводу вопросы. В рамках траурных мероприятий не рекомендуется непосредственный контакт с трупом в связи с посмертными явлениями, изменяющими внешность усопшего вплоть до неузнавания. Даже если ребенок изъявил желание участвовать в похоронах, необходимо обеспечить ребенку возможность уйти в любой момент.
4. В период острого горя (до двух недель со дня утраты) рядом с ребенком должен быть близкий взрослый для обеспечения безэмоциональной поддержки и отслеживания состояния. Он же может сопровождать ребенка в траурных мероприятиях. Желательно, чтобы этот взрослый сам не находился в ситуации горевания. В последующие периоды забота о ребенке может быть делегирована горюющему родственнику, но с обеспечением этого родственника возможностью отреагирования собственных переживаний вне взаимодействия с ребенком.

Вопрос о длительности горевания и возвращении ребенка к привычному ритму жизни и социальному функционированию решается исходя из следующих представлений.

- Не следует искусственно затягивать переживания ребенка.
- Желательно, чтобы ребенок как можно раньше вернулся к привычному образу жизни.
- В случае если ребенок посещает дошкольное учреждение, необходимо проговорить с воспитателями особенности семейной ситуации, сообщить, какая информация и в каком объеме о событии смерти была представлена ребенку, обратить внимание на возможные изменения в поведении и эмоциональном реагировании [1]. При этом воспитатели при взаимодействии с ребенком, переживающим утрату, должны придерживаться религиозной и культуральной позиции семьи, не фиксировать внимание самого ребенка, а также других детей и взрослых на ситуации утраты. Общение с ребенком должно носить привычный для него характер во избежание вторичной травматизации. Не следует исключать участие ребенка в проводимых в учреждении детских мероприятиях.

Оказание психологической помощи ребенку в ситуации утраты должно таким образом основываться на специфике возрастного восприятия детьми смерти, учитывать религиозные и культуральные традиции и обычаи семьи, выраженность и тяжесть эмоционального и поведенческого отреа-

гирования ребенком горя. Общей рекомендацией взрослым может быть снятие запрета на разговоры и обсуждение вопросов, связанных со смертью и умиранием.

Открытость и готовность взрослого к обсуждению с ребенком таких экзистенциальных вопросов, как жизнь, смерть, смысл, помогают в целом формированию доверительных отношений, снимают запрет и табуированность темы смерти, что в ситуации горя и утраты позволяет ребенку не пугаться собственных переживаний. Возможность диалога взрослый–ребенок в ситуации горя способствует сплочению семьи, ощущению сопричастности ребенка переживаниям, формирует безопасное пространство и доверительную атмосферу взаимопонимания и взаимоподдержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева А.Д. Как помочь ребенку пережить горе // Вопросы психологии. – 1991. – № 2. – С. 87–96. [Andreeva AD. Kak pomoch' rebenku perezhit' gore. Vopr Psikhol. 1991;(1):87-96. (In Russ.)]
2. Баканова А.А. Детские вопросы о жизни и смерти как предмет обсуждения на родительских интернет-форумах // Электронная среда в открытом педагогическом образовании. – СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2017. – С. 102–109. [Bakanova AA. Detskie voprosy o zhizni i smerti kak predmet obsuzhdeniya na roditel'skikh internet-forumakh. In: Elektronnaya sreda v otkrytom pedagogicheskom obrazovanii. Saint Petersburg: RGPU im. A.I. Gertsena; 2017. P. 102-109. (In Russ.)]
3. Баканова А.А. Детские вопросы о смерти и танатологическое просвещение родителей // Развитие ребенка в семье. – СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2017. – С. 139–145. [Bakanova AA. Detskie voprosy o smerti i tanatologicheskioe prosveshchenie roditeley. In: Razvitie rebenka v sem'e. Saint Petersburg: RGPU im. A.I. Gertsena; 2017. P. 139-145. (In Russ.)]
4. Баканова А.А. Тема смерти в психологическом опыте современной семьи: к постановке проблемы / Психологическое благополучие современной семьи // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием; Ярославль, 2016. – Ярославль, 2016. – С. 21–24. [Bakanova AA. Tema smerti v psikhologicheskom opyte sovremennoy sem'i: k postanovke problemy. In: Procrrdings of the Science-practical Conference with International Participation "Psikhologicheskoe blagopoluchie sovremennoy sem'i"; Yaroslavl', 2016. Yaroslavl'; 2016. P. 21-24. (In Russ.)]
5. Богатырева М.Б., Бесполденов С.С. Особенности представлений о смерти в подростковом возрасте // Вестник Московского областного университета. – Серия «Психологические науки». – 2017. – № 2. – С. 27–37. [Bogatyreva MB, Bespoldenov SS. Specificity of ideas about death in adolescence. *Vestnik Moskovskogo oblastnogo universiteta. Seriya: Psikhologicheskie nauki*. 2017;(2):27-37. (In Russ.)]
6. Волкан В., Зинтл Э. Жизнь после утраты: психология горевания. – М.: Когито-Центр, 2014. [Volkan V, Zintl E. Zhizn' posle utraty: psikhologiya gorevaniya. Moscow: Kogito-Tsentr; 2014. (In Russ.)]
7. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь. Пособие по паллиативной медицине для врачей, психологов и всех интересующихся проблемой. – СПб.: Речь, 2002. [Gnezdilov AV. Psikhologiya i psikhoterapiya poter'. Posobie po palliativnoy meditsine dlya vrachey, psikhologov i vsekh interesuyushchikhsya problemoy. Saint Petersburg: Rech'; 2002. (In Russ.)]
8. Заманаева Ю.В. Утрата близкого человека — испытание жизнью. – СПб.: СПбГУ, 2007. [Zamanaeva YV. Utrata blizkogo cheloveka — ispytanie zhizn'yu. Saint Petersburg: SPbGU; 2007. (In Russ.)]
9. Исаев Д.Н. Детская медицинская психология. Психологическая педиатрия. – СПб.: Речь, 2004. [Isaev DN. Detskaya meditsinskaya psikhologiya. Psikhologicheskaya pediatriya. Saint Petersburg: Rech'; 2004. (In Russ.)]
10. Исаев Д.Н., Новикова Т.О. Нужна ли подросткам помощь в восприятии смерти? // Вопросы психологии. – 2003. – № 3. – С. 110–117. [Isaev DN, Novikova TO. Nuzhna li podrostkam pomoshch' v vospriyatii smerti? *Vopr Psikhol*. 2003;(3):110-117. (In Russ.)]
11. Микилевич Е.Б. Переживание детьми смерти близкого человека // Веснік Магілёўскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя А.А. Куляшова. Серыя С. Псіхолага-Педагагічныя навукі: Педагогіка, Псіхалогія, Методыка. – 2010. – № 1. – С. 52–58. [Mikilevich E.B. Perezhivanie det'mi smerti blizkogo cheloveka. *Vesnik Magileўskaga Dzyarzhaўnaga Ўniversiteta Imya A.A. Kulyashova. Seryya C. Psikholaga-Pedagagichnyya Navuki: Pedagogika, Psikhalogiya, Metodyka*. 2010;(1):52-58. (In Russ.)]
12. Минорова С.А., Шварева Е.В. Психосемантические характеристики образа смерти у подростков с разным уровнем жизнестойкости // Психолингвистические аспекты изучения речевой деятельности. – 2012. – № 10. – С. 86–94. [Minorova SA, Shvareva EV. Psikhosemanticheskie kharakteristiki obraza smerti u podrostkov s raznym urovnem zhiznestoykosti. *Psikholingvisticheskie aspekty izucheniya rechevoy deyatel'nosti*. 2012;(10):86-94. (In Russ.)]
13. Новикова Т.О. Запретная тема (представления детей о смерти) // Человек. – 2002. – № 5. – С. 112–117. [Novikova TO. Zapretnaya tema (predstavleniya detey o smerti). *Chelovek*. 2002;(5):112-117. (In Russ.)]

14. Нозикова Н.В. Проблема психологических особенностей детей, переживших утрату одного из родителей // Психология образования в поликультурном пространстве. – 2015. – № 30. – С. 77–84. [Nozikova NV. The problem of psychological characteristics of children who experienced the loss of a parent. *Psikhologiya obrazovaniya v polikul'turnom prostranstve*. 2015;(30):77-84. (In Russ.)]
15. Ранк О. Травма рождения и ее значение для психоанализа. – М.: Когито-Центр, 2009. [Rank O. Travma rozhdeniya i ee znachenie dlya psikhoanaliza. Moscow: Kogito-Tsentr; 2009. (In Russ.)]
16. Розанов В.А., Уханова А.И., Волканова А.С., и др. Стресс и суицидальные мысли у подростков // Суицидология. – 2016. – Т. 7. – № 3. – С. 20–32. [Rozanov VA, Ukhanova AI, Volkanova AS, et al. Stress and suicidal thoughts in adolescents. *Suitsidologiya*. 2016;7(3):20-32. (In Russ.)]
17. Фурманов И.А., Фурманова Н.В. Психология депривированного ребенка: пособие для психологов и педагогов. – М.: Владос, 2004. [Furmanov IA, Furmanova NV. Psikhologiya deprivirovannogo rebenka: posobie dlya psikhologov i pedagogov. Moscow: Vlados; 2004. (In Russ.)]
18. Berenberg AH, Scolzitti V, Cain J. 10 Steps for Parenting Your Grieving Children. Kindle Edition; 2012.
19. Christ GH, Siegel K, Mesagno FP, Langosch D. A preventive intervention program for bereaved children: problems of implementation. *Am J Orthopsychiatry*. 1991;61(2):168-178.
20. Duffy W. Children and Bereavement. London: Church House Publishing; 2003.
21. Fitzgerald H. The Grieving Child: A Parent's Guide. A Touchstone book; 2013.
22. Jaffe S. For the Grieving Child: An Activities Manual. Self-Published; 2008.
23. Kubler-Ross E. On Children and Death: How Children and Their Parents Can and Do Cope with Death. New York: Scribner; 1997.
24. Papadatos C, Papadatou D. Children and Death. Abingdon: Taylor & Francis; 2013.
25. Silverman PR. Never Too Young to Know: Death in Children's Lives. Oxford: Oxford University Press; 2000.
26. Silverman PR, Kelly M. A Parent's Guide to Raising Grieving Children: Rebuilding Your Family after the Death of a Loved One. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
27. The Dougy Center. 35 Ways to Help a Grieving Child. Portland: Dougy Center; 2013.
28. Trozzi M. Talking with Children About Loss: Words, Strategies, and Wisdom to Help Children Cope with Death, Divorce, and. New York: TarcherPerigee; 1999.

◆ Информация об авторах

Татьяна Владимировна Маликова — канд. психол. наук, доцент, кафедра общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lotus_76@mail.ru.

Татьяна Олеговна Новикова — канд. филос. наук, доцент, кафедра общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tatolnov@gmail.com.

Дмитрий Геннадьевич Пирогов — канд. мед. наук, доцент, кафедра клинической психологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: icart.pirogov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Tatiana V. Malikova — PhD, Associate Professor, Department of General and Applied Psychology at the Rates of Biomedical Sciences and Pedagogics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lotus_76@mail.ru.

Tatiana O. Novikova — PhD, Associate Professor, Department of General and Applied Psychology at the Rates of Biomedical Sciences and Pedagogics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tatolnov@gmail.com.

Dmitriy G. Pirogov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: icart.pirogov@gmail.com.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федераци

КУРСЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

«Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (216 часов)	13.05.19–22.06.19, 11.11.19–21 .12.19
«Гинекология детей и подростков. Основы ювенильного акушерства» (432 часа)	02.09.19–23.11.19
«Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии» (144 часа)	4.03.19–30.03.19, 02.09.19–28.09.19
«Профилактика и диагностика гинекологической патологии у детей» (72 часа)	15.04.19–27.04.19, 21. 10.19–01.11.19
«Синдром гиперандрогении в проекции репродуктивного потенциала» (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	10.06.2019–15.06.2019
«Профилактика и ранняя диагностика гинекологической патологии у детей» (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	15.04.2019–20.04.2019

Гуркин Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский гинеколог Комитета по здравоохранению СПб, президент Союза детских и подростковых гинекологов СПб.

Ульрих Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член правления Российской Ассоциации гинекологов-онкологов, член правления Европейского общества онкогинекологов (ESGO), член Союза детских и подростковых гинекологов СПб.

Миронова Анна Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель аккредитационно-симуляционного центра СПбГПМУ, член Союза детских и подростковых гинекологов СПб.

НЕОНАТОЛОГИЯ

«Катамнез и качество жизни недоношенных детей». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	11.02.2019–16.02.2019
«Особые болезни недоношенных детей». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	25.03.2019–30.03.2019
«Парентеральное и энтеральное питание доношенных и недоношенных детей от «А» до «Я». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	15.04.2019–20.04.2019
«Перинатальные поражения нервной системы у новорожденных и недоношенных детей». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	03.06.2019–08.06.2019
«Первичная реанимация новорожденных и недоношенных в родильном зале». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	13.05.2019–18.05.2019

Федорова Лариса Арзумановна – врач-неонатолог, невролог, доцент, к.м.н., заведующая кафедрой

Софронова Людмила Николаевна – врач-неонатолог, доцент, к.м.н., куратор курса профессиональной переподготовки, клинической ординатуры и ординатуры

Чупаева Ольга Юрьевна – врач-неонатолог, кардиореаниматолог

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3 этаж, 303 кабинет

WWW.GPMU.ORG

Doi: 10.17816/PED96119-128

СОРАН ЭФЕССКИЙ – ПЕРВЫЙ АНТИЧНЫЙ ПЕРИНАТОЛОГ И ПЕДИАТР

© Г.Л. Микиртичан, О.А. Джарман

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

Для цитирования: Микиртичан Г.Л., Джарман О.А. Соран Эфесский — первый античный перинатолог и педиатр // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 119–128. doi: 10.17816/PED96119-128

Поступила: 08.10.2018 Одобрена: 04.12.2018 Принята к печати: 21.12.2018

Соран Эфесский — знаменитый греческий врач с разносторонними и энциклопедическими познаниями, ярчайший представитель так называемой «школы методиков», живший в Риме во II в. н. э., оставил уникальное для своего времени сочинение — четырехтомный труд «О женских болезнях» («Gynaikeia»), который служил основным руководством по акушерству, гинекологии и педиатрии в Европе до XVII в. Треть его объема посвящена ребенку. Особенно важными и стоящими особняком являются заслуги Сорана не только как акушера, но и как уникального и единственного античного педиатра, неонатолога и в какой-то мере даже перинатолога. Соран подробно для своего времени описал ведение внутриутробного плода от зачатия до рождения и далее практически до года жизни, разработал положения гигиенического ухода за ребенком от его рождения до отнятия от груди (перевязка пуповины, одежда ребенка, уход за ним, пеленание и др.), правила вскармливания и симптомы ряда заболеваний новорожденных. Проявленное им внимание к ребенку уникально для античной культуры вообще и медицины в частности. Вероятно, перерабатывая устную традицию повитух с точки зрения античной рациональной медицины, Соран сохранил все лучшее из ее наследия и поднял современные ему знания на высоту врачебного искусства, доступного в основном мужчинам. Он описывал зачатие, сохранение беременности, роды, перерезание пуповины, первый туалет новорожденного, купание, массаж, грудное вскармливание, некоторые заболевания раннего возраста, а также дал характеристику жизнеспособности новорожденного, сравнимую с современной шкалой Апгар. То есть рассматривал проблемы, входящие сегодня в круг интереса перинатологов и неонатологов. В этом отношении его фигура одиноко возвышается на фоне не только античной, но и средневековой медицины.

Ключевые слова: Соран Эфесский; уход за новорожденным; грудное вскармливание; заболевания новорожденного.

SORANUS OF EPHESUS: THE FIRST GRECO-ROMAN PERINATOLOGIST AND PEDIATRICIAN

© G.L. Mikirtichan, O.A. Jarman

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

For citation: Mikirtichan GL, Jarman OA. Soranus of Ephesus: the first Greco-Roman perinatologist and pediatrician. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):119-128. doi: 10.17816/PED96119-128

Received: 08.10.2018 Revised: 04.12.2018 Accepted: 21.12.2018

Soranus of Ephesus, a famous Greek physician and polymath, one of the most lucid authors of so called 'Methodist Sect', who lived in Rome in the 2nd century, composed a treatise that was unique for his time, 'Gynekology' ("Gynaikeia"), in four volumes; that treatise had been a bible of obstetrics, gynecology, and pediatrics in Europe till 17th century. One third of this treatise is dealing directly with a child. Especially important and distinctive are the achievements of Soranus not only as an obstetrician but also as a unique Greco-Roman pediatrician, neonatologist and, in certain degree, as a perinatologist. Soranus expremely thoroughly for his time described case management from the conception until weaning (severing the navel cord, baby's clothes, baby care, swaddling etc.), the rules of breastfeeding and symptoms of some diseases of newborn children. The attention he paid to the little child is unique for both Greco-Roman culture and medicine. Soranus might well have used the midwives' lore and transformed it from the point of view of rational medicine into the medicine practiced by males, keeping the best of it. He described conception, prevention of spontaneous abortion, severing the navel cord, the first baby's hygienic procedures, bath, massage, breastfeeding, some children diseases; he also gave the characteristics of newborn's vitality, which can be compared with modern Apgar score, i.e.

he was considering the problems that are nowadays in the focus of perinatologists and neurologists. In this respect, his gigantic figure stands alone not only in the field of Greco-Roman medicine, but also medieval medicine with no rivals.

Keywords: Soranus of Ephesus; newborn care; breastfeeding; newborn diseases.

Имя Сорана Эфесского (98–138 гг. н. э.) стоит особняком среди знаменитых врачей античности. Исследователь трудов этого образованнейшего врача и настоящего эрудита историк медицины O. Temkin указывал, что в Соране сочеталась медицинская гениальность и трезвый, критический ум [9].

Соран родился в Эфесе, городе на побережье Малой Азии, и был сыном некоего Менандра и его жены Фебы. Несмотря на огромную славу, которую он стяжал, о его жизни известно мало. Византийский автор Свида в своем «Лексиконе» писал, что Соран обучался медицине в Александрии, ведущем центре медицинской науки того времени. Подобно великому множеству своих собратьев по ремеслу, Соран в конце концов переехал в Рим, где практиковал в царствование императоров Траяна (98–117 гг. н. э.) и Адриана (117–138 гг. н. э.). Таким образом, его профессиональный расцвет, или, как говорили греки, «акмэ», приходится на начало II в. н. э.

Соран Эфесский написал более двадцати трудов. Большая часть его наследия утрачена, некоторые дошедшие до нас сочинения известны только в латинском, часто сокращенном переводе [7]. Однако, к счастью современного исследователя, на греческом языке сохранился основной труд Сорана, четырехтомник «О женских болезнях» («Gynaikeia»), который не только являлся вершиной современной Сорану медицинской науки, но и оставался основным руководством в Европе по акушерству, гинекологии и педиатрии до XVII в. На греческом языке существуют также небольшие трактаты «О повязках» и «О переломах», последний, вероятно, является частью утраченного трактата «Хирургия», который так же, как и трактат «Жизнь Гиппократа», приписывают Сорану. Другой крупный труд Сорана, «Об острых и хронических болезнях», дошел до нас в латинской парафразе врача и автора трактатов по медицине Целия Аврелиана (V или VI в.). Анализируя в целом все известные сочинения Сорана, можно констатировать, что в них представлен широчайший спектр разнообразных сведений по биологии и медицине, отражающий энциклопедичность его познаний. Он занимался гинекологией, терапией, хирургией, гигиеной, офтальмологией, фармакологией, педиатрией, работал над анатомической номенклатурой, составил трактат по эмбриологии. Ему также приписывают авторство сочинения по истории медицины — «О жизни, секте и преемственности врачей». Кроме того, он написал работу, посвященную душе. Раннехристианский апологет Тертуллиан (155 (65?)–220 (40?) гг. н. э.) в своем трактате «О душе» («De anima» 100.6) цитирует одноименный труд Сорана, полемизируя с ним, но при этом уважительно называя его «Methodicae Medicinae instructissimus auctor» («образованнейший писатель методической медицины» или «весьма сведущий в методической медицине писатель»)[1]. Один из отцов христианской церкви Августин Аврелий (354–430 гг. н. э.) назвал Сорана «medicinae auctor nobilissimus» («благороднейший медицинский писатель») (Against Julian 5.14.51, PL 44:813), а выдающийся средневековый английский ученый-схоласт Иоанн Солсберийский (1115/1120–1180 н. э.) ставил его в один ряд с Сократом, Платоном, Аристотелем и Сенекой [9].

Влияние Сорана Эфесского на последующие поколения врачей в соответствующих областях науки было чрезвычайно сильным. Об этом свидетельствуют отзывы о нем Галена, его младшего современника (129 – ок. 200 гг. н. э.), одного из самых знаменитых древнегреческих врачей и естествоиспытателей, рекомендовавшего многие его средства, несмотря на неприязнь к методической школе, а также Орибазия (325–403 гг. н. э.) — знаменитого врача из Пергама, придворного медика императора Юлиана Отступника, византийских врачей Аэция Амидийского (502–572 гг. н. э.) и Павла Эгинского (625–690 гг. н. э.), Мосхиона и др. В XVI в. знаменитые акушеры Rosslin и Raynalde широко цитировали его труд «О женских болезнях». Многие отрывки из этого труда не потеряли актуальности и сегодня [6].

Соран Эфесский заслуженно считается наиболее ярким представителем так называемой античной медицинской школы (или, по-латыни, «секты») методиков (или методистов)[2]. Его взгляды невозможно понять вне рамок методической школы, и в то же время наши знания о врачах-методистах были бы крайне скудными и неполными без трудов Сорана.

[1] Тертуллиан, Квинт Септимий Флоренс. О душе / Пер. с лат., вступ. ст., ком. и указ. А.Ю. Братухина. СПб.: Изд-во Олега Абышко, 2004. С. 51.

[2] Античные медицинские школы («секты») не следует считать школами в нашем обычном понимании. Эти «школы» были лишь результатом общего неформального влияния одного из врачей, занимавшегося преподаванием, на своих коллег и студентов. Scarborough J. Roman Medicine. NY, 1976. 238 p.

Основателями школы методиков, имеющей наибольшее число последователей среди римских врачей, были древнеримский врач, по происхождению грек, Асклепиад (Asclepiades, 128–56 гг. до н. э.) из Вифинии и его ученик Темисон — Themison (I в. до н. э.) из Лаодикеи, который развил учение в полную законченную систему под названием «методическая» [3, 4]. Эта школа свою главную задачу видела в создании «простого пути» к лечению болезней, выросла на римской почве и была проникнута римским духом. За все время существования Римской империи она сохраняла ведущее положение и имела наибольшее число приверженцев по сравнению с другими школами в медицине.

Суть врачебного искусства этой школы заключалась в особой системе, учитывающей течение болезни — острое или хроническое, а также стадию болезни — нарастание, равновесие и излечение. Для каждого состояния существовали свои приемы и средства. Патологические состояния проявлялись, по мнению методиков, в сокращении пор — *status strictus* (греч. *stegnosis*), сопровождаемом сухостью, либо в расслаблении — *status laxus* (греч. *rhysis*), сопровождаемом выделениями. Впоследствии сюда было присоединено и третье уклонение — *status mixtus*, смешанное состояние [7]. Для терапии, как считали методики, достаточно руководствоваться известными общими явлениями: состоянием сокращения, расслабления или смешанным. Главное — распознать, в каком состоянии находится организм. Замечено сокращение — необходимо назначать расслабление, если, наоборот, преобладает «истечение» — следует действовать сокращающими средствами. Если же организм находится в смешанном состоянии, то необходимо выделить наиболее опасный симптом и пытаться устранить его [4]. К сожалению, труды других методиков, помимо Сорана, утрачены, и именно его сочинения дают представление об основаниях и подходах их учения. Однако следует иметь в виду, что Соран не говорит от лица всей школы методиков. Тот факт, что Гален, яростный враг и критик методизма, нигде не нападает на Сорана, свидетельствует как о различиях в учении методиков, так и о том уважении, которым Соран пользовался среди своих оппонентов [8]. Принадлежность Сорана к методической школе ясно чувствуется в произведении «Об острых и хронических болезнях», а также в сочинении «О женских болезнях».

Труды Сорана были переведены в сокращенном виде на латинский язык. С распространением арабского влияния, начиная с XI в., Соран отошел на второй план, а Гален стал единым авторитетом для схоластической медицины.

Особенно важны и стоят особняком заслуги Сорана не только как акушера, но и как уникального и единственного античного педиатра, неонатолога и в какой-то мере даже перинатолога. Именно в его труде «О женских болезнях» представлено ведение внутриутробного плода от зачатия до рождения и далее практически до года жизни.

Наше исследование педиатрических глав «Gynaikeia» Сорана основано на изучении имеющихся переводов с древнегреческого: 1) отдельных глав его сочинения, переведенных на русский язык в XIX в. выдающимся отечественный педиатром И.В. Троицким (1856–1923), и 2) фундаментального перевода на английский язык, выполненного немецко-американским историком медицины российского происхождения О. Темкиным (O. Temkin), чей труд признан на настоящее время лучшим. Кроме того, одним из авторов был осуществлен перевод с древнегреческого на русский, частично этот перевод был выверен филологом-классиком Т.А. Александровой, за что выражаем ей свою признательность.

Соран Эфесский, в отличие от своих современников и в противоположность представлениям современной медицины, считал беременность разновидностью болезни и отмечал, что сохранение постоянного девства как мужчинами, так и женщинами гораздо полезнее для здоровья. Но Соран оговаривал, что половое сношение и беременность необходимы для продолжения рода. За это он удостоился похвалы от сурового ригориста и моралиста Тертуллиана, а также от Блаженного Августина (354–430 гг. н. э.), христианского богослова и философа, который, как и Тертуллиан, большое значение придавал вопросу полового воздержания.

Его взгляды были далеки от гностических представлений о презрении к плоти, а трепетность, с которой Соран пишет о ребенке, уникальна для мужчины — автора античности. Несмотря на то что он считал беременность вредной для здоровья матери, его взгляды на вынашивание и рождение ребенка крайне позитивны и выделяют его среди всех античных авторов [7]. Ребенку Соран посвящает треть своего труда «О женских болезнях».

Соран пытался составить учение о внутриутробном развитии зародыша в соответствии с концепцией своей школы и общими представлениями, характерными для античности. В частности, он описывал оболочки плода, а также кровоснабжение плода, пуповину и мочевой проток (урахус). Он считал, что эмбрион развивается из семени, которое задерживает в себе матка.

При обнаружении признаков зачатия Соран призывал принимать все меры, чтобы предотвратить

такое частое осложнение, как выкидыш, а в случае угрозы выкидыша предлагал меры, которые должны его предотвратить (положение лежа на спине с поднятым ножным концом, прикладывание губок, смоченных лекарствами, к лобку и бедрам, которые считал испытанным средством). Он описывал, какой режим должна соблюдать беременная, чтобы не повредить зачатому существу (на этом этапе он не называется еще даже зародышем» (*embryo*): следует исключить интенсивные физические занятия, не следует употреблять вино, острую пищу, надо исключить половые сношения, сильные, особенно отрицательные, эмоции. В частности, он пишет: «На седьмом месяце ей следует прекратить наиболее сильные движения, особенно вызываемые упряжными животными, в то время как она должна выполнять другие движения с большей осторожностью. Ибо передвижение посредством тяги опасно в самом начале, когда семя еще несильно прикрепилось или не уплотнилось, став сгустком, и поэтому легко может претерпеть расслоение, а с другой стороны, позже <потому что> совершенный плод является тяжкой ношей. В это время надо заботиться, чтобы хорион[3] не лопнул по причине частых встряхиваний и та жидкость, что содержится в нем, изольется и плод, тащимый вниз в сухой беременности, подвергнется опасности вместе с беременной женщиной» (Soranus, I, XVI, 55).

Он указывал, что «если даже выкидыш не произошел, это не значит, что зачатое (существо) не потерпело какого-либо вреда. Ибо, испытав вред, оно может стать слабее, отставать в росте, его сложнее вскармливать, и, вообще, оно становится легко ранимым и более восприимчивым к вредоносным вещам, и оно становится неправильного вида и с душою неразвитою»[4].

Соран подробно описывает процесс родовспоможения (при этом женщина сидит на родильном или акушерском стуле, а не лежит — он считал последнее вредным для прохождения процесса родов), предварительно разбирает качества «хорошей повитухи», которая должна сочетать высокие профессионализм и интеллект, благородство и сострадательность души. Соран детально рассматривает течение трудных родов — причины, возникающие как со стороны матери, так и со стороны плода, обсуждает роль амниотической жидкости, тактику при многоплодной беременности и описывает родильную горячку [6].

В одной из глав «Gynaikeia», названной «Как распознать новорожденного, которого стоит вскармливать», Соран писал: «Она (повитуха) также должна рассудить, жизнеспособно ли дитя для вскармливания. Дитя, которое предназначено природой для вскармливания, можно отличить по тому, была ли его мать во время беременности в добром здравии, ибо состояния, требующие врачебной помощи, особенно поражающие тело, также приносят вред ребенку и сокрушают самые основания его жизни. Во-вторых, по тому самому, что он рожден в положенное время, лучше всего в конце девяти месяцев, или, если случится, позднее; но и также после всего лишь семи месяцев. Далее, по тому, что, будучи положенным на землю, он немедленно кричит с положенной силой; ибо тот, кто живет некоторое время без крика или кричит, но слабо, вызывает подозрение в том, что это с ним происходит ввиду его неудовлетворительного состояния. Так же по тому, что у него все в порядке во всех частях тела, членах и чувствах; что проходы, а именно: ушей, носа, глотки, уретры и ануса, — свободны от заграждения, что естественная функция каждого члена не медленная и не слабая; что суставы сгибаются и разгибаются; что у него подобающая величина и облик, и он имеет полноценную во всех отношениях чувствительность. Это мы можем узнать, прижимая пальцы к поверхности его тела, потому что естественно ощущать боль от всего, что колется или сдавливает. А при состояниях, противоположных описанным, ребенок признается непригодным к вскармливанию» (Soranus, II, VI, 10).

Соран писал и о недоношенных детях, в частности, родившихся на седьмом месяце беременности, считая их жизнеспособными и пригодными к вскармливанию.

Одной из характерных черт античной культуры была двойственность, проявлявшаяся во всех сферах жизни античного человека [1], в том числе и в отношении к ребенку. Повседневной реальностью жизни античной Греции и Рима были случаи, когда ребенка оставляли на произвол судьбы, то есть выбрасывали. За это не преследовали по закону до признания христианства государственной религией в IV в. [2]. Следует отметить, что Соран, перечислив все признаки «ребенка, пригодного к вскармливанию», воздерживался от описания картины «ребенка, непригодного к вскармливанию» и тем более не писал, как следует поступать с детьми, непригодными к вскармливанию, а также не проводил никаких половых различий между детьми. Очевидно, что заключение повиту-

[3] «Хорионом» Соран называл плаценту.

[4] Низкого происхождения, неблагородной. Мы перевели стоящее в тексте слово «agenes» более приближенно к современной медицинской терминологии, хотя Соран сочетает в этом термине, как истинный грек, воспитанный на понятии калакагатии, благородство души и ее развитость.

хи или, в состоятельных семьях, врача, содержащее прогноз здоровья ребенка, было необходимо как родителям, так и хозяевам рабов.

Для характеристики ребенка он использовал слова «женского языка», а не того варианта греческого, на котором писали и разговаривали взрослые образованные мужчины, в том числе и врачи. Это дает возможность предполагать, что Соран обрабатывал устные рекомендации повитух [6].

Соран советовал производить **перевязку пуповины** через некоторое время после рождения ребенка. Оставляемый со стороны ребенка кусок пуповины должен быть длиною в четыре поперечных пальца. Отделять пуповину лучше всего острым железным ножом, а не тупыми орудиями (ноготь, щепка, камыш, ракушка, сухая корка хлеба, нитка), полемизируя с традициями повитух своего времени. Соран называл пуповину источником жизни для ребенка и поэтому требовал крайне осторожного с ней обращения; также он предостерегал повитуху от сильного растяжения и сжатия пуповины, так как ее разрывы могут вызывать реакцию со стороны всего организма. Он описывал следующий прием перевязки пуповины: конец оставшегося со стороны ребенка куска пуповины плотно сжимают между пальцами с целью удаления ее содержимого. Далее края разрыва пуповины обертывают мягкой шерстью или бумагой. Соран справедливо считал, что прижигание конца пуповины для предупреждения опасных для жизни ребенка кровотечений очень болезненно и способно вызывать сильные воспаления. При неотделившемся детском месте пуповину перевязывают в двух местах, а затем перерезывают посередине.

Первый уход за кожей новорожденного. Соран отрицательно относился к традиции германцев, скифов и некоторых греков погружать только что родившегося ребенка в холодную воду, чтобы убедиться в выносливости его организма, замечая, что при этом у чувствительных детей легко появляются судороги и апоплексии[5]. Также он выступил против существовавших тогда способов вытирания кожи чистым вином или смесью его с поваренной солью, детской мочой, порошком мирта[6] и чернильных орешков[7], что вызывает сильное раздражение, а вино опьяняюще воздействует на ребенка. По его мнению, кожу ребенка надо посыпать тонким слоем соли, тщательно избегая попадания ее в глаза и рот. Этот обычай был распространен с глубокой древности в культуре Средиземноморья. По окончании присыпок кожу обмывают теплой водой. Носовое отверстие, полость рта и ушные отверстия освобождают от находящейся в них слизи при помощи пальца. При смазывании век маслом удаляют находящуюся на них густую жидкость. Аккуратно остриженным ногтем мизинца разглаживают отверстие заднего прохода, разрывая возможное сращение его тонкой перепонкой. На пуповину накладывают пропитанную маслом ветошь, причем ею надо два раза осторожно обвить отрезанный конец, оставить его на середине живота и укрепить сверху слегка давящей повязкой.

Соран Эфесский подробно останавливается на такой сугубо женской теме, как способы пеленания ребенка. При этом он рассматривает все знакомые ему подходы с трезвостью античного врача-рационалиста, критикуя так называемый фессалийский[8] способ пеленания, при котором под все тело ребенка и по бокам кладутся деревянные шины с последующим обвиванием кусками материи и свивальниками. Соран расценивает этот способ как крайне грубый и бесчеловечный, который не должен иметь практического применения. Его основной принцип пеленания состоит в приведении всех частей тела в их естественное положение. По Сорану, пеленание следует производить таким образом: ребенка кладут в положение на спину на кусок мягкой материи, затем его тело обертывают посредством свивальников (своеобразных бинтов) из мягкой шерстяной материи, так как льняная ткань от действия влаги сбивается, становится жесткой и вызывает раздражение нежной кожи ребенка. Ширина свивальников составляет три поперечных пальца для конечностей и четыре — для туловища. Обертывание начинают с кисти ручки. Более широким свивальником пеленают грудь, сильнее стягивая, особенно у девочек, места в области сосков, при обертывании нижних конечностей бинт туже накладывают на подошвах, пятках, коленях с целью расправления выдающихся частей. После обертывания отдельных участков широким свивальником пеленают все тело ребенка

[5] Апоплексия (от греч. *apoplesso* — поражаю ударом) — устаревший медицинский термин, под которым понималась быстро наступающая неспособность мозга к выполнению своих нормальных функций. Конкретно так называли кровоизлияние в ткань мозга, приводящее к внезапно или постепенно развивающемуся параличу двигательных и чувствительных нервов и потери сознания.

[6] Мирт (лат. *Myrtus*) — род южных вечнозеленых древесных растений с белыми пушистыми цветками, содержащими эфирное масло.

[7] Чернильные орешки — патологические наросты («галлы») на молодых листьях и ветвях дуба, вызванные личинками некоторых насекомых. Содержат много танинов, образующих с солями железа черное вещество, которое и употреблялось для изготовления чернил еще со времен Римской империи.

[8] Фессалия — исторический регион, расположенный на побережье Эгейского моря, на северо-востоке Греции.

от верхней части груди до конца ножек, причем ручки тщательно притягивают к туловищу и тем постепенно преодолевают их наклонность быть в согнутом положении. По мнению Сорана, основательное пеленание ручек предупреждает вывихи и повреждения глаз, наносимых ребенком самому себе. При бинтовании всего туловища кладут куски мягкой материи между внутренними частями ножек, колен и на внутренней поверхности локтей во избежание последствий сильного давления этих выдающихся мест. Головка должна быть покрыта круговой повязкой из мягкой материи. Под все тело ребенка затем подкладывают кусок льняной или шерстяной материи и, наконец, снова обертывают все тело, за исключением головки, широким свивальником (в пять поперечных пальцев). Вместо одного куска материи можно употребить два, из которых нижний должен служить для принятия кала и мочи.

Детская постель и спальня. Соран считал, что жесткая постель, используемая фракийцами и македонянами, с твердой подкладкой для уплощения затылка вредна, так как способна вызывать ссадины на коже, даже нарывы и обезображивать естественную форму детской головки. С другой стороны, слишком мягкая постель может стать причиной искривления затылка и позвоночника. Ребенок должен лежать на подушке или матрасе, набитых мочалом, мягкой травой, с соответствующим размеру тела желобом для того, чтобы предупредить скатывание. Головку следует класть всегда выше туловища. Подстилку необходимо чаще менять во избежание охлаждения ребенка и вредного влияния на него дурного запаха. В детской комнате должны отсутствовать всякие запахи и слишком яркий свет.

Пеленание прекращают постепенно: сначала можно освободить одну ручку, через несколько дней — другую; то же делать и с нижними конечностями. Освобождение левой ручки раньше правой может, по мнению Сорана, сделать ребенка левшой.

Кормление ребенка. По мнению Сорана, в течение первых двух дней жизни ребенку можно не давать никакой пищи, так как его организм нуждается в полном покое после перенесенных им при родах потрясений. Недопустимо применение каких бы то ни было труднопереваримых веществ. Единственным для прикармливания способом Соран признает хорошо сваренный мед, как средство, очищающее желудочно-кишечный канал. Кроме того, он считал, что мед усиливает у ребенка стремление к принятию естественной для него пищи. По истечении нескольких дней после рождения начинают кормить ребенка грудью, но не матери, а другой какой-либо здоровой женщины, так как тогда существовало мнение, что первые двадцать дней материнское молоко густое, творожистой консистенции, терпкое на вкус и поэтому непригодно для вскармливания. Сама мать лишь в том случае должна кормить собственного ребенка, если нет подходящей кормилицы.

Выбор кормилицы. Этому вопросу Соран уделяет пристальное внимание. Возраст кормилицы он определяет от 20 до 40 лет, она должна быть ранее рожавшей 2–3 раза, с развитой грудью без уплотнений и не слишком обильным молоком. Он перечисляет личные качества хорошей кормилицы: благоразумие, терпение, кротость, опрятность. Кормилица должна обладать крепким здоровьем и иметь цветущий вид, для того чтобы без последствий для ребенка переносить причиняемые кормлением беспокойства и изнурения вследствие неправильности сна; нездоровая кормилица дает вредное молоко. Соски кормилицы должны быть не крепкие, но и не слабые, чтобы обеспечивать ребенка достаточным питанием. Кормилица, как считает Соран, не должна иметь половых сношений с мужчиной, так как при этом качество молока значительно ухудшается. При этом она не должна употреблять вино, так как, переходя в молоко, вино делает ребенка сонливым, тупым, у него иногда появляются апоплексия, конвульсии, дрожание конечностей.

Исследование женского молока. В этой главе Соран излагает свои знаменитые «пробы» молока, которые кочевали из учебника в учебник вплоть до XVIII в. Соран считал молоко кормилицы хорошим, если она не только обладала всеми необходимыми качествами идеальной кормилицы, но и ее питомец был здоров и развивался нормально и правильно. Он отмечал, что вследствие какой-либо болезни дитя бывает мало упитано, несмотря на самые лучшие свойства и достаточное количество пищи.

О качестве молока Соран предлагал судить по свойствам молока: «цвету, запаху, составу, плотности, характеру его вкуса и относительно малому изменению со временем. Цвет: молоко хорошее, если оно умеренно белого цвета. Ибо желтоватое или зеленоватое молоко испорчено, молоко мелоподобное густое и сложно для переваривания, в то время как красно-желтое молоко сырое[9] и не доведено до совершенства и вследствие этого имеет цвет, похожий на кровь. Запах: молоко хо-

[9] То есть тело кормилицы не подвергло его хорошему «варению» в понимании античной медицины и физиологии.

рошее, если оно приятно. Ибо хорошему молоку не следует иметь ни плохого, зловонного запаха или запаха подобно запаху дрожжей или уксуса, ибо все такие виды молока имеют нездоровые соки. Состав: молоко хорошее, если оно однородное. Ибо если оно имеет красные или подобные плоти прожилки, то оно сырое. Плотность и густота: молоко хорошее, если оно умеренно густое. Ибо свободно текучее, жидкое и водянистое молоко непитательно и склонно беспокоить кишечник; в то время как густое и творожистое молоко сложно переваривать, и, подобно пище, которая пережевана лишь частично, оно блокирует протоки, и… представляет опасность для жизни. Неоднородное молоко, с другой стороны, имеет опасное действие, свойственное как жидкому, так и жирному молоку. А умеренно густое молоко можно распознать по тому, если капнуть на ноготь пальца… будучи покачиваемым, сохраняет ту же самую форму (капли). Ибо молоко, которое стекает, является водянистым, в то время как молоко, которое держится вместе, подобно меду, и остается неподвижным, густое. И то же самое заключение можно сделать из того, что молоко, которое капнули в два раза большее количество воды, остается тем же самым некоторое время, а после этого растворяется, оставаясь белым до конца. Ибо то молоко, которое растворяется немедленно, является водянистым, и хуже, если оно растворяется, становясь тяжистыми полосками, как вода, в которой мыли мясо, ибо такое молоко также сырое. Но молоко, которое некоторое время не растворяется и осаживается, так что когда воду выльют, оно находится на дне, как творожистое вещество, — такое молоко густое и тяжелое для переваривания. Если судить по характеру его вкуса: оно сладкое и приятное на вкус. Ибо молоко, которое имеет легкий неприятный запах и на вкус подобно уксусу, или горькое, или соленое, или острое и при закапывании в глаза щиплет — плохое. Лучшее молоко то, которое не сворачивается быстро при хранении и производит мало или вообще не производит сыворотки, ибо такое молоко питательное; в то время как молоко, которое легко скисает при хранении и которое производит много сыворотки, не питательное. Пенящееся молоко также плохое, потому что оно вызывает вспучивание; и пена на поверхности даже раздувается пузырями, когда она входит в соприкосновение с воздухом» (Soranus, II, XIII, 21).

Образ жизни кормилицы. Соран считал, что забота о правильном образе жизни кормящей грудью необходима для предупреждения порчи молока или уменьшения его количества. Кормилица, по его мнению, должна избегать бездействия и неподвижности, так как молоко при подобных условиях становится очень густым и неудобоваримым. Необходимы умеренные гимнастические упражнения, но не тяжелые (атлетические). Он называл также способы увеличения количества молока и улучшения его качества. При исчезновении молока в силу общей слабости организма кормилице предписывают гимнастические упражнения, прогулки, растирания всего тела, груди, глубокие вдыхания, пение, искусственное высасывание из грудей молока, улучшение питания, положительные эмоции.

Правила кормления грудью. Поза кормящей, согласно Сорану, следующая: кормилица сидит и держит ребенка на руках, верхняя часть тела несколько откинута назад (иначе сосание ребенком груди будет затруднено и поступившее в рот молоко может выливаться обратно, вызывая захлебывание). Чтобы избежать захлебываний, необходимо, кроме того, немного наклонить ребенка вперед. Соски перед каждым кормлением надо вытирать для удаления с их поверхности следов сгустившегося молока. Растирания грудной железы, по мнению Сорана, всегда полезны. После кормления ребенка осторожно укладывают в постель, прикрывая все его тело или только глаза для предохранения от попадания в них чего-либо извне, а также от влияния яркого света. Ребенок не должен спать вместе с кормящей во избежание удушения во сне. Соран был против так называемых «кормлений по требованию» и считал, что частое, неправильное кормление в течение дня, а в особенности ночи может привести к болезни ребенка из-за поступления в желудок новой порции молока раньше окончания процесса переваривания находящейся там пищи. Он считал также, что не следует кормить больше положенного объема. Перед ванной и во время купания не следует давать ребенку грудь. Очень опасно оставлять спящего ребенка с соском во рту, так как вследствие прижатия ноздрей произвольно вытекающее из груди молоко может вызвать удушение.

Мнение Сорана о том, что мать не должна кормить своего ребенка, а нанимать кормилицу, ошибочно. Безусловно, эти советы касались состоятельных граждан. Все рекомендации, адресованные кормилице, с успехом могут быть перенесены на мать.

Обмывания и растирания (массаж) тела ребенка. Соран подробно описывает купание и растирание ребенка. Купать ребенка следует ежедневно (если нет большого загрязнения или сыпи), занимается этим кормилица. После ванны делают массаж (растирание). После вытирания полотенцем тело ребенка смазывают теплым оливковым мас-

лом и производят растирания для приведения различных частей в нормальное состояние. Положив ребенка спинкой вверх, ладонью правой руки растирают спинку по направлению от левой ягодицы к правому плечу и от правой ягодицы к левому. Потом растирают ножки и все тело. В целом описания Сорана во многом соответствуют современным приемам массажа ребенка грудного возраста, за исключением чрезмерного усердия при искривлениях и врожденных аномалиях.

Детский крик. Соран считал, что умеренный крик полезен как физическое упражнение для органов дыхания, однако слишком продолжительный крик утомляет и вреден. Причиной крика, указывает Соран, помимо голода, могут быть неудобное положение, раздражение кожи паразитами, излишнее количество поступившей в желудок пищи, чувство холода, жара, задержание стула, разного рода заболевания. Прекращение такого рода крика достигается устранением вызывающей его причины. Соран приводит «дифференциальную диагностику» для основных случаев крика. Так, крик от раздражения паразитами — приступообразный, от переполнения кишечника сопровождается отсутствием аппетита, частой отрыжкой и сильно растянутым животом, а крику вследствие задержки стула сопутствуют сгибания и разгибания всего тела с притягиванием ножек. Соран отмечал важность при обращении с детьми так называемого психосоматического компонента, который может быть причиной болезней. Плачущего после кормления ребенка надо успокаивать ласками, игрушками и нежными словами, не кричать на него, так как чувство страха бывает причиной телесных и душевных страданий.

Отпадение пуповины. С целью успешного заживления пупочной ранки Соран рекомендовал использовать прокаленный и промытый свинцовый порошок, но лучше всего положить на область пупка кусок кости в форме шарика, давление его способствует нормальному западению пупочной ямки.

Способы обучения ребенка сидению и хождению. Здорового ребенка, как считал Соран, следует приучать двигаться сначала в колыбели, затем в коляске; месяца через четыре, держа его на руках, совершают прогулки пешком. Начинающего сидеть ребенка необходимо окружать мягкой одеждой или одеялом, чтобы предотвратить искривление позвоночника. В начале хождения Соран рекомендовал использовать особый стул с колесами. Соран полагал, что качания и ношения на плечах особенно вредны в отношении мальчиков, так как при этом возможно придавливание яичек с уходом их в брюшную полость или даже травмирование.

Отнятие ребенка от груди. Кормление грудью должно продолжаться до тех пор, пока ребенок в достаточной степени не окрепнет. Слишком продолжительное кормление грудью не менее опасно, так как детский организм истощается и делается чувствительным к вредным воздействиям. Прикармливание следует начинать не раньше шести месяцев: прежде всего молоком, медом и вообще сладким, позже супами из круп, жидкой кашкой, яйцами всмятку. Переход на более твердую пищу допускается на втором году жизни или в конце. Одновременно совершается постепенное отнятие его от груди, лучше весной. Смазывание сосков горькими, с резким запахом веществами вредно, так как может вызывать расстройство кишечника. При заболевании ребенка во время отнятия от груди кормление грудью нужно продлить до выздоровления.

Соран не оставил без внимания и тему **прорезывания зубов.** Он считал, что с пяти месяцев жизни ребенку следует производить систематические растирания десен с целью их подготовки к выходу зубов. Для большего размягчения десен и освобождения полости рта от обильно скопляющейся в ней слюны полезно давать ребенку в руки большой кусок свиного сала. Во время выхода зубов кормилица должна получать более жидкую пищу и пить больше воды. Чтобы не усилить раздражения десны, лучше всего сцеживать в рот ребенка молоко, не давая ему самому сосать.

Описывал Соран и некоторые болезненные состояния у детей раннего возраста. Прежде всего, это «афты» — заболевания полости рта, такие как молочница, афтозный стоматит, воспаление миндалин (острый тонзиллит). При воспалении миндалин он советовал использовать мед с водой и отваром ячменя. Он осуждал практику нянек натирать миндалины водой с тмином, солью и оливковым маслом, при котором к тому же ребенка семь раз переворачивают головой вниз. Соран справедливо считал, что втирание лекарства в миндалины вредно и увеличивает воспаление (II, XXIII).

При молочнице (II, XXIV) в случае неглубоких поражений Соран рекомендовал мед, при более обширных — отвар из чечевицы и гранатовой кожуры, а также средство *anthera*, которое он не описывал, или отвар розы, кипариса, плодов тамариска. Также он приводит пропись сложного средства из лепестков роз, меда, шафрана, мирры, коры ладанного дерева, которое обладает антисептическими и противовоспалительными свойствами, для лечения дифтерии. Он предостерегал от грубых действий срывания корок пальцем, обмотан-

ным шерстью, смоченной оливковым маслом или медом.

Много места Соран посвятил сыпям и зуду (II, XXV), связывая их возникновение с неправильным смешением жидкостей, «соков тела». Он описывает виды сыпей и их лечение: припарки, купания с дубящими отварами растений, диета кормилицы и ребенка, важную роль играет профилактика запоров. При чихании и кашле (II, XXVI) он использовал мед, солодку и другие растительные средства, на этот период отменял ванны.

Сириазис (II, XXVII) — лихорадка с западением родничка, лечение — прикладывание желтка с розовым маслом на большой родничок. Для лечения поносов (О приливе к кишкам (II, XXVIII)) он рекомендовал особое питание и режим кормилицы.

Таким образом, рассмотренные главы трактата Сорана Эфесского, специально посвященные уходу за грудными детьми, дают основание сделать заключение, что Соран имел собственный практический опыт, был тонким и внимательным наблюдателем. Он самостоятелен в своих суждениях, по ряду положений он критически оценивает рекомендации своих современников врачей, а также некоторые распространенные в медицине отдельных народов приемы ухода за детьми. Подробно для того времени он изложил основные положения гигиенического ухода за ребенком от рождения до отнятия от груди (перевязка пуповины, одежда, уход, пеленание и др.), правила вскармливания и симптомы ряда заболеваний новорожденных.

По мнению опытного педиатра И.В. Троицкого, из общей суммы (127) советов и рекомендаций Сорана, жившего во II в., почти половина, а именно 62, оставались верными, и под ними мог подписаться врач конца XIX в. Во времена Сорана педиатрии еще не существовало, даже не была осознана необходимость такой области знаний, а во времена И.В. Троицкого педиатрия уже стала научной дисциплиной, были разработаны научные методы, усилия многих врачей были сосредоточены на изучении анатомо-физиологических особенностей организма ребенка разного возраста, этиологии, патогенеза детских заболеваний.

Разумеется, не все рекомендации Сорана соответствуют современным положениям, да этого и трудно требовать от врача и ученого, жившего и творившего около 2000 лет назад. Но необходимо признать значение этого первого в истории медицины столь подробного систематического описания проблем новорожденного и рекомендаций, которые часто очень близки современным. Например, оценка жизнеспособности ребенка по Сорану сопоставима с современной шкалой Апгар. Более того, он намного опередил свое время в подходе к ребенку как хрупкому существу, как индивидуальности. Сочинение Сорана пронизано заботой о детях, стремлением создать комфортные физические и эмоциональные условия для ребенка, в тексте мы постоянно встречаемся с предупреждениями не причинить ему вреда. В описаниях Сорана сквозит сострадание, понимание, гибкость подхода как к ребенку, так и к женщине во время беременности и родов. Не случайно Соран получает у Тертуллиана эпитет «мягкосердечный» (О душе, 25.5) даже по сравнению с Гиппократом, Асклепиадом, Эразистратом и Герофилом.

По определению исследователя деятельности Сорана Эфесского педиатра И.В. Троицкого (1895), имеется «полнейшее основание считать этого выдающегося врача седой древности за первого, de jure medico[10], педиатра Вечного города»[11] [5]. Сегодня мы с полным правом можем назвать Сорана Эфесского не только первым педиатром, но и первым перинатологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверинцев С.С. Античный риторический идеал и культура Возрождения. Риторика и истоки европейской культурной традиции. – М.: ЯКМ, 1996. [Averintsev SS. Antichnyy ritoricheskiy ideal i kul'tura Vozrozhdeniya. Ritorika i istoki evropeyskoy kul'turnoy traditsii. Moscow: YaKM; 1996. (In Russ.)]
2. Джарман О.А., Микиртичан Г.Л. Судьба детей-подкидышей в античном мире // Медицина и организация здравоохранения. – 2018. – Т. 3. – № 1. – С. 49–59. [Dzharman OA, Mikirtichan GL. The fate of abandoned children in the Greco-Roman world. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2018;3(1):49-59. (In Russ.)]
3. Ковнер С.Г. История древней медицины. Вып. 3. – Киев: Университетская типография, 1888. [Kovner SG. Istoriya drevney meditsiny. Issue 3. Kiev: Universitetskaya Tipografiya; 1888. (In Russ.)]
4. Мейер-Штейнег Т. История медицины. – М.: Госиздат, 1925. [Meyer-Shteyneg T. Istoriya meditsiny. Moscow: Gosizdat; 1925. (In Russ.)]
5. Троицкий И.В. Соран Эфесский как первый педиатр вечного города. Доклад XI Международному медицинскому конгрессу в г. Риме. – Киев: Типография Университета св. Владимира, 1895. [Troitskiy IV. Soran Efesskiy kak pervyy pediatr vechnogo goroda. Doklad XI Mezhdunarodnomu meditsinskomu kongressu v g. Rime. Kiev: Tipografiya Universiteta Sv. Vladimira; 1895. (In Russ.)]

[10] «По врачебному закону» (лат.).
[11] Вечный город — так называли Рим.

6. Bolton L. Patience for the Little Patient: The Infant in Soranus' Gynaecia. In: Homo Patiens – Approaches to the Patient in the Ancient World, Studies in Ancient Medicine. Vol. 45. Ed. by G. Petridou, C. Thumiger. Leiden-Boston: BRILL; 2016. P. 265-284. doi: 10.1163/9789004305564_011.
7. Dunn PM. Soranus of Ephesus (circa AD 98-138) and perinatal care in Roman times. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73(1): F51-52.
8. Hanson AE, Green MH. Soranus of Ephesus – Methodicorum princeps. In: Aufstieg und Niedergang der römischen Welt (ANRW). Ed. by H. Temporini, W. Haase. Berlin-New York: de Gruyter; 1994. P. 968-1070.
9. Nutton V. Ancient Medicine. London; New York: Routledge; 2004.
10. Temkin O, Guttmacher AF. Soranus' Gynecology. Baltimore; London: The Johns Hopkins University Press; 1956.

◆ Информация об авторах

Ольга Александровна Джарман — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры гуманитарных дисциплин и биоэтики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Галина Львовна Микиртичан — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гуманитарных дисциплин и биоэтики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glm306@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Olga A. Jarman — MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Humanities and Bioethics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

Galina L. Mikirtichan — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Humanities and Bioethics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glm306@yandex.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med*. 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, 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 заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы http://gpma.ru/science/pediatr, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» – «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• **Авторы**. При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN http://ru.translit.ru/?account=bgn.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, 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 ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице http://ru.translit.net/?account=bgn) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1 – С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 91–103. [Shestakova MV. 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 медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (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 e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как “British Standard”. Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой http://ru.translit.ru/?account=bgn.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском**.

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

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

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

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: http:// journals.eco-vector.com/index.php/pediatr, http://pediatr.gpma.ru.