2019
ТОМ 10 Volume
Выпуск 2 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 катологу агентства «Роспечать» **70 479**

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

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 19,5.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.
Заказ 42. Подписано в печать 29.04.2019.

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

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

80 лет со дня рождения выдающегося российского педиатра профессора Николая Павловича Шабалова 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.М. Булатова, З.В. Нестеренко
Внебольничные пневмонии у детей с бронхиальной астмой и разной длительностью стероидной терапии 7

О.И. Климова, Н.В. Гончар, И.В. Раздьяконова, Ю.В. Лобзин
Как влияют кишечные инфекции с синдромом гемоколита на антропометрические показатели состояния питания у детей? 13

М.М. Гурова, В.В. Купреенко
Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии 21

В.С. Иванов, Л.И. Левина, С.Н. Иванов, В.С. Василенко
Вегетативная и эндотелиальная дисфункции при нейроциркуляторной астении у юношей призывного возраста 27

В.Л. Грицинская, В.П. Новикова
Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки 33

Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский, С.В. Реева
Нарушения ритма сердца и их предикторы у пациентов молодого возраста с марфаноидной внешностью 37

Н.С. Тагиров
Оценка эффективности хирургического лечения мочекаменной болезни на фоне заместительной терапии препаратами тестостерона 47

З.В. Давыдова, О.Д. Ягмуров
Судебно-медицинская экспертиза алкоголь-атрибутивной смертности в Санкт-Петербурге 55

Я.А. Ваганова, Г.А. Суслова, С.Н. Гайдуков
Немедикаментозные методы купирования болевого синдрома у беременных с дорсопатиями 63

◆ ОБЗОРЫ

В.П. Новикова, А.А. Похлебкина
Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра 69

Л.И. Чаава, Е.И. Кахиани, В.Н. Цыган, А.Н. Дрыгин, М.А. Пахомова
Эндокринно-метаболические последствия оперативных вмешательств при миоме матки: патогенетическая характеристика 75

◆ EDITORIAL

80-anniversary of Professor N.P. Shabalov, an outstanding Russian Pediatrician 5

◆ ORIGINAL STUDIES

E.M. Bulatova, Z.V. Nesterenko
Community-aquired pneumonia in asthmatic children with different duration of inhaled corticosteroid therapy 7

O.I. Klimova, N.V. Gonchar, I.V. Razd'yakonova, Yu.V. Lobzin
How do the intestinal infections proceeding with the haemocolitis syndrome influence anthropometrical indicators of the nutritional status of children? 13

M.M. Gurova, V.V. Kupreenko
Clinical and functional features of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastroduodenitis in 3 and 6 months after eradication therapy 21

V.S. Ivanov, L.I. Levina, S.N. Ivanov, V.S. Vasilenko
Autonomic and endothelial dysfunction with neurocirculatory asthenia in young men of call-up age 27

V.L. Gritsinskaya, V.P. Novikova
Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about methods of evaluation 33

E.V. Timofeev, E.V. Zemtsovsky, S.V. Reeva
Cardiac arrhythmias and predictors in patients of young age with marfanoid habitus 37

N.S. Tagirov
Effectiveness of nephrolithiasis surgical treatment on the background of replacement testosterone therapy 47

Z.V. Davydova, O.D. Yagmurov
Forensic medical examination of alcohol-attributable mortality in Saint Petersburg 55

Y.A. Vaganova, G.A. Suslova, S.N. Gaiducov
Non-pharmacological pain-relieving treatment in pregnant women with dorsopathies 63

◆ REVIEWS

V.P. Novikova, A.A. Pokhlebkina
Food protein-induced enterocolitis syndrome in pediatric practice 69

L.I. Chaava, E.I. Kakhiani, V.N. Tsygan, A.N. Drygin, M.A. Pakhomova
Endocrine and metabolic consequences of surgical interventions in uterine myoma: pathogenetic characteristic 75

Ю.В. Петренко, К.С. Герасимова, В.П. Новикова
Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина 83

Е.П. Евсютина, Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова, Ю.С. Александрович
Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей 89

К.К. Мирчук, Д.И. Василевский, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева
Метаболические эффекты бариатрических операций 99

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.В. Ветров, Д.О. Иванов, В.А. Резник, Л.А. Романова, Р.А. Вартанян, О.И. Сергиенко, В.У. Чихладзе
Результаты эфферентной терапии при монохориальной диамниотической двойне с диссоциацией развития плодов (три клинических наблюдения) 111

А.В. Андреев, Н.В. Харламова, С.С. Межинский, А.А. Песенкина
Клинический случай неиммунной водянки у недоношенного ребенка с пароксизмальной тахикардией 121

Е.С. Гарбарук, А. Нномзоо, П.В. Павлов, О.К. Горкина
Алгоритм аудиологического наблюдения детей с врожденными пороками сердца 129

А.А. Холкина, Ю.Р. Ковалев, В.А. Исаков, Н.О. Гончар
Мышечный мостик и фистула коронарной артерии у больной со стенокардией 137

◆ ЮБИЛЕИ

Профессор Анатолий Филиппович Романчишен (к 70-летию со дня рождения) 143

А.Ф. Романчишен
Мой путь в хирургию начался в детстве… Автобиографические записки 145

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 151

Y.V. Petrenko, K.S. Gerasimova, V.P. Novikova
Biological and pathophysiological role of adiponectin 83

E.P. Evsiutina, Yu.V. Dinikina, M.B. Belogurova, Yu.S. Aleksandrovich
Prevention of toxicity in chemotherapy with high doses of methotrexate in children 89

K.K. Mirchuk, D.I. Vasilevskiy, K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva
Bariatric surgery metabolic effects 99

◆ CLINICAL OBSERVATION

V.V. Vetrov, D.O. Ivanov, V.A. Reznik, L.A. Romanova, R.A. Vartanyan, O.I. Sergienko, V.U. Chihladze
Results of efferent therapy in monochorionic diamniotic twins with dissociation of fetal development (three clinical observations) 111

A.V. Andreyev, N.V. Kharlamova, S.S. Mezhinskij, A.A. Pesenkina
Clinical case of non-immune hydrops in a preterm infant with paroxismal tachycardia 121

E.S. Garbaruk, A. Nnomzo'o, P.V. Pavlov, O.K. Gorkina
Algorithm of hearing monitoring of children with congenital heart disease 129

A.A. Kholkina, Yu.R. Kovalev, V.A. Isakov, N.O. Gonchar
Myocardial bridge and coronary artery fistulas in a patient with angina 137

◆ ANNIVERSARIES

Professor Anatoly F. Romanchishen (towards 70th anniversary since birth) 143

A.F. Romanchishen
My way to surgery began in childhood... Autobiographic essay 145

◆ INFORMATION

Rules for authors 151

80 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВЫДАЮЩЕГОСЯ РОССИЙСКОГО ПЕДИАТРА ПРОФЕССОРА НИКОЛАЯ ПАВЛОВИЧА ШАБАЛОВА»

21 марта 2019 г. исполняется 80 лет со дня рождения выдающегося российского педиатра профессора, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ, лауреата премии Правительства РФ Николая Павловича Шабалова, профессора кафедры детских болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Президента Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России. Перечисление всех его званий займет много времени, но в нем нет необходимости, ибо фамилия Шабалов давно стала одним из символов отечественной педиатрии.

Николай Павлович родился в Ленинграде в 1939 г., в детстве пережил 900 дней блокады. Именно с этих дней он ведет счет своему единению с Ленинградским педиатрическим медицинским институтом (ЛПМИ), в клинике которого ребенком был спасен от тяжелой пневмонии. В 1956 г. 17-летний Н.П. Шабалов поступил в педиатрический институт и прошел в нем путь от студента до профессора, заведующего кафедрой. После окончания института в 1962 г. Николай Павлович по инициативе А.Ф. Тура был оставлен на кафедре госпитальной педиатрии клиническим ординатором, затем аспирантом. В 1967 г. был избран ассистентом кафедры, в 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную диагностике лейкозов у детей, в 1978 г. — докторскую, посвященную проблеме идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей, которая стала классическим трудом, прояснившим закономерности заболевания и установившим его наследственный характер. В наше время, когда описывают это заболевание, о многих его аспектах говорят как об общеизвестных, не делая ссылок и даже не подозревая, что эти закономерности описаны ныне здравствующим Николаем Павловичем, и не так давно.

Основным учителем, наставником и нравственным эталоном для Николая Павловича стал академик АМН СССР профессор Александр Федорович Тур. Это определило не только основные направления научных интересов, но и отношение к науке, пациенту, жизни, коллегам. С 1979 г. Николай Павлович занимал должность профессора кафедры госпитальной педиатрии ЛПМИ, с 1985 по 2009 г. заведовал кафедрой педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии факультета повышения квалификации Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

В 1993 г. Николай Павлович был избран на должность заведующего кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Он успешно руководил кафедрой и клиникой 25 лет. В 2003 г. ему было присвоено

звание заслуженного деятеля науки РФ, в 2009 г. за заслуги в укреплении обороноспособности страны и высокие личные показатели награжден орденом Почета. Решением исполкома Союза педиатров России в 2013 г. Н.П. Шабалов награжден высшей наградой Союза педиатров — медалью имени Г.Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей». В 2014 г. ему было присвоено звание «заслуженный врач РФ».

Николай Павлович опубликовал 800 научных работ, он обладает самыми высокими наукометрическими показателями: индексом цитирования более 6000, индексом Хирша 39. Безусловно, особое место среди книг принадлежит учебнику для педиатрических факультетов «Детские болезни», идея создания которого принадлежала А.Ф. Туру. Впервые вышедший в 1979 г. и написанный молодым профессором, учебник выдержал восемь изданий (последнее — в 2017 г.), каждый раз с существенными изменениями. За 40 лет он значительно увеличился в объеме, стал двухтомным, практически все отечественные педиатры учились по нему в вузе и использовали при последипломном обучении. Учебник пользуется огромным спросом, переиздается каждые 5 лет.

Широко известны и другие книги, написанные Николаем Павловичем вместе с учениками и сотрудниками. Обладает трехзначным индексом цитирования учебник «Неонатология», изданный шесть раз, последнее издание вышло в 2016 г. Приобрел популярность учебник «Педиатрия» для лечебных факультетов, в 2019 г. увидело свет седьмое издание. Четырежды за короткий срок издавалась монография «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных», «Справочник педиатра» (четвертое издание — в 2018 г.), трижды — руководство «Детская гастроэнтерология» (третье издание — в 2019 г.), учебное пособие «Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков», монография «Токсические энцефалопатии новорожденных». Мы специально остановились только на книгах, вышедших в последние три года, чтобы подчеркнуть нынешнюю блестящую творческую форму Николая Павловича.

Большая часть научных работ профессора Н.П. Шабалова посвящена гематологии и неонатологии. Они касаются особенностей реактивности и адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни, перинатальной гипоксии и инфекций, особенностей гемостаза, сепсиса новорожденных, повреждений ЦНС, неонатальной фармакологии. По каждому из этих направлений Н.П. Шабалов и его ученики внесли много нового не только в разработку научных проблем, но и в практику здравоохранения. Чрезвычайно важным практическим результатом деятельности Николая Павловича является внедрение системы мероприятий по улучшению помощи детям и снижение младенческой смертности в Санкт-Петербурге, которая многие годы была самой низкой в стране. За научное обоснование и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в Российской Федерации Николаю Павловичу в составе группы педиатров в 2011 г. присуждена премия Правительства РФ.

За свою 55-летнюю деятельность Н.П. Шабалов воспитал большое количество учеников, работающих ныне во всех концах России, Содружества и мира. Под его руководством защищено 77 кандидатских и 24 докторские диссертации, ученики Николая Павловича руководят кафедрами в Санкт-Петербурге, Архангельске, Нальчике, Иркутске, Бишкеке.

Велики достижения нашего профессора, но не только за них он пользуется любовью, уважением и авторитетом среди сотрудников, профессоров и простых врачей. Удивительный светлый человек, который радуется успехам учеников больше, чем своим собственным. Мы рады, что он встречает свой юбилей в добром здравии. От всей души желаем Николаю Павловичу здоровья, счастья и продуктивного долголетия!

Коллектив Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова,
коллектив Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,
Союз педиатров России,
редакционная коллегия журнала «Педиатр»

https://doi.org/10.17816/PED1027-12

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

© Е.М. Булатова, З.В. Нестеренко

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

Для цитирования: Булатова Е.М., Нестеренко З.В. Внебольничные пневмонии у детей с бронхиальной астмой и разной длительностью стероидной терапии // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 7–12. https://doi.org/10.17816/PED1027-12

Поступила: 11.02.2019 Одобрена: 12.03.2019 Принята к печати: 22.04.2019

Актуальность. Продолжающийся рост уровня заболеваемости бронхиальной астмой во всем мире, отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта современных программ обусловливают необходимость изучения этого феномена. Одной из важных причин, вызывающих обострение бронхиальной астмы и ухудшающих прогноз в детской популяции, являются инфекционные заболевания, которые развиваются на фоне применяемой в лечении бронхиальной астмы стероидной терапии. **Целью** представленного исследования было изучить связь стероидной терапии при бронхиальной астме у детей с частотой возникновения внебольничных пневмоний, изменяющих классическое течение симптомов бронхиальной астмы. **Материалы и методы.** Обследовано 39 детей от трех до 18 лет с атопическим вариантом течения бронхиальной астмы, получавших базисную терапию (ингаляционные кортикостероиды). Все пациенты были разделены на четыре группы: 1-я группа — получение ингаляционных кортикостероидов в течение двух лет; 2-я группа — 3–5 лет; 3-я группа — более 5 лет; 4-я группа — пациенты с впервые диагностированной бронхиальной астмой и с коротким курсом ингаляционной стероидной терапии в стадии индукции ремиссии. **Результаты.** Во всех группах проанализирована частота внебольничных пневмоний. После статистической обработки получена тесная положительная корреляционная связь между длительностью использования средних и средневысоких доз ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхиальной астмой более двух лет и наличием у них внебольничной пневмонии, с формированием у 48,7 % из них осложнений (легочной гипертензии, пневмофиброза, легочных булл, бронхоэктазов). **Выводы.** Тесная положительная корреляционная связь между длительностью получения средних и средневысоких доз ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхиальной астмой более двух лет и возникновением внебольничной пневмонии указывает на необходимость назначения таким пациентам антибактериальной терапии.

Ключевые слова: дети; бронхиальная астма; ингаляционная кортикостероидная терапия; внебольничные пневмонии; антибактериальная терапия.

COMMUNITY-AQUIRED PNEUMONIA IN ASTHMATIC CHILDREN WITH DIFFERENT DURATION OF INHALED CORTICOSTEROID THERAPY

© E.M. Bulatova, Z.V. Nesterenko

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

For citation: Bulatova EM, Nesterenko ZV. Community-aquired pneumonia in asthmatic children with different duration of inhaled corticosteroid therapy. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):7-12. https://doi.org/10.17816/PED1027-12

Received: 11.02.2019 Revised: 12.03.2019 Accepted: 22.04.2019

Background. The continuing increase of the prevalence of asthma in the world, the lack of the expected therapeutic effect of current programs, make this phenomenon to be studied. One of the main causes of asthma exacerbation and worsening of the prognosis in the children's population are infectious diseases that occur in connection with steroid therapy used in the asthma treatment. **Aim:** to study the relationship of steroid therapy in asthmatic children with the occurrence of community-acquired pneumonia, that changes asthma symptoms in them. **Materials and methods.** 39 children aged 3-18 years old with atopic asthma who received corticosteroid therapy, were examined. All patients were divided into 4 groups: Group 1 – patients received inhaled corticosteroids for 2 years; Group 2 – for 3-5 years; Group 3 – for more than 5 years; Group 4 – patients with newly diagnosed asthma and a short course of corticosteroid

therapy in the remission. **Results.** The frequency of community-acquired pneumonia was analyzed in all groups. Strong positive correlation between the duration of use of moderate and moderate/high dose inhaled corticosteroid therapy in asthmatic children for more than 2 years and the occurrence of community-acquired pneumonia with development of complications (pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, pulmonary bullae, bronchiectasis) in 48.7% them was revealed. **Conclusions.** Strong positive correlation between the duration of moderate and moderate/high dose inhaled corticosteroid therapy in asthmatic children for more than 2 years and the occurrence of community-acquired pneumonia in them was revealed, that necessitates the antibiotics to be included in the medication therapy of asthma.

Keywords: children; asthma; inhaled corticosteroid therapy; community-acquired pneumonia; antibacterial therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность заболеваемости бронхиальной астмы (БА) в последние три-четыре десятилетия стала серьезной проблемой здравоохранения из-за частой инвалидизации и смертности пациентов. По данным экспертов GINA, во всем мире БА страдают около 334 млн человек, умирают от БА более 250 тыс. человек ежегодно [11, 12].

В гиперреактивности бронхиальных структур, имеющей место при БА, провоцирующую роль могут играть вирусные инфекции (риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы), бактериальные, микоплазменные инфекции и развитие сенсибилизации к ним. Инфекционные агенты и продукты их разрушения, особенно пептидогликаны, вызывают выделение различных биологически активных веществ, и не только гистамина, но и компонентов калликреин-кининовой системы, системы комплемента, серотонина, что приводит к сосудистым изменениям и нарушению микроциркуляции [3, 8].

БА детского возраста — это развивающееся заболевание, которое формируется на фоне созревания нейроэндокринной, иммунной и респираторной систем и представляет собой комбинацию воздействия генетических, средовых и психических факторов с формированием диссоциативных нарушений внутри нейроиммуноэндокринного комплекса. Выявлено регулирующее влияние гормонов центральной и периферической нервной системы на иммуногенез. Центральная нервная и иммунная системы взаимодействуют между собой с помощью нейротрансмиттеров, цитокинов и эндокринных гормонов [3, 12].

БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся многофакторной обусловленностью и взаимодействием многочисленных соматических и психических составляющих [11, 12]. В связи с таким этиологическим и патогенетическим многообразием заболевания рассматривают различные клинические проявления БА, условно разделенные на феноэндотипы. У одного пациента может наблюдаться несколько фенотипов БА с возможной трансформацией [3, 12].

Несмотря на значительные успехи современной медицины в области диагностики и лечения этого заболевания стабилизация клинико-функциональных показателей на фоне базисной терапии БА достигается только у 50–60 % больных, что вызывает необходимость изучения факторов, снижающих эффективность лечения. Важное место среди них занимают инфекции, способствующие возникновению бронхообструктивных состояний, обострений БА, формированию осложнений [5, 10].

Обструктивные состояния у детей чаще регистрируют на фоне респираторной вирусной инфекции. Большинство обструктивных форм бронхитов связано с поражением RS-вирусной, парагриппозной инфекцией [3, 4]. В последнее десятилетие активно изучается роль атипичных внутриклеточных возбудителей (микоплазм, хламидий) в развитии обострений БА [1, 4–7, 10, 13, 14].

Микоплазмы, хламидии — распространенные возбудители атипично протекающей пневмонии у детей. При нарушении дренажной функции бронхов у больных БА складываются благоприятные условия для постоянной колонизации бронхиального дерева микробиотой и создаются возможности для избирательного размножения некоторых микроорганизмов. Мукостаз при воспалении, вызванном микроорганизмами, усиливает проявления бронхообструкции, ухудшает клиническое течение БА и служит причиной формирования осложнений. *Mycoplasma pneumoniae* не только способствует формированию гиперреактивности бронхов, но и вызывает супрессию синтеза гамма-интерферона с развитием склонности к хронизации и персистенции микроорганизмов в эпителии. Вторичный катарально-гнойный эндобронхит при поражении дыхательных путей *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживают у 20–50 % детей с БА [4–6].

Клиническая и дифференциальная диагностика атипично протекающих пневмоний у детей представляет значительные трудности в связи с неспецифичностью проявлений и своеобразием течения под масками различных симптомокомплексов. Чаще инфекция протекает малосимптомно.

Однако наличие клинических проявлений, нехарактерных для эпизодов обострения бронхиальной астмы: признаки интоксикации (нарушение общего состояния, повышение температуры до субфебрильных цифр), длительный приступообразный сухой кашель (несмотря на проводимое базисное лечение БА), обструктивные нарушения функции внешнего дыхания, рассеянные сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы при аускультации — указывают на необходимость исключения воспаления, вызванного микроорганизмами. При поражении дыхательных путей атипичными микроорганизмами имеет место не только альвеолярный, но и интерстициальный тип инфильтрации легочной ткани с нарушением эвакуаторной функции бронхов, образованием участков повышенной воздушности, возможным разрывом межальвеолярных перегородок, формированием ложных кист и возникновением опасности развития в последующем спонтанного пневмоторакса [2, 5].

Окончательный диагноз возможно установить на основании результатов лабораторного исследования при обнаружении внутриклеточных возбудителей в клетках эпителия, их антигенов, а также специфических антител классов M, A, G к атипичным возбудителям.

Диагностику БА проводят согласно принятому ассоциациями аллергологов протоколу GINA, который пересматривается и дополняется ежегодно.

Общепризнано, что системные и ингаляционные кортикостероиды (ИКС) наиболее эффективны в терапии БА. Но ИКС в сравнении с оральными стероидами более безопасны. Использование в клинической практике ИКС существенно повысило качество терапии БА [3, 9].

ИКС при БА обладают мощным противовоспалительным эффектом со свойственной им геномной и внегеномной активностью. Геномный механизм, осуществляемый посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов, наблюдается при любых дозировках и проявляется не ранее чем через 30 мин после образования гормонорецепторного комплекса: активация синтеза противовоспалительных белков, снижение синтеза провоспалительных белков (цитокинов, ферментов, молекул адгезии). ИКС оказывают прямые ингибиторные эффекты на вовлеченные в воспалительный процесс макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки, уменьшают количество тучных клеток в дыхательных путях, подавляют образование лимфоцитами и макрофагами многих медиаторов, таких как интерлейкины 1, 2, 3, 4, 5, 13, TNF-α, RANTES, GM–CFS. Негеномный противовоспалительный эффект ИКС связывают со стабилизацией лизосомальных мембран, с уменьшением проницаемости клеточных мембран, снижением капиллярной проницаемости и локального кровотока в участках воспаления, уменьшением набухания эндотелиальных клеток, снижением способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану, торможением роста фибробластов, подавлением синтеза коллагена и мукополисахаридов, сужением сосудов в очаге воспаления и понижением их проницаемости (частично за счет ингибиции синтеза простагландинов) [3]. ИКС значительно улучшают клинические симптомы заболевания.

Несмотря на высокую эффективность применения ИКС в лечении детей с БА, нельзя не считаться с имеющимися побочными явлениями этого вида терапии, в частности с развитием микробного и вирусного поражения бронхолегочной системы. При наличии у больных с БА структурных повреждений легких назначение ИКС должно быть оправданным [15].

Больные с атопической формой БА генетически предрасположены к персистирующему течению внутриклеточных инфекций, обусловливающих более тяжелое течение неспецифических воспалительных заболеваний легких и формирование обострений хронической бронхолегочной патологии, что приводит к образованию бронхоэктазов, пневмосклероза или развитию деформирующего бронхита. У детей, переболевших респираторным микоплазмозом, рецидивирующая и хроническая патология органов дыхания может формироваться в 50,6 % случаев [4, 5, 13, 14].

Цель — изучить связь длительности стероидной терапии при БА у детей с частотой возникновения внебольничных пневмоний (ВП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 39 детей 3–18 лет с атопическим вариантом клинического течения БА, в 66,7 % случаев (26 детей) имевших легкое персистирующее течение, в 33,3 % (13 больных) — среднетяжелое. Диагноз БА установлен согласно принятому протоколу [3]: были проанализированы жалобы, анамнез детей; проведено клиническое, лабораторное (гемограмма с выявлением эозинофилии, определение уровня IgE), инструментальное обследование (рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, Эхо-КГ; по показаниям — компьютерная томография; спирография). ВП диагностирована с использованием принятых критериев на основании клинико-рентгенологических признаков, серологического исследования с определением титра специфических антител к микоплазме, хламидиям, цитомегалови-

русу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) классов IgM, IgG, иммуноферментного метода ELISA в сыворотке крови. Для диагностики применяли полимеразную цепную реакцию (ПЦР), позволяющую обнаружить возбудителей ВП при бессимптомных, скрытых и хронических формах инфекции.

Для выявления осложнений были проведены ЭКГ, ЭхоКГ, компьютерная томография (КТГ).

Все пациенты получали базисную терапию (ИКС, низкие, средние, средневысокие дозы) и были разделены на четыре группы: 1-я группа — дети, получавшие ИКС в течение двух лет с момента диагностики БА; 2-я группа — 3–5 лет; 3-я группа — более 5 лет и 4-я группа — пациенты с впервые диагностированной БА и получением ИКС короткое время в стадии индукции ремиссии.

Статистическую обработку результатов проводили с вычислением достоверности разности относительных величин (t), для поиска корреляций определяли коэффициент корреляции (r_{xy}). Различия в изучаемых распределениях (частота ВП у детей с БА при длительном приеме ИКС и частота ВП у больных, не получавших ранее ИКС, при впервые диагностированной астме) выявляли путем вычисления показателя соответствия (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были обследованы 39 детей с атопическими жалобами (с отягощенным аллергологическим анамнезом — 79,5 % (31 человек)), физикальными изменениями бронхолегочной системы, характерными для БА. В гемограмме у 71,8 % пациентов выявлена эозинофилия, у 35,9 % — повышение уровня общего IgE в сыворотке крови; на рентгенограмме органов грудной клетки у всех пациентов отмечалось вздутие легочной ткани, деформация бронхососудистого рисунка. При исследовании функции внешнего дыхания вентиляционная недостаточность по обструктивному типу установлена у 52,6 %, по смешанному типу — у 26,3 % детей старше 7 лет. Выявленные изменения у обследованных пациентов позволили установить диагноз БА и назначить базисную терапию ИКС.

В 1-й и 3-й группах было по 6 детей (15,4 %); во 2-й — 12 (30,8 %); в 4-й — 15 (38,4 %). Низкие дозы ИКС составляли основу базисной терапии у 12 пациентов (30,8 %); средние — у 18 больных (46,1 %); средневысокие — у 9 человек (23,1 %). В 1-й группе все пациенты получали средние дозы ИКС. Средневысокие дозы ИКС были назначены всем больным 3-й группы; низкие дозы ИКС использовали у 70 % детей из 4-й группы; во 2-й группе средние дозы ИКС получали 75 % больных и средневысокие — 25 %.

У 22 пациентов с БА (56,4 %) была выявлена ВП. Тяжесть симптомов БА у детей с ВП была более выражена в сравнении с детьми, не имевшими проявлений пневмонии, и характеризовалась длительностью респираторных проявлений (в том числе бронхообструкции). У 17 детей без признаков пневмонии (43,6 %) бронхообструкция продолжалась 5,5 ± 2,3 дня; у пациентов с БА и пневмонией, с симптомами интоксикации, физикальными изменениями в легких, характерными для пневмонии, — 11,5 ± 2,0 дня.

При изучении этиологии ВП (с использованием иммуноферментного анализа крови и определением антител к инфекционным агентам) была выявлена микоплазменная инфекция (МП) у 20 детей (90,9 %); хламидийная (Х) — у 6 пациентов (27,3 %); ВЭБ — у 5 (22,7 %); пневмококк (П) — у трех детей (13,6 %); сочетание нескольких возбудителей (МП, ЦМВ, Х, ВЭБ) — у 12 больных (54,5 %).

Титр антител IgM и IgG к микоплазме определяли у 27 детей (72,7 %). Титр антител IgM к микоплазме в остром периоде был положительным при отрицательном значении титра антител IgG у 9 человек (33,3 %); положительные значения титра антител IgM и IgG к микоплазме отмечены у 8 детей (29,7 %); не обнаружены антитела IgM к микоплазме при положительном значении титра IgG у 3 больных (11,1 %), отрицательные значения IgM и IgG выявлены у 7 детей (25,9 %). Через 2–3 недели после первичного обследования и получения положительных результатов было проведено повторное исследование с парными сыворотками у 12 детей с установленной микоплазменной пневмонией (60 %). Высокий титр антител IgM (≥1 : 32) к микоплазме сохранялся у 8 из них (66,7 %), значения титра IgG ≥1 : 64 были у четырех детей (33,3 %) при отсутствии роста уровня IgM. Полученные результаты не позволяют исключить у 11 больных с БА (55 %) персистирующее течение микоплазменной инфекции.

В 1-й группе ВП была диагностирована у 6 человек (66,7 %), во 2-й — у 11 (91,7 %); в 3-й — у всех детей (100 %); в 4-й — у 1 ребенка (6,7 %). При исследовании корреляции между длительностью ИКС у пациентов с БА и частотой возникновения ВП установлена сильная положительная корреляционная связь ($rxy = 0{,}98$; $p < 0{,}001$).

Введение в курс базисного лечения БА направленной антибактериальной терапии (макролидов) позволило значительно улучшить состояние пациентов: устранить интоксикацию, уменьшить проявления респираторного синдрома.

Данные анализа, проведенного у обследуемых пациентов, позволили констатировать статистически значимое ($p < 0,001$) преобладание ВП у детей с БА, получавших ИКС более двух лет, в сравнении с больными с впервые диагностированной БА, находящихся в начале курса стероидной терапии.

У 19 больных с БА (48,7 %) со среднетяжелым (59,1 %) и легким персистирующим течением (27,1 %) впервые зарегистрированы признаки легочной гипертензии (ЛГ). Больные жаловались на утомляемость, затрудненное дыхание после небольшой физической нагрузки с усилением бронхообструкции. При аускультации сердца была выявлена тахикардия, акцент II тона на легочной артерии; при инструментальном обследовании — признаки перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ; на рентгенограмме органов грудной клетки зафиксированы застойные явления, сглаживание сердечной талии за счет второй дуги; на ЭхоКГ отмечено повышение давления в легочной артерии более 25 мм.

Вероятно, установленные признаки ЛГ можно объяснить тем, что при обструктивных формах хронической бронхолегочной патологии (в том числе при БА) имеет место развитие альвеолярно-сосудистого рефлекса Эйлера–Лильестранда с повышением давления в легочной артерии. Альвеолярная гиповентиляция и обусловленная ею альвеолярная гипоксия при бронхиальной обструкции вызывают спазм артериол малого круга кровообращения, ограничивают кровоток через недостаточно вентилируемые участки легкого и препятствуют сбросу венозной крови в большой круг кровообращения, что обусловливает генерализованное сокращение артериол и легочную гипертензию. Симптомы ЛГ на начальных этапах неярко выражены, но длительно протекающая без лечения ЛГ может завершаться формированием дыхательной, сердечной недостаточности, служить причиной инвалидизации пациента или летального исхода.

У 12 (63,1 %) пациентов из 2-й и 3-й групп с БА и признаками ЛГ во время обострения БА, спровоцированного ВП, отмечались длительно сохраняющиеся клинические (ухудшение общего состояния, выраженная утомляемость, одышка, боли в груди, учащение кашля со слизисто-гнойной мокротой) и рентгенологические признаки формирования интерстициального пневмофиброза (усиление и деформация интерстициального компонента легочного рисунка, мелко- и среднепетлистые образования в легочных полях, также установленные впервые). Эти изменения можно объяснить персистирующим течением микоплазменного воспаления с преимущественным поражением интерстиция легких.

У 3 детей (25 %) с признаками формирования ЛГ и пневмофиброза на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки были выявлены легочные буллы, на КТГ — легочные буллы и бронхоэктазы, отсутствовавшие на предшествующих снимках (в начале наблюдения 3 и более лет назад). Отмечались деформация и усиление легочного рисунка за счет перибронхиальных фиброзных и воспалительных изменений; ячеистый легочной рисунок в области нижних сегментов легких, а также утолщение, неровность стенок бронхов, наличие мукоцеле. Эти изменения, вероятно, связаны с глубоким повреждением легочной ткани при атипично протекающей пневмонии (поражение интерстиция с утерей эластичности межуточной ткани, избыточное растяжение стенки воспаленного, обтурированного экссудатом бронха, эмфизематозного участка легкого).

ВЫВОДЫ

1. Выявлена сильная положительная корреляционная связь у детей с БА между получением средних и средневысоких доз ИКС более двух лет и возникновением ВП.
2. Этиология ВП представлена МП, ЦМВ инфекцией, а также сочетанием возбудителей, что требует расширения терапевтической помощи детям с БА и назначением направленной антибактериальной терапии.
3. Установлено более тяжелое течение БА у детей с ВП: большая длительность бронхообструктивного эпизода на фоне интоксикации, развитие осложнений.
4. С целью совершенствования диагностики, лечения и предупреждения развития осложнений БА у детей, длительно (более двух лет) получающих средние и средневысокие дозы ИКС, необходимо мониторирование состояния, тщательное обследование для исключения осложнений. При выявлении ВП показано назначение антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей // Лечебное дело. – 2009. – № 4. – С. 52–62. [Aver'yanov AV. Infection with Chlamydia and Mycoplasma in the Pathology of the Lower Airways. *Lechebnoe delo*. 2009;(4):52-62. (In Russ.)]
2. Власов П.В., Кармазановский Г.Г., Шейх Ж.В., Вилявин В.Ю. Кисты и кистоподобные образования в легких // Медицинская визуализация. – 2005. – № 1. – С. 82–94. [Vlasov PV, Karmazanovskiy GG, Sheykh ZhV, Vilyavin VY. Cysts and Cystic Like Lungs Lesions. *Medical visualization*. 2005;(1):82-94. (In Russ.)]

3. Российское респираторное общество. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд. – М., 2012. [Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika'. 4th ed. Moscow; 2012. (In Russ.)]
4. Королева Е.Г. Роль микоплазменной инфекции в формировании и течении рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания у детей: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 2003. [Koroleva EG. Rol' mikoplazmennoy infektsii v formirovaniii i techenii retsidiviruyushchikh i khronicheskikh zabolevaniy organov dykhaniya u detey. [dissertation] Saint Petersburg; 2003. (In Russ.)]
5. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. – М.: Медицина, 1995. [Prozorovskiy SV, Rakovskaya IV, Vul'fovich YV. Meditsinskaya mikoplazmologiya. Moscow: Meditsina; 1995. (In Russ.)]
6. Самсыгина Г.А. Микоплазмоз респираторного тракта у детей и подростков // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – № 3. – С. 78–81. [Samsygina GA. Mikoplazmoz respiratornogo trakta u detey i podrostkov. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2009;(3):78-81. (In Russ.)]
7. Спичак Т.В., Катосова Л.К. Роль хламидийной инфекции при бронхиальной астме у детей // Современная педиатрия. – 2009. – № 6. – С. 59–63. [Spichak TV, Katosova LK. Role of chlamydial infection at bronchial asthma of children. *Sovremennaia pediatriia*. 2009;(6):59-63. (In Russ.)]
8. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 2. – С. 136–139. [Tsarev SV, Khaitov MR. Rol' respiratornykh virusov pri bronkhial'noy astme. *RMZh*. 2009;17(2):136-139. (In Russ.)]
9. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):29-43. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x.
10. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014;384(9944):691-702. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
11. EAACI. Global Atlas of Asthma. EAACI; 2013. 179 p.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. GINA; 2018.
13. Kraft M, Adler KB, Ingram JL, et al. Mycoplasma pneumoniae induces airway epithelial cell expression of MUC5AC in asthma. *Eur Respir J*. 2008;31(1):43-46. https://doi.org/10.1183/09031936.00103307.
14. Tablan OC, Reyes MP. Chronic interstitial pulmonary fibrosis following mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Am J Med*. 1985;79(2):268-270. https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90021-x.
15. Toogood JH. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(2 Pt 2): S89-96.

◆ Информация об авторах

Елена Марковна Булатова — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: bulatova2008@gmail.com.

Зоя Васильевна Нестеренко — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zovas@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena M. Bulatova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bulatova2008@gmail.com.

Zoia V. Nesterenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zovas@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10213-20

КАК ВЛИЯЮТ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ С СИНДРОМОМ ГЕМОКОЛИТА НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ?

© О.И. Климова [1], Н.В. Гончар [1,2], И.В. Раздьяконова [1], Ю.В. Лобзин [1,2,3]

[1] ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА РФ, Санкт-Петербург;

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

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

Для цитирования: Климова О.И., Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Лобзин Ю.В. Как влияют кишечные инфекции с синдромом гемоколита на антропометрические показатели состояния питания у детей? // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 13–20. https://doi.org/10.17816/PED10213-20

Поступила: 14.02.2019 Одобрена: 15.03.2019 Принята к печати: 23.04.2019

Представлены результаты исследования состояния питания детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), протекающими с синдромом гемоколита. Установлено, что нутритивный статус отражает тяжесть патологического процесса, а его динамика позволяет оценивать эффективность терапии. Целью работы было изучение изменений антропометрических показателей нутритивного статуса на фоне лечения ОКИ с синдромом гемоколита у детей. Наблюдали 50 больных ОКИ с синдромом гемоколита в возрасте от 5 месяцев до 8 лет. Пациенты были разделены по возрастным признакам: 1-я группа — грудной возраст ($n = 10$), 2-я группа — ранний возраст ($n = 27$), 3-я группа — дошкольный возраст ($n = 10$), 4-я группа — школьный возраст ($n = 3$). Состояние питания пациентов изучали в динамике на 1-й и 7-й день стационарного лечения. Данные исследования анализировали с использованием коэффициента Стьюдента, *U*-критерия Манна – Уитни, критерия Краскела – Уоллиса. Уровень и гармоничность физического развития детей в группах на момент поступления в стационар достоверно не отличались. На фоне терапии в 1-й группе положительная динамика наблюдалась по значениям индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0{,}05$), *Z*-score ИМТ ($p = 0{,}04$), отклонения массы тела по росту (в %) ($p = 0{,}05$); во 2-й группе — по значениям массы тела по росту ($p = 0{,}05$). Положительная динамика показателей состояния питания в 1-й группе сочеталась с высокой частотой диагностики неуточненных форм ОКИ (60 %). Отрицательная динамика большинства показателей отмечалась в 3-й группе, что сопровождалось высокой частотой диагностики уточненных (бактериальных) этиологических форм ОКИ (90 %). Суммарно частота понижения массы тела и отсутствие ее динамики в процессе лечения чаще имели место в 3-й, чем во 2-й группе ($p = 0{,}002$), Динамика нутритивного статуса больных ОКИ с синдромом гемоколита на фоне терапии была более благоприятной у детей грудного и раннего возраста и менее благоприятной у детей дошкольного возраста, зависела от этиологии заболевания и отражала его влияние на обмен веществ.

Ключевые слова: дети; грудной возраст; ранний возраст; дошкольный возраст; острые кишечные инфекции; синдром гемоколита; нутритивный статус; этиология кишечных инфекций.

HOW DO THE INTESTINAL INFECTIONS PROCEEDING WITH THE HAEMOCOLITIS SYNDROME INFLUENCE ANTHROPOMETRICAL INDICATORS OF THE NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN?

© O.I. Klimova [1], N.V. Gonchar [1,2], I.V. Razd'yakonova [1], Yu.V. Lobzin [1,2,3]

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

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

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

For citation: Klimova OI, Gonchar NV, Razd'yakonova IV, Lobzin YuV. How do the intestinal infections proceeding with the haemocolitis syndrome influence anthropometrical indicators of the nutritional status of children? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):13-20. https://doi.org/10.17816/PED10213-20

Received: 14.02.2019 Revised: 15.03.2019 Accepted: 23.04.2019

This article presents the results of a study of the nutritional status of children with acute intestinal infections (AII) occurring with hemocolitis syndrome. It was found that the nutritional status reflects the severity of the pathological process, and its dynamics allows to evaluate the effectiveness of therapy. The aim of the work was to study the changes in anthropometric indicators of nutritional status in the treatment of AII with hemocolitis syndrome in children. 50 patients with AII with hemocolitis syndrome aged from 5 months to 8 years were observed in an infectious hospital. Patients were divided by age:

group 1 – breast age ($n = 10$), group 2 – early age ($n = 27$), group 3 – preschool age ($n = 10$), group 4 – school age ($n = 3$). The nutritional status of patients was studied in dynamics on the 1st and 7th day of inpatient treatment according. Analysis of research data was performed using Student's *t*-test, *U*-Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis criterion. The level and harmony of physical development of children in all groups at the time of admission to the hospital did not differ significantly. In the course of treatment, positive dynamics was noted in group 1 by the values of body mass index (BMI) ($p = 0.05$), *Z*-score BMI ($p = 0.04$), body weight deviation by height (in %) ($p = 0.05$); in group 2 – by the values of body weight by height ($p = 0.05$). Positive dynamics of nutrition indicators in group 1 was combined with a high frequency of diagnosis of unspecified forms of AII (60%). The negative dynamics of most indicators was observed in group 3, which was accompanied by a high frequency of diagnosis of refined (bacterial) etiological forms of AII (90%). The obtained data show that the dynamics of nutritional status of patients with AII with hemocolitis syndrome during therapy was more favorable in infants and young children and less favorable in preschool children, depended on the etiology of the disease and reflected its impact on metabolism.

Keywords: children; infancy; early age; preschool age; acute intestinal infections; hemocolitis syndrome; nutritional status; etiology of intestinal infections.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кишечные инфекции у детей, будучи чрезвычайно распространенными и социально значимыми заболеваниями, сопровождаются неизбежным уменьшением потребления питательных веществ, нарушением процессов их всасывания, а также потерей эндогенных нутриентов [10]. Снижение аппетита и анорексия в острый период тяжелых инфекционных диарей у детей ведут к потере массы тела, а в период поздней реконвалесценции при неадекватном восполнении дефицитов пищевых веществ — к замедлению темпов физического развития [9, 12].

Характер пищевого рациона больного как составная часть комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) и нарушения нутритивного статуса во многом определяют активность воспалительного ответа, особенности иммунного реагирования, тяжесть заболевания и его длительность [3, 8]. Многолетние наблюдения показывают, что не менее 40 % детей с ОКИ имеют исходные нарушения трофологического статуса, вызывающие снижение адаптационно-компенсаторных возможностей детского организма и развитие осложнений [8], поэтому результаты оценки состояния питания пациента в динамике лечебного процесса могут иметь прогностическое значение.

До настоящего времени антропометрические показатели, наряду с биохимическими, иммунологическими, функциональными, калиперометрией, импедансометрическим определением тощей и жировой массы тела, непрямой калориметрией, являются основными показателями, использующимися в оценке состояния питания [13].

ОКИ с синдромом гемоколита в общей мировой структуре диарейных заболеваний у детей составляют около 8 %, но нередко отличаются тяжелым течением и наименее благоприятным прогнозом [1], что определяет сохранение интереса к проблемам эффективности терапии данной патологии.

Цель работы заключалась в изучении изменений антропометрических показателей трофологического статуса на фоне лечения ОКИ с синдромом гемоколита у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В 2018–2019 гг. в отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России в процессе стационарного лечения последовательно наблюдали 50 больных ОКИ в возрасте от 5 месяцев до 8 лет, средний возраст составил 29 ± 25 месяцев (2,4 ± 2,1 года), мальчиков было 22 (44 %), девочек — 28 (56 %) ($p > 0,05$). Критерии включения детей в исследование: наличие синдрома гемоколита, определяемого макроскопически (по данным осмотра стула) и/или микроскопически (эритроциты, лейкоциты, слизь в копрограммах); отсутствие в анамнезе жизни пациентов крови в стуле; отсутствие неблагоприятной наследственности по воспалительным заболеваниям кишечника; отсутствие воспалительных заболеваний кишечника у пациентов до начала заболевания.

Пациенты были разделены на четыре группы по возрастным признакам: 1-я группа — грудной возраст ($n = 10$; 20 %), 2-я группа — ранний возраст ($n = 27$; 54 %), 3-я группа — дошкольный возраст ($n = 10$; 20 %), 4-я группа — школьный возраст ($n = 3$; 6 %). Тяжесть ОКИ определяли по индексу Кларка (в баллах) [14], тяжесть обезвоживания — по шкале CDS (Clinical Dehydration Scale), рекомендованной ВОЗ (в баллах) [11].

Этиологию ОКИ верифицировали по данным исследований кала бактериологическими методами и полимеразной цепной реакции с реагентами «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», а также по данным серологических исследований.

Согласно клиническим рекомендациям (протоколам лечения) оказания медицинской помощи детям, комплексная терапия ОКИ включала регидратацию, диетотерапию, использование антибак-

териальных препаратов (по показаниям), пробиотиков, симптоматических медикаментозных средств.

Одним из ключевых и постоянных составляющих патогенетической терапии ОКИ на всех этапах болезни является рациональное и сбалансированное питание [8]. Диетотерапию пациентов проводили с учетом их возраста и тяжести заболевания. Дети первого года в остром периоде ОКИ получали грудное молоко или адаптированные безлактозные и низколактозные искусственные питательные смеси (формулы), безмолочные прикормы (безглютеновые каши и овощные пюре), в периоде ранней реконвалесценции постепенно вводили мясное пюре и яйцо, сваренное вкрутую. Дети раннего, дошкольного и школьного возраста в остром периоде ОКИ получали безмолочные безглютеновые каши и овощные пюре, печеное яблоко; в периоде ранней реконвалесценции диету расширяли за счет пищи, богатой белком, — паровых мясных фрикаделек, котлет и яиц, сваренных вкрутую. Из рациона питания пациентов исключали грубую растительную клетчатку, сладости, консервированные фрукты, жирную пищу, газированные напитки, крепкие мясные бульоны, сдобу, мед.

Критериями эффективности терапии больных ОКИ считали улучшение общего состояния, исчезновение лихорадки, ликвидацию диспепсических проявлений, восстановление аппетита, положительную динамику показателей состояния питания, нормализацию копрологических и микробиологических показателей.

Состояние питания пациентов изучали в динамике на 1-й и 7-й дни стационарного лечения (при завершении лечения в условиях круглосуточного стационара и переводе на лечение в дневном стационаре) с использованием следующих антропометрических показателей: массы тела (кг), длины тела (см), индекса массы тела (ИМТ), массы тела по росту (в баллах), отклонения массы тела по росту от нормы (в %), оценки соответствия массы длине тела по центильным таблицам (коридоры), *Z*-score массы тела, *Z*-score ИМТ, уровня физического развития (средний, низкий, высокий), гармоничности физического развития (соответствие массы его длине в интервале с 3-го по 5-й коридоры центильных таблиц). Значения *Z*-score массы тела и *Z*-score ИМТ определяли при помощи компьютерной программы AnthroPlus ВОЗ (http://www.who.int/growthref/tools/en/). Применяли также качественную оценку изменений массы тела на фоне лечения: положительная динамика, без изменений, отрицательная динамика.

При сравнении показателей состояния питания пациентов в группах учитывали особенности этиологии, тяжесть ОКИ, длительность догоспитального этапа болезни, наличие интеркуррентных заболеваний (острая респираторная инфекция с поражением ЛОР-органов и дыхательных путей, инфекция мочевыделительной системы), расцениваемых как неспецифические осложнения ОКИ [4]. Диагноз интеркуррентных заболеваний устанавливали на основании клинических проявлений, лабораторных и инструментальных методов диагностики (клинический и биохимический анализы крови; анализы мочи, консультации больных ЛОР-врачем, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ почек и мочевого пузыря по показаниям).

Полученные количественные переменные описаны средними значениями (*M*) и средними квадратичными отклонениями (σ). Для оценки данных в группах детей использовали коэффициент Стьюдента, *U*-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологию ОКИ верифицировали у 35 (70 %) детей. Бактериальную природу ОКИ диагностировали у 26 из 35 (71,4 %) пациентов, в том числе у 3 в 1-й группе (30 %), у 14 во 2-й группе (51,9 %), у 8 в 3-й группе (80 %) и у 1 в 4-й группе (33,3 %). Структура возбудителей бактериальных гемоколитов у детей приведена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, частота бактериальных ОКИ у детей убывала в ряду: сальмонеллез, кампилобактериоз, условно-патогенные микроорганизмы, эшерихиоз, шигеллез. В 1-й группе в качестве возбудителей доминировали условно-патогенные микроорганизмы, во 2-й и в 3-й группах — сальмонеллы, в 4-й группе — кампилобактерии.

Таблица 1 / Table 1

Этиологическая структура бактериальных кишечных инфекций в группах
Etiological structure of bacterial intestinal infections in groups of patients

Этиология кишечных инфекций / Etiology of intestinal infections	Первая группа / Group 1 (*n* = 3)	Вторая группа / Group 2 (*n* = 14)	Третья группа / Group 3 (*n* = 8)	Четвертая группа / Group 4 (*n* = 1)	Всего / In total 26 (100 %)
Условно-патогенные возбудители / Opportunistic causative agents	2 (66,7 %)	1 (7,1 %)	1 (12,5 %)	0 %	4 (15,4 %)
Эшерихиоз / Escherichiosis	1 (33,3 %)	1 (7,1 %)	0 %	0 %	2 (7,7 %)

Окончание табл. 1 / Table 1 (continued)

Этиология кишечных инфекций / Etiology of intestinal infections	Первая группа / Group 1 (n = 3)	Вторая группа / Group 2 (n = 14)	Третья группа / Group 3 (n = 8)	Четвертая группа / Group 4 (n = 1)	Всего / In total 26 (100 %)
Кампилобактериоз / Campylobacteriosis	0 %	5 (35,8 %)	2 (25 %)	1 (100 %)	8 (30,8 %)
Сальмонеллез / Salmonellosis	0 %	7 (50 %)	4 (50 %)	0 %	11 (42,3 %)
Шигеллез / Shigellosis	0 %	0 %	1 (12,5 %)	0 %	1 (3,8 %)

Вирусно-бактериальные ассоциации возбудителей были обнаружены у 9 из 35 (25,7 %) больных, из них сальмонеллез в сочетании с вирусами выявлен у 6 (66,7 %) детей. Среди вирусных агентов микст-форм ОКИ лидировали норовирус (3 (33,3 %)) и энтеровирус (3 (33,3 %)); реже выявлялись ротавирус (2 (22,2 %)) и астровирус (1 (11,1 %)). Частота диагностики вирусно-бактериальных ОКИ была выше у детей грудного и раннего возраста. Соотношение частоты выявления вирусно-бактериальных микст-форм и монобактериальных ОКИ в группах пациентов было следующим: в 1-й группе — $^1/_4$, во 2-й группе — $^1/_2$, в 3-й группе — $^1/_8$; в 4-й группе — 0.

Диагноз «ОКИ неуточненной этиологии» установлен у 15 детей (30 %), в том числе в 1-й группе у 6 (60 %), во 2-й группе — у 6 (22,2 %), в 3-й группе — у 1 (10 %), в 4-й группе — у 2 (66,7 %) (p = 0,03).

Особенности клинических проявлений заболевания: гастроэнтероколит в 1-й группе имел место у 3 (30 %) больных, во 2-й группе — у 6 (22,2 %), в 3-й группе — у 5 (50 %), в 4-й группе — у 1 (33,3 %) ($p > 0,05$); частота энтероколита была выше: в 1-й группе — у 7 (70 %) больных; во 2-й группе — у 19 (77,8 %); в 3-й группе — у 5 (50 %); в 4-й группе — у 2 (66,7 %) ($p > 0,05$).

Группы пациентов значимо не отличались по длительности догоспитального этапа болезни (6,0 ± 4,3; 4,0 ± 2,9; 4,3 ± 2,3; 3,0 ± 2,0 дня; $p > 0,05$), частоте (2 (20 %); 9 (33,3 %); 4 (40 %); 0; $p > 0,05$) и длительности лечения антибактериальными препаратами на догоспитальном этапе (1,4 ± 3,2; 1,6 ± 3,1; 1,4 ± 2,1; 0 дней; $p > 0,05$), тяжести обезвоживания по шкале CDS (2,4 ± 2,0; 3,2 ± 1,1; 3,9 ± 1,7; 2,6 ± 1,2 балла; $p > 0,05$); тяжести ОКИ по индексу Кларка (8,9 ± 3,3; 10,6 ± 2,9; 11,0 ± 3,6; 11,7 ± 5,9 балла; $p > 0,05$). Легкие формы ОКИ диагностированы у 13 (26 %) детей и относительно равномерно распределялись в группах пациентов: 4 (40 %); 6 (22,2 %); 2 (20 %); 1 (33,3 %); $p > 0,05$. Среднетяжелые формы ОКИ доминировали в первых трех группах: 6 (60 %); 19 (70,4 %); 7 (70 %); 1 (33,3 %); $p > 0,05$; тяжелые формы отмечались во 2-й (5 (18,5 %)), 3-й (1 (10 %)) и 4-й группах (1 (33,3 %)) ($p > 0,05$). Суммарно среднетяжелые и тяжелые формы ОКИ чаще имели место во 2-й группе (24 (88,9 %)), чем в 3-й (8 (80 %)) и 4-й группах (2 (66,7 %)) ($p > 0,05$).

Интеркуррентные заболевания в период стационарного лечения диагностированы у 13 (26 %) детей, в том числе в 1-й группе — у 4 (40 %), во 2-й группе — у 7 (25,9 %), в 3-й группе — у 2 (20 %); в 4-й группе интеркуррентных заболеваний не было ($p > 0,05$). Структура интеркуррентных заболеваний в наблюдаемых группах имела свои отличия ($p > 0,05$). Так, в 1-й группе острая инфекционная патология ЛОР-органов и патология дыхательных путей диагностированы у 2 (50 %) детей, инфекция мочевыделительной системы — у 2 (50 %); во 2-й группе патология ЛОР-органов и патология дыхательных путей диагностированы у 2 (28,6 %) пациентов, инфекция мочевыделительной системы — у 5 (71,4 %), в 3-й группе у 2 (100 %) детей диагностирована инфекция мочевыделительной системы. Таким образом, инфекционная патология ЛОР-органов и дыхательных путей имела место у 4 (30,8 %) детей, инфекция мочевыделительной системы у 9 (69,2 %) (p = 0,003).

Уровень и гармоничность физического развития детей в группах на момент поступления в стационар достоверно не отличались (табл. 2).

Тем не менее, как следует из табл. 2, средний и низкий уровни физического развития, а также гармоничное физическое развитие чаще отмечались у детей 1-й группы. Высокий уровень физического развития и дисгармоничное развитие чаще наблюдались у детей 3-й группы, что косвенно свидетельствовало о наличии метаболических нарушений.

Исходные значения антропометрических показателей состояния питания и их динамика под влиянием комплексной терапии ОКИ с синдромом гемоколита — в 1-й (в острый период) и 7-й дни госпитализации (в период ранней реконвалесценции) — у детей разных возрастных групп приведены в табл. 3.

При сравнении показателей состояния питания в острый период заболевания установлено, что отклонение массы тела по росту от нормы (в %) в сторону уменьшения наблюдалось у детей 1, 2 и 4-й групп, было максимальным в 4-й группе; в то же время у детей 3-й группы отмечено отклонение массы тела в сторону увеличения

Таблица 2 / Table 2

Данные оценки значений уровня и гармоничности физического развития больных кишечными инфекциями в группах при поступлении в стационар

Results of assessment of level and harmony of physical development of patients with intestinal infections in groups at the moment of arrival in a hospital

Показатели и их градации / Indicators and their gradation		Первая группа / Group 1 (n = 10)	Вторая группа / Group 2 (n = 27)	Третья группа / Group 3 (n = 10)	Четвертая группа / Group 4 (n = 3)	Уровень различий, p / Level of distinctions, p
Уровень физического развития / Level of physical development	низкий /low	4 (40 %)	8 (29,6 %)	2 (20 %)	1 (33,3 %)	> 0,05
	средний / medium	5 (50 %)	9 (33,3 %)	4 (40 %)	1 (33,3 %)	> 0,05
	высокий / high	1 (10 %)	10 (37,1 %)	4 (40 %)	1 (33,3 %)	> 0,05
Гармоничность развития / Harmony development	гармоничное / harmonious	5 (50 %)	13 (158,1 %)	3(30 %)	1 (33,3 %)	> 0,05
	дисгармоничное / disharmonious	5 (50 %)	14 (51,9 %)	7 (70 %)	2 (66,7 %)	> 0,05

($p > 0,05$). Эти данные свидетельствовали о различиях в состоянии нутритивного статуса на момент госпитализации у детей разных возрастных групп. Действительно, при сравнении оценки массы тела по росту по центильным таблицам в группах пациентов выявлены те же особенности: в 3-й группе отмечались самые высокие оценки, в 4-й группе — самые низкие ($p > 0,05$).

Показатели *Z*-score массы тела в острый период заболевания во всех группах имели отрицательные значения, при этом у детей 2-й группы они были наименьшими по значениям и наилучшими по сути, а у детей 1-й группы — наибольшими по значениям и наихудшими по сути ($p > 0,05$).

Показатели *Z*-score ИМТ в острый период заболевания имели отрицательные значения в 1, 2, 4-й группах и положительные — в 3-й группе ($p > 0,05$), то есть соответствовали оценкам отклонения массы тела по росту от нормы в процентах и по центильным таблицам, что, с одной стороны, указывало на отсутствие исходного дефицита массы тела детей в 3-й группе, а с другой — свидетельствовало о более высокой информативности оценки нутритивного статуса больных ОКИ с помощью *Z*-score ИМТ по сравнению с *Z*-score массы тела.

На фоне терапии ОКИ с синдромом гемоколита (в периоде ранней реконвалесценции) положительная динамика массы тела зарегистрирована в 1, 2,

Таблица 3 / Table 3

Значения антропометрических показателей ($M \pm m$) трофологического статуса на первый и седьмой день лечения детей разных групп

Levels of anthropometrical indicators ($M \pm m$) of the trophological status in the 1st and 7th day of therapy of children of various groups

Показатели / Indicators	Дни госпитализации / Days of hospitalization	Первая группа / Group 1 (n = 10)	Вторая группа / Group 2 (n = 27)	Третья группа / Group 3 (n = 10)	Четвертая группа / Group 4 (n = 3)
Масса тела (кг) / Body weight (kg)	Первый день госпитализации / The 1st day of hospitalization	7,0 ± 1,5	11,0 ± 2,0	19,0 ± 4,0	23,7 ± 3,2
	Седьмой день госпитализации / The 7th day of hospitalization	7,2 ± 1,5	11,1 ± 2,0	18,6 ± 4,2	24,0 ± 2,6
Индекс массы тела (кг/м^2) / Body mass index (kg/sq.m)	Первый день госпитализации / The 1st day of hospitalization	16,3 ± 1,7	16,0 ± 1,9	16,3 ± 3,4	14,4 ± 0,36
	Седьмой день госпитализации / The 7th day of hospitalization	16,6 ± 1,4*	16,2 ± 2,0	15,9 ± 3,9	14,6 ± 0,9
Отклонение массы тела по росту от нормы / Body weight deviation (%)	Первый день госпитализации / The 1st day of hospitalization	–3,2 ± 12,5	–3,1 ± 11,2	2,6 ± 23,0	–8,3 ± 3,7
	Седьмой день госпитализации / The 7th day of hospitalization	1,2 ± 11,2*	–3,1 ± 11,5	2,7 ± 20,2	–6,9 ± 7,5

Окончание табл. 3 / Table 3 (continued)

Показатели / Indicators	Дни госпитализации / Days of hospitalization	Первая группа / Group 1 (n = 10)	Вторая группа / Group 2 (n = 27)	Третья группа / Group 3 (n = 10)	Четвертая группа / Group 4 (n = 3)
Масса тела по росту по центильным таблицам (коридоры) / Body weight on growth on intervals of a percentile scale (corridors)	Первый день госпитализации / The 1st day of hospitalization	3,4 ± 1,4	3,2 ± 1,6	4,2 ± 2,1	2,7 ± 0,6
	Седьмой день госпитализации / The 7th day of hospitalization	3,7 ± 1,3	3,4 ± 1,6*	4,1 ± 2,2	3,0 ± 1,7
Z-score массы тела / Body weight *Z*-score	Первый день госпитализации / The 1st day of hospitalization	–0,97 ± 1,3	–0,04 ± 0,6	–0,2 ± 2,6	–0,5 ± 0,9
	Седьмой день госпитализации / The 7th day of hospitalization	–0,8 ± 1,2	–0,9 ± 4,9	0,4 ± 1,1	–0,4 ± 0,7
Z-score индекса массы тела / *Z*-score of body mass index	Первый день госпитализации / The 1st day of hospitalization	–0,8 ± 1,3	–0,3 ± 1,6	0,4 ± 2,0	–0,9 ± 0,2
	Седьмой день госпитализации / The 7th day of hospitalization	–0,5 ± 1,0*	–0,2 ± 1,7	0,1 ± 1,9	–0,8 ± 0,8

Примечание. * Уровень значимости различий значений показателей в динамике наблюдения, $p \leq 0,05$.
Note. * The level of significance of differences in the values of indicators in the dynamics of observation, $p \leq 0,05$.

4-й группах ($p > 0,05$); ИМТ — в 1, 2, 4-й группах (статистически значимая динамика отмечена в 1-й группе); отклонения массы тела по росту (в %) — в 1, 3, 4-й группах (статистически значимая динамика отмечена в 1-й группе); массы тела по росту по центильным таблицам — в 1, 2, 4-й группах (статистически значимая динамика отмечена во 2-й группе); *Z*-score массы тела — в 1, 3, 4-й группах ($p > 0,05$); *Z*-score ИМТ — в 1, 2, 4-й группах (статистически значимая динамика отмечена в 1-й группе). Отрицательная динамика показателей массы тела, ИМТ, массы тела по росту по центильным таблицам и *Z*-score ИМТ наблюдалась у детей в 3-й группе ($p > 0,05$), а также отрицательная динамика *Z*-score массы тела — у детей во 2-й группе ($p > 0,05$).

По данным качественной оценки динамики массы тела ее повышение зафиксировано в 1-й группе у 8 (80 %) детей, во 2-й группе — у 14 (51,9 %), в 3-й группе — у 3 (30 %), в 4-й группе — у 2 (66,7 %), то есть встречалось реже у детей 3-й группы ($p = 0,08$). Понижение массы тела в динамике наблюдения выявлено в 1-й группе у 2 (20 %) детей, во 2-й группе — у 7 (25,9 %), в 3-й группе — у 3 (30 %), в 4-й группе — у 1 (33,3 %) ($p > 0,05$). Отсутствие динамики массы тела отмечено во 2-й группе у 6 (2,22 %) и в 3-й группе у 4 (40 %) детей ($p > 0,05$). Суммарно частота снижения массы тела и отсутствие ее динамики в процессе лечения чаще имели место в 3-й группе (7 (70 %)), чем во 2-й (13 (48,1 %)) ($p = 0,002$), что подтверждает более выраженное негативное влияние ОКИ с синдромом гемоколита на обмен веществ у детей дошкольного возраста.

Анализ полученных данных показывает, что оценочные значения антропометрических показателей нутритивного статуса в острый период ОКИ с синдромом гемоколита у детей дошкольного возраста (3-я группа) превышали таковые в других возрастных группах и косвенно свидетельствовали о наличии метаболических нарушений. В динамике на фоне стандартной терапии именно у детей 3-й группы была отмечена отрицательная динамика показателей массы тела, ИМТ, массы тела по росту по центильным таблицам и *Z*-score ИМТ, а также выявлена максимальная суммарная частота понижения массы тела и отсутствие ее изменения. Наличие избыточной массы тела, по данным различных авторов, оказывает негативное влияние на течение инфекционных заболеваний. Так, А.В. Горелов и др. (2008) показали, что у детей грудного и раннего возраста с паратрофией наблюдается более тяжелое течение ОКИ с длительным сохранением симптомов интоксикации и дисфункции желудочно-кишечного тракта [2]. Сопоставление особенностей этиологии ОКИ и нутритивного статуса больных в наблюдаемых группах позволило установить, что у детей 3-й группы отмечалась наиболее высокая частота верифицированных этиологических форм ОКИ с синдромом гемоколита (90 %), которые, как было показано нами ранее, характеризуются более тяжелым течением по сравнению с неуточненными этиологическими формами, что наряду с исходными метаболическими нарушениями объясняет отсутствие положительной динамики

показателей состояния питания в 3-й группе.

Во 2-й группе при наилучших исходных значениях *Z*-score массы тела в острый период ОКИ в периоде ранней реконвалесценции зафиксирована отрицательная динамика данного показателя, и это подтверждалось достаточно высокой суммарной частотой понижения массы тела и отсутствия ее изменения. Отрицательные тенденции изменения антропометрических показателей состояния питания у детей раннего и дошкольного возраста на фоне терапии ОКИ с синдромом гемоколита требуют дальнейшего изучения и должны быть учтены при планировании лечебных мероприятий.

В 1-й группе при наихудших исходных значениях *Z*-score массы тела в острый период ОКИ в периоде ранней реконвалесценции наблюдалась положительная динамика всех изучаемых показателей состояния питания. В данной группе пациентов частота неуточненных форм ОКИ была самой высокой, и это в некоторой степени сочеталось со снижением тяжести патологического процесса. Кроме того, нельзя не учитывать максимально высокие темпы физического развития в грудном возрасте, что при адекватном питании, обеспечивающем возрастные потребности в основных пищевых ингредиентах и энергии, компенсирует нарушения трофологического статуса, возникающие при остром инфекционном процессе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние питания у детей с ОКИ отражает особенности преморбидного фона и тяжесть патологического процесса, включая обезвоживание [5, 7]. В свою очередь, положительная динамика состояния питания больных ОКИ, наряду с другими клинико-лабораторными показателями, свидетельствует об эффективности терапии [6, 7]. Наши наблюдения детей с ОКИ, протекающими с синдромом гемоколита, показали, что исходное состояние трофологического статуса было нарушено во всех возрастных группах, проявлялось отклонениями разных антропометрических показателей как в сторону уменьшения (1, 2, 4-я группы), так и в сторону увеличения (3-я группа). И если повышенные значения показателей свидетельствуют об исходных нарушениях обмена веществ пациентов, то пониженные прежде всего отражают выраженность обезвоживания. На фоне терапии положительная динамика всех изучаемых показателей состояния питания отмечалась у детей грудного возраста, что сочеталось с наиболее высокой частотой диагностики неуточненных форм ОКИ и легких клинических форм. Напротив, отрицательная динамика большинства показателей состояния питания наблюдалась у детей дошкольного возраста, что сопровождалось наиболее высокой частотой диагностики уточненных, в том числе монобактериальных, этиологических форм ОКИ, высокой частотой среднетяжелых и тяжелых клинических форм. Полученные данные свидетельствуют, что динамика состояния питания детей с ОКИ, протекающими с синдромом гемоколита, была положительной у детей грудного и раннего возраста и отрицательной у детей дошкольного возраста, зависела от этиологии и тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вълкова Е.Д., Господинова М.Д., Тодоров И.Т. Фекальный кальпротектин в дифференциальной диагностике острых кишечных инфекций у детей // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 117–122. [Vlkova ED, Gospodinova MD, Todorov IT. Fecal calprotectin in the differential diagnosis of acute intestinal infections. *Journal Infectology*. 2018;10(2):117-122. (In Russ.)]. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-117-122.
2. Горелов А.В., Жупарова М.Е., Усенко Д.В., Трефилова И.Ш. Особенности течения острых кишечных инфекций у детей с паратрофией // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6. – № 3. – С. 87–90. [Gorelov AV, Zhuparova ME, Usenko DV, Trefilova IS. A specific course of acute enteric infections in children with paratrophy. *Infectious diseases*. 2008;6(3):87-90. (In Russ.)]
3. Каротам П.А., Мазанкова Л.Н., Боровик Т.Э., Баканов М.И. Значение белков острой фазы воспаления в патогенезе острых кишечных инфекций // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4. – № 4. – С. 24–28. [Karotam PA, Mazankova LN, Borovik TE, Bakanov MI. Znachenie belkov ostroy fazy vospaleniya v patogeneze ostrykh kishechnykh infektsiy. *Detskie infektsii*. 2005;4(4):24-28. (In Russ.)]
4. ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, ГБОУ ВПО Казанский ГМУ МЗ РФ, общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО). Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным шигеллезом. 2015. [FGBU NIIDI FMBA ROSSII, GBOU VPO Kazanskiy GMU MZ RF, Obshchestvennaya organizatsiya «Evroaziatskoe obshchestvo po infektsionnym boleznyam', Obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachey infektsionistov Sankt-Peterburga i Leningradskoy oblasti' (AVISPO). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam bol'nym shigellezom. 2015. (In Russ.)]
5. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Павлова Л.А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста // Лечение и профилактика. – 2013. – № 4. – С. 54–57.

[Mazankova LN, Gorbunov SG, Pavlova LA. The development of pathogenic therapy of acute intestinal infections in children of early age. *Lechenie i profilaktika*. 2013;(4):54-57. (In Russ.)]
6. Новокшонов А.А., Мазанкова Л.Н. Лечебное питание при острых кишечных инфекциях // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 42. – С. 18–25. [Novokshonov AA, Mazankova LN. Clinical nutrition under acute intestinal infections. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;(42):18-25. (In Russ.)]
7. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Концепция ступенчатой диетотерапии при острых кишечных инфекциях у детей // Практика педиатра. – 2012. – № 4. – С. 5–10. [Ploskireva AA, Gorelov AV. Kontseptsiya stupenchatoy dietoterapii pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh u detey. *Praktika pediatra*. 2012;(4):5-10. (In Russ.)]
8. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Семенова С.Г. Эффективность лечебного питания при острых кишечных инфекциях у детей // Вопросы детской диетологии. – 2005. – Т. 3. – № 6. – С. 20–25. [Tikhomirova OV, Bekhtereva MK, Semenova SG. Efficacy of diet therapy in acute intestinal infections in infants. *Problems of pediatric nutritiology*. 2005;3(6):20-25. (In Russ.)]
9. Dewey KG, Mayers DR. Early child growth: how do nutrition and infection interact? *Matern Child Nutr*. 2011;7 Suppl 3:129-142. https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2011.00357.x.
10. Fagundes-Neto U, Scaletsky ICA. The gut at war: the consequences of enteropathogenic Escherichia coli infection as a factor of diarrhea and malnutrition. *Sao Paulo Med J*. 2000;118(1):21-29. https://doi.org/10.1590/s1516-31802000000100006.
11. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-152. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375.
12. Maranhao HS, Medeiros MC, Scaletsky IC, et al. The epidemiological and clinical characteristics and nutritional development of infants with acute diarrhoea, in north-eastern Brazil. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102(4):357-365. https://doi.org/10.1179/136485908X278865.
13. Rice AL, Sacco L, Hyder A, Black RE. Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2000;78(10):1207-1221.
14. Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, et al. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):514-519. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829ae5a3.

◆ Информация об авторах

Ольга Ивановна Климова — очный аспирант, отдел кишечных инфекций. Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: oliaklimova@gmail.com.

Наталья Васильевна Гончар — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, заслуженный врач Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; старший научный сотрудник, и. о. руководителя, отдел кишечных инфекций, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: nvgonchar@yandex.ru.

Ирина Владимировна Раздьяконова — канд. мед. наук, заведующая отделением кишечных инфекций. Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: irinarazd@mail.ru.

Юрий Владимирович Лобзин — директор, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург; д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; главный научный сотрудник, научно-исследовательский центр, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: niidi@niidi.ru.

◆ Information about the authors

Ol'ga I. Klimova — Full-time Graduate Student, Department of Intestinal Infections. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oliaklimova@gmail.com.

Natal'ya V. Gonchar — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Honored Doctor of the Russian Federation, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Senior Researcher, Head of the Department of Intestinal Infections, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nvgonchar@yandex.ru.

Irina V. Razd'yakonova — MD, PhD, Manager of Department of Intestinal Infections. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irinarazd@mail.ru.

Yuriy V. Lobzin — Director, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Academician of RAS, Honored Worker of Science of the Russian Federation, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Chief Researcher, Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: niidi@niidi.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10221-26

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ ЧЕРЕЗ 3 И 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

© М.М. Гурова [1], В.В. Купреенко [2]

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

Для цитирования: Гурова М.М., Купреенко В.В. Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 21–26. https://doi.org/10.17816/PED10221-26

Поступила: 08.02.2019 Одобрена: 12.03.2019 Принята к печати: 15.04.2019

Было проведено изучение морфологического и функционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией, через 3 и 6 мес. после проведения эрадикационной терапии. Обследовано 155 детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (*HP*), в фазе обострения заболевания. В дальнейшем оценивали состояния 100 детей через 3 и 6 мес. после доказанной эрадикации *HP*. При оценке клинических проявлений выявлено значительное уменьшение количества детей с болевым абдоминальным синдромом (100 % в стадию обострения против 7 и 5 % через 3 и 6 мес. после эрадикации, $p < 0{,}01$) при сохранении симптомов кишечной диспепсии у 31 и 36 % детей через 3 и 6 мес. ($p > 0{,}05$) в виде урчания по ходу толстой кишки и изменения характера стула. Морфологические изменения в желудке сохранялись у 37 % в виде лимфоплазмоцитарной инфильтрации и атрофических изменений в 9 % случаев и положительно коррелировали с выявлением CagA-фактора. Нарушения со стороны моторно-эвакуаторной функции желудка характеризовались сохраняющимися проявлениями антро-дуоденальной дисрегуляции у 25 % детей и положительно коррелировали с нарушениями кислотонейтрализующей функции желудка.

Ключевые слова: дети; хронический гастрит/гастродуоденит; хеликобактерная инфекция; моторная, секреторная функция желудка; морфологические изменения желудка.

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS IN 3 AND 6 MONTHS AFTER ERADICATION THERAPY

© M.M. Gurova [1], V.V. Kupreenko [2]

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

For citation: Gurova MM, Kupreenko VV. Clinical and functional features of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastroduodenitis in 3 and 6 months after eradication therapy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):21-26. https://doi.org/10.17816/PED10221-26

Received: 08.02.2019 Revised: 12.03.2019 Accepted: 15.04.2019

We studied the morphological and functional features of the stomach and duodenum in children with chronic gastroduodenitis (CGD) associated with *Helicobacter pylori* infection in 3 and 6 months after successful eradication therapy. Initially we carried out examination of 155 children with CGD associated with *Helicobacter pylori* (*HP*)-infection in the acute phase of the disease. In the following we examined 100 children in 3 and 6 months after the proven eradication of HP. We found that manifestations of abdominal pain syndrome was significantly decreased (100% in the acute stage versus 7% and 5% at 3 and 6 months after eradication, $p < 0.01$). At the same time, almost 30% of children still had symptoms of intestinal dyspepsia (31% and 36% of children after 3 and 6 months) in the form of rumbling along the colon and changes in stool. The morphological changes in the stomach and duodenum preserved in 37% of cases: was present lymphoplasmocytic infiltration of gastric mucous and atrophy in 9%. These changes were positively correlated with the identification of CagA factor. Changes in the motor-evacuation function of the stomach were characterized by disturbances in the anthro-duodenal regulation in 25% of children and positively correlated with disorders of acid-neutralizing function.

Keywords: children; chronic gastritis/gastroduodenitis; *Helicobacter pylori* infection; gastric secretory and motor function; gastric morphological changes.

Патология органов пищеварения является одной из основных причин ухудшения состояния здоровья детей и подростков: за последние 20 лет распространенность хронической патологии пищеварительного тракта у детей возросла с 99,5 до 159,5, а у подростков — с 90,9 до 157,9 на 1000 детского населения [1], при этом 70–90 % всех болезней пищеварительной системы приходится на хронические гастриты и хронические гастродуодениты (ХГД) [2, 3].

Принимая во внимание, что у 60–80 % взрослых больных ХГД формирование воспалительного процесса начинается в детском возрасте, прогрессирование заболевания с последующей атрофией повышает риск дисплазии и метаплазии, лежащих в основе канцерогенеза [3, 4, 6]. Это делает актуальным изучение морфофункциональных особенностей верхних отделов желудочно-кишечного тракта после эрадикации хеликобактерной инфекции для обоснования реабилитационных мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания [5, 7].

Цель исследования — изучить морфологические и функциональные особенности желудка (моторную и секреторную функции) у детей с ХГД, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией, в фазе обострения и через 3 и 6 мес. после проведения эрадикационной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 155 детей в возрасте от 12 до 16 лет (средний возраст — 14,9 ± 2,1 года) с ХГД, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией, в фазе обострения (из них 38 % детей были инфицированы токсигенными штаммами, содержащими островок патогенности $CagA^+$). В последующем, в фазе ремиссии, через 3 и 6 мес. после успешно проведенной эрадикации обследованы 100 пациентов из 155. Группу сравнения составили 30 студентов колледжа с первой группой здоровья, сопоставимых с детьми основной группы по возрасту и полу.

В фазе обострения ХГД дети получали трехкомпонентную эрадикационную терапию в течение 10 дней, включавшую ингибитор протонной помпы (омепразол), амоксициллин (флемоксин солютаб), кларитромицин (клацид) и пробиотик (живые ацидофильные лактобациллы 10^7 КОЕ и полисахарид кефирного грибка 400 мкг — аципол) в стандартных возрастных дозировках. У всех детей оценивали жалобы, проводили физикальное обследование по стандартной методике. Рутинные лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, обследование кала на яйца гельминтов. Дополнительно осуществляли диагностику хеликобактерной инфекции с определением фактора патогенности CagA.

Инструментальные методы исследования предусматривали эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с гистологическим исследованием полученных биоптатов, интрагастральную топографическую pH-метрию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и ультразвуковое исследование моторной функции желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* подтверждалась на основании негативных результатов трех методов исследования — «Хелик-теста», «Хелпил-теста» и гистологического метода. Для выявления фактора патогенности (белок CagA) определяли антитела (АТ) IgA иммунохимическим методом с хемилюминесцентной детекцией (CLIA), ИФА, ELISA (анализатор Immulite (Siemens AG), Германия; тест-система EUROIMMUN, Германия).

Моторную функцию желудка оценивали на основании определения скорости эвакуации содержимого из желудка (стандартного завтрака из овсяной каши, приготовленной на воде). Объем завтрака рассчитывали исходя из рекомендованных порций для детей данной возрастной группы, он составлял от 200 (для девочек) до 350 мл (для мальчиков). Исследование проводили аппаратом фирмы LOGIQ 400 с конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц. Так как поперечный срез антрального отдела желудка в сагиттальной плоскости имеет форму эллипса, его площадь рассчитывали на основании формулы греческого эллипса: П × ПЗ/4, где П — продольный диаметр, а ПЗ — передне-задний диаметр (рис. 1) [8, 9]. Измерения

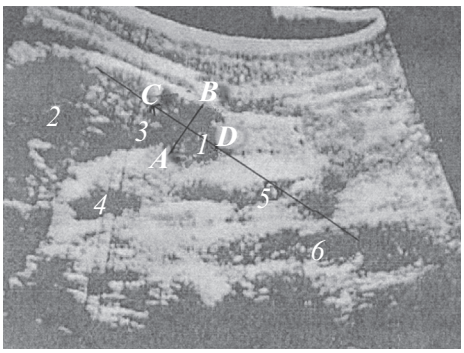


Рис. 1. Особенности визуализации антрального отдела желудка ультразвуковым методом: *1* — антральный отдел желудка; *2* — печень; *3* — головка поджелудочной железы; *4* — портальная вена; *5* — верхняя мезентериальная вена; *6* — аорта; *AB* — передне-задний размер желудка; *CD* — продольный размер желудка

Fig. 1. Features of visualization of the antrum part of the stomach by the ultrasonic method: *1* – antrum of the stomach; *2* – liver; *3* – head of the pancreas; *4* – portal vein; *5* – vein mesenterica superior; *6* – aorta; *AB* – anterior-posterior size of the stomach; *CD* – longitudinal size

осуществляли натощак, сразу после приема пищи и затем каждые 20 минут в течение 1 часа.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы Stat + Statistica и Microsoft Excel 7.0 для Windows XP. Применяли методы описательной и вариационной статистики. В качестве основных характеристик описательной статистики использовали среднее арифметическое (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Пороговая величина вероятности ошибки для статистически значимых различий соответствовала $p < 0,05$. Для выявления корреляционной зависимости вычисляли коэффициент корреляции рангов Спирмена (*r*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности жалоб пациентов в фазе обострения ХГД и через 3 и 6 мес. после успешно проведенной эрадикации представлены в табл. 1.

Было выявлено, что через 3 и 6 мес. после эрадикационной терапии дети с болевым синдромом в эпигастральной области составили 7 и 5 % соответственно по сравнению со 100 % в фазе обострения (p = 0,001). Достоверно уменьшилась доля детей с жалобами на проявления желудочной диспепсии (изжога, тошнота, рвота) с 75,5 до 28 % через 3 мес. и 17 % через 6 мес. ($p < 0,05$) при сохраняющихся симптомах кишечной диспепсии (вздутие живота, нарушения со стороны стула) —

Таблица 1 / Table 1

Жалобы пациентов с хроническим гастродуоденитом через 3 и 6 мес. после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции

Complaints of patients with chronic gastroduodenitis after 3 and 6 months after successful eradication of *Helicobacter pylori* infection

Жалобы / Complaints	Дети с ХГД в фазе обострения, *n* = 155, абс. (%), 95 % ДИ / Children with CGD in acute phase, *n* = 155 abs (%), 95% CI	Дети с ХГД через 3 мес. после лечения, *n* = 100, абс. (%), 95 % ДИ / Children with CGD in 3 months after treatment, *n* = 100, abs (%), 95% CI	Дети с ХГД через 6 мес. после лечения, *n* = 100, абс. (%), 95 % ДИ / Children with CGD in 6 months after treatment, *n* = 100, abs. (%), 95% CI	*p*
Боли в животе / Abdominal pain	155 (100) 94,14–99,6	27 (27) 21,14–32,86	21 (21) 15,14–26,86	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,32$
Боль в эпигастрии / Pain in the epigastrium	155 (100) 94,14–99,6	7 (7) 1,14–12,86	5 (5) 0,01–10,86	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,19$
Боль вокруг пупка / Periumbilical pain	93 (60) 54,14–65,86	23 (23) 17,14–28,86	18 (18) 12,14–23,86	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,38$
Тошнота, рвота / Nausea, vomiting	117 (75,5) 69,6–81,36	28 (28) 22,14–33,86	17 (17) 11,14–22,86	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,064$
Изжога / Heartburn	72 (46,6) 40,59–52,46	10 (10) 4,14–15,86	7 (7) 1,14–12,86	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,44$
Урчание по ходу толстой кишки / Rumbling along the colon	41 (26,5) 20,64–32,36	30 (30) 24,14–35,86	36 (36) 30,14–41,86	$p_1 = 0,48$ $p_2 = 0,08$ $p_3 = 0,36$
Склонность к диарее / Tendency to diarrhea	19 (12,3) 6,39–18,16	17 (17) 11,14–22,86	14 (14) 8,14–19,86	$p_1 = 0,33$ $p_2 = 0,64$ $p_3 = 0,55$
Запоры / Constipation	37 (23,8) 18,0–29,66	37 (37) 31,14–42,86	35 (35) 29,14–40,86	$p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,037$ $p_3 = 0,65$
Снижение аппетита / Reduced appetite	33 (21,3) 15,4–27,16	16 (16) 10,14–21,86	19 (19) 13,14–24,86	$p_1 = 0,175$ $p_2 = 0,69$ $p_3 = 0,57$

Окончание табл. 1 / Table 1 (continued)

Жалобы / Complaints	Дети с ХГД в фазе обострения, *n* = 155, абс. (%), 95 % ДИ / Children with CGD in acute phase, *n* = 155 abs (%), 95% CI	Дети с ХГД через 3 мес. после лечения, *n* = 100, абс. (%), 95 % ДИ / Children with CGD in 3 months after treatment, *n* = 100, abs (%), 95% CI	Дети с ХГД через 6 мес. после лечения, *n* = 100, абс. (%), 95 % ДИ / Children with CGD in 6 months after treatment, *n* = 100, abs. (%), 95% CI	*p*
Вздутие живота / Bloating	34 (22) 16,14–27,86	31 (31) 25,14–36,86	28 (28) 22,14–33,86	p_1 = 0,07 p_2 = 0,27 p_3 = 0,64

Примечание. ХГД — хронический гастродуоденит, ДИ — доверительный интервал. p_1 — различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 3 мес. после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$; p_2 — различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 6 мес. после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$; p_3 — различия между детьми с ХГД через 3 и 6 мес. после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$.
Notes. CGD – chronic gastroduodenitis, CI – confidence interval. p_1 – differences between children with CGD in the acute phase and 3 months after treatment are significant, $p < 0.05$; p_2 – differences between children with CGD in the acute phase and 6 months after treatment are significant, $p < 0,05$; p_3 – differences between children with CGD after 3 months and 6 months after treatment are significant, $p < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Характеристика морфологической картины слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастродуоденитом до лечения и через 3 и 6 мес. после терапии

Morphological characteristics of the gastric mucosa in children with chronic gastroduodenitis before treatment and after 3 and 6 months after therapy

Морфологические признаки / Morphological features		Фундальный отдел желудка / Fundal part of the stomach			Антральный отдел желудка / Antral part of the stomach		
		1-я группа *n* = 155 абс. / 1st group *n* = 155 abs. (%)	2-я группа *n* = 100 абс. / 2nd group *n* = 100 abs. (%)	3-я группа *n* = 100 абс. / 3rd group *n* = 100 abs. (%)	1-я группа *n* = 155 абс. / 1st group *n* = 155 abs. (%)	2-я группа *n* = 100 абс. / 2nd group *n* = 100 abs. (%)	3-я группа *n* = 100 абс. / 3rd group *n* = 100 abs. (%)
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация / Lymphoplasmacytic infiltration	Слабая / Mild	67 (43,2)	25 (25)*	20 (20)**	31 (31)	20 (20)	21 (21)
	Умеренная /Moderate	37 (23,9)	11 (11)*	7 (7)**	69 (44,5)	13 (13)*	9 (9)**
	Выраженная / Severe	12 (7,7)	0	0	39 (25,2)	10 (10)*	7 (7)**
	Всего / Total	116 (74,8)	36 (36)*	27 (27)**	155 (100)	43 (43)*	37 (37)**
Атрофия / Atrophy	Слабая / Mild	19 (12,2)	10 (10)	7 (7)	22 (14,2)	9 (9)	5 (5)**
	Умеренная / Moderate	6 (3,9)	1 (1)	2 (2)	14 (9)	2 (2)*	2 (2)**
	Выраженная / Severe	0	0	0	0	0	0
	Всего / Total	25 (16,1)	11 (11)	9 (9)	36 (23,2)	11 (11)*	7 (7)**
Тонкокишечная метаплазия / Enteric metaplasia	Слабая / Mild	0	0	0	17 (11)	3 (3)*	4 (4)**
	Умеренная / Moderate	0	0	0	0	0	0
	Выраженная / Severe	0	0	0	0	0	0
	Всего / Total	0	0	0	17 (11)	3 (3)*	4 (4)**

Примечание. * различия между детьми с хроническим гастродуоденитом в фазе обострения и через 3 мес. после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$; ** различия между детьми с хроническим гастродуоденитом в фазе обострения и через 6 мес. после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$.
Notes. * Differences between children with chronic gastroduodenitis (CGD) in the acute phase and 3 months after treatment are significant, $p < 0.05$; ** differences between children with CGD in the acute phase and 6 months after eradication therapy are significant, $p < 0.05$.

21 % в фазе обострения, 31 % через 3 мес. и 36 % через 6 мес. ($p > 0,05$).

Морфологические характеристики слизистой оболочки желудка представлены в табл. 2.

Морфологическая картина в фазе обострения характеризовалась наличием лимфоплазмоцитарной инфильтрации в теле желудка (74,8 %) (преимущественно слабо (43,2 %) и умеренно (23,9 %) выра-

Таблица 3 / Table 3

Динамика изменений моторно-эвакуаторных показателей у детей с хроническим гастродуоденитом через 3 и 6 мес. после эрадикационной терапии

Dynamics of changes in motor-evacuation indicators in children with CGD after 3 and 6 months eradication therapy

Показатели УЗИ / Results of ultrasound examination, $M \pm SD$	Дети с ХГД, обострение / Children with CGD, exacerbation, $n = 60$	Через 3 мес. после лечения / In 3 months after treatment, $n = 60$	Через 6 мес. после лечения / In 6 months after treatment, $n = 60$	Здоровые дети / Healthy children, $n = 30$
Размеры антрального отдела натощак (см^2) / Size of the antrum on an empty stomach (cm^2)	8,6 ± 2,1	8,9 ± 1,8	9,0 ± 1,7	9,5 ± 1,8
Размеры антрального отдела сразу после еды / Size of the antrum immediately after eating (cm^2)	10,0 ± 1,3#	9,7 ± 1,4*	10,3 ± 1,7	10,8 ± 2,05
Размеры антрального отдела через 20 минут после еды / Size of the antrum in 20 minutes after eating (cm^2) ($M \pm SD$)	8,5 ± 1,45#	9,11 ± 1,3*/**	8,1 ± 0,9**/***	9,8 ± 1,8
Размеры антрального отдела через 40 минут после еды / Size of the antrum in 40 minutes after eating (cm^2) ($M \pm SD$)	9,4 ± 0,98#	9,67 ± 1,3**/***	8,01 ± 0,8*/***	8,4 ± 1,2
Размеры антрального отдела через 60 минут после еды / Size of the antrum in 20 minutes after eating (cm^2) ($M \pm SD$)	8,9 ± 1,2#	9,3 ± 1,4**/***	8,0 ± 0,9*/**/***	7,0 ± 1,4
Динамика изменения площади антрального отдела желудка (скорость опорожнения желудка) / Dynamics of changes in the area of the antrum (the rate of gastric emptying), %	48,03 ± 6,4#	41,4 ± 5,3	42,5 ± 6,4	34,4 ± 7,1

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование; ХГД — хронический гастродуоденит. # различия между детьми с ХГД в фазе обострения и группой сравнения достоверные, $p < 0,05$; * различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 3 мес. после лечения достоверные, $p < 0,05$; ** различия между детьми с ХГД через 3 и 6 мес. после лечения и здоровыми детьми достоверные, $p < 0,05$; *** различия между детьми с ХГД через 3 и 6 мес. после лечения достоверные, $p < 0,05$.

Notes. US – ultrasound, CGD – chronic gastroduodenitis. # differences between children with CGD in the acute phase and the comparison group are significant, $p < 0.05$; * differences between children with CGD in the acute phase and 3 months after eradication therapy are significant, $p < 0.05$; ** differences between children with CGD after 3 and 6 months after treatment and healthy children are significant, $p < 0.05$; *** differences between children with CGD after 3 and 6 months after treatment are significant, $p < 0.05$.

женной) и в антральном отделе желудка (100 %). При этом морфологические изменения в теле желудка наблюдались чаще, чем эндоскопические проявления (74,8 % против 58,3 %, $p = 0,0037$). Признаки неопределенной атрофии выявлены у 23,2 % детей (из них в антральном и фундальном отделах у 16,1 %). Через 3 и 6 мес. доля детей с признаками воспалительных изменений достоверно уменьшилась до 37 %, тогда как количество пациентов с признаками неопределенной атрофии достоверно уменьшилось только за счет пациентов с изменениями в антральном отделе.

При проведении pH-метрии отмечалось преобладание в фазе обострения нормацидного состояния — 67,1 % (104 ребенка), гиперацидное состояние обнаружено в 30,3 % (47 случаев). Через 6 мес. после лечения гиперацидное состояние сохранялось у 14 % детей. При этом в фазе обострения наблюдалось нарушение преимущественно кислотонейтрализующей функции желудка, положительно коррелировавшее с ускорением опорожнения антрального отдела желудка ($r_1 = 0,38$ и $r_1 = 0,44$ соответственно, $p < 0,05$). В фазе ремиссии отмечалась нормализация кислотопродуцирующей функции при сохранении нарушений кислотонейтрализующей функции.

Изменения со стороны моторно-эвакуаторной функции желудка включали в фазе обострения нарушения процессов аккомодации в ответ на прием пищи и ускоренное опорожнение у 98 % детей (табл. 3).

Через 3 и 6 мес. после эрадикационной терапии отмечалось улучшение аккомодации желудка (через 6 мес. этот показатель приближался к показателям здоровых детей) и скорости опорожнения желудка (Δ площади антрального отдела). Однако полного восстановления согласованности моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (размеры антрального отдела через 20 и 60 мин) не наблюдалось. При оценке дисперсии показателей размеров антрального отдела в фазе обострения и ремиссии было выявлено, что у 25 % детей с ХГД изменения моторики желудка сохранялись через 3 и 6 мес.

с Δ площади антрального отдела 57,7 % ± 10,5 % по сравнению с аналогичным показателем у здоровых детей 34,4 % ± 6,8 % ($p = 0,04$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно заключить, что, несмотря на эрадикационную терапию и клиническое улучшение, у детей с хроническим гастродуоденитом через 6 мес. после лечения более чем в трети случаев (37 %) сохраняются морфологические изменения в слизистой оболочке желудка в виде умеренно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрации (у 27 % в фундальном отделе и у 37 % в антральном отделе) и неопределенной атрофии (у 9 % в фундальном отделе и у 7 % в антральном отделе); нарушения моторной функции желудка у 25 % детей (проявления антродуоденальной дисрегуляции). Изменения со стороны моторной функции сочетались с нарушениями секреторной функции желудка при наличии гиперацидного состояния и нарушения кислотонейтрализующей функции у 30,3 % (47) пациентов.

Выявленные изменения требуют дифференцированного подхода к пациентам с ХГД в фазе ремиссии для проведения реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление функционального состояния и морфологических изменений слизистой оболочки желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева А.В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 1. – С. 229–233. [Vorob'eva AV. The peculiarities of chronic gastroduodenitis in children (literature review). *Journal of new medical technologies.* 2016;(1):229-233. (In Russ.)]
2. Кошимбетова Г.К. Частота встречаемости гастродуоденальной патологии у школьников // MEDICUS. – 2016. – № 2. – С. 78–79. [Koshimbetova GK. Incidence of gastro-duodenal disorder in schoolchildren. MEDICUS. 2016;(2):78-79. (In Russ.)]
3. Лазарева Л.А., Гордеева Е.В. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения // Международный Исследовательский журнал. – 2017. – № 1-1. – С. 133–135. [Lazareva LA, Gordeeva EV. Analysis of digestive apparatus disease incidence among children and adolescents. Mezhdunarodnyy Issledovatel'skiy zhurnal. 2017;(1-1):133-135. (In Russ.)]
4. Листопадова А.П., Аничков Н.М., Петровский А.Н., и др. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка у детей с ювенильным артритом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 6. – С. 8–12. [Listopadova AP, Anichkov NM, Petrovskiy AN, et al, Morphological features of the gastric mucosa in children with juvenile arthritis and chronic gastritis. Eksp Klin Gastroenterol. 2014;(6):8-12. (In Russ.)]
5. Новикова В.П., Сатар Абдул Ш., Юрьев В.В., и др. Хеликобактериоз и персистирующие инфекции при аутоимунном хроническом гастрите у детей // Детская гастроэнтерология. – 2006. – № 4. – С. 12–16. [Novikova VP, Satar Abdul Sh, Yur'ev VV, et al. Khelikobakterioz i persistiruyushchie infektsii pri autoimunnom khronicheskom gastrite u detey. Detskaya gastroenterologiya. 2006;(4):12-16. (In Russ.)]
6. Новикова В.П., Цех О.М., Рудиченко А.Н., Калинина Е.Ю. Морфо-функциональные особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените у пациентов разного возраста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. - 2008, 5. - С.51. [Novikova VP, Tsekh OM, Rudichenko AN, Kalinina EY. Morfo-funktsional'nye osobennosti slizistoy obolochki dvenadtsatiperstnoy kishki pri khronicheskom gastroduodenite u patsientov raznogo vozrasta. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, proktologii. 2008(5):51. (In Russ.)]
7. Fock KM. Functional dyspepsia, H. pylori and post infectious FD. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26 Suppl 3:39-41. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06649.x.
8. gastroscan.ru [интернет]. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, и др. Влияние пробиотиков на опорожнение желудка у младенцев [доступ от 09.05.2019]. Доступ по ссылке http://www.gastroscan.ru/literature/authors/5660 [gastroscan.ru [Internet]. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. Vliyanie probiotikov na oporozhnenie zheludka u mladentsev [cited 2019 May 09]. Available from: http://www.gastroscan.ru/literature/authors/5660. (In Russ.)]
9. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2006;130(5): 1466-79. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.059.

◆ Информация об авторах

Маргарита Михайловна Гурова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория «Медико-социальные проблемы педиатрии» НИЦ. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: itely@mail.ru.

Виолетта Викторовна Купреенко — аспирант, кафедра педиатрии. ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: violettatsirkunova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Margarita M. Gurova — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Laboratory "Medical and Social Problems of Pediatrics". St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: itely@mail.ru.

Violetta V. Kupreenko — Postgraduate Student, Department of Pediatrics. Kursk State Medical University, Kursk, Russia. E-mail: violettatsirkunova@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10227-31

ВЕГЕТАТИВНАЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИИ У ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

© В.С. Иванов, Л.И. Левина, С.Н. Иванов, В.С. Василенко

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

Для цитирования: Иванов В.С., Левина Л.И., Иванов С.Н., Василенко В.С. Вегетативная и эндотелиальная дисфункции при нейроциркуляторной астении у юношей призывного возраста // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 27–31. https://doi.org/10.17816/PED10227-31

Поступила: 05.02.2019 Одобрена: 11.03.2019 Принята к печати: 16.04.2019

У юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией изучены вегетативная регуляция сердечной деятельности и вазодилататорный резерв артерий. Для изучения функционального состояния вегетативной нервной системы выполнено ритмографическое исследование с анализом вариабельности ритма сердца. Исследовали следующие показатели: тип вегетативной регуляции, реактивность отделов вегетативной нервной системы и вегетативное обеспечение сердечной деятельности. Тип вегетативной регуляции определяли по среднему значению интервалов *R–R* и показателю вариабельности ритма сердца (Δ*R–R*). Реактивность парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы и вегетативное обеспечение сердечной деятельности исследовали с помощью дыхательной пробы. К дезадаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности относятся реакции с низким вегетативным обеспечением со стороны обоих отделов вегетативной нервной системы и парадоксальные реакции, при которых наблюдается уменьшение показателя $\Delta R–R_{макс}$ (вместо увеличения) и увеличение $\Delta R–R_{мин}$ (вместо уменьшения). Эти реакции свидетельствуют о вегетативной дисфункции. Вазодилататорный резерв артерий исследовали с помощью УЗИ плечевой артерии с компрессионной пробой и определением эндотелийзависимой вазодилатации. Установлено, что у юношей с нейроциркуляторной астенией с ваготоническим и симпатикотоническим типами вегетативной регуляции часто регистрируется дезадаптация вегетативного обеспечения сердечной деятельности, сопровождающаяся развитием эндотелиальной дисфункции со снижением вазодилататорного резерва артерий.

Ключевые слова: нейроциркуляторная астения; вегетативная регуляция сердечной деятельности; эндотелийзависимая вазодилатация.

AUTONOMIC AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH NEUROCIRCULATORY ASTHENIA IN YOUNG MEN OF CALL-UP AGE

© V.S. Ivanov, L.I. Levina, S.N. Ivanov, V.S. Vasilenko

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

For citation: Ivanov VS, Levina LI, Ivanov SN, Vasilenko VS. Autonomic and endothelial dysfunction with neurocirculatory asthenia in young men of call-up age. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):27-31. https://doi.org/10.17816/PED10227-31

Received: 05.02.2019 Revised: 11.03.2019 Accepted: 16.04.2019

Young men of call-up age with neurocirculatory were asthenia were examined for autonomic regulation of cardiac activity and vasodilatory reserve of the arteries. The functional state of the autonomic nervous system (ANS) was studied with the aid of rythmography with analyse of heart rate variability. The following parameters were studied: vegetative regulation type, responsiveness of departments of ANS and autonomic provision of cardiac activity. The type of vegetative regulation was determined by the mean value of *RR* interval and indication of the heart rate variability (Δ*RR*). Reactivity of parasympathetic and sympathetic divisions of the ANS and autonomic support of cardiac activity were investigated using breathing test. To ensure vegetative dysadaptation cardiac activity includes reaction with low vegetative coverage of both divisions of the ANS and paradoxical reaction in which there is a decrease in ΔRR_{max} (instead of increase) and an increase in ΔRR_{min} instead of decrease. These reactions indicate autonomic dysfunction. Vasodilatory reserve of the arteries was investigated using ultrasonography of the brachial artery with compressive sample and determination of endothelium-dependent vasodilation. It was found that in boys with neurocirculatory asthenia vagotonic and sympathetic types of vegetative regulation are often determined by disadaptative vegetative provision of cardiac activity, which is accompanied by endothelial dysfunction with reduced vasodilator reserve of the arteries.

Keywords: neurocirculatory asthenia; the autonomic regulation of cardiac activity; endothelium-dependent vasodilation.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроциркуляторная астения (НЦА) часто встречается у юношей призывного возраста и составляет 75 % в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы [2, 3]. НЦА представляет собой синдром функциональных нарушений деятельно-

сти сердечно-сосудистой системы в результате неадекватности нервной регуляции с развитием вегетативной дисфункции [6–10]. По международной классификации болезней МКБ-10 эти расстройства входят в рубрику соматоформной вегетативной дисфункции. В расписании болезней[1] применяется термин «нейроциркуляторная астения» вместо термина «нейроциркуляторная дистония».

Наиболее частыми жалобами при НЦА являются боли в области сердца, верхних и нижних конечностей с их похолоданием и гипергидрозом. Генез этих расстройств изучен недостаточно [4, 5], поэтому не разработан патогенетический подход к их лечению.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении сосудистых нарушений у юношей призывного возраста при НЦА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную исследуемую группу составили 70 юношей призывного возраста (17–21 год) с НЦА первичного генеза, которые проходили обследование и лечение в отделениях терапевтического профиля Мариинской больницы по направлению райвоенкоматов и поликлиник Санкт-Петербурга. Диагноз НЦА первичного генеза верифицирован на основании полного клинико-инструментального обследования. Контрольную группу составили 20 практически здоровых юношей того же возраста.

Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводили ритмографическое исследование — кардиоинтервалографию (КИГ), позволяющую изучить вариабельность ритма сердца (ВРС). Исследование осуществляли на автоматизированном комплексе «Кардиометр-МТ» (ТОО «Микард») на базе персонального компьютера [1]. Оценивали следующие показатели: тип вегетативной регуляции, реактивность отделов ВНС и вегетативное обеспечение сердечной деятельности. Тип вегетативной регуляции (ВР) определяли по среднему значению интервала *R–R* и показателю вариабельности ритма сердца (Δ*R–R*). При нормотоническом типе ВР значение $R–R_{ср}$ колеблется от 0,70 до 0,90 с при Δ*R–R* = 0,20–0,40 с, при ваготоническом и симпатикотоническом типах ВР эти показатели составляют соответственно: $R–R_{ср} > 0{,}90$ с при Δ*R–R* > 0,40 с и $R–R_{ср} < 0{,}70$ с при Δ*R–R* < 0,20 с.

Реактивность парасимпатического (ПСО) и симпатического (СО) отделов ВНС и вегетативное обеспечение (ВО) сердечной деятельности изучали с помощью дыхательной пробы [2]. В покое и при проведении дыхательной пробы (ДП) анализировали следующие показатели ВРС: максимальное значение интервалов *R–R* ($R–R_{макс}$ в секундах), минимальное значение интервалов *R–R* ($R–R_{мин}$ в секундах). Эти показатели исследовали до пробы и в момент проведения пробы. При этом регистрировали по 100 кардиоциклов до и во время ДП.

В зависимости от того, на какую величину происходит прирост значений максимальных интервалов *R–R* ($ΔR–R_{макс}$) и уменьшение минимальных интервалов *R–R* ($ΔR–R_{мин}$) в момент пробы, оценивали реактивность ПСО и СО ВНС. Для нормальной реактивности ПСО ВНС характерно увеличение $ΔR–R_{макс}$ на 0,05–0,10 с, а СО — уменьшение $ΔR–R_{мин}$ на ту же величину, а ВО пробы осуществляется за счет обоих отделов ВНС. При повышении реактивности ПСО или СО ВНС эти показатели превышают 0,10 с, а ВО пробы избыточное за счет одного из отделов либо равномерно избыточное за счет обоих отделов ВНС. При снижении реактивности ПСО или СО ВНС показатели $ΔR–R_{макс}$ и $ΔR–R_{мин}$ составляют менее 0,05 с, что свидетельствует о низком ВО пробы за счет одного из отделов либо равномерно низком за счет обоих отделов ВНС.

К дезадаптации ВО сердечной деятельности относятся реакции с низким ВО со стороны обоих отделов ВНС и парадоксальные реакции, при которых наблюдается уменьшение показателя $ΔR–R_{макс}$ (вместо увеличения) и увеличение $ΔR–R_{мин}$ (вместо уменьшения). Эти реакции свидетельствуют о вегетативной дисфункции.

Функцию эндотелия оценивали по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью ультразвукового метода на аппарате SA 9900 Sonos фирмы Medisson. Исследование проводили в покое и при функциональной пробе (компрессия плеча). Доплеровским методом измеряли диаметр плечевой артерии в миллиметрах и степень ее расширения после прекращения компрессии. Нормальной реакцией является дилатация плечевой артерии на 10 % и более от исходного диаметра на фоне реактивной гиперемии.

Статистическую обработку полученных данных производили с применением компьютерной программы Excel пакета Microsoft Office и Statistica. Достоверность различий по группам оценивали на основе расчета критерия Стьюдента при доверительных интервалах 0,01–0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика различных типов ВР сердечной деятельности у юношей контрольной группы и юношей

[1] Положение о военно-врачебной экспертизе № 123, утверждено постановлением Правительства РФ от 25.02.2003.

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика частоты различных типов вегетативной регуляции сердечной деятельности у юношей с нейроциркуляторной астенией и юношей контрольной группы (%)

Comparative characteristics of the frequency of different types of vegetative regulation of cardiac activity in young men with NCA and the young man in the control group (%)

Тип вегетативной регуляции / Type of autonomic regulation	Группы обследованных / Groups of patients		Вероятность нулевой гипотезы, *p* / Probability of the null hypothesis, *p*
	Контрольная группа / Control group	Больные с НЦА / Patients with NCA	
Нормотонический / Normotonic	63,4 ± 6,2	42,0 ± 3,7	< 0,05
Ваготонический / Vagotonic	33,3 ± 2,3	40,0 ± 3,9	> 0,05
Симпатикотонический / Sympathetic	3,3 ± 0,9	18,0 ± 2,8	< 0,01

Примечание. НЦА — нейроциркуляторная астения.

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика частоты вегетативного обеспечения сердечной деятельности, протекающей с адаптацией и дезадаптацией, при различных типах вегетативной регуляции у юношей с нейроциркуляторной астенией (%)

Comparative characteristics of the frequency of vegetative maintenance of cardiac activity, which proceeds with adaptation and disadaptation, for various types of vegetative regulation in young men with NCA (%)

Тип вегетативной регуляции / Type of autonomic regulation	Вегетативное обеспечение / Vegetative maintenance		Вероятность нулевой гипотезы, *p* / Probability of the null hypothesis, *p*
	с адаптацией / with adaptation	с дезадаптацией / with disadaptation	
Нормотонический / Normotonic	68,5 ± 3,8	31,5 ± 2,8	< 0,05
Ваготонический / Vagotonic	27,8 ± 2,1	72,2 ± 6,7	< 0,01
Симпатикотонический / Sympathetic	30,8 ± 3,1	69,2 ± 7,3	< 0,01

Таблица 3 / Table 3

Сравнительная характеристика эндотелийзависимой вазодилатации в контрольной группе и группе юношей с нейроциркуляторной астенией в зависимости от типа вегетативной регуляции

Comparative characteristics of EDVD in the control group and in the group of young men with NCA, depending on the type of autonomic regulation

Тип вегетативной регуляции / Type of autonomic regulation	Группы обследованных / Groups of patients		Вероятность нулевой гипотезы, *p* / Probability of the null hypothesis, *p*
	Контрольная группа / Control group	Больные НЦА / Patients with NCA	
Нормотонический / Normotonic	13,6 ± 0,9	11,4 ± 0,8	> 0,05
Ваготонический / Vagotonic	10,8 ± 0,9	6,2 ± 0,5	< 0,01
Симпатикотонический / Sympathetic	11,6 ± 0,9	6,8 ± 0,6	< 0,01

Примечание. НЦА — нейроциркуляторная астения.

с НЦА. Нормотонический тип ВР у больных с НЦА встречается достоверно реже, а симпатикотонический — в 6 раз чаще по сравнению с юношами контрольной группы (соответственно 42,0 ± 3,7 и 63,4 ± 6,2 % при $p \leq 0,05$; 18,0 ± 2,8 и 3,3 ± 0,9 % при $p \leq 0,01$). Что касается ваготонического типа ВР, то его частота достоверно не различается в обследованных группах ($p \geq 0,05$).

Проанализирована частота ВО сердечной деятельности у юношей с НЦА, протекающей с адаптацией и дезадаптацией, в зависимости от типа ВР (табл. 2).

У юношей с НЦА нормотонический тип ВР в большинстве случаев протекает с адаптацией ВО сердечной деятельности (68,5 ± 3,8 и 31,5 ± 9,8 % при $p \leq 0,05$). У юношей с ваготоническим и симпатикотоническим типами ВР вегетативное обеспечение сердечной деятельности достоверно чаще протекает на фоне дезадаптации (соответственно 72,9 ± 6,7 и 27,8 ± 2,1 % при $p \leq 0,01$; 69,2 ± 7,3 и 30,8 ± 3,1 % при $p \leq 0,01$).

Произведена сравнительная оценка ЭЗВД в контрольной группе и в группе юношей с НЦА в зависимости от типа ВР (табл. 3).

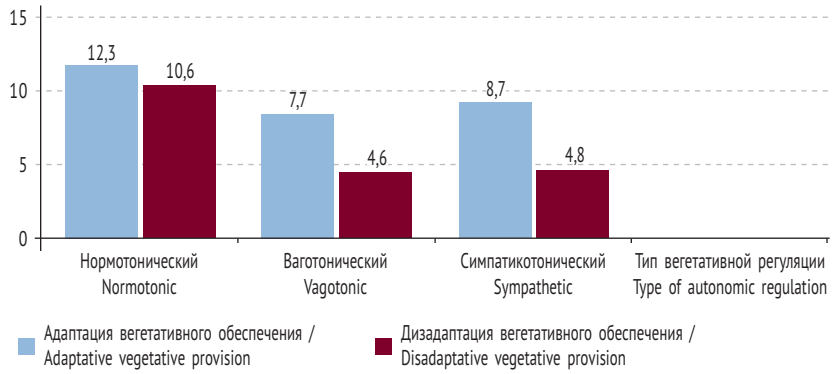


Рис. 1. Эндотелийзависимая вазодилатация в зависимости от типа вегетативной регуляции и вегетативного обеспечения сердечной деятельности, протекающей с явлениями адаптации и дезадаптации

Fig. 1. Endothelium-dependent vasodilation depending on the type of autonomic regulation and autonomic support of cardiac activity, occurring with the phenomena of adaptation and disadaptation

При нормотоническом типе вегетативной регуляции ЭЗВД достоверно не различается в обследованных группах и не выходит за пределы нормы ($p \geq 0{,}05$). При ваготоническом и симпатикотоническом типах вегетативной регуляции ЭЗВД у юношей с НЦА с высокой степенью достоверности снижена по сравнению как с нормой, так и с юношами контрольной группы (соответственно $6{,}2 \pm 0{,}5$ и $10{,}8 \pm 0{,}9$ % при $p \leq 0{,}01$; $6{,}8 \pm 0{,}6$ и $11{,}6 \pm 0{,}9$ % при $p \leq 0{,}01$).

Проведено исследование ЭЗВД у юношей с НЦА в зависимости от типа ВР и ВО сердечной деятельности, протекающей с адаптацией и дезадаптацией (рис. 1).

У юношей с НЦА ЭЗВД снижена при ваготоническом и симпатикотоническом типах ВР по сравнению с нормотоническим ($p \leq 0{,}01$). При этом наиболее выраженное снижение ЭЗВД определяется при дезадаптации ВО сердечной деятельности по сравнению с адаптацией (соответственно $4{,}6 \pm 0{,}3$ и $7{,}7 \pm 0{,}5$ % при $p \leq 0{,}01$; $4{,}8 \pm 0{,}7$ и $8{,}7 \pm 0{,}5$ % при $p \leq 0{,}01$). Эти данные свидетельствуют о снижении вазодилататорного резерва артерий, обусловленного эндотелиальной дисфункцией, что может быть причиной нарушения кровообращения в различных отделах сердечно-сосудистой системы у юношей с НЦА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У юношей призывного возраста с НЦА реже встречается нормотонический и чаще — симпатикотонический тип ВР по сравнению с практически здоровыми лицами. При симпатикотоническом и ваготоническом типах ВР происходит нарушение (дезадаптация) ВО по сравнению с нормотоническим типом, что свидетельствует о развитии вегетативной дисфункции.

С учетом снижения вазодилататорного резерва артерий у юношей призывного возраста с НЦА при ваготоническом и симпатикотоническом типах ВР, протекающей на фоне явлений дезадаптации, развивается эндотелиальная дисфункция. В свою очередь, развитие эндотелиальной дисфункции может служить причиной развития сосудистых расстройств у юношей с НЦА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земцовский Э.В., Матус К.М., Санкин А.Н. Современные технологии при исследовании сердечно-сосудистой системы. – СПб., 1997. [Zemtsovskiy EV, Matus KM, Sankin AN. Sovremennye tekhnologii pri issledovanii serdechno-sosudistoy sistemy. Saint Petersburg; 1997. (In Russ.)]
2. Левина Л.И., Щеглова Л.В. Диагностика вегетативной дисфункции с помощью корреляционной ритмографии // Избранные вопросы внутренней патологии подростков / Под ред. Л.И. Левиной. – СПб.: ППМИ, 1993. – С. 23–27. [Levina LI, Shcheglova LV. Diagnostika vegetativnoy disfunktsii s pomoshch'yu korrelyatsionnoy ritmografii. In: Izbrannye voprosy vnutrenney patologii podrostkov. Ed. by L.I. Levina. Saint Petersburg: PPMI; 1993. P. 23-27. (In Russ.)]
3. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. – Бишкек: КРСУ, 2008. [Lupinskaya ZA, Zarif'yan AG, Gurovich TT, Shleyfer SG. Endoteliy. Funktsiya i disfunktsiya. Bishkek: KRSU; 2008. (In Russ.)]
4. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. – М.: Медицина, 1985. [Makolkin VI, Abbakumov SA. Neyrotsirkulyatornaya distoniya v terapevticheskoy praktike. Moscow: Meditsina; 1985. (In Russ.)]
5. Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожникова А.А. Нейроциркуляторная дистония. – Чебоксары, 1995.

[Makolkin VI, Abbakumov SA, Sapozhnikova AA. Neyrotsirkulyatornaya distoniya. Cheboksary; 1995. (In Russ.)]
6. Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А., Гребёнкина И.А. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертонии у лиц молодого возраста // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90. – № 1. – С. 32–37. [Mayanskaya SD, Antonov AR, Popova AA, Grebenkina IA. Early markers of endothelial dysfunction in the dynamics of the development of arterial hypertension in young people. *Kazan Med Zh*. 2009;90(1):32-37. (In Russ.)]
7. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Николаенко Т.М., Барыкова Т.С. Анализ вариабельности сердечного ритма как метод неспецифической кардиодиагностики // Новые технологии в медицине: Труды научной конференции. – М., 1996. – С. 15–18. [Mironova TF, Mironov VA, Nikolaenko TM, Barykova TS. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma kak metod nespetsificheskoy kardiodiagnostiki. In: Novye tekhnologii v meditsine: Trudy nauchnoy konferentsii. Moscow; 1996. P. 15-18. (In Russ.)]
8. Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. – М.: Бином, 2013. [Chernekhovskaya NE, Shishlo VK, Povalyaev AV. Korrektsiya mikrotsirkulyatsii v klinicheskoy praktike. Moscow: Binom; 2013. (In Russ.)]
9. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – № 4. – С. 315–319. [Shishkin AN, Lyndina ML. Endothelial dysfunction and hypertension. *Arterial'naia gipertenziia*. 2008;14(4):315-319. (In Russ.)]
10. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Circ J*. 2009;73(3):411-418. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-1102.

◆ Информация об авторах

Владимир Сергеевич Иванов — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: v.sivanov@yandex.ru.

Лилия Ивановна Левина — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tani_tani@mail.ru.

Сергей Николаевич Иванов — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: s.nivanov@yandex.ru.

Владимир Станиславович Василенко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Vladimir S. Ivanov — MD, PhD, Associate Professor of Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: v.sivanov@yandex.ru.

Lilia I. Levina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tani_tani@mail.ru.

Sergey N. Ivanov — MD, PhD, Associate Professor of Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.nivanov@yandex.ru.

Vladimir S. Vasilenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10233-36

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: К ДИСКУССИИ О МЕТОДАХ ОЦЕНКИ

© В.Л. Грицинская, В.П. Новикова

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

Для цитирования: Грицинская В.Л., Новикова В.П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 33–36. https://doi.org/10.17816/PED10233-36

Поступила: 14.02.2019 Одобрена: 12.03.2019 Принята к печати: 23.04.2019

Антропометрический скрининг является обязательным этапом комплексной оценки состояния здоровья детского населения в ходе медицинских осмотров. Однако дискуссия о методических подходах к проведению данного скрининга как при научных исследованиях, так и в практическом здравоохранении по-прежнему остается актуальной. В статье представлен анализ показателей длины тела современных школьников Санкт-Петербурга в сравнении с региональными стандартами (1991) и международными нормативами (WHO Growth Reference 2007). Была выполнена соматометрия 6207 учащихся в возрасте от 7 до 17 лет; определены медиана, стандартное отклонений и центильное распределение значений длины тела школьников. Оказалось, что значения длины тела у современных школьников больше, чем у их сверстников тридцать лет назад; у мальчиков максимальная разница показателей наблюдалась во время пубертатного скачка роста; у девочек отмечена максимальная разница дефинитивных размеров. Непараметрические и параметрические показатели длины тела у старших школьников Санкт-Петербурга выше, чем в нормативах Всемирной организации здравоохранения; у младших школьников разницы значений не выявлено. Полученные данные создают предпосылки для разработки современных региональных стандартов физического развития детей и школьников Санкт-Петербурга и внедрения их в практику медицинских профилактических осмотров.

Ключевые слова: физическое развитие; длина тела; школьники; дети.

PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN IN ST. PETERSBURG: TO THE DISCUSSION ABOUT METHODS OF EVALUATION

© V.L. Gritsinskaya, V.P. Novikova

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

For citation: Gritsinskaya VL, Novikova VP. Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about methods of evaluation. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):33-36. https://doi.org/10.17816/PED10233-36

Received: 14.02.2019 Revised: 12.03.2019 Accepted: 23.04.2019

Anthropometric evaluation is an essential feature of pediatric evaluation. Different countries use different approaches in pediatric growth assessment. The article presents a comparative analysis of the body length (BL) indicators of modern school-age children in St. Petersburg with regional standards (1991) and international standards (WHO Growth Reference 2007). Anthropometric evaluation was conducted among 6207 children aged 7 to 17 years; the median, standard deviation and centile distribution of the BL values of school-age children were determined. We found that the values of BL of modern school-age children are higher than that their peers had thirty years ago; in boys, the maximum difference is found during the pubertal growth spurt; Non-parametric and parametric indicators of BL in senior pupils of St. Petersburg are higher than in the standards of the World Health Organization; in junior schoolchildren no difference was found. The data we obtained create the prerequisites for the development of modern regional standards for growth assessment of children and school-age children in St. Petersburg and their practical use for pediatric examinations.

Keywords: growth assessment; body length; school-age children; children.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая информативность габаритных размеров тела — ведущих показателей физического развития — предопределила их включение в социально-экологический и санитарно-гигиенический мониторинг состояния здоровья детей и подростков [6]. Антропометрический скрининг является обязательным этапом медицинских профилактических осмотров, цель которого заключается в выявлении детей и подростков с отклонениями в физическом развитии. Несмотря на то что информативность антропометрического скрининга не вызывает сомнений, методические подходы к оценке физического развития до сих пор остаются предметом дискус-

сии [4, 5]. В мировой практике принято оценивать физическое развитие на основании двух показателей: длины тела и массо-ростового индекса (Child Growth Standards for children 2006 и WHO Growth Reference 2007; программы для персональных компьютеров WHO Anthro и WHO AnthroPLUS). Однако, по мнению ряда отечественных специалистов, при выборе нормативов оценки параметров роста и развития региональные стандарты предпочтительнее, поскольку учитывают этнические, климато-географические и эколого-гигиенические особенности [1, 3, 7]. Отсутствие единой точки зрения по этому вопросу определяет актуальность и научно-практический интерес к проведению сравнительного анализа региональных нормативов и международных эталонных стандартов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки обследовано 6207 учащихся общеобразовательных школ в различных районах Санкт-Петербурга (3225 мальчиков и 2982 девочки) в возрасте от 7 до 17 лет. На участие школьников в исследовании было получено информированное согласие их законных представителей. Детям проводили измерение длины тела (ДТ) по унифицированной методике. Возрастные группы формировали в соответствии с точным паспортным возрастом с интервалом в 1 год (±6 мес.). Наполняемость возрастно-половых групп составила от 112 до 474 человек, что обеспечило корректность статистического анализа. Статистическую обработку материала выполняли с использованием методов вариационной статистики с помощью прикладных программ Statistica v. 10.0© Statsoft; были рассчитаны параметрические (*Me* — медиана, *SD* — стандартное отклонение) и непараметрические параметры (25, 50 и 75-й перцентили). Проведено сравнение с показателями ДТ региональных [2] и международных нормативов [8] физического развития детей и подростков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длина тела — наиболее жестко генетически детерминированный показатель физического развития. Мы проанализировали показатели ДТ обследованных школьников и сравнили их с региональными нормативами, разработанными тридцать лет назад. Анализ данных проведен по 25, 50 и 75-му перцентилям, но, поскольку получены однотипные результаты, в данной статье мы сочли возможным представить динамику показателей ДТ только по 50-му перцентилю. Было установлено, что у современных школьников ДТ больше, чем у сверстников тридцать лет назад. У мальчиков разница величины ДТ максимальна во время пубертатного скачка роста (2,7–4,2 см), но к 17 годам она сокращается до 0,7 см (рис. 1).

У девочек до начала пубертатного ростового скачка показатели ДТ практически одинаковы (0,1–0,6 см); затем у современных школьниц ДТ становится больше, чем у сверстниц в предыдущем исследовании (1,1–5,2 см); данные представлены на рис. 2.

Проведено также сравнение полученных нами данных с интернациональными нормативами по параметрическим и непараметрическим показателям. Установлено, что у мальчиков в возрасте до 14 лет включительно разница значений всех определенных перцентилей ДТ не существенна (0,1–0,8 см); данные представлены на рис. 3.

Показатели 50-го перцентиля ДТ петербургских школьников больше, чем в международных нормативах, в возрасте 15 лет, на 1,2 см; в 16 лет — на 2,0 см; но в 17 лет всего лишь на 0,3 см. Показатели 25-го и 75-го перцентилей у подростков в нашем исследо-

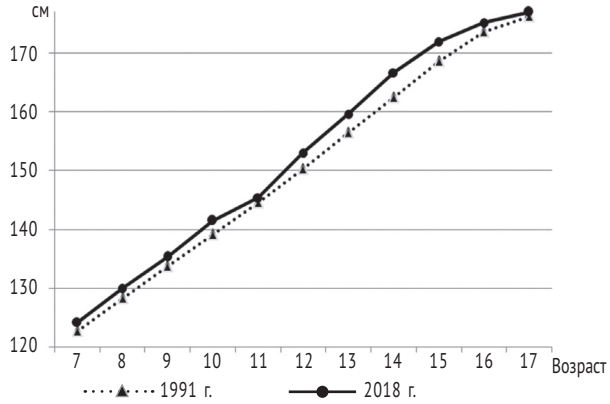


Рис. 1. Динамика длины тела у мальчиков
Fig. 1. Dynamics of body length indices in boys

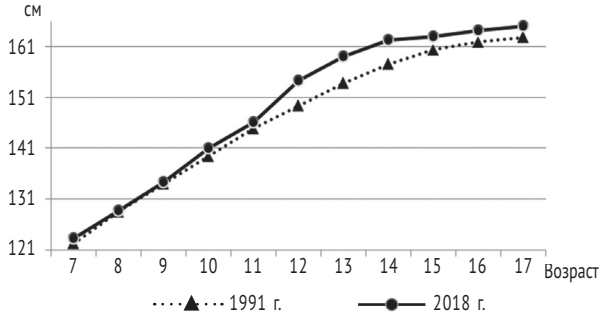


Рис. 2. Динамика длины тела у девочек
Fig. 2. Dynamics of body length indices in girls

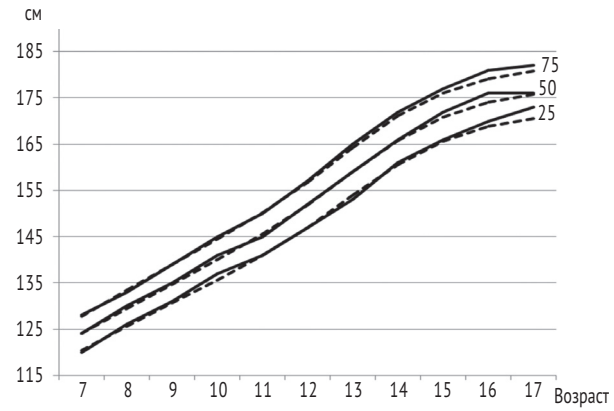


Рис. 3. Показатели длины тела у мальчиков (25, 50 и 75-й перцентили; сплошная линия — Санкт-Петербург, пунктир — Всемирная организация здравоохранения)

Fig. 3. Indicators of body length in boys (25th, 50th, and 75th percentile; solid line – Saint Petersburg , dotted line – WHO)

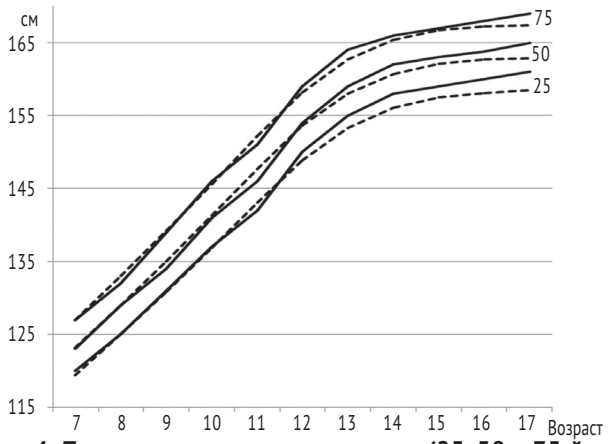


Рис. 4. Показатели длины тела у девочек (25, 50 и 75-й перцентили; сплошная линия — Санкт-Петербург, пунктир — Всемирная организация здравоохранения)

Fig. 4. Indicators of body length in girls (25th, 50th, and 75th percentile; solid line – Saint Petersburg , dotted line – WHO)

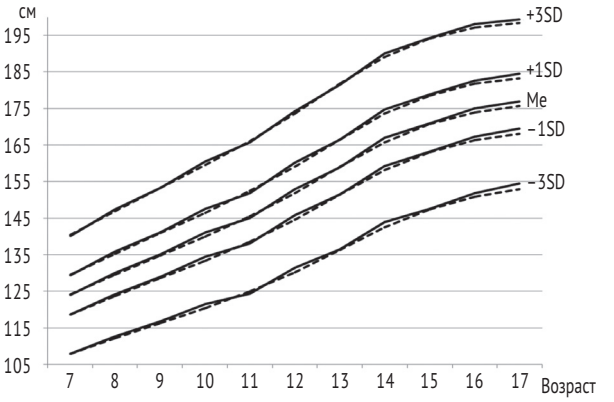


Рис. 5. Показатели длины тела у мальчиков (медиана (Me) и стандартное отклонение (SD); сплошная линия — Санкт-Петербург, пунктир — Всемирная организация здравоохранения)

Fig. 5. Indicators of body length in boys (median [Me] and standard deviation [SD]; solid line – Saint Petersburg, dotted line – WHO)

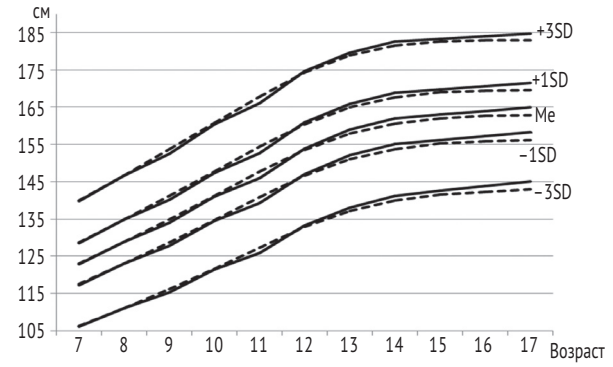


Рис. 6. Показатели длины тела у девочек (медиана (Me) и стандартное отклонение (SD); сплошная линия — Санкт-Петербург, пунктир — Всемирная организация здравоохранения)

Fig. 6. Indicators of body length in girls (median [Me] and standard deviation [SD]; solid line – Saint Petersburg, dotted line – WHO)

вании больше, чем в нормативах ВОЗ; разница в 15, 16 и 17 лет составляет для 25-го перцентиля 0,9, 1,8 и 1,2 см соответственно; для 75-го перцентиля — 0,5, 1,2 и 2,4 см соответственно. У девочек в возрасте до 13 лет включительно разница показателей по всем перцентилям минимальна (0,0–0,9 см), данные представлены на рис. 4. Начиная с четырнадцатилетнего возраста у школьниц Санкт-Петербурга показатели всех перцентилей ДТ выше, чем в международных стандартах; причем разница увеличивается с возрастом, достигая максимума к 17 годам (для 25-го перцентиля — 2,5 см; для 50-го — 2,1 см и для 75-го — 1,6 см).

Анализируя значения медианы длины тела, мы выявили, что у обследованных мальчиков показатели больше, чем в интернациональных нормативах; в возрасте до 12 лет разница минимальна (0,3–0,5 см), затем она увеличивается и варьирует от 1,0 до 1,3 см (рис. 5). Динамика ДТ с учетом стандартных отклонений аналогична, максимальная разница значений также отмечается в 17-летнем возрасте (1,2–1,5 см).

Сравнение значений медианы ДТ у девочек показало, что в возрасте до 11 лет показатели у школьниц, принявших участие в нашем исследовании, меньше, чем в нормативах ВОЗ; разница показателей варьирует от 0,2 до 1,7 см. Начиная с 12-летнего возраста показатели ДТ у обследованных нами девочек больше, чем в международных стандартах; разница показателей варьирует от 0,6 до 1,3 см, достигая максимума к 17 годам (2,1 см). Данные представлены на рис. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было установлено, что у школьников Санкт-Петербурга за последние тридцать лет произошло увеличение средних показателей длины тела. Сравнение наших данных с показателями нормативов WHO Growth Reference 2007 позволило выявить различия значений длины тела, характеризующиеся преимущественным доминированием дефинитивных размеров тела у школьников Санкт-Петербурга. Таким образом, полученные данные служат предпосылкой для разработки современных региональных нормативов физического развития детей и внедрения их в практику медицинских профилактических осмотров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агиров А.Х., Алчинов И.Б., Андурхаев Х.М., и др. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: учебное пособие. – Т. VII. – М., 2019. [Agirov AK, Alchinov IB, Andurkhaev KM, et al. Fizicheskoe razvitie detey i podrostkov Rossiyskoy Federatsii: uchebnoe posobie. Vol. VII. Moscow; 2019. (In Russ.)]
2. Воронцов И.М., Тихвинский С.Б., Ананьина Н.В., Бобко Я.Н. Антропометрический скрининг при массовых профилактических осмотрах детей: методические рекомендации. – Л., 1991. [Vorontsov IM, Tikhvinskiy SB, Anan'ina NV, Bobko YN. Antropometricheskiy skrining pri massovykh profilakticheskikh osmotrakh detey: metodicheskie rekomendatsii. Leningrad; 1991. (In Russ.)]
3. Грицинская В.Л. Характеристика физического развития и питания школьников городского и сельского населения Красноярского края // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10. – № 5. – С. 8–11. [Gritsinskaya VL. A characteristic of physical development and nutrition of schoolchildren of the urban and rural population of the Krasnoyarsk krai. *Problems of pediatric nutritiology*. 2012;10(5):8-11. (In Russ.)]
4. Кузмичев Ю.Г., Богомолова Е.С., Калюжный Е.А. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков // Медицинский альманах. – 2015. – № 2. – С. 83–86. [Kuzmichev YG, Bogomolova ES, Kalyuzhny EA, et al. Informational content of regional and international standards of evaluation of length and body mass of children and teenagers. *Meditsinskiy al'manakh*. 2015;(2):83-86. (In Russ.)]
5. Кучма В.Р. Стратегия развития популяционной и персонализированной гигиены детей и подростков // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 8. – С. 7–10. [Kuchma VR. Strategy of population and personalized school health. *Zdorov'e naseleniia i sreda obitaniia*. 2017;(8):7–10. (In Russ.)]
6. Орел В.И., Середа В.М., Ким А.В., и др. Здоровье детей Санкт-Петербурга // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 112–119. [Orel VI, Sereda VM, Kim AV, et al. Children's health of Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):112-119. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED81112-119.
7. Симаходский А.С., Новикова В.П., Каган А.В., и др. Методология оценки физического развития ребенка: учебное пособие. – СПб., 2018. [Simakhodskiy AS, Novikova VP, Kagan AV, et al. Metodologiya otsenki fizicheskogo razvitiya rebenka: uchebnoe posobie. Saint Petersburg; 2018. (In Russ.)]
8. de Onis M, Onyango AW, Borghi E. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(09):660-667. https://doi.org/10.2471/blt.07.043497.

◆ Информация об авторах

Вера Людвиговна Грицинская — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tryfive@mail.ru.

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

◆ Information about the authors

Vera L. Gritsinskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Researcher of Laboratory of Medico-Social Problems in Pediatrics of Scientifical Researching Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tryfive@mail.ru.

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

https://doi.org/10.17816/PED10237-46

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ИХ ПРЕДИКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

© Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский, С.В. Реева

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

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В., Реева С.В. Нарушения ритма сердца и их предикторы у пациентов молодого возраста с марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 37–46. https://doi.org/10.17816/PED10237-46

Поступила: 12.02.2019 Одобрена: 14.03.2019 Принята к печати: 22.04.2019

Нарушения ритма сердца и проводимости представляют собой частые проявления наследственных нарушений соединительной ткани. Для таких наследственных нарушений соединительной ткани, как синдром Марфана, первичный пролапс митрального клапана, характерны предсердные и желудочковые нарушения ритма сердца, удлинение интервалов *PQ* и *QT*, снижение вариабельности сердечного ритма, выявляют и другие предикторы сердечных аритмий. Нарушения ритма сердца, а также их предикторы у пациентов молодого возраста с марфаноидной внешностью ранее не оценивались. **Материалы и методы.** Было обследовано 238 пациентов молодого возраста. Всем пациентам выполнено фенотипическое и антропометрическое обследование и холтеровское мониторирование ЭКГ. Оценивали нарушения ритма сердца, продолжительность корригированного интервала *QT* (*QTc*) и дисперсию *QT* (*QTd*), вариабельность и турбулентность сердечного ритма. **Результаты.** У лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью по сравнению с контрольной группой часто выявляют парные (42,6 vs 9,7 %, $p = 0{,}00001$), групповые (17,0 vs 4,2 %, $p = 0{,}01$) наджелудочковые экстрасистолы, желудочковые экстрасистолы в патологическом количестве (10,6 vs 1,4 %, $p = 0{,}02$). Значимо чаще у лиц с марфаноидной внешностью определяются патологические значения турбулентности сердечного ритма. При оценке вариабельности ритма обнаружено значительное снижение всех спектральных (HF, LF, VLF), а также большинства статистических (*SDNN*, *pNN50*) показателей. У пациентов с марфаноидной внешностью часто наблюдается удлинение интервала *QT* (порог *QTc* в 480 мс преодолевает 21 % юношей с марфаноидной внешностью, $p = 0{,}00001$) и увеличение дисперсии интервала *QT* (порог в 50 мс преодолевает 37,5 % девушек с марфаноидной внешностью, $p = 0{,}0004$).

Ключевые слова: марфаноидная внешность; костные признаки дизэмбриогенеза; нарушения ритма сердца; электрическая нестабильность миокарда.

CARDIAC ARRHYTHMIAS AND PREDICTORS IN PATIENTS OF YOUNG AGE WITH MARFANOID HABITUS

© E.V. Timofeev, E.V. Zemtsovsky, S.V. Reeva

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

For citation: Timofeev EV, Zemtsovsky EV, Reeva SV. Cardiac arrhythmias and predictors in patients of young age with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):37-46. https://doi.org/10.17816/PED10237-46

Received: 12.02.2019 Revised: 14.03.2019 Accepted: 22.04.2019

Cardiac arrhythmias are frequent manifestations of hereditary connective tissue disorders (HCTD). Such HCTD as Marfan syndrome (MS), the primary mitral valve prolapse are characterized by frequent supraventricular and ventricular extrasystoles, prolonged *PQ* and *QT* interval, reduced heart rate variability and frequent findings of other predictors of heart arrhythmias. Cardiac arrhythmias as well as their predictors in patients of young age with marfanoid habitus (MH) were not previously evaluated. **Materials and methods.** A total number of 238 patients of young age were examined. All patients received phenotypic and anthropometric screening and Holter ECG. Cardiac arrhythmias, duration of *QT* interval (*QTc*), *QT* dispersion (*QTd*), heart rate variability and heart rate turbulence were estimated. **Results** for young people with MH as compared with the control group are characterized by frequent detection of paired (42.6% vs 9.7%, $p = 0.00001$), group (17.0% vs 4.2%, $p = 0.01$) supraventricular extrasystoles, ventricular extrasystoles in pathological quantity (10.6% vs 1.4%, $p = 0.02$). Pathological value of heart rate turbulence is detected significantly more frequently in individuals with MH. During evaluation of variability a significant decrease in all spectral (HF, LF, VLF), as well as most statistical (*SDNN*, *pNN50*) indicators was revealed. Patients with MH are characterized by prolonged *QT* interval (*QTc* threshold in 480 ms overcomes 21% of boys with MH, $p = 0.00001$) and increase the variance of the *QT* interval (threshold of 50 ms overcomes 37.5% of girls with MH, $p = 0.0004$).

Keywords: marfanoid habitus; bone signs dyzembriogenesis; cardiac arrhythmias; myocardial electrical instability.

Нарушения ритма сердца (НРС) и проводимости принято относить к наиболее частым проявлениям наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 2, 13, 15, 25]. Диапазон аритмий при ННСТ чрезвычайно широк — от «безобидных» синусовой тахиаритмии и АВ-блокады 1-й степени в ночное время до пароксизмов желудочковой тахикардии. В основном речь идет о ННСТ, имеющих международные согласованные критерии диагностики, — синдромах Марфана (СМ) и Элерса–Данло, первичном пролапсе митрального клапана. Так, большинство исследователей признает, что для больных СМ характерна повышенная предсердная и желудочковая эктопическая активность, нередко у них выявляют эпизоды фибрилляции предсердий, достоверно чаще определяют удлинение интервалов *QT* и *PQ* [26, 28]. Нередко описанные НРС становятся у таких пациентов непосредственной причиной внезапной смерти.

Представляется важным то, что НРС у пациентов с СМ не зависят ни от структурных характеристик сердца, ни от наличия и выраженности пролабирования створок митрального клапана. Между тем в свете Гентских критериев (2010) [29] кажется очевидным, что НРС при СМ связаны не с особенностями строения сердца, а с наличием и выраженностью системного дефекта соединительной ткани.

В нашей стране на протяжении почти 30 лет широко используется термин «дисплазия соединительной ткани», дефиниции и алгоритмы выявления которой остаются несогласованными, что дает возможность исследователю самому определять подходы и критерии диагностики дисплазии. Это привело к тому, что единого представления о характере сердечного ритма и его нарушениях у лиц с неклассифицированными (недифференцированными) ННСТ нет. Нам представляется перспективным подход, принятый комитетом экспертов [14], согласно которому следует выделять ряд диспластических фенотипов, наиболее распространенным из которых является марфаноидная внешность (МВ) [5].

Алгоритм диагностики МВ основан на выявлении четырех костных признаков (КП), к которым относят долихостеномелию, арахнодактилию, килевидную и воронкообразную деформации грудной клетки, сколиотическую деформацию позвоночника, плоскостопие, вальгусную деформацию стопы, арковидное нёбо, лицевые дизморфии (нарушение прикуса и нарушения роста зубов и др.). Нами были пересмотрены диагностические критерии МВ с учетом специфичности отдельных признаков [3, 6]. Согласно нашим данным, МВ выявляют у 16 % практически здоровых юношей и 9 % девушек [6]. Клиническое значение МВ как самостоятельного диспластического фенотипа изучено достаточно хорошо. Есть данные о более частом обнаружении у пациентов с МВ признаков вегетативной дисфункции [16, 17], большого числа значимых малых аномалий сердца [18, 22]. Установлено также, что для лиц с МВ, так же как и для пациентов с СМ [7] и первичным пролапсом митрального клапана [9–12, 31], характерно диспластическое ремоделирование сердца и магистральных сосудов, проявляющееся пограничным расширением корня аорты, а также более низкими значениями систолической деформации миокарда левого желудочка на фоне относительно большей его толщины [21, 23]. Известно, что для пациентов с МВ характерны существенные сдвиги лабораторных маркеров метаболизма костной ткани, приводящие к формированию остеопении [19]. Однако характер сердечных аритмий у лиц молодого возраста с МВ ранее не оценивали. Остаются неизученными и признаки высокого риска НРС, так называемые маркеры электрической нестабильности миокарда. В настоящее время к таким показателям, свидетельствующим о высоком риске НРС, относят снижение вариабельности и патологическую турбулентность сердечного ритма, удлинение интервала *QT* и увеличение его дисперсии [8, 27, 30, 33, 35].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 238 пациентов молодого возраста, в том числе 150 практически здоровых лиц из числа студентов 2–3-го курсов СПбГПМУ и 88 пациентов лаборатории соединительнотканных дисплазий ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Всем пациентам выполнено фенотипическое и антропометрическое обследование с выявлением костных признаков дизэмбриогенеза и холтеровское мониторирование электрокардиограммы в течение 24 часов.

Диагностику МВ осуществляли согласно российским рекомендациям с учетом уточненных критериев [4, 6]. К МВ относили лиц, имеющих не менее четырех КП, среди которых было обязательным сочетание арахнодактилии (выявление по крайней мере одного симптома — большого пальца или запястья) и долихостеномелии (выполнение хотя бы одного коэффициента — отношение размаха рук к росту >1,03 и соотношение верхнего и нижнего сегментов тела <0,89) [20], а кроме того, наличие хотя бы еще одного специфичного признака — деформации грудной клетки или высокого арковидного нёба.

Всем обследованным выполняли ХМ ЭКГ в течение суток («Кардиотехника», «Инкарт», Санкт-Петербург). НРС, продолжительность корригированного интервала *QT* (*QTc*) и дисперсию *QT* (*QTd*) анализировали при регистрации ЭКГ с помощью комплекса KtResult 3. Патологическими значениями продолжительности *QTc* считали удлинение более 480 мс, *QTd* более 50 мс. При выявлении не менее двух желудочковых экстрасистол оценивали параметры турбулентности сердечного ритма: к патологическим относили значения начала (*TO*) более 0 % и наклона (*TS*) менее 2,5 мс/RR [37].

Количественные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определяли при помощи *t*-критерия Стьюдента, между качественными признаками — при помощи непараметрических методов (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$). Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки распространенности сердечных аритмий были выделены две группы: в первую вошли лица с признаками МВ, в контрольную — пациенты с единичными низкоспецифичными КП (табл. 1).

У лиц основной группы оказалась недостоверно выше встречаемость наджелудочковых экстрасистол (93,6 vs 81,9 %), однако патологическое их количество (более 10 за час мониторирования) зафиксировано практически только у лиц с МВ (12,3 vs 1,4 %). Среди лиц основной группы также достоверно чаще выявлялись парные (42,6 vs 9,7 %) и групповые (17,0 vs 4,2 %) суправентрикулярные НРС. Желудочковая экстрасистолия обнаружена с одинаковой частотой в обеих группах, однако патологическое количество таких экстрасистол зарегистрировано преимущественно у лиц с МВ (10,6 vs 1,4 %).

Миграция водителя ритма по предсердиям отмечена почти у половины лиц основной группы и трети контрольной (различия статистически недостоверны). Большинство исследователей эту форму нарушения сердечного ритма у лиц молодого возраста расценивает как вариант нормы, при этом в литературе отсутствуют указания на патологические критерии для этого НРС. Мы не настаиваем на универсальности предлагаемого нами диагностического порога, однако нельзя не обратить внимание на то, что условно большое количество эпизодов миграции (более 50 за сутки) наблюдалось только у лиц основной группы (различия высоко достоверны).

Таблица 1 / Table 1

Нарушения сердечного ритма у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью
Cardiac arrhythmias in young age with marfanoid habitus

Нарушение ритма сердца / Arrhythmia	МВ / MH (*n* = 47)		Контроль / Control (*n* = 72)		*p*
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
НЖЭ / SVE	44	93,6	59	81,9	0,06
НЖЭ > 10/ч / SVE > 10/h	6	12,3	1	1,4	0,009
Парные НЖЭ / paired SVE	20	42,6	7	9,7	0,00001
Групповые НЖЭ / group SVE	8	17,0	3	4,2	0,01
ЖЭ / VS	19	42,2	32	44,4	0,66
ЖЭ > 10/ч / VS > 10/h	5	10,6	1	1,4	0,02
МВР / MDR	22	46,8	24	33,3	0,14
МВР > 50/сут / MDR > 50/days	6	12,8	0	0	0,001
Пауза СА > 1,0 с / SA pause > 1.0 s	36	76,6	64	88,8	0,07
Пауза СА < 1,5 с / SA pause < 1.5 s	21	44,7	43	59,7	0,10
Пауза СА > 1,5 с / SA pause > 1.5 s	26	55,3	27	37,5	0,05
АВ-блокада 1-й ст. / AV-block 1 dg.	18	38,3	0	0	0,003

Примечание. МВ — марфаноидная внешность; НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы; МВР — миграция водителя ритма; СА — синусовая аритмия.
Note. MH – marfanoid habitus; SVE – supraventricular extrasystole; VS – ventricular extrasystole; MDR – migrating driver rhythm; SA – sinus arrhythmia.

Таблица 2 / Table 2

Турбулентность сердечного ритма у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью
Heart rate turbulence among young people with marfanoid habitus

Показатель / Indicator	МВ / MH (*n* = 16)		Контроль / Control (*n* = 28)		*p*
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
TO, %	1,64 ± 13,6		–5,0 ± 10,0		0,07
TO > 0 %	8	50,0	5	17,9	0,02
TS, ms/RR	14,3 ± 25,1		22,4 ± 11,0		0,14
TS < 2,5 ms/RR	2	12,5	0	0	0,05

Примечание. МВ — марфаноидная внешность; ТО — начало турбулентности; TS — наклон турбулентности.
Note. MH – marfanoid habitus; TO – turbulence onset; TS – turbulence slope.

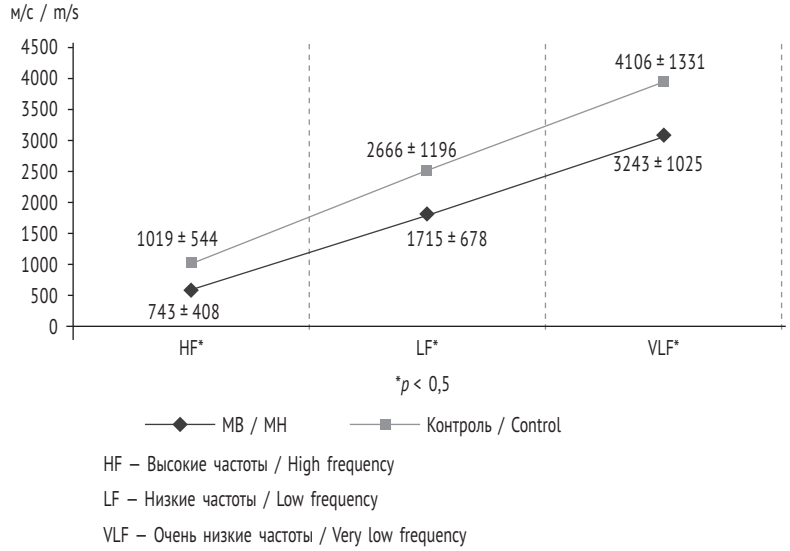


Рис. 1. Средние значения спектральных показателей вариабельности ритма сердца у юношей с марфаноидной внешностью (МВ)
Fig. 1. Average values of spectral indicators of heart rate variability in boys with marfanoid habitus (MH)

Паузы за счет синусовой аритмии выявлены у большинства лиц обеих групп, однако нельзя не заметить то, что паузы продолжительностью более 1,5 с обнаруживались значимо чаще у лиц с МВ (55,3 vs 37,5 %). Эпизоды АВ-блокады 1-й степени отмечены у трети пациентов основной группы и отсутствовали в группе контроля.

Далее, у лиц основной и контрольной групп, у которых наблюдались желудочковые экстрасистолы, мы провели оценку турбулентности ритма сердца. Этот параметр описывается как изменение частоты синусового ритма после экстрасистолы и включает два показателя — начало (*TO*, %) и наклон (*TS*, мс/RR) турбулентности. В анализ не были включены лица, у которых за сутки была выявлена всего одна желудочковая экстрасистола (табл. 2).

Для лиц основной группы характерно достоверно более частое выявление патологических значений начала и наклона турбулентности. Таким образом, можно предполагать нарушение физиологической реакции синусового узла на желудочковые нарушения ритма. Обычно это связывают с изменениями вегетативной регуляции сердечного ритма. Одним из наиболее изученных методов оценки вегетативного баланса является определение вариабельности ритма сердца (ВРС).

Далее мы сравнили показатели ВРС у лиц с МВ и в контрольной группе (0–2 КП). Результаты анализа спектральных показателей ВРС представлены на рис. 1.

У юношей с МВ выявлено статистически значимое снижение всех составляющих волновой структуры сердечного ритма (VLF, LF, HF). Следует отметить, что снижение спектральных показателей ВРС отмечено как в дневные, так и в ночные часы. Аналогичные изменения параметров ВРС, свидетельствующие об уменьшении чувствитель-

Таблица 3 / Table 3

Статистические показатели вариабельности ритма сердца у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью

Statistical indicators of heart rate variability in young age with marfanoid habitus

Группы / Groups	*SDNN*, мс / ms	*pNN*50 %	ЦИ / CI, %
Юноши / Boys			
МВ / MH	201 ± 41	18 ± 9	150 ± 14
Контроль / Control	178 ± 31	35 ± 29	141 ± 10
p	0,05	0,005	0,02
Девушки / Girls			
МВ / MH	149 ± 36	12 ± 8	136 ± 15
Контроль / Control	180 ± 45	35 ± 30	141 ± 16
p	0,01	0,00001	0,27

Примечание. МВ — марфаноидная внешность; ЦИ — циркадный индекс; *SDNN* — стандартное отклонение всех NN-интервалов; *pNN50* % — количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, деленное на общее число NN-интервалов.

Note. MH – marfanoid habitus; CI – circadian index; *SDNN* – the standard deviation of all NN intervals; *pNN50* % – the number of pairs of NN intervals that vary more than 50 ms, divided by the total number of NN intervals.

Таблица 4 / Table 4

Продолжительность интервала *QTc* у юношей с марфаноидной внешностью

QTc interval in juniors with marfanoid habitus

Показатель / Indicator	МВ / MH (n = 28)	Контроль / Control (n = 19)	*p*
$QTc_{макс}$, мс / QTc_{max}, ms	459,8 ± 21,0	447,5 ± 10,5	0,02
QTc > 480 мс / *QTc* > 480 ms	6–21,4 %	0	0,03

Примечание. МВ — марфаноидная внешность.

Note. MH – marfanoid habitus.

ности синусового ритма к вегетативным воздействиям, были обнаружены и у девушек с МВ.

При анализе статистических показателей ВРС установлены некоторые гендерные различия (табл. 3).

Для лиц молодого возраста с МВ выявлены существенные гендерные различия статистических параметров ВРС. Так, показатель *SDNN*, характеризующий величину разброса интервалов *RR* в течение суток, оказался достоверно выше среди юношей с МВ. Это связано с тем, что для таких пациентов характерна тенденция к тахикардии в дневное время и, соответственно, увеличение циркадного индекса (ЦИ), определяемого как отношение среднедневной частоты сердечных сокращений к средненочной. Значения ЦИ оказались значимо более высокими у юношей с МВ. В то же время девушкам с МВ по сравнению с контрольной группой свойственно уменьшение показателя *SDNN*, что демонстрирует уменьшение величин разброса интервалов *RR* в течение суток и подтверждается недостоверным снижением ЦИ.

Другой важный параметр ВРС — *pNN50*, отражающий выраженность синусовой аритмии, оказался значимо более низким среди пациентов с МВ вне зависимости от пола. Таким образом, можно утверждать, что наличие специфичных КП, входящих в алгоритм диагностики МВ, вне зависимости от пола обследованных сопровождается уменьшением выраженности волновой структуры ритма и склонностью его к стабилизации.

Следующим показателем, коррелирующим с развитием значимых нарушений сердечного ритма, является удлинение интервала *QT* и увеличение его дисперсии. Известно, что длительность интервала *QT* зависит от продолжительности интервала *RR*, поэтому для унификации этого показателя используют его корригированные значения (*QTc*). В настоящее время для стратификации риска развития аритмических осложнений применяют модифицированную шкалу [36], согласно которой вводят следующие пороги для значения *QTc*: при его удлинении у мужчин свыше 450 мс присваивается 1 условный балл, а при его превышении в 480 мс — 3 балла. Мы оценили продолжительность *QTc* у юношей с МВ (табл. 4).

Таблица 5 / Table 5

Дисперсия интервала *QT* (*QTd*) у девушек с марфаноидной внешностью
QT dispersion (*QTd*) in girls with marfanoid habitus

Показатель / Indicator	МВ / МН (n = 16)	Контроль / Control (n = 39)	p
$QTd_{макс}$ (мс) / QTd_{max} (ms)	44,6 ± 25,2	19,0 ± 7,4	0,00001
QTd > 50 мс / *QTd* > 50 ms	6–37,5 %	1–2,6 %	0,0004

Примечание. МВ — марфаноидная внешность.
Note. МН – marfanoid habitus.

Выявлены существенные различия продолжительности интервала *QTc* у лиц мужского пола с МВ. Все значения этого показателя оказались достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Порог в 480 мс (3 балла шкалы P.J. Schwartz) преодолевает четверть юношей с ВКС, и он не определяется вовсе в группе контроля (p = 0,03).

Другим показателем, характеризующим высокий риск аритмических событий, является дисперсия интервала *QT* (*QTd*). Этот параметр рассчитывают как разницу продолжительности самого длинного и самого короткого интервала *QT* при синхронной записи 12 общепринятых отведений. Повышение дисперсии более чем на 50 мс ассоциировано с высоким риском развития сердечных аритмий. Была проанализирована дисперсия интервала *QT* в течение суток у лиц с МВ. Результаты представлены в табл. 5.

Оказалось, что девушкам с МВ свойственны достоверно более высокие значения дисперсии интервала *QT*. Превышение порога *QTd* 50 мс выявлено у трети лиц основной группы и практически не встречалось в контрольной (p = 0,0004). При этом аналогичный анализ, проведенный среди лиц мужского пола, не выявил ожидаемого повышения *QTd*. Это может быть объяснено тем, что используемые нами регистрирующие системы («Кардиотехника», Санкт-Петербург) измеряют лишь абсолютные значения *QTd*, не соотнося их с частотой сердечных сокращений. Между тем, как было показано выше, юношам с МВ свойственна склонность к тахикардии в дневные часы, что не может не сказаться на продолжительности *QTd*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о том, что для лиц молодого возраста с МВ характерно частое выявление различных суправентрикулярных аритмий, таких как парные и групповые предсердные экстрасистолы, одиночные суправентрикулярные экстрасистолы, в патологическом количестве.

Отдельного рассмотрения требуют такие нарушения ритма, как миграция водителя ритма по предсердиям и паузы за счет синусовой аритмии. Эти НРС принято относить к вариантам нормы для лиц молодого возраста, чаще их выявляют в ночное время [24]. Действительно, единичные эпизоды миграции суправентрикулярного водителя ритма обнаружены у трети лиц контрольной группы и несколько чаще — у пациентов с МВ. Однако нельзя не отметить, что условно большее число эпизодов миграции (более 50 / сут) определялось только у лиц с МВ. Синусовая аритмия свойственна нормально функционирующему сердцу [24], однако паузы за счет синусовой аритмии различной продолжительности наблюдаются с разной частотой у лиц молодого возраста с МВ. Примечательно, что паузы более 1 с несколько реже регистрируют у пациентов с МВ. Это коррелирует со снижением статистических показателей ВРС (*pNN50*) и демонстрирует склонность сердечного ритма у лиц с МВ к стабилизации. Между тем паузы продолжительностью более 1,5 с на протяжении наблюдения достоверно чаще регистрировали у пациентов с МВ, что можно расценивать как проявление слабости синусового узла.

Эпизоды АВ-блокады в ночное время также обычно считают вариантом нормы для лиц молодого возраста [24]. Между тем в нашем исследовании показано, что АВ-блокада 1-й степени не обнаружена ни у одного обследованного из группы контроля, в то время как среди лиц с признаками МВ удлинение интервала *PQ* в отдельные интервалы времени определялось более чем у трети (39,3 vs 0 %, p = 0,003).

Кроме предсердных НРС, для пациентов с МВ характерны желудочковые аритмии. При сравнительно одинаковой частоте выявления одиночной желудочковой экстрасистолии их патологическое количество (более 10 за час) регистрировалось практически только в группе лиц с МВ. С желудочковыми НРС связан такой параметр, как турбулентность ритма сердца, которую принято рассматривать в числе маркеров электрической

нестабильности миокарда. Оказалось, что патологические значения наклона турбулентности у лиц с МВ отмечаются в три раза чаще, нежели у лиц, входящих в контрольную группу. Отсутствие последующего урежения синусового ритма выявлено всего у двух человек основной группы, что составило 12,5 %, и вовсе не обнаружено в контрольной. Уменьшение чувствительности синусового узла к вегетативным воздействиям подтверждается значительным снижением мощности всех спектральных составляющих сердечного ритма. Таким образом, в совокупности со склонностью к тахикардии в дневные часы, что подтверждается увеличением циркадного индекса, можно говорить об исходной гиперсимпатикотонии и нарушении вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Одним из наиболее изученных и доказанных предикторов желудочковых НРС служит увеличение продолжительности и дисперсии интервала *QT*. Превышение порогового значения для корригированного *QT* более 480 мс зарегистрировано у пятой части юношей в МВ и вовсе не выявлено в контрольной группе. Удлинение электрической систолы сочетается с увеличением ее дисперсии: превышение порогового значения более 50 мс обнаружено у трети девушек с МВ. Эти изменения также могут быть расценены как свидетельство гиперсимпатикотонии у пациентов с МВ. Кроме того, весьма вероятно, что удлинение электрической систолы желудочков связано со структурными особенностями сердца — тенденцией к увеличению массы миокарда на фоне более толстого миокарда задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки [21, 23].

Итак, можно заключить, что для лиц молодого возраста с МВ характерны признаки электрической нестабильности миокарда, проявляющиеся значимым снижением ВРС, удлинением электрической систолы желудочков, патологическим количеством желудочковых и предсердных аритмий. Аналогичные результаты получены при обследовании пациентов с СМ и первичным пролапсом митрального клапана [32, 34], что подтверждает правоту Э.В. Земцовского, рассматривающего МВ в ряду фибриллинопатий [3]. Функциональные нарушения у лиц с МВ обусловлены особенностями соединительнотканного каркаса сердца, а именно утолщением миокарда и расширением корня аорты, которые были описаны нами ранее [21, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимова А.В., Миронов В.А., Гагиев В.В., и др. Особенности клиники и вегетативной регуляции синусового ритма сердца у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 315–324. [Akimova AV, Mironov VA, Gagiev VV, et al. Peculiarities of a clinical course and autonomic regulation of sinus rhythm in individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Journal of Ural medical academic science*. 2017;14(4):315-324. (In Russ.)]. https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-315-324.
2. Богослав Т.В., Медведева В.Н., Медведев В.В. Вариабельность ритма сердца у больных первичным пролапсом митрального клапана // Вестник аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 67–70. [Bogoslav TV, Medvedeva VN, Medvedev VV. Heart rate variability in patients with primary mitral prolapse. *Journal of arrhythmology*. 2002;(26):67-70. (In Russ.)]
3. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В., и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18. – № 4. – С. 38–44. [Zemtsovskyi EV, Malev EG, Reeva SV. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian journal of cardiology*. 2013;18(4):38-44. (In Russ.)]
4. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В., и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – № 2S-2. – С. 63–68. [Zemtsovskiy EV, Parfenova NN, Reeva SV, et al. Vozrastnye aspekty problemy diagnostiki nasledstvennykh narusheniy struktury i funktsii soedinitel'noy tkani. *Arterial'naia gipertenziia*. 2008;14(2S-2):63-68. (In Russ.)]
5. Земцовский Э.В., Реева С.В., Малев Э.Г., и др. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. теоретические подходы и практическое применение классификации // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 2. – С. 162–165. [Zemtsovsky EV, Reeva SV, Malev EG. Algorithms of diagnostics of widespread dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of classification. *Arterial'naia gipertenziia*. 2009;15(2):162-165. (In Russ.)]
6. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 6–18. [Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Malev EG. Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):6-18. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED846-18.

7. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2016. – Т. 4. – № 7. – С. 96–101. [Luneva EB, Malev EG, Korshunova AL, et al. Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;4(7):96-101. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED7496-101.
8. Макаров Л.М. Характеристика дополнительных критериев оценки ритма сердца при холтеровском мониторировании // Вестник аритмологии. – 1998. – № 10. – С. 10–16. [Makarov LM. Kharakteristika dopolnitel'nykh kriteriev otsenki ritma serdtsa pri kholterovskom monitorirovanii. *Journal of arrhythmology*. 1998;(10):10-16. (In Russ.)]
9. Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Реева С.В. Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана // Российский семейный врач. – 2011. – Т. 15. – № 2. – С. 4–8. [Malev EG, Zemtsovskiy EV, Timofeev EV, Reeva SV. Algoritm diagnostiki i taktika vedeniya patsientov s prolapsom mitral'nogo klapana. *Rossiiskii semeinyi vrach*. 2011;15(2):4-8. (In Russ.)]
10. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., и др. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3. – № 2. – С. 134–141. [Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, et al. Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2011;3(2):134-141. (In Russ.)]
11. Малев Э.Г., Пшепий А.Р., Васина Л.В., и др. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18. – № 2. – С. 12–17. [Malev EG, Pshepyi AP, Vasina LV, et al. Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse. *Russian journal of cardiology*. 2013;18(2):12-17. (In Russ.)]
12. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., и др. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана // Журнал Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13. – № 1. – С. 26–31. [Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, et al. Sistolicheskaya i diastolicheskaya funktsiya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana. *Zhurnal serdechnaia nedostatochnost'*. 2012;13(1):26-31. (In Russ.)]
13. Москвина Ю.В. Нарушения сердечного ритма у пациентов с дисплазией соединительной ткани в практике врача-терапевта: диагностическая тактика, прогноз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2012. – 22 с. [Moskvina YV. Narusheniya serdechnogo ritma u patsientov s displaziey soedinitel'noy tkani v praktike vracha-terapevta: diagnosticheskaya taktika, prognoz. [dissertation] Omsk; 2012. 22 p.]
14. Малев Э.Г., Березовская Г.А., Парфенова Н.Н., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рекомендации (первый пересмотр) Российского кардиологического общества // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 1–32. [Malev EG, Berezovskaya GA, Parfenova NN, et al. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rekomendatsii (pervyy peresmotr) Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva. *Russian journal of cardiology*. 2013;18(1):1-32. (In Russ.)]
15. Новикова М.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с дисплазией соединительной ткани и аритмическим синдромом // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 98–99. [Novikova MV. Risk stratification and management the patients with connective-tissue dysplasia and arrhythmic syndrome. *Medical news of North Caucasus*. 2014;9(1):98-99. (In Russ.)]
16. Реева С.В., Малев Э.Г., Панкова И.А., и др. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 23–27. [Reeva SV, Malev EG, Pankova IA, et al. Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus. *Russian journal of cardiology*. 2013;(1):23-27. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-1-23-27.
17. Реева С.В., Малев Э.Г., Тимофеев Е.В., и др. Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 7. – С. 84–88. [Reeva SV, Malev EG, Timofeev EV, et al. Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse. *Russian journal of cardiology*. 2015;20(7):84-88. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-84-88.
18. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 169 с. [Malev EG, Berezovskaya GA, Parfenova NN, et al. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rekomendatsii

(pervyy peresmotr) Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. 169 p. (In Russ.)]
19. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., и др. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 42–49. [Timofeev EV, Belousova TI, Vutrih EV, et al. Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):42-49. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED8642-49.
20. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю., и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – № 4. – С. 62–69. [Timofeev EV, Zaripov BI, Malev EG, et al. Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus. *Biulleten' FTSSKĖ im. V.A. Almazova*. 2013;(4):62-69. (In Russ.)]
21. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе // Педиатр. – Т. 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 24–31. [Timofeev EV, Zaripov BI, Malev EG, Zemtsovsky EV. A Marfanoid Habitus Dyagnostics' Algorithm And Morfo-Functional Heart Singularities Relevent To This Dysplastic Phenotype. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2):24-31. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED8224-31.
22. Тимофеев Е.В., Лобанов М.Ю., Земцовский Э.В. Распространенность малых аномалий сердца у практически здоровых лиц молодого возраста // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – № 2. – С. 47–50. [Timofeev EV, Lobanov MY, Zemtsovsky EV. Prevalence of minor cardiac abnormalities in practically healthy young persons. *Health, demography, ecology of finno-ugric peoples Health, demography, ecology of finno-ugric peoples*. 2013;(2):47-50. (In Russ.)]
23. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 4S. – С. 29–36. [Timofeev EV, Malev EG, Zemtsovsky EV. Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus. *Kardiologiia*. 2018;58(4S):29-36. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18087/cardio.2435.
24. Шубик Ю.В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца. – СПб.: Инкарт, 2001. – 215 с. [Shubik YV. Sutochnoe monitorirovanie EKG pri narusheniyakh ritma i provodimosti serdtsa. Saint Petersburg: Inkart; 2001. 215 p. (In Russ.)]
25. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аритмический синдром у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана // Вестник Российской Военно-Медицинской академии. – 2017. – Т. 57. – № 1. – С. 249–255. [Yagoda AV, Gladkikh NN. Arrhythmic syndrome in young people with mitral valve prolapse. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2017;57(1):249-255. (In Russ.)]
26. Aydin A, Adsay BA, Sheikhzadeh S, et al. Observational cohort study of ventricular arrhythmia in adults with Marfan syndrome caused by FBN1 mutations. *PLoS One*. 2013;8(12): e81281. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081281.
27. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, et al. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;61(4):208-215. https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90917-4.
28. Cherkas A, Zhuraev R. A marked decrease in heart rate variability in Marfan syndrome patients with confirmed FBN1 mutations. *Cardiol J*. 2016;23(1):23-33. https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0076.
29. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-485. https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785.
30. Makarov LM, Shkolnikova MA. Circadian heart rate in children with high risk of sudden death during Holter monitoring. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1998;3(P2):37.
31. Malev E, Reeva S, Vasina L, et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiol Young*. 2014;24(4):694-701. https://doi.org/10.1017/S1047951113001042.
32. Malev EG, Reeva SV, Pshepy AR, et al. Circulating transforming growth factor-в and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *Eur Heart J*. 2016;37(1):749-750.
33. Pinnacchio G, Lanza GA, Stazi A, et al. Determinants of heart rate turbulence in individuals without apparent heart disease and in patients with stable coronary artery disease. *Europace*. 2015;17(12):1855-1861. https://doi.org/10.1093/europace/euu338.
34. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *The Lancet*. 1999;353(9162):1390-1396. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)08428-1.
35. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999;353(9162):1390-1396. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)08428-1.
36. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmia. In: Cardiac electrophysiology.

From cell to bedside. Philadelphia: W. B. Saunders; 1990. p. 330-343.

37. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10): e385-484. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178233.

◆ Информация об авторах

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

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

Светлана Вениаминовна Реева — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: reeva@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

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

Svetlana V. Reeva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: reeva@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10247-54

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ТЕСТОСТЕРОНА

© Н.С. Тагиров

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

Для цитирования: Тагиров Н.С. Оценка эффективности хирургического лечения мочекаменной болезни на фоне заместительной терапии препаратами тестостерона // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 47–54. https://doi.org/10.17816/PED10247-54

Поступила: 11.03.2019 Одобрена: 10.04.2019 Принята к печати: 17.04.2019

Мочекаменная болезнь — одно из наиболее распространенных заболеваний почек и мочевыделительной системы во всем мире и у мужчин и у женщин. Особенно часто мочекаменная болезнь встречается у мужчин, страдающих андрогенным дефицитом и метаболическим синдромом. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность заместительной терапии тестостероном у мужчин с андрогенным дефицитом и уролитиазом, нуждающихся в хирургическом лечении. **Пациенты и методы.** В исследование было включено 565 пациентов. Хирургическое вмешательство было выполнено 226 (40 %) пациентам, в 90 % случаев использовали контактную уретеролитотрипсию. Более чем в 50 % случаев у пациентов, которым была выполнена уретероскопия, обнаружены крупные и длительно «стоящие на месте» конкременты. С целью оценки эффективности хирургического лечения мочекаменной болезни на фоне заместительной терапии тестостероном были проанализированы показатели гормонального статуса в пред- и послеоперационном периоде, оценена длительность и интенсивность болей в раннем послеоперационном периоде, частота применения наркотических анальгетиков, длительность антибактериальной терапии и пребывания в стационаре. **Результаты исследования.** На фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с мочекаменной болезнью и андрогенным дефицитом в раннем послеоперационном периоде отмечалось уменьшение длительности лейкоцитурии и антибактериальной терапии, что позволило уменьшить длительность пребывания в стационаре. Заместительная терапия тестостероном у мужчин с мочекаменной болезнью и андрогенным дефицитом, перенесших хирургическое вмешательство, способствовала уменьшению длительности и интенсивности болей, что привело к уменьшению частоты применения наркотических анальгетиков, а также способствовало более быстрому устранению гипергликемии и нормализации углеводного обмена. С помощью препаратов тестостерона у этой категории пациентов удалось уменьшить количество рецидивов мочекаменной болезни. **Заключение.** Применение заместительной терапии тестостероном у мужчин, страдающих мочекаменной болезнью и андрогенным дефицитом, нуждающихся в хирургическом лечении, дает возможность существенно улучшить течение послеоперационного периода.

Ключевые слова: нефролитиаз; андрогенный дефицит; тестостерон; перкутанная нефролитотрипсия; контактная уретеролитотрипсия.

EFFECTIVENESS OF NEPHROLITHIASIS SURGICAL TREATMENT ON THE BACKGROUND OF REPLACEMENT TESTOSTERONE THERAPY

© N.S. Tagirov

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

For citation: Tagirov NS. Effectiveness of nephrolithiasis surgical treatment on the background of replacement testosterone therapy. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):47-54. doi: 10.17816/PED10247-54

Received: 11.03.2019 Revised: 10.04.2019 Accepted: 17.04.2019

Nephrolithiasis is one of the most frequent ailments of kidneys and urinary tract in both males and females. It is especially vital for male patients with androgenic deficit and metabolic syndrome. **The goal of the study** is to assess the effectiveness and safety of testosterone replacement therapy in males with androgenic deficiency and nephrolithiasis who require surgical treatment. **Patients and methods.** All in all 565 patients were involved in the study. In 226 of them (40%) surgical treatment was used. In a majority of these cases (90%) contact uretherolithotripsy was used. In half of the patients uretheroscopy had revealed large and long-lasting concrements. In order to assess the effectiveness of nephrolithiasis surgical treatment on the background of testosterone replacement treatment the assessment of hormonal status during pre- and postoperative periods was accomplished, duration and intensity of pain during the early post-operative period was evaluated as well as narcotic analgetics application frequency and the duration of antibacterial therapy and the stay in the hospital. **Results of the study.** Replacement testosterone therapy during the early postoperative period in male patients with nephrolithiasis and androgen deficit has been demonstrated to reduce the leukocyteuria duration and the need for antibacterial therapy thus decreasing the stay

at the hospital. Replacement testosterone therapy in male patients with nephrolithiasis and androgen deficit who had dealt with surgical treatment has been shown to decrease the pain duration and intensity thus decreasing the need for narcotic analgetics. The use of replacement testosterone therapy in the complex treatment of nephrolithiasis in patients after surgery contributes to faster liquidation of hyperglycemia and normalization of carbohydrate metabolism. Replacement testosterone therapy in male patients with androgen deficit and nephrolithiasis who need surgical treatment contributes to reduction of kidney stone disease relapse rate. **Conclusion.** Replacement testosterone therapy in male patients with nephrolithiasis and androgen deficit who need surgical treatment considerably improve the postoperative period quality.

Keywords: nephrolithiasis; androgen deficit; testosterone; percutaneous nephrolithotripsy; contact uretherotripsy.

Мочекаменная болезнь (уролитиаз) — одно из наиболее распространенных заболеваний почек и мочевыделительной системы во всем мире [1, 2]. В последние годы частота встречаемости уролитиаза неуклонно увеличивается во многих развитых странах и составляет от 5 до 15 % [5, 6, 9, 12, 15].

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что мужчины страдают нефролитиазом приблизительно в два раза чаще, чем женщины: 13 и 7 % соответственно [7, 9, 12]. Пятнадцать процентов населения мира хотя бы один раз в жизни испытывают эпизод острой почечной колики, а более чем у 50 % пациентов наблюдаются повторные приступы в течение десяти лет [10, 11, 14]. Максимальная частота уролитиаза зарегистрирована в Соединенных Штатах Америки и странах Кавказа (10–15 %), в то время как минимальная распространенность заболевания отмечается в Азии (1–5 %).

Основными причинами, предрасполагающими к развитию уро- и нефролитиаза, являются климатические особенности региона проживания, особенности питания и питьевого режима, возраст, пол, наличие врожденных заболеваний мочевыделительной системы и приобретенных нарушений обмена веществ, применение различных медикаментов и др. [3, 4, 8, 13].

Один из самых эффективных методов лечения уро- и нефролитиаза — хирургическое вмешательство, которое в большинстве случаев выполняют по экстренным показаниям с целью устранения уростаза и нормализации мочевыделения.

Чаще всего в настоящее время в клинической практике прибегают к эндоурологическим хирургическим вмешательствам, среди которых преобладают чрескожная нефролитотрипсия и трансуретральная контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ).

Чрескожную нефролитотрипсию чаще всего используют в качестве монотерапии, она обладает достаточно высокой эффективностью. Впервые это хирургическое вмешательство было выполнено в 1953 г. у пациента с гидронефротической трансформацией почки, что и стало началом эры эндоурологических хирургических вмешательств.

Трансуретральная КУЛТ широко применяется для оказания экстренной помощи пациентам при наличии конкрементов мочеточников более 1 см, длительном (более 3–4 месяцев) «вколоченном» нахождении конкремента в мочевых путях, при разрешении почечной колики, вызванной фрагментами конкремента после сеансов дистанционной литотрипсии. Отсутствие эффекта от дистанционной литотрипсии также служит показанием к трансуретральной КУЛТ. Наиболее эффективной данная методика оказывается при наличии интракалькулезных стриктур, стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента.

Несмотря на то что указанные хирургические вмешательства считаются малоинвазивными, в раннем послеоперационном периоде возможно развитие осложнений, частота которых крайне низка, однако при наличии сопутствующих заболеваний риск неблагоприятного течения значительно повышается, что особенно характерно для пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом [16, 17]. В настоящее время имеется достаточно много работ, посвященных оценке эффективности заместительной терапии тестостероном при андрогенном дефиците и метаболическом синдроме, однако большинство из них носят обзорный характер, не содержат конкретных практических рекомендаций и не рассматривают заместительную терапию тестостероном как метод предоперационной подготовки и профилактики послеоперационных осложнений, что и стало основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность заместительной терапии тестостероном у мужчин с андрогенным дефицитом и уролитиазом, нуждающихся в хирургическом лечении.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 565 пациентов. Хирургическое вмешательство было выполнено 226 (40 %) пациентам, у 339 (60 %) конкременты отошли самостоятельно на фоне консервативной спазмолитической терапии.

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от вида хирургического вмешательства
Fig. 1. Distribution of patients by surgical operation type

Таблица 1 / Table 1

Показания к применению контактной уретеролитотрипсии
Indications for contact uretherolithotripsy

Конкременты / Concrements	Число пациентов / Number of patients	
	Абс. (Abs.)	%
Крупные (1 см и более) и длительно «стоящие на месте» / Large (1 cm and larger) and persisting concrements	112	54,9
При неэффективности дистанционной литотрипсии / In case of extracorporeal lithotripsy inefficiency	10	4,9
После дистанционной литотрипсии («каменные дорожки») / After extracorporeal lithotripsy (stone strips)	82	40,2
Всего / Total	204	100,0

Наиболее часто выполняли такие хирургические вмешательства, как перкутанную нефролитотрипсию, дистанционную ударно-волновую литотрипсию и КУЛТ. Распределение пациентов в зависимости от вида хирургического вмешательства представлено на рис. 1.

Уретероскопия с КУЛТ была выполнена 204 пациентам (90 %). У 154 (75,5 %) пациентов камни мочеточников были обнаружены впервые при госпитализации по экстренным показаниям в связи с почечной коликой.

Основные показания к КУЛТ представлены в табл. 1. Следует отметить, что более чем в 50 % случаев у пациентов, которым была выполнена уретероскопия, были обнаружены крупные и длительно «стоящие на месте» конкременты, у 10 (4,9 %) пациентов первичная дистанционно-ударно-волновая литотрипсия оказалась неэффективной (после двух сеансов), а у 82 (40 %) — выбор КУЛТ был обусловлен наличием множественных конкрементов по типу «каменной дорожки».

Для проведения КУЛТ использовали контактный литотриптер фирмы Karl Storz (система CALCUSPLIT) для пневматической литотрипсии. Для уретерореноскопии применяли уретероренескоп фирмы Karl Storz, 6°, дистальный конец — 8 Шр, конический, ступенчатый — 9,5–13,5 Шр, длина — 43 см, один рабочий канал — 6 Шр для инструментов размером 5 Шр. При контактной литотрипсии использовали пневматическую энергию, которую вырабатывал компрессор UN-AIR Model 6–4 Air, а также тулиевую лазерную энергию, которую вырабатывала лазерная установка «Уролаз» (рис. 2).

Рис. 2. Лазерная установка «Уролаз»
Fig. 2. “Urolas” Laser Apparatus

Данный вид лазера работает в импульсно-периодическом режиме с длиной волны излучения 1,94 мкм. Именно волны данной длины лучше поглощаются водой, при этом уменьшается глубина проникновения лазерного излучения в мягкие ткани мочевыводящих путей. С пиковой мощностью 120 Вт фрагментация мочевых камней занимает в несколько раз меньше времени по сравнению с другими видами лазеров. Следует отметить и такой параметр, влияющий на качество и время проведения литотрипсии, как ретропульсия конкремента. У тулиевого лазера ретропульсия конкремента меньше, чем у других видов лазеров. Эта лазерная установка позволяет выполнять контактную лазерную литотрипсию при любой локализации конкрементов (камни лоханки, любые камни мочеточников и камни мочевого пузыря). «Уролаз» можно использовать в двух режимах «распыления»: дробление конкрементов на крупные фрагменты более 3 мм и дробление мочевых камней на фрагменты размером менее 1 мм.

В связи с тем что у 80 (39,2 %) пациентов имело место расширение чашечно-лоханочной системы и отмечались признаки обострения хронического пиелонефрита до проведения КУЛТ применяли различные методы дренирования мочевых путей. Мочеточниковый внутренний стент установили 67 (29,6 %) пациентам, чрескожную пункционную нефростомию (ЧПНС) выполнили 45 пациентам (19,9 %). Полностью избавить пациентов от мочевых конкрементов с первого раза удалось в 97,1 % случаев. Осложнения возникли у 11 (15,9 %) человек, из них интраоперационные — у 4 (5,8 %), а послеоперационные — у 7 (10,1 %) пациентов. В двух случаях развилась перфорация мочеточника, у двух пациентов отмечалось интраоперационное кровотечение, еще у двух наблюдалась проксимальная миграция стента и в пяти случаях произошло обострение хронического пиелонефрита.

В зависимости от использования заместительной терапии тестостероном все пациенты были разделены на две группы: основную (300 человек) и контрольную (165 человек).

Всем пациентам основной группы с клинической картиной нефролитиаза и клинико-лабораторными признаками андрогенного дефицита и/или метаболического синдрома после неэффективных попыток коррекции ожирения и другой соматической патологии назначали заместительную терапию андрогенами. Учитывали возраст и основную причину возникновения гипогонадизма (травма, онкология, перенесенные воспалительные заболевания яичек). Терапия была направлена на нормализацию уровня тестостерона, устранение клинико-лабораторных признаков гипогонадизма, восстановление андрогензависимых функций организма, нормализацию показателей минерального обмена и улучшение качества жизни в целом (общее самочувствие, эректильная функция, мышечная сила, минеральная плотность костей и др.).

Целью терапии было достижение средних возрастных референтных показателей. Обязательно проводили мониторинг эффективности терапии, оценивали изменения и выраженность клинических симптомов гипогонадизма.

Если пациент был фертильного возраста и планировал детей, подкожно назначали гонадотропин по 3000 Ед два раза в неделю в течение трех месяцев с последующим двухмесячным перерывом и повторным курсом гонадотропина до нормализации концентрации тестостерона в крови. Если пациент был фертильного возраста и не планировал в данный момент детей, рекомендовали криоконсервирование спермы и назначали андрогель по 50 мг в день ежедневно в течение двух месяцев.

При отсутствии побочных эффектов тестостерон назначали внутримышечно: эфир тестостерона — тестостерона ундеканоат 1000 мг один раз в 12–16 недель до получения необходимых значений минерального обмена, функций почек, симптомов метаболического синдрома и т. д.

Пациентам старшей возрастной группы, не планирующим детей, назначали андрогель без криоконсервации спермы и при отсутствии противопоказаний через 2 месяца переводили на внутримышечное введение тестостерона ундеканоата 1000 мг один раз в 12 месяцев или тестостерона энантата по 250 мг каждые 15–30 дней.

Всем пациентам, которые получали экзогенный тестостерон, назначали 5000 Ед гонадотропина в две недели в течение 2 месяцев (три курса в год). Кроме этого, пациенты получали витамин Е, адаптогены и антиоксиданты. Пациентам с диагностированной подагрой назначали аллопуринол: «Аденурик» по 80–120 мг 1 раз в день и «Фильтрум» по две таблетки в день.

С целью оценки эффективности хирургического лечения мочекаменной болезни на фоне заместительной терапии тестостероном были проанализированы показатели гормонального статуса в пред- и послеоперационном периодах, оценена длительность и интенсивность болей в раннем послеоперационном периоде, частота применения наркотических анальгетиков, длительность антибактериальной терапии и пребывания в стационаре.

С целью профилактики и своевременного выявления возможных осложнений заместительной терапии андрогенами проводили трансректальное ультразвуковое исследование простаты, определяли концентрацию простатического специфического антигена сыворотки крови до начала лечения и один раз в год на фоне лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На фоне заместительной терапии тестостероном отмечалась нормализация всех показателей гормонального статуса (табл. 2).

На фоне заместительной терапии концентрация общего тестостерона в основной группе на третьи сутки после операции достигла 19,59 ± 0,45 нмоль/л, а в контрольной оставалась практически на прежнем уровне ($p < 0{,}001$). Индекс свободного тестостерона достиг нормального уровня и сохранялся таким на протяжении 18 месяцев, а в контрольной подгруппе он снижался. Концентрация глобулина, связывающего половые стероиды, и лютеинизирующего гормона понизились до уровня референтных значений ($p < 0{,}001$), а в контрольной группе оставалась практически без изменения ($p \geq 0{,}05$).

Результаты оценки эффективности заместительной терапии препаратами тестостерона в раннем послеоперационном периоде представлены в табл. 3.

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей андрогенного статуса на фоне заместительной терапии
Androgen status parameters dynamics on the background of substitutive therapy

Период наблюдений / Observation period	Подгруппа / Group	Общий тестостерон / Total testosterone	Индекс свободного тестостерона / Free testosterone Index	Глобулин, связывающий половые стероиды / Sex steroids binding globuline	Лютеинизирующий гормон / Luteinizing hormone
До лечения / Before treatment	Основная Main	10,63 ± 0,89	39,8 ± 3,89	50,8 ± 2,86	8,53 ± 0,67
	Контрольная Control	10,74 ± 0,5	40,75 ± 4,19	43,59 ± 3,1	8,52 ± 0,84
Третьи сутки после операции / 3rd day after surgery	Основная Main	19,59 ± 0,45*	66,24 ± 0,95*	29,63 ± 0,61*	5,28 ± 0,17*
	Контрольная Control	14,3 ± 0,5	41,13 ± 4,26	41,98 ± 2,96	9,15 ± 0,98
Шестые сутки после операции 6th day after surgery	Основная Main	20,47 ± 0,39*	69,74 ± 0,64*	29,39 ± 0,52*	4,92 ± 0,09*
	Контрольная Control	13,84 ± 0,5	41,13 ± 4,44	41,6 ± 3,13	9,41 ± 0,98
Тринадцатые сутки после операции / 13th day after surgery	Основная Main	21,29 ± 0,42*	72,05 ± 0,46*	29,46 ± 0,55*	4,81 ± 0,09*
	Контрольная Control	13,39 ± 0,5	42,55 ± 4,48	40,54 ± 3,15	9,19 ± 0,8
Восемнадцать месяцев / 18 months	Основная Main	22,02 ± 0,48*	74,75 ± 0,64*	29,43 ± 0,6*	4,72 ± 0,12*
	Контрольная Control	12,93 ± 0,5	40,91 ± 4,54	39,68 ± 3,1	8,74 ± 0,59

Примечание. *$p < 0{,}001$.

Таблица 3 / Table 3

Влияние заместительной терапии андрогенами на течение раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших хирургические вмешательства
Effect of substitutive androgen therapy upon the development of post-operative period in patients after surgery

Показатель / Parameter	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group	*p*
Длительность лейкоцитурии, сут / Leukocyteuria duration, days	4,2 ± 1,5	8,3 ± 2,2	< 0,05

Окончание табл. 3 / Table 3 (continued)

Показатель / Parameter	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group	*p*
Длительность антибактериальной терапии, сут / Antibacterial therapy duration, days	5 ± 1	7 ± 2	<0,05
Длительность болевого синдрома, сут / Pain syndrome duration, days	2 ± 1	4 ± 1	<0,05
Интенсивность боли в первые сутки после операции по шкале ВАШ / Intensive pain on the first day after surgery (Visual Analogue Scale)	6,5 ± 1,0	8,5 ± 1,0	<0,05
Длительность гипергликемии, сут / Hyperglycemia duration, days	5,2 ± 1,6	7,8 ± 2,0	<0,05
Длительность пребывания в стационаре, сут / Duration of stay in the hospital, days	5,5 ± 2,1	10,5 ± 2,5	<0,05
Частота применения наркотических анальгетиков, раз/сут / Narcotic analgetic application rate, times a day	3,5 ± 1,1	2,0 ± 1,1	<0,05

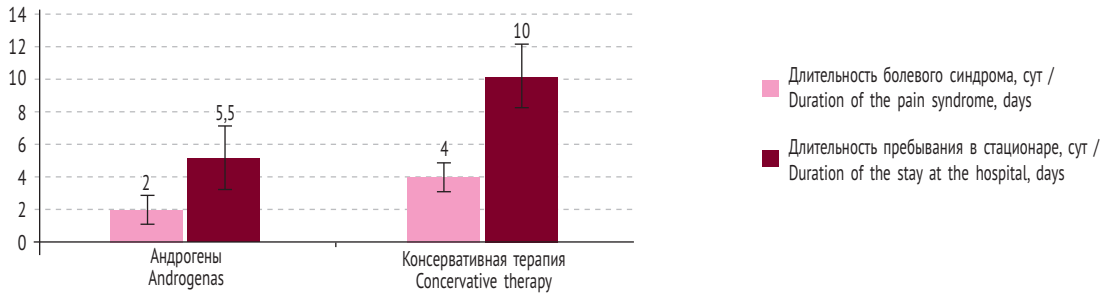


Рис. 3. Длительность болевого синдрома и пребывания в стационаре
Fig. 3. Duration of pain syndrome and stay in the hospital

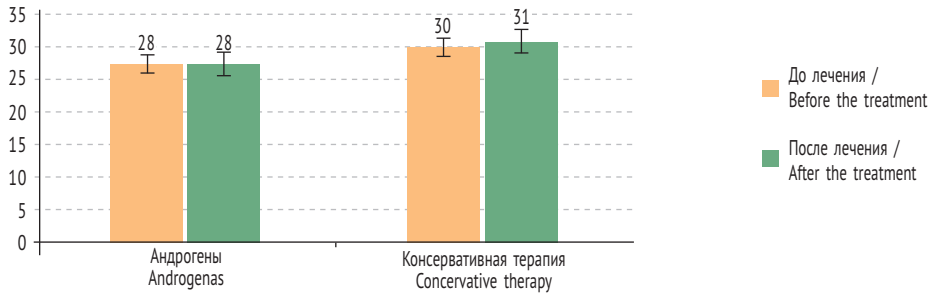


Рис. 4. Объем предстательной железы (см³) до и после лечения
Fig. 4. Prostate volume (cm³) before and after treatment

Заместительная терапия андрогенами как элемент комплексной терапии в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших хирургические вмешательства, способствует существенному уменьшению длительности лейкоцитурии, сокращению продолжительности антибактериальной терапии, снижению интенсивности и длительности боли, что приводит к минимизации длительности пребывания пациента в стационаре (рис. 3).

Особого внимания заслуживает и то, что на фоне заместительной гормонотерапии частота применения наркотических анальгетиков была значительно ниже по сравнению с контрольной группой, в которой препараты тестостерона не назначали.

Ни у кого из пациентов на фоне заместительной терапии андрогенами никаких побочных эффектов и негативных реакций на введение препаратов отмечено не было. При оценке объема предстательной железы существенных различий в группах до и после лечения не выявлено (рис. 4).

При анализе частоты рецидивов через пять лет установлено, что у пациентов контрольной

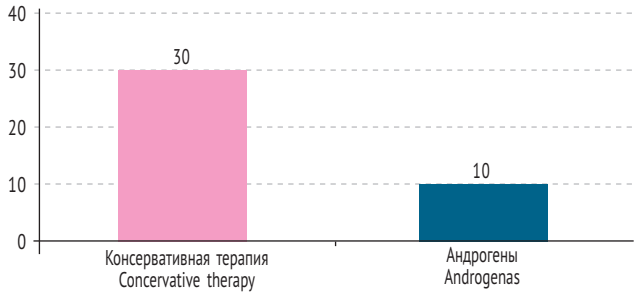


Рис. 5. Частота рецидивов уролитиаза на фоне заместительной терапии тестостероном
Fig. 5. Urolithiasis relapse frequency after substitutive testosterone treatment

группе она достигла 30 %, в то время как в основной группе была достоверно меньше (10 %) (рис. 5).

Таким образом, заместительная терапия тестостероном является высокоэффективным и безопасным методом терапии уролитиаза у мужчин, страдающих гипогонадизмом и нуждающихся в хирургическом вмешательстве.

ВЫВОДЫ

1. Использование тестостерона для заместительной терапии у мужчин, страдающих мочекаменной болезнью и андрогенным дефицитом и нуждающихся в хирургическом лечении, существенно улучшает течение послеоперационного периода.
2. Заместительная терапия тестостероном у мужчин с андрогенным дефицитом и мочекаменной болезнью в раннем послеоперационном периоде позволяет уменьшить длительность лейкоцитурии и продолжительность антибактериальной терапии.
3. Заместительная терапия тестостероном у пациентов с мочекаменной болезнью и андрогенным дефицитом, перенесших хирургическое вмешательство, способствует уменьшению длительности и интенсивности болей, что дает возможность снизить частоту применения наркотических анальгетиков.
4. Применение тестостерона в комплексном лечении мочекаменной болезни у пациентов с андрогенным дефицитом, перенесших хирургические вмешательства по поводу мочекаменной болезни, приводит к скорейшему устранению гипергликемии и нормализации углеводного обмена.
5. Использование тестостерона у мужчин с андрогенным дефицитом и нефролитиазом, нуждающихся в хирургическом лечении, способствует уменьшению частоты рецидивов мочекаменной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Аммо Р.М., Ткачук В.Н. Повреждающее действие ударной волны при выполнении дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных нефролитиазом // Нефрология. – 2013. – Т. 17. – № 1. – С. 78–83. [Al-Shukri SK, Ammo RM, Tkachuk VN. Shock wave damaging effect at carrying out extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with nephrolithiasis. *Nephrology*. 2013;17(1):78-83. (In Russ.)]
2. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 4. – С. 183–186. [Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithitripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Transactions of the leningrad medical institute of sanitation and hygiene*. 2009;(4):183-186. (In Russ.)]
3. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 88–90. [Vasiliyev AG, Zaslavsky DV, Trashkov AP. Changes in the hormonal status of patients with focal psoriasis vulgaris. *Vestn Dermatol Venerol*. 2011;(5):88-90. (In Russ.)]
4. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 30–33. [Tagirov NS, Nazarov TH, Vasilev AG. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30-33. (In Russ.)]
5. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF_1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза

и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 500–502. [Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Biull Eksp Biol Med*. 2014;158(10)500-502. (In Russ.)]

6. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 3. – С. 17–21. [Trashkov AP, Vasiliev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS, et al. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Experimental and clinical pharmacology*. 2015;78(3):17-21. (In Russ.)]
7. Anaissie J, Roberts NH, Wang P, Yafi FA. Testosterone replacement therapy and components of the metabolic syndrome. *Sex Med Rev*. 2017;5(2):200-210. https://doi.org/: 10.1016/j.sxmr.2017.01.003.
8. Akerman J, Kovac JR, Lipshultz LI. Testosterone therapy improves well being and psychological health. *Curr Opin Urol*. 2017;27(6):519-524. https://doi.org/: 10.1097/MOU.0000000000000440.
9. Catakoglu AB, Kendirci M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular events. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(7):664-672. https://doi.org/: 10.5543/tkda.2017.00531.
10. Diemer T, Hauptmann A, Wagenlehner FM. [Testosterone therapy]. *Urologe A*. 2016;55(4):539-548; quiz 549-550. https://doi.org/: 10.1007/s00120-016-0072-y.
11. Fisang C, Anding R, Muller SC, et al. Urolithiasis — an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(6):83-91. https://doi.org/: 10.3238/arztebl.2015.0083.
12. Gee HY, Jun I, Braun DA, et al. Mutations in SLC26A1 cause nephrolithiasis. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1228-1234. https://doi.org/: 10.1016/j.ajhg.2016.03.026.
13. Goodale T, Sadhu A, Petak S, Robbins R. Testosterone and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):68-72. https://doi.org/: 10.14797/mdcj-13-2-68.
14. Hwang K, Miner M. Controversies in testosterone replacement therapy: testosterone and cardiovascular disease. *Asian J Androl*. 2015;17(2):187-191. https://doi.org/: 10.4103/1008-682X.146968.
15. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, et al. Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;69(5):894-903. https://doi.org/: 10.1016/j.eururo.2015.12.005.
16. Levcikova M, Breza J, Jr., Luha J, et al. Testosterone replacement therapy (TRT) and its effect on bone marrow. How serious is it and is there a true polyglobulia? *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(11):654-657. https://doi.org/: 10.4149/BLL_2017_124.
17. Lee OD, Tillman K. An overview of testosterone therapy. *Am J Mens Health*. 2016;10(1):68-72. https://doi.org/: 10.1177/1557988314556671.

◆ Информация об авторе

Наир Сабирович Тагиров — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

◆ Information about the author

Nair S. Tagirov — Associate Professor of Pathophysiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10255-62

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА АЛКОГОЛЬ-АТРИБУТИВНОЙ СМЕРТНОСТИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

© З.В. Давыдова [1], О.Д. Ягмуров [2]

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

Для цитирования: Давыдова З.В., Ягмуров О.Д. Судебно-медицинская экспертиза алкоголь-атрибутивной смертности в Санкт-Петербурге // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 55–62. https://doi.org/10.17816/PED10255-62

Поступила: 19.02.2019 Одобрена: 11.03.2019 Принята к печати: 22.04.2019

В статье представлен аналитический материал о взаимосвязи употребления алкогольной продукции и состояния смертности в Санкт-Петербурге за 2015–2017 гг., который основывается на данных городского бюро судебно-медицинской экспертизы. Анализ летальных исходов показал, что проблема злоупотребления алкогольными напитками (в частности, этанолсодержащими) остается по-прежнему актуальной, на что указывает высокая (до 30 %) частота выявления острых отравлений этанолом при судебно-медицинской экспертизе трупов. Нами установлено, что отравления этанолом в структуре отравлений занимают второе место, в то время как уверенно и с большим отрывом лидируют отравления наркотическими веществами (опиатами, каннабиоидами, кокаином). Тем не менее более чем у 75 % умерших от острого отравления наркотическими веществами в крови был обнаружен алкоголь. Алкоголь обнаружен в крови более чем у 60 % умерших насильственной смертью. Высокие показатели частоты алкогольного опьянения зарегистрированы в случаях смерти от действия низких температур и механической асфиксии (при повешении). Около 25 % пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий (пешеходы, водители, пассажиры) находились в состоянии алкогольного опьянения. Наше исследование продемонстрировало отсутствие динамики снижения частоты алкогольных опьянений и в случаях, когда смерть наступала от заболеваний. При сравнении отдельных видов ненасильственной смерти было обнаружено, что чаще всего состояние алкогольного опьянения сопутствовало (служило фоном) заболеваниям органов пищеварительной системы: геморрагическому панкреатиту, циррозу, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозной болезни вен пищевода (24–53 % случаях), несколько реже — заболеваниям органов сердечно-сосудистой системы (25–29 % случаев).

Ключевые слова: насильственная смерть; отравления; травмы; ненасильственная смерть; этанол.

FORENSIC MEDICAL EXAMINATION OF ALCOHOL-ATTRIBUTABLE MORTALITY IN SAINT PETERSBURG

© Z.V. Davydova [1], O.D. Yagmurov [2]

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

For citation: Davydova ZV, Yagmurov OD. Forensic medical examination of alcohol-attributable mortality in Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):55-62. https://doi.org/10.17816/PED10255-62

Received: 19.02.2019 Revised: 11.03.2019 Accepted: 22.04.2019

This article presents an analytical material on the relationship of alcohol consumption and mortality in St. Petersburg for the period 2015-2017 years, which is based on the data of the city Bureau of forensic medical examination. The analysis of deaths found that the problem of abuse of alcoholic beverages (including ethanol containing) remains relevant, as indicated by the high (up to 30%) frequency of detection of acute ethanol poisoning in forensic examination of corpses. We found that ethanol poisoning in the structure of poisoning occupy the second place, while drug poisoning (opiates, cannabioids, cocaine) confidently and by a large margin occupy the first place. However, more than 75% of those who died from acute drug poisoning had alcohol in their blood. In cases where the death was violent, alcohol was found in the blood of more than 60% of the victims. High rates of alcohol intoxication were found in cases of death from low temperatures and mechanical asphyxia (hanging). About 25% of the victims of road accidents (pedestrians, drivers, passengers) were intoxicated. Our study showed no dynamics of reducing the frequency of alcohol intoxication and in cases where death occurs from diseases. When comparing certain types of non-violent death, it was found that most often the state of alcoholic intoxication accompanied (was the background) in cases of death from diseases of the digestive system: hemorrhagic pancre-

atitis, cirrhosis, gastric ulcer and duodenal ulcer, varicose veins of the esophagus (in 24-53% of cases), somewhat less – in diseases of the cardiovascular system (in 25-29% of cases).

Keywords: violent death; poisoning; trauma; nonviolent death; ethanol.

О негативном влиянии алкоголя написано немало. Способность алкоголя вызывать токсические изменения практически во всех органах и системах обусловлена его химическими свойствами и особенностями биотрансформации. Молекула этанола представляет собой двухатомный спирт, хорошо растворимый как в воде, так и в жирах, и, соответственно, легко проникающий во все ткани и через все тканевые барьеры. Способность растворяться в жирах позволяет этанолу встраиваться в клеточные мембраны и, с одной стороны, изменять их структуру, а с другой — влиять на встроенные в мембраны белки, нарушая их функции, прежде всего белков-рецепторов, белков-переносчиков и мембраносвязанных ферментов. Алкоголь изменяет структуру липидного бислоя, повышает его проницаемость, текучесть. Воздействие на клеточные мембраны в ЦНС и, как следствие, нарушение церебральной нейротрансмиссии определяют токсические свойства этанола при остром отравлении — наркотические с выраженным седативным эффектом [5, 13, 15].

С длительным неконтролируемым употреблением напитков связано формирование соматических осложнений: алкогольных поражений печени и легких, алкогольной энцефалопатии, алкогольной кардиомиопатии [4, 8, 9].

Проблема алкогольной зависимости и злоупотребления алкоголем тесно сопряжена с ростом числа самоубийств, депрессий, домашнего и уголовного насилия, а также дорожного и бытового травматизма. Интересное сопоставление провели J. Landberg и T. Norström [11]. Они проанализировали взаимосвязь между потреблением алкоголя и убийствами в России и Соединенных Штатах. Анализ выполняли в возрастных подгруппах 15–64, 15–34, 35–64 лет за 1959–1998 гг. для России и за 1950–2002 гг. для США. Потребление алкоголя в США оценивали на основе данных об официальной продаже алкоголя, в России — по данным, учитывающим незарегистрированное потребление алкоголя. Эти показатели были проанализированы с помощью autoregressive integrated moving average (ARIMA). Результаты регрессионной модели свидетельствуют, что с алкоголем в России может быть связано до 73 % убийств, в США — до 57 %. И в России и в США увеличение потребления 100 % алкоголя на 1 литр на душу населения старше 15 лет в год ассоциируется с увеличением числа убийств примерно на 10 %. В Швейцарии, по сведениям S. Marmet et al., употреблением алкоголя обусловлены 8,7 % всех случаев смертей в возрасте 15–74 лет [12]. В Канаде, как сообщают J. Rehm et al., употреблением алкоголя (в том числе умеренным) обусловлено 6,0 % смертей среди мужчин в возрасте моложе 70 лет [14].

В доступной нам литературе мы не обнаружили подробной информации об уровне смертности, связанной с употреблением алкоголя в Санкт Петербурге.

Цель нашего исследования заключалась в анализе структуры алкоголь-атрибутивной смертности в Санкт-Петербурге за 2015–2017 гг.

Исследование проведено на основе изучения архивных материалов танатологического отдела бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга в 2015–2017 гг. Степень алкогольного опьянения (на момент наступления смерти) устанавливали по уровню алкоголемии, определяемой методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ)[1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал, что за 2015–2017 гг. в структуре насильственной смерти острые отравления уверенно занимают второе место, уступая лишь механической травме (табл. 1).

В настоящее время диагностику смертельного отравления этанолом производят комплексно с учетом макроскопических признаков, выявляемых при исследовании трупа, результатов лабораторных исследований (судебно-химического, гистологического, биохимического). Для определения наличия и концентрации количественного содержания этанола кровь и моча подлежат обязательному судебно-химическому исследованию[2]. Средней смертельной концентрацией алкоголя в крови считается 3–5 ‰ [2]. Концентрация в крови 5 и более промилле этанола является, как правило, смертельной.

Наличие и концентрацию этанола в направляемых на судебно-химическое исследование объектах (крови, моче, желудочном содержимом) опреде-

[1] Методические указания «О судебно-медицинской диагностике смертельных отравлений этиловым алкоголем и допускаемых при этом ошибках». М., 1974.

[2] Инструкция по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы утверждена Приказом МЗ РФ от 24 апреля 2003 г. № 161.

Таблица 1 / Table 1

Структура насильственной смерти
Structure of violent death

Причина смерти / Cause of death	Год / Year		
	2015	2016	2017
Механическая травма, из них: / Mechanical injury, of them:	2288	2023	1851
транспортная травма / transport injury	911	527	506
падения / dip	728	702	703
огнестрельная травма / gunshot injury	51	54	41
травма тупыми предметами / blunt force trauma	400	525	425
электротравма / electric trauma	4	9	5
травма острыми орудиями / injury with sharp tools	194	206	171
Механическая асфиксия / Mechanical asphyxia	618	553	570
Крайняя температура / Extreme temperature	198	187	167
Отравления, из них: / Poisoning, of them:	1180	1161	1241
отравления этанолом / ethanol poisoning	299	317	300
отравления наркотиками / drug poisoning	672	608	696
прочие отравления (угарный газ, лекарственные вещества, технические жидкости) / other poisoning (carbon monoxide, drugs, technical liquids)	209	236	245

Таблица 2 / Table 2

Структура насильственной смерти при острых отравлениях
Structure of violent death in acute poisoning

Причина смерти / Cause of death	Год / Year		
	2015	2016	2017
Острые отравления этанолом / Acute ethanol poisoning	299	317	300
Острые отравления техническими жидкостями / Acute poisoning with technical liquids	32	11	15
Острые отравления лекарственными веществами / Acute drug poisoning	61	60	71
Острые отравления наркотическими веществами / Acute drug poisoning	672	608	696
Острые отравления угарным газом / Acute carbon monoxide poisoning	143	138	159
Острые отравления кислотами, щелочами / Acute poisoning by acids, alkalis	8	2	4
Отравления неустановленными ядами / Of poisoning with unknown poisons	38	29	12
Всего отравлений / Total poisoning	1253	1165	1257

ляют методом ГЖХ по утвержденной Минздравом СССР методике этилнитритным методом, основанном на переводе этилового спирта в эфир этилнитрит. ГЖХ — один из наиболее распространенных методов, применяемых в судебной химии для анализа отравляющих веществ, обладает высокой чувствительностью и надежностью.

Проведенное нами исследование показало, что за 2015–2017 гг. не наблюдалось тенденции к снижению острых отравлений этанолом в структуре общей смертности (табл. 2). Нужно отметить, что количество острых отравлений наркотическими веществами (опиатами, каннабиоидами, кокаином и др.) практически в два раза превышает количество острых отравлений этанолом.

При анализе исследуемого материала было установлено, что чаще от острого отравления этанолом умирали мужчины в возрасте 35–60 лет

Таблица 3 / Table 3

Распределение умерших по возрасту
Distribution of deaths by age

Год / Year	Мужчины / Men				Женщины / Women			
	21–35	35–60	61–74	Всего / Total	20–35	35–55	56–74	Всего / Total
2015	78	96	22	197	40	48	14	102
2016	76	113	19	208	41	49	17	109
2017	71	87	25	183	46	61	10	117

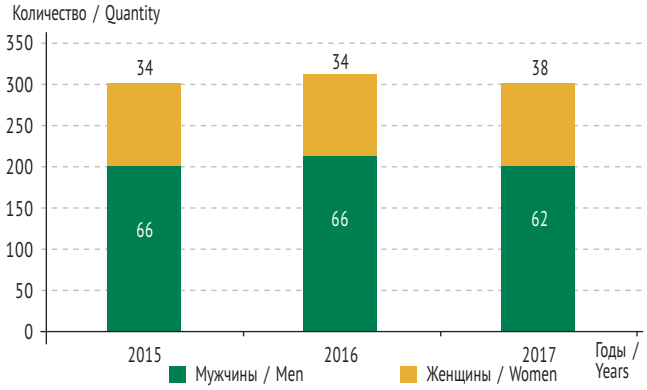


Рис. 1. Распределение умерших по полу
Fig. 1. Sex distribution of the deceased

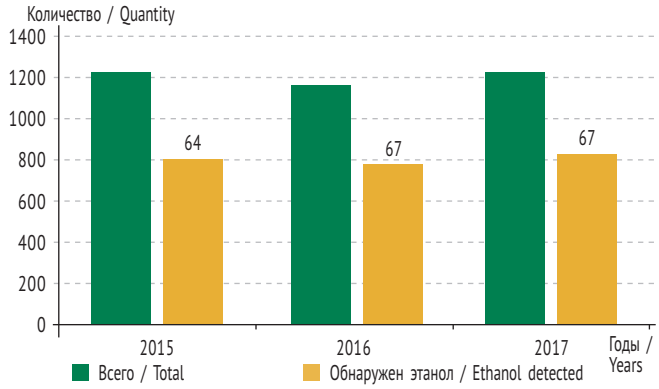


Рис. 2. Частота обнаружения этанола в крови в случаях насильственной смерти
Fig. 2. Frequency of detection of ethanol in blood in cases of violent death

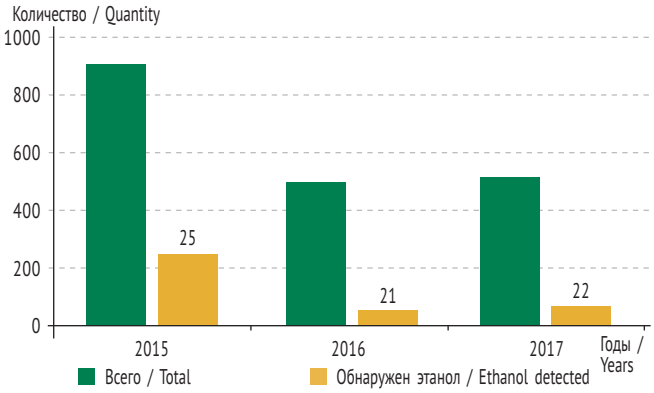


Рис. 3. Частота обнаружения этанола в крови в случаях смертельной транспортной травмы
Fig. 3. Frequency of detection of ethanol in blood in cases of fatal transport injury

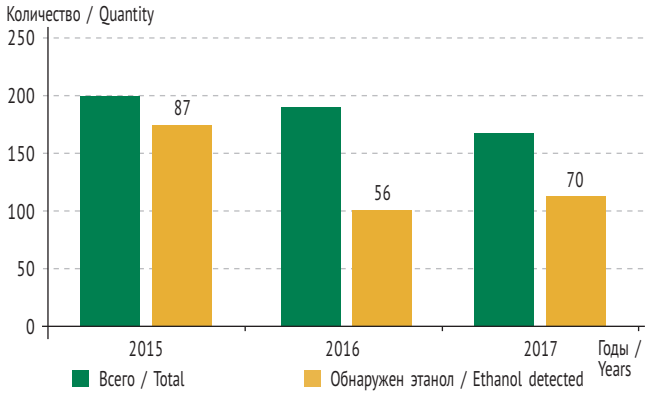


Рис. 4. Частота обнаружения этанола в крови в случаях смерти от действия крайних температур
Fig. 4. The frequency of detection of ethanol in the blood in cases of death from extreme temperatures

(рис. 1, табл. 3). Необходимо отметить, что в случаях отравления наркотическими веществами, которые занимают лидирующие позиции в структуре смертельных отравлений, этанол был обнаружен в крови более чем у 75 % умерших.

Обращает на себя внимание, что более чем в 60 % случаев насильственной смерти в крови у пострадавших был обнаружен этанол (рис. 2).

За указанный период показатели смертности в результате дорожно-транспортного травматизма (автомобильная, рельсовая, мотоциклетная травмы и др.) имеют тенденцию к снижению, при этом до 25 % пострадавших находились в состоянии алкогольного опьянения, и этот показатель практически не менялся (рис. 3).

Наше исследование показало, что в случаях формирования термической травмы более 60 % пострадавших находились в состоянии алкогольного опьянения. Этанол был выявлен в крови у 65–80 % погибших от общего переохлаждения. В ситуациях формирования термических ожогов этанол обнаруживался в 18–25 % случаев (рис. 4).

Судебно-медицинские эксперты в случае регистрации смерти от механической асфиксии, которая включает повешение, удавление петлей, закрытие дыхательных путей инородными телами и утопление, чаще всего сталкивались с повешением. Надо отметить, что по роду смерти повешение чаще всего является самоубийством, составляет от 62 до 67 % всех случаев механической асфиксии, при этом этанол был обнаружен более чем в половине случаев (рис. 5).

Довольно часто, в 50–68 % случаев, находились в состоянии алкогольного опьянения пострадавшие от действия тупых предметов и от действия острых орудий (20–42 %) (рис. 6, 7). Повреждения, наносимые тупыми и острыми предметами, занимают одно из ведущих мест в структуре общей смертности от различных травм. В структуре травм от действия тупых предметов преобладают травмы, сформировавшиеся при падении с высоты. В настоящее время колото-резаные повреждения лидируют в группе травм от действия острых орудий и составляют около 80 %. Проникающие колото-резаные ранения груди представляют собой один из самых распространенных видов травм и характеризуются высоким процентом осложнений и летальности [1]. В результате исследования половозрастного состава пострадавших от колото-резаных проникающих повреждений груди была выявлена стойкая тенденция, не менявшаяся в течение нескольких последних десятилетий: резкое преобладание среди пострадавших мужчин преимущественно молодого и среднего возраста, в крови которых содержание этилового алкоголя составляло свыше 2,5 ‰.

При исследовании трупов людей, умерших от заболеваний (то есть в случаях ненасильственной смерти), установлено, что около 25 % находились в состоянии алкогольного опьянения (рис. 8).

При сравнении отдельных видов ненасильственной смерти оказалось, что наиболее часто состояние алкогольного опьянения сопутствовало (служило фоном) смерти от заболеваний органов пищеварительной системы: геморрагического панкреатита, цирроза, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозной болезни вен пищевода, то есть заболеваний, которые чаще всего формируются при длительном употреблении этанола (в 24–53 % случаях), несколько реже — от заболеваний органов сердечно-сосудистой (25–29 % случаев) и нервной системы (15,2–22,8 % случаев) (рис. 8–10).

Наиболее уязвимым органом при алкогольной интоксикации является печень. Алкоголь может

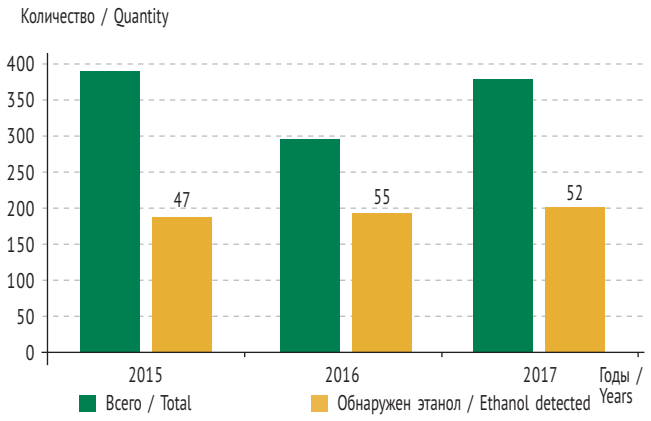


Рис. 5. Частота обнаружения этанола в крови в случаях смерти от механической асфиксии

Fig. 5. Frequency of detection of ethanol in blood in cases of death from mechanical asphyxia

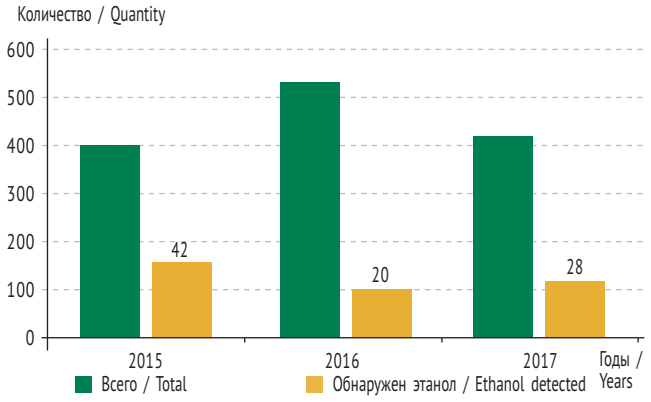


Рис. 6. Частота обнаружения этанола в крови у пострадавших от действия острых орудий

Fig. 6. The frequency of ethanol in the blood of victims from the action of sharp guns

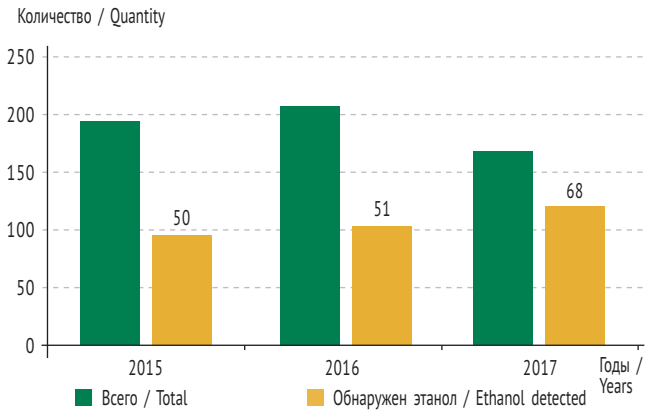


Рис. 7. Частота обнаружения этанола в крови у пострадавших от действия тупых твердых предметов

Fig. 7. The frequency of detection of ethanol in the blood of victims of the action of blunt solid objects

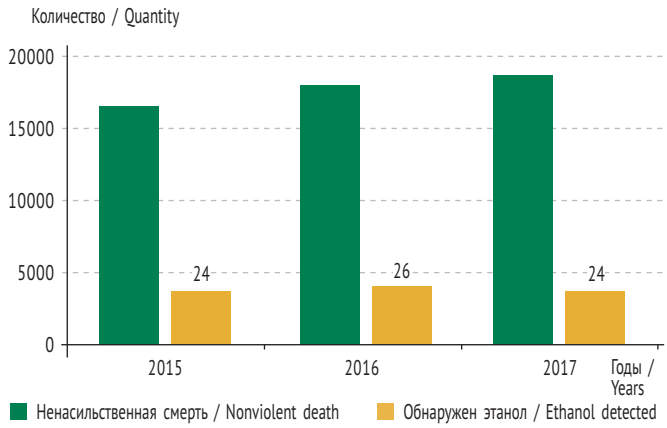


Рис. 8. Частота обнаружения этанола в крови в случаях ненасильственной смерти

Fig. 8. Frequency of detection of ethanol in blood in cases of nonviolent death

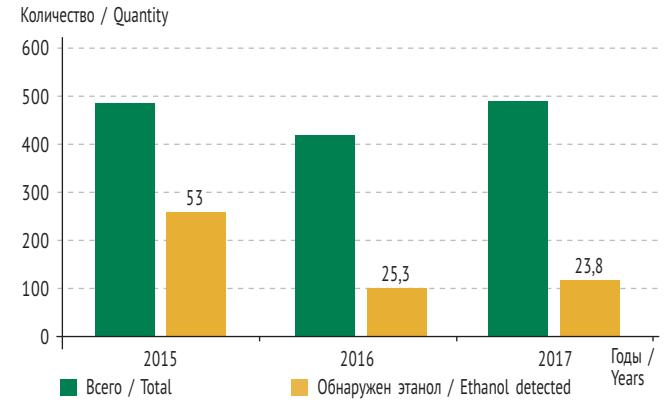


Рис. 9. Частота встречаемости этанола в крови в случаях смерти от заболевания системы органов пищеварения

Fig. 9. The incidence of ethanol in the blood in cases of death from diseases of the digestive system

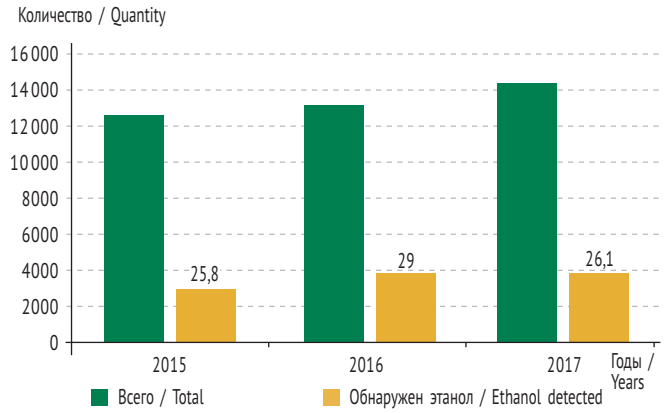


Рис. 10. Частота встречаемости этанола в крови в случаях смерти от заболевания системы органов системы кровообращения

Fig. 10. The frequency of ethanol occurrence in cases of death from diseases of the circulatory system

индуцировать стеатоз, гепатит и цирроз печени. Длительное и ежедневное употребление алкоголя даже в небольших дозах, особенно на фоне несбалансированного питания, приводит к развитию алкогольного гепатита, цирроза [10]. Ацетальдегид под воздействием алкогольдегидрогеназы, микросомальной этанолокислительной системы обусловливает такие токсические эффекты, как нарушение процесса перекисного окисления липидов, нарушение транспортной цепи в митохондриях, подавление репарации ДНК, нарушение функции микротрубочек, образование белковых комплексов в виде гиалиново-капельной дистрофии (тельца Маллори). В результате нарушается выведение белка из клеток, что, в свою очередь, приводит к накоплению жидкости в клетках и отеку. При употреблении больших доз алкоголя (400–500 мл) возможно развитие алкогольного гепатита высокой активности, с постнекротическим мультилобулярным циррозом. Кроме того, нарушаются функции фосфолипидов клеточных мембран — важных структурных компонентов печени, что приводит к нарушениям трансмембранного транспорта [6]. При хроническом поступлении этанола в мембранах гепатоцитов меняется нормальный набор гликопротеинов, развивается цирроз, приводящий к стойким изменениям в митохондриях печени, в крови повышается количество аспартатаминотрансферазы (АСТ). Стеатоз печени встречается примерно в 88,8 % случаев смерти от алкогольной интоксикации и характеризуется повышенным накоплением триглицеридов в гепатоцитах.

Другой причиной смерти при хронической алкогольной интоксикации может быть поражение поджелудочной железы в виде панкреонекроза или индуративного панкреатита, при которых наблюдаются атрофия и перестройка паренхимы до образования аденомы. Примерно 2 % пациентов с алкогольной болезнью погибают от гипогликемической или гипергликемической комы, при которых отмечается индуративный панкреатит с периваскулярным фиброзом. Одновременно происходят изменения в коре головного мозга в виде ацидофильной дегенерации нейронов. Панкреонекроз при выживании дает картину тяжелого сахарного диабета с гипергликемией и диабетической комой. Геморрагический панкреонекроз или острый панкреатит сочетается с сердечно-сосудистой недостаточностью на ранних стадиях, а на поздних — с перитонитом и острым респираторным дистресс-синдромом [7].

Наше исследование показало, что количество смертей, обусловленных заболеваниями сердеч-

но-сосудистой системы, за 3 года увеличилось на 6,9 %, при этом доля умерших на фоне приема этилового спирта составляет более чем 25 %. В основном в структуре смертности преобладали мужчины в возрасте 43–61 года (42–45 %), а концентрация этилового алкоголя в их крови колебалась от 0,5 до 2,5 ‰, при этом концентрация этанола в моче была выше (что соответствует фазе резорбции, то есть фазе выведения). В структуре внезапной сердечной смерти алкогольная кардиомиопатия занимает по частоте второе место после внезапной коронарной смерти. Доказано, что прием алкоголя резко повышает риск развития внезапной сердечной смерти при ишемической болезни сердца [8].

При алкогольной интоксикации поражаются мелкие сосуды, снижается тонус сосудов, скорость кровотока, в результате возникает склонность белков крови к гиперкоагуляции. Микроангиопатия приводит к набуханию и пролиферации эндотелия с исходом в склероз и гиалиноз, увеличению проницаемости и плазматическому пропитыванию резистентного звена компонентов микроциркуляторного русла. Сочетание ишемической болезни сердца с алкогольной интоксикацией создает затруднения при определении причин смерти. Имеются данные, что умеренные дозы алкоголя снижают гомеостатический фактор, вызывающий тромбоз коронарных артерий [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенного нами исследования можно сделать вывод, что проблема злоупотребления алкогольными напитками (в частности, этанолсодержащими) до сих пор остается актуальной, что подтверждается высокой частотой алкогольных опьянений, выявляемых при судебно-медицинской экспертизе трупов. Алкогольатрибутивная смертность имеет сложную внутреннюю структуру, которая включает в себя истинную (причинную) и неявную (контрибутивную) связи. Было установлено, что в случаях насильственной смерти алкоголь присутствовал в крови более чем в 60 % исследований, при ненасильственной смерти гораздо реже — в 25 % случаев. Травмы с летальным исходом, полученные в состоянии алкогольного опьянения, достаточно многочисленны и разнообразны: транспортная травма, термическая травма, различные виды механической асфиксии, отравления наркотическими веществами. Обращает на себя внимание отсутствие динамики снижения доли алкогольных опьянений как при насильственной, так и при ненасильственной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадяев В.В. Судебно-медицинская диагностика резаных повреждений кожного покрова по признаку остроты лезвия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. [Badyaev VV. Sudebno-meditsinskaya diagnostika rezanykh povrezhdeniy kozhnogo pokrova po priznaku ostroty lezviya. [dissertation] Moscow; 2014. (In Russ.)]
2. Бережной Р.В., Смусин Я.С., Томилин В.В., Ширинский П.П. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений. – М.: Медицина, 1980. [Berezhnoy RV, Smusin YS, Tomilin VV, Shirinskiy PP. Rukovodstvo po sudebno-meditsinskoy ekspertize otravleniy. Moscow: Meditsina; 1980. (In Russ.)]
3. Капустин А.В., Зомбковская Л.С., Панфиленко О.А., Серебрякова В.Г. О вариантах признаков смерти от острого отравления алкоголем, обусловленных различными особенностями танатогенеза // Судебно-медицинская экспертиза. – 2003. – Т. 46. – № 6. – С. 25–27. [Kapustin AV, Zombkovskaya LS, Panfilenko OA, Serebryakova VG. On variations of death signs of acute alcohol intoxication preconditioned by different peculiarities of thanatogenesis. *Sud Med Ekspert.* 2003;46(6):25-27. (In Russ.)]
4. Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В., Березников А.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011–2016 гг.) // Судебно-медицинский эксперт. – 2017. – Т. 60. – № 6. – С. 4–8. [Kovalev AV, Morozov YE, Samokhodskaya OV, Bereznikov AV. Alcohol-associated mortality in Russia (based on the materials for the period from 2011 till 2016). *Sud Med Ekspert.* 2017;60(6):4-8. (In Russ.)]
5. Маркизова Н.Ф. Спирты. – СПб.: Фолиант, 2004. [Markizova NF. Spirty. Saint Petersburg: Foliant; 2004. (In Russ.)]
6. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 2001. [Pal'tsev MA, Anichkov NM. Patologicheskaya anatomiya. Moscow: Meditsina; 2001. (In Russ.)]
7. Пиголкин Ю.И., Морозова Ю.Е., Мамедов В.К. Судебно-медицинская диагностика острой и хронической алкогольной интоксикации // Судебно-медицинская экспертиза. – 2012. – Т. 55. – № 1. – С. 30–33. [Pigolkin YI, Morozova YE, Mamedov VK. Forensic medical diagnostics of acute and chronic alcohol intoxication. *Sud Med Ekspert.* 2012;55(1):30-33. (In Russ.)]
8. Сапожников С.П., Козлов В.А., Голенков А.В., и др. Влияние приема алкоголя на хронологические закономерности внезапной сердечной смерти // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58. – № 3. – С. 21–25. [Sapozhnikov SP, Kozlov VA, Golenkov AV, et al. The influence of alcohol consumption on the chronological patterns of sudden

cardiac death. *Sud Med Ekspert*. 2015;58(3):21-25. (In Russ.)]
9. Соколова О.В., Петрова Ю.А. Судебно-медицинская оценка случаев внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии на фоне низких концентраций этанола в крови и моче // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58. – № 4. – С. 19–22. [Sokolova OV, Petrova YA. Forensic medical expertise of sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy in the subjects having a low ethanol concentration in the blood and urine. *Sud Med Ekspert*. 2015;58(4):19-22. (In Russ.)]
10. Honkanen R. Alcohol in home and leisure injuries. *Addiction*. 1993;88(7):939-944. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02111.x.
11. Landberg J, Norstrom T. Alcohol and homicide in Russia and the United States: a comparative analysis. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011;72(5):723-730. https://doi.org/10.15288/jsad.2011.72.723.
12. Marmet S, Rehm J, Gmel G, et al. Alcohol-attributable mortality in Switzerland in 2011—age-specific causes of death and impact of heavy versus non-heavy drinking. *Swiss Med Wkly*. 2014;144: w13947. https://doi.org/10.4414/smw.2014.13947.
13. Peana AT, Enrico P, Assaretti AR, et al. Key role of ethanol-derived acetaldehyde in the motivational properties induced by intragastric ethanol: a conditioned place preference study in the rat. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(2):249-258. https://doi.org/10.1111/j.1530–0277.2007.00574.x.
14. Rehm J, Patra J, Popova S. Alcohol-attributable mortality and potential years of life lost in Canada 2001: implications for prevention and policy. *Addiction*. 2006;101(3):373-384. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01338.x.
15. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, et al. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med*. 2008;19(8):561-567. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.033.

◆ Информация об авторах

Злата Вячеславовна Давыдова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zlata.davydova@rambler.ru.

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

◆ Information about the authors

Zlata V. Davydova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zlata.davydova@rambler.ru.

Oraz D. Yagmurov — MD, PhD, Dr Med Sci Professor Head of the Department of Forensic Medicine with a Course of Law. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oraz.yagmurov@gmail.com.

https://doi.org/10.17816/PED10263-68

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ С ДОРСОПАТИЯМИ

© Я.А. Ваганова, Г.А. Суслова, С.Н. Гайдуков

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

Для цитирования: Ваганова Я.А., Суслова Г.А., Гайдуков С.Н. Немедикаментозные методы купирования болевого синдрома у беременных с дорсопатиями // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 63–68. https://doi.org/10.17816/PED10263-68

Поступила: 12.03.2019 Одобрена: 10.04.2019 Принята к печати: 17.04.2019

В настоящем исследовании изучали эффективность купирования болевого синдрома у беременных с дорсопатиями с помощью комплекса изометрической кинезотерапии. Группы исследования отличались по виду упражнений: курс процедур изометрической кинезотерапии (1-я группа) или курс процедур лечебной гимнастики (2-я группа). Продолжительность каждого курса составила 7,5 ч (3 раза в неделю в течение 5 недель, всего по 15 процедур), занятия проводили под контролем врача лечебной физкультуры. Было обследовано 170 беременных. Средний возраст обследуемых женщин составил 31 (LQ = 26; UQ = 38) год ($p > 0,05$ между группами). Болевой синдром в нижней части спины оценивали с помощью опросника Освестри, опросника EuroQol 5-D, визуально-аналоговой шкалы, вербальной оценочной шкалы и краткого опросника Мак-Гилла, медико-социальной анкеты. Уровень нарушения жизнедеятельности определяли по результатам вопросника Освестри. Опросники и шкалы заполняли до первой процедуры кинезотерапии (комплекс изометрических упражнений) и лечебной гимнастики и повторно — после последней процедуры. В данном проспективном нерандомизированном контролируемом исследовании за величину уровня статистической значимости принимали $p = 0,05$. Анализ данных позволил получить статистически значимые результаты, подтверждающие эффективность выполнения комплекса изометрических упражнений с целью купирования болевого синдрома у беременных с дорсопатиями. В 1-й группе снижение болевого синдрома в нижней части спины происходило в 2,47 раза чаще по сравнению со 2-й группой ($p = 0,001$).

Ключевые слова: дорсопатии; болевой синдром в нижней части спины; беременность; кинезотерапия.

NON-PHARMACOLOGICAL PAIN-RELIEVING TREATMENT IN PREGNANT WOMEN WITH DORSOPATHIES

© Y.A. Vaganova, G.A. Suslova, S.N. Gaiducov

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

For citation: Vaganova YA, Suslova GA, Gaiducov SN. Non-pharmacological pain-relieving treatment in pregnant women with dorsopathies. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):63-68. doi: 10.17816/PED10263-68

Received: 12.03.2019 Revised: 10.04.2019 Accepted: 17.04.2019

The present study assesses the effectiveness of the relief of pain syndrome in pregnant women with dorsopathies by using an isometric kinesitherapy complex. The analyzed groups differed in the type of the performed exercise, with the first group attending a course of isometric kinesitherapy procedures (group 1) or the second group undertaking a course of therapeutic gymnastics in pregnant women with dorsopathies. The duration of each course was 7.5 hours (3 times a week for a period of 5 weeks, a total of 15 procedures), classes were conducted under the supervision by a doctor of therapeutic physical training. 170 pregnant women were examined with the average age of: Me = 31 (LQ = 26; UQ = 38) years ($p > 0.05$ between the groups). The low back pain (LBP) was assessed using the Oswestry questionnaire, the EuroQol 5-D questionnaire, the visual analogue scale (VAS), the verbal rating scale, the McGill short questionnaire and a medico-social form. The level of disability was assessed by using the results of the Oswestry questionnaire. Completing the questionnaires and the scales was made before the first kinesitherapy procedure (a complex of isometric exercises) and therapeutic gymnastics and completing it again after the last procedure, respectively. A prospective non-randomized controlled study was conducted in which p = 0.05 was taken as the value of statistical significance level for this study (p). The data analysis yielded statistically significant results confirming the effectiveness of the complex of isometric exercises aiming at relieving the pain in pregnant women with dorsopathies. In group 1, a decrease of the low back pain (LBP) was detected 2.47 times more often than in group 2 with $p = 0.001$.

Keywords: dorsopathies; low back pain; pregnancy; kinesiotherapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в развитых странах болевые синдромы вертеброгенной природы настолько распространены, что достигают размеров эпидемии и приобретают статус важнейшей медико-социальной проблемы [1, 5, 6, 10]. Боли в нижней части спины (БНС) являются самой распространенной жалобой, предъявляемой пациентами с заболеваниями опорно-двигательного аппарата во всем мире. Болевой синдром, вызванный дорсопатиями, хотя бы один раз испытывают 85 % пациентов с данной патологией [14]. В отечественной литературе представлено недостаточно работ о течении данной патологии у беременных и возможных методах ее лечения. БНС и тазовые боли в последнее время стали наиболее распространенным симптомом во время гестации и считаются нормой во время беременности. Зарубежные исследования показали, что около 50 % женщин на разных сроках беременности испытывают боли в спине, которые мешают приседать, подниматься с кровати, затрудняют выполнение легкие повседневных дел по хозяйству [10]. У таких пациенток ухудшается эмоциональное состояние, снижается сексуальная активность, нарушается сон. При этом у 25 % беременных БНС вызывают серьезные проблемы со здоровьем, почти половина из них и вовсе утрачивает трудоспособность уже в I–II триместрах, а у 8 % БНС приводит к инвалидности различной степени тяжести [10–12]. В одном из крупномасштабных исследований, проведенном в Швеции и направленном на определение распространенности боли в спине при беременности, было выявлено, что количество больничных листов, выданных по поводу данной патологии, составляет от 3,9 до 89,9 % [9, 10]. Золотым стандартом лечения дорсопатий являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и центральные миорелаксанты. НПВС противопоказаны беременным в течение всего срока гестации из-за присущего им эмбриотоксического и тератогенного эффекта и неизученности фармакокинетики и фармакодинамики в организмах матери и плода [7]. Лекарственная терапия повышает число аллергических реакций, а при длительном применении может оказывать неблагоприятное влияние на развивающийся плод [4, 5, 7]. В большинстве случаев тактика лечения болевого синдрома при дорсопатиях во время беременности за рубежом выжидательная («watch and wait») [13].

Боли в области крестца и внизу живота у беременных расцениваются как угроза прерывания беременности [2, 4], поэтому необходимо изучать данную проблему с целью снижения процента неверно обоснованных госпитализаций. Решение этой проблемы заключается в разработке новых методов профилактики акушерской и перинатальной патологии, основанных на широком применении немедикаментозных методов лечения болей в спине с использованием комплексов изометрической кинезотерапии и лечебной гимнастики.

Цель настоящего исследования — сравнить эффективность купирования болевого синдрома у беременных с дорсопатиями при помощи комплекса изометрической кинезотерапии и курса лечебной гимнастики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 170 беременных с дорсопатиями, пациентки были поделены на две группы: женщины в 1-й группе выполняли комплекс изометрической кинезотерапии ($n = 135$), во 2-й группе — курс лечебной гимнастики ($n = 35$). БНС оценивали с помощью опросников Освестри, EuroQol 5-D, визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), вербальной оценочной шкалы (ВОШ), краткого опросника Мак-Гилла и медико-социальной анкеты. С помощью опросника Освестри определяли уровень нарушения жизнедеятельности. Опросники и шкалы пациенты заполняли в начале и в конце курсов изометрической кинезотерапии и лечебной гимнастики. Процедуры кинезотерапии женщины выполняли 3 раза в неделю под контролем врача лечебной физической культуры до 39-й недели гестации. Расчеты дескриптивной статистики произведены с применением пакета программ STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft Inc.). Величина уровня статистической значимости для данного исследования (p) составила 0,05. Было получено распределение, отличающееся от нормального, вследствие чего использовали непараметрические статистические методы анализа данных. Для описания выборочного распределения количественных признаков, отличающихся от нормального, указывали: число объектов исследования (n), медиану (Me), верхний и нижний квартили (LQ/UQ и LQ/UQ). Межгрупповое сравнение полученных данных проводили с помощью критерия Манна–Уитни (U), а внутригрупповое — Вилкоксона (T) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследуемых женщин составил 31 (LQ = 26; UQ = 38) год ($p > 0,05$ между группами). Средний срок гестации равнялся 28 не-

Таблица 1 / Table 1

Массо-ростовые характеристики женщин в исследуемых группах
Mass-height characteristics of women in the study groups

Антропометрические показатели / Anthropometric indicators			Постановка на учет по беременности / Registration of pregnancy				Статистические показатели / Statistical parameters
			Группа 1 (n = 135)/ Group 1 (n = 135)		Группа 2 (n = 35)/ Group 2 (n = 35)		
Масса тела, кг/ Weight, kg	(Me)		68		60		U = 1900, p > 0,05
	LQ	UQ	46	98	59	72	
Рост, см / Height, sm	(Me)		165		165		U = 2202, p > 0,05
	LQ	UQ	153	180	159	172	
ИМТ / Body mass index	(Me)		0,365		0,042		U = 1920, p > 0,05
	LQ	UQ	0,185	0,125	0,032	0,0474	

Таблица 2 / Table 2

Структура акушерско-гинекологических заболеваний в обследуемых группах
Structure of obstetric and gynecological diseases in the examined groups

Заболевания / Diseases	Всего (n = 170) / Total (n = 170)	Группа 1 (n = 135) / Group 1 (n = 135)	Группа 2 (n = 35) / Group 2 (n = 35)	Статистические показатели / Statistical index
Нарушение менструального цикла / Menstrual disorders	30 (17,6 %)	21 (15,5 %)	9 (25,7 %)	χ^2 = 1,97, p = 0,16
Кисты яичников / Ovarian cysts	11 (6,4 %)	9 (6,67 %)	2 (5,7 %)	χ^2 = 0,04, p = 0,83
Миома матки / Hysteromyoma	8 (4,7 %)	5 (3,7 %)	3 (8,5 %)	χ^2 = 1,46, p = 0,22
Вагинит / Vaginitis	22 (12,9 %)	14 (10,4 %)	8 (22,8 %)	χ^2 = 3,84, p = 0,049
Инфекции, передающиеся половым путем / Sexually transmitted infections	41 (24,1 %)	35 (25,9 %)	6 (17,4 %)	χ^2 = 1,17, p = 0,27
Ранний самопроизвольный выкидыш / Early spontaneous miscarriage	14 (8,2 %)	10 (7,4 %)	4 (11,4 %)	χ^2 = 0,59, p = 0,44
Поздний самопроизвольный выкидыш / Late spontaneous miscarriage	2 (1,1 %)	2 (1,4 %)	0 (0 %)	χ^2 = 0,52, p = 0,46
Искусственный аборт / Induced abortion	28 (16,4 %)	20 (14,8 %)	8 (22,8 %)	χ^2 = 1,3, p = 0,25

делям беременности. По антропометрическим данным статистически значимой разницы между группами выявлено не было (табл. 1).

Количество первородящих во 2-й группе было больше, чем в 1-й (при $\chi^2 = 8{,}27$, $p < 0{,}05$). Группы также сравнивали по акушерско-гинекологическому анамнезу. В структуре акушерско-гинекологических заболеваний рассматривали нарушения менструального цикла, кисты яичников, миому матки, вагиниты, инфекции передающиеся половым путем, ранний/поздний самопроизвольный выкидыш, искусственные аборты. По всем заболеваниям статистическая разница была выявлена ($p \leq 0{,}05$) только по заболеванию «вагиниты» (во 2-й группе процент их был выше, чем в 1-й, при $p = 0{,}049$ и $\chi^2 = 3{,}84$), по остальным критериям разницы обнаружено не было, а значит, пациентки состояли в одной генеральной совокупности по акушерско-гинекологическому анамнезу (табл. 2).

При анализе результатов опросника Освестри было отмечено снижение болевого синдрома в 1-й группе [9, 13] ($U = 1815$ при $p < 0{,}05$) по сравнению со 2-й. Учитывали также общий уровень нарушения жизнедеятельности (УНЖ). Во 2-й группе после прохождения процедур УНЖ оказался выше, чем в 1-й группе, при $U = 670$ и $p < 0{,}001$. При этом необходимо учитывать, что во 2-й группе изначально УНЖ по данному вопроснику был ниже, чем в 1-й группе, в 3 раза. В 1-й группе до лечения Me = 30 (LQ = 24; UQ = 36), после лечения Me = 16 (LQ = 10; UQ = 20). Во 2-й группе до лечения Me = 10 (LQ = 10; UQ = 24), после лечения Me = 8 (LQ = 4; UQ = 12), сравнение групп

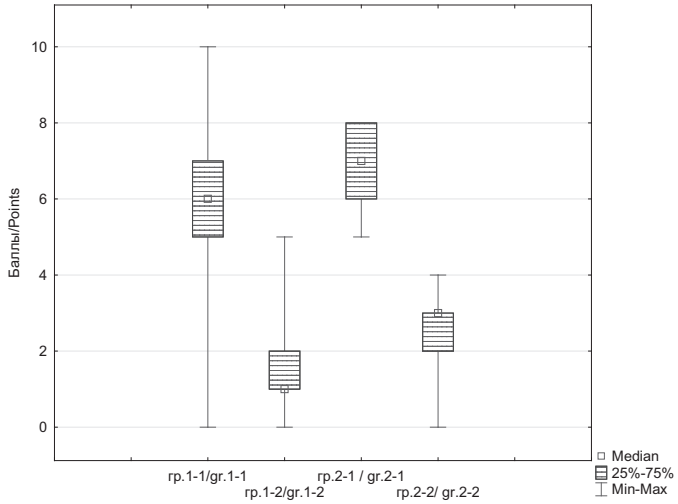


Рис. 1. Оценка боли в нижней части спины с помощью визуально-аналоговой шкалы до и после лечения в обеих группах. Гр. 1-1 — 1-я группа до лечения; гр. 1-2 — 1-я группа после лечения; гр. 2-1 — 2-я группа до лечения; гр. 2-2 — 2-я группа после лечения

Fig. 1. LBP assessment with VAS before and after treatment in both groups. Gr. 1-1 – group 1 before treatment; gr. 1-2 – group 1 after treatment; gr. 2-1 – group 2 before treatment; gr. 2-2 – group 2 after treatment

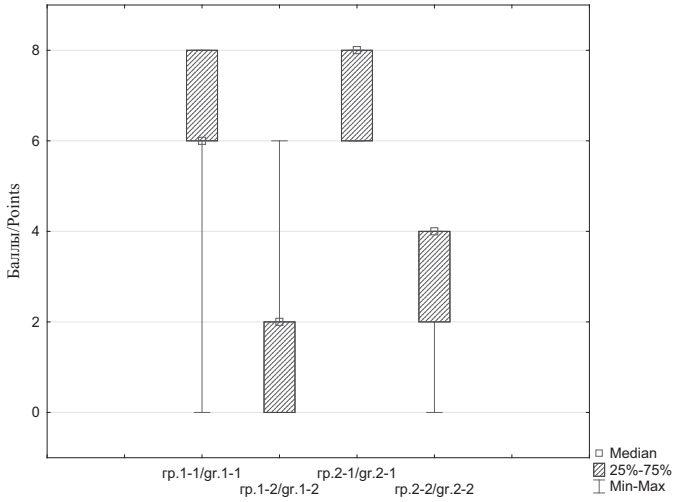


Рис. 2. Оценка боли в нижней части спины с помощью вербальной оценочной шкалы до и после лечения в обеих группах. гр. 1-1 — 1-я группа до лечения; гр. 1-2 — 1-я группа после лечения; гр. 2-1 — 2-я группа до лечения; гр. 2-2 — 2-я группа после лечения

Fig. 2. LBP assessment with VOS before and after treatment in both groups. Gr. 1-1 – group 1 before treatment; gr. 1-2 – group 1 after treatment; gr. 2-1 – group 2 before treatment; gr. 2-2 – group 2 after treatment

до лечения при $p < 0{,}001$ (Манна–Уитни) и после лечения при $p < 0{,}001$ (Манна–Уитни, $U = 399$ и $U = 670$ соответственно).

По данным опросника EuroQol 5-D [9], в 1-й группе до лечения ни одна пациентка (0 %) не отметила пункт 1 «я не испытываю болей либо дискомфорта», а после лечения таких пациенток оказалось 100 (74,1 %); 80 пациенток (59,2 %) до лечения отметили пункт 2 «я испытываю умеренные боли либо дискомфорт», а после лечения таких пациенток стало 35 (25,9 %); пункт 3 «я испытываю чрезвычайные боли либо дискомфорт» до лечения выбрали 55 пациенток (40,8 %), а после лечения — 0 (0 %). По данным вышеуказанного опросника, во 2-й группе пункт 1 до лечения не был выбран пациентками данной группы, $n = 0$ (0 %), а после лечения улучшение отмечалось у 5 беременных (14,3 %); пункт 2 до лечения выбрали 30 пациенток (85,7 %), и после лечения это значение не изменилось; пункт 3 до лечения отметили 5 пациенток (14,3 %), а после лечения — ни одна (0 %). Проведено межгрупповое сравнение результатов лечения с помощью критерия Манна–Уитни: $U = 1200$, $p = 0{,}001$ (эффективность кинезотерапии выше лечебной физкультуры).

По результатам ВАШ и ВОШ процедуры кинезотерапии продемонстрировали свою эффективность по сравнению с лечебной гимнастикой при проведении сравнения между группами с помощью критерия Вилкоксона (после лечения разница составила $U = 1527$ при $p = 0{,}001$ и $U = 1360$ при $p = 0{,}001$ соответственно) (рис. 1, 2).

Проводили также сравнение групп по результатам краткого опросника Мак-Гилла: в 1-й группе отмечено снижение сенсорного компонента боли на 6 баллов при $p = 0{,}001$ и общего показателя боли на 3 балла при $p < 0{,}05$ по сравнению с результатами во 2-й группе. Аффективный компонент боли (1-я группа) также снизился после выполне-

ния курса изометрической кинезотерапии, однако не был доказан статически ($p > 0,05$).

Анализ медико-социальной характеристики показал, что жалобы на боли в нижней части спины до беременности предъявляли 86 пациенток (50,66 %), а у 84 пациенток (49,34 %) боли возникли впервые во время беременности (при $p = 0,001$). Из 86 пациенток по поводу болей в нижней части спины ранее проходили лечение 35 (25,93 %) женщин в 1-й группе и 20 женщин во 2-й (57,14 %). Общее число пациенток, ранее получавших терапию по данному заболеванию, составило 28 (32,3 %) при $p = 0,001$.

ВЫВОДЫ

1. Половина беременных испытывают боли внизу спины еще до наступления беременности (50,66 % при $p = 0,001$), и только $^1/_3$ из них проходили лечение по данному заболеванию (32,3 % при $p = 0,001$).
2. В проспективном нерандомизированном исследовании с участием 170 беременных с дорсопатиями с помощью опросника EuroQol 5-D в группе с применением изометрической кинезотерапии снижение болевого синдрома наступало в 5,2 раза чаще, чем в группе, использовавшей курс лечебной гимнастики (при $U = 1200$, $p = 0,001$), а по данным опросника Освестри — в 3,3 раза ($U = 1815$, $p < 0,05$).
3. Анализ результатов, полученных при помощи опросника Мак-Гилла, выявил снижение сенсорного компонента боли (при $p = 0,001$) и общего балла боли (при $p < 0,05$) в группе беременных с дорсопатиями, где применялась изометрическая кинезотерапия.
4. Сравнение результатов, полученных с использованием шкал ВАШ и ВОШ, свидетельствует, что изометрическая кинезотерапия в 2,5 (ВАШ) и 1,5 раза (ВОШ) лучше купирует дорсопатии у беременных, чем лечебная гимнастика ($U = 1527$ при $p = 0,001$ и $U = 1360$ при $p = 0,001$ соответственно).

Таким образом, комплекс изометрической кинезотерапии более эффективен для купирования болевого синдрома у беременных по сравнению с комплексом лечебной гимнастикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. – М., 2004. – 432 с. [Belova AN. Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neyrokhirurgii. Moscow; 2004. 432 p. (In Russ.)]
2. Гайдуков С.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика дорсопатий: Дис. … канд. мед. наук. – СПб, 2008. – 120 с. [Gaydukov SS. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika dorsopatiy. [dissertation] Saint Petersburg; 2008. 120 p. (In Russ.)]
3. 3. Иваничев Г.А. Мануальная медицина. – Казань: Идеал-Пресс, 2008. – 488 с. [Ivanichev GA. Manual'naya meditsina. Kazan': Ideal-Press; 2008. 488 p. (In Russ.)]
4. Клименко Г.Я., Стародубов В.И., Говоров С.В., и др. Исследование качества жизни беременных женщин как новый интегральный показатель оценки состояния их здоровья // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 9. – С. 131–132. [Klimenko GYa, Starodubov VI, Govorov SV, et al. Issledovanie kachestva zhizni beremennykh zhenshchin kak novyy integral'nyy pokazatel' otsenki sostoyaniya ikh zdorov'ya. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2010;(9):131-132. (In Russ.)]
5. Норец И.П., Гринберг Э.А. Пояснично-тазовые болевые синдромы с позиций 125 мануальной медицины и роль крестцово-подвздошных сочленений в их генезе // Мануальная терапия в вертеброневрологии: тезисы докладов конференции. – Новокузнецк, 1990. – С. 25–28. [Norets IP, Grinberg EA. Poyasnichno-tazovye bolevye sindromy s pozitsiy 125 manual'noy meditsiny i rol' kresttsovo-podvzdoshnykh sochleneniy v ikh geneze. In: Manual'naya terapiya v vertebronevrologii: tezisy dokladov konferentsii. Novokuznetsk; 1990. p. 25-28. (In Russ.)]
6. Парейшвили В.В., Вахромеев А.П. Течение беременности у женщин с вертебральной патологией // XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»; Сентябрь 23–26 2014 г., Сочи. [Pareyshvili VV, Vakhromeev AP. Techenie beremennosti u zhenshchin s vertebral'noy patologiey. In: Proceedings of the 15th All-Russian Scientific Forum; 2014 Sep 23-26, Sochi. (In Russ.)]
7. Поворознюк В.В., Литвин В.О. Боль в нижней части спины: современный взгляд на проблему // Медицинская газета «Здоровая Украина». – 2015. – № 63. [Povoroznyuk VV, Litvin VO. Bol' v nizhney chasti spiny: sovremennyy vzglyad na problemu. *Meditsinskaya gazeta «Zdorovaya Ukraina»*. 2015;(63). (In Russ.)]
8. Поспелов И.И. Значение талассотерапии в комплексной физиопсихопрофилактике патологии беременности и родов: Дис. … канд. мед. наук. – Сочи, 2008. – 149 с. [Pospelov II. Znachenie talassoterapii v kompleksnoy fiziopsikhoprofilaktike patologii beremennosti i rodov. [dissertation] Sochi; 2008. 149 p. (In Russ.)]
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с. [Rebrova OY. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p. (In Russ.)]

10. Kind P., deCharro F. EuroQol-5D. User guide. – Version B, Vol. 1. 1998).
11. Kalus SM, Kornman LH, Quinlivan JA. Managing back pain in pregnancy using a support garment: a randomised trial. BJOG. 2008;115(1):68-75. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01538.x.
12. Katonis P, Kampouroglou A, Aggelopoulos A, et al. Pregnancy-related low back pain. Hippokratia. 2011;15(3):205-210.
13. Schwerla F, Rother K, Rother D, et al. Osteopathic Manipulative Therapy in Women With Postpartum Low Back Pain and Disability: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. J Am Osteopath Assoc. 2015;115(7):416-425. https://doi.org/10.7556/jaoa.2015.087.
14. Walker S, Roser R. Quality of life assessment. Dordrecht: Kluwer academic publishers; 1993.
15. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81(9):646-56.

◆ Информация об авторах

Янина Аудрюсовна Ваганова — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: yaplush@gmail.com.

Галина Анатольевна Суслова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: docgas@mail.ru.

Сергей Николаевич Гайдуков — д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gaiducovsn@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Yanina A. Vaganova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yaplush@gmail.com.

Galina A. Suslova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Rehabilitation AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: docgas@mail.ru.

Sergei N. Gaiducov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Obstetrics & Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gaiducovsn@yandex.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10269-74

ЭНТЕРОКОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПИЩЕВЫМИ БЕЛКАМИ, В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

© В.П. Новикова, А.А. Похлебкина

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

Для цитирования: Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 69–74. https://doi.org/10.17816/PED10269-74

Поступила: 20.02.2019 Одобрена: 14.03.2019 Принята к печати: 22.04.2019

Одним из не-IgE-опосредованных расстройств, с которым сталкиваются педиатры и аллергологи, является индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES). Белки коровьего молока и соя — наиболее распространенные продукты, вызывающие FPIES. Другие вещества, которые могут спровоцировать FPIES, представлены широким спектром твердых пищевых продуктов, таких как зерновые, овощи, фрукты и мясо птицы. Энтероколит, индуцированный пищевыми белками, обычно сопровождается острой повторяющейся рвотой и диареей, вялостью, бледностью, дегидратацией и даже гиповолемическим шоком. FPIES у грудных детей, часто возникающий после первого введения прикорма, который содержит аллергены, обычно не сопровождается лихорадкой или значительным повышением уровня С-реактивного белка и в целом имеет хороший прогноз. В зависимости от тяжести заболевания могут развиваться метаболический ацидоз и метгемоглобинемия. В случае хронического течения встречаются анемия, гипоальбуминемия и эозинофилия. В острых случаях при помощи лабораторных методов обнаруживают тромбоцитоз и нейтрофилию, достигающие пика через 6 часов после приема пищи. Проявления FPIES обычно проходят в течение 24–48 часов после устранения вызывающего его пищевого продукта. Результаты многочисленных методов исследования, таких как эндоскопия, анализ желудочного сока и т. д., могут быть неспецифичны для этого заболевания. Данных по заболеваемости FPIES сравнительно немного; у детей этот показатель варьирует от 1,5 до 30 на 10 000. Необходимы дальнейшие исследования для выявления клинических подтипов и предрасполагающих факторов развития FPIES по сравнению с IgE-опосредованной гастроэнтеропатией немедленного типа.

Ключевые слова: индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита; FPIES; IgE; пищевая аллергия (FA).

FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME IN PEDIATRIC PRACTICE

© V.P. Novikova, A.A. Pokhlebkina

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

For citation: Novikova VP, Pokhlebkina AA. Food protein-induced enterocolitis syndrome in pediatric practice. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):69-74. https://doi.org/10.17816/PED10269-74

Received: 20.02.2019 Revised: 14.03.2019 Accepted: 22.04.2019

One of non-IgE-mediated disorders that pediatricians and allergologists have to deal with is food protein-induced enterocolitis syndrome (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES). Cow milk and soy proteins are the most common cause of FPIES. Other foods that can cause FPIES include a wide range of solid food stuffs, such as grains, vegetables, fruits, and poultry. Food-borne enterocolitis is usually accompanied by acute recurring vomiting and diarrhea, lethargy, pallor, dehydration, and even hypovolemic shock. FPIES often occurs after the first introduction of complementary foods containing trigger products, usually not accompanied by fever or a significant increase in the level of C-reactive protein, and generally has a good prognosis. Depending on the severity of the disease, metabolic acidosis and meth-hemoglobinemia may develop. In chronic cases anemia, hypoalbuminemia and eosinophilia may occur. In acute cases laboratory evaluation may reveal thrombocytosis and neutrophilia, peaking 6 hours after a meal. Manifestations of FPIES usually disappear within 24-48 hours after elimination of the causative food. Radiological evaluation and other methods like endoscopy and gastric juice analysis can yield nonspecific results. Data on the incidence of FPIES is limited, and approximate assessment of affected children rate varies from 1.5 to 30 per 10,000. Further studies are

needed to identify clinical subtypes and predisposing factors for the development of FPIES compared to immediate-type IgE-mediated gastroenteropathy.

Keywords: food protein-induced enterocolitis syndrome; FPIES; IgE; food allergy (FA).

ВВЕДЕНИЕ

FPIES (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита) — вариант пищевой аллергии, не связанной с IgE. Обычно FPIES проявляется в младенчестве, начинается с повторяющейся затяжной рвоты, которая возникает приблизительно через 1–4 ч после приема пищи. Рвота часто сопровождается вялостью, бледностью и диарей. Замедление острого начала и отсутствие кожных и респираторных симптомов указывают на системную реакцию организма, отличающуюся от анафилаксии [1, 9]. Диагностика FPIES представляется сложной, и постановка ошибочного диагноза достаточно распространенное явление [16]. Существует ряд различных диагнозов, которые следует исключить. Вместо FPIES часто диагностируют сепсис, метаболические заболевания, тяжелый гастроэнтерит или хирургическую патологию брюшной полости [18]. Несмотря на повышенный интерес исследователей к этой проблеме, механизмы этого синдрома до конца не установлены, и многие аспекты все еще обсуждаются, включая современные рекомендации относительно введения новых продуктов питания пациентам с FPIES и последующего наблюдения за ними в ходе лечения [19].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

FPIES был первоначально описан в 1940-х гг., но в настоящее время опубликовано лишь небольшое количество исследований по этой теме. FPIES — одно из наиболее активно изучаемых не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии [22]. В 2017 г. был опубликован первый международный консенсус по диагностике и лечению FPIES [21]. В РФ эпидемиологические данные по этому синдрому отсутствуют, а оценка распространенности основана на ограниченном количестве проспективных исследований [13]. До настоящего времени работа Katz и Goldberg была единственным опубликованным проспективным исследованием, в котором совокупная заболеваемость FPIES, вызванного белком коровьего молока, оценивалась как 3 на 1000 новорожденных (0,34 %), родившихся в больнице в Израиле в течение двух лет [12]. В исследовании, проведенном в Австралии, была определена заболеваемость FPIES в первый год жизни как 15,4 на каждые 100 000 детей младше двух лет (то есть 0,0154 %) [15]. Сообщается об ассоциации FPIES с атопическими заболеваниями, особенно с атопическим дерматитом (до 57 %) [25]. Редко при FPIES встречаются такие атопические заболевания, как аллергический ринит, астма, IgE-опосредованная пищевая аллергия и эозинофильный эзофагит или гастроэнтерит [23]. Чаще всего причиной FPIES становятся коровье молоко (КМ), соя и зерновые [8]. Индуцированные соей FPIES и комбинированные FPIES широко распространены в Соединенных Штатах (приблизительно от 25 до 50 % в серии зарегистрированных случаев), но редко встречаются в Австралии, Италии и Израиле. Рис является наиболее распространенной причиной FPIES в разных странах, за исключением Италии [30]. Случаи FPIES, вызванного рыбой, зарегистрированы в Италии и Испании, но в других странах отмечаются значительно реже. В будущем необходимы дополнительные эпидемиологические исследования, чтобы не только получить точную оценку распространенности этого синдрома в разных странах, но и выявить факторы риска его развития.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В патогенезе FPIES могут принимать участие антигенспецифические Т-клетки, антитела, а также цитокины, обнаруживаемые во всей толстой кишке, а также конкретно в подвздошной кишке с помощью эндоскопии, колоноскопии и биопсии [3, 5]. Несколько исследований, в которых применяли кожный тест или тест трансформации лимфоцитов, показали ключевую роль Т-клеток у пациентов с FPIES [2]. Было высказано предположение, что секреция провоспалительных цитокинов TNF-α и IFN-γ в сочетании с относительным отсутствием экспрессии TGF-β-рецепторов (известных как протектор кишечной стенки) может способствовать развитию воспаления и повышенной проницаемости стенки кишечника [6, 11]. Тем не менее, поскольку ни тесты на наличие пролиферации мононуклеарных клеток периферической крови, ни аппликационные тесты не могут использоваться в качестве диагностического метода, ставится под сомнение роль Т-клеток у пациентов с FPIES [24]. Обсуждался также вклад нейтрофилов в патогенез FPIES, так как их уровень обычно повышается после приема пищи, достигая максимума через 6 ч [28]. Недавняя публикация демонстрирует значительную роль в этом процессе системной активации врож-

денного иммунитета, но для глубокого изучения этой проблемы необходимы дальнейшие исследования [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

FPIES классически описывают как хронический или острый процесс [27]. Острый FPIES возникает при периодическом употреблении пищи, рвота (90–100 %) начинается обычно через 1–4 ч, сопровождается вялостью (3–85 %), бледностью (14–67 %) [27]; диарея может развиться через 5–10 ч у 50 % детей [22]. Обычно симптомы разрешаются в течение 24 ч после исключения пищи из рациона. В подавляющем большинстве случаев первая реакция появляется после первого или последующего приема причинной пищи [15]. Хроническая форма возникает при ежедневном приеме пищи (например, кормление ребенка смесью на основе КМ или сои). Симптомы FPIES представлены перемежающейся рвотой, хронической диареей, недостаточной прибавкой веса или задержкой развития [26]. Младенцы с хроническим FPIES обычно возвращаются к своему обычному состоянию через 3–10 дней после перехода на смесь с полным гидролизом белка, однако иногда в тяжелых случаях может потребоваться внутривенное введение жидкости.

Диагностика хронического FPIES часто затруднительна, особенно в связи с тем, что его симптомы могут накладываться на другие аллергические состояния, не-IgE-GI-FA (индуцированная пищевыми белками энтеропатия — FPE, аллергический проктоколит — FPIAP). Более того, некоторые авторы высказывают предположение, что хронический FPIES может быть отдельным заболеванием, а не просто вариантом синдрома [12].

ДИАГНОСТИКА

Сбор анамнеза — наиболее важный диагностический инструмент в оценке FPIES [9, 17]. Врач должен получить подробную информацию обо всех возможных реакциях, конкретных симптомах, сроках их появления, связанных с приемом пищи, обо всех вызываемых подозрение пищевых продуктах, появлении реакций при повторном воздействии пищи. У подавляющего большинства пациентов с острым FPIES одного эпизода достаточно, чтобы поставить диагноз и определить обусловливающие синдром продукты. Если диагноз неясен после тщательного изучения анамнеза, то для его уточнения в качестве золотого стандарта следует использовать оральный провокационный тест (OFC).

Диагностические критерии для пациентов с возможным FPIES следующие [28].

Большой критерий: рвота в течение 1–4 ч после приема пищи и отсутствие классических IgE-опосредованных аллергических кожных или респираторных симптомов.

Малые критерии: 1) второй (или более) эпизод повторяющейся рвоты после употребления той же пищи; 2) повторяющаяся эпизодическая рвота через 1–4 ч после приема пищи; 3) вялость с любой реакцией; 4) бледность с любой реакцией; 5) необходимость госпитализации в отделение неотложной помощи при любой реакции; 6) необходимость внутривенного введения жидкости с любой реакцией; 7) диарея через 24 ч (обычно 5–10 ч); 8) гипотония; 9) гипотермия.

Для постановки диагноза FPIES необходимо, чтобы у пациента присутствовали основной критерий и не менее трех второстепенных. Если отмечен только один эпизод FPIES, следует настоятельно рекомендовать диагностический OFC для подтверждения диагноза, так как в этой возрастной группе часто встречается вирусный гастроэнтерит. С учетом менее специфической природы хронических симптомов FPIES для постановки окончательного диагноза может потребоваться исключение продуктов питания, а затем выполнение OFC. В отдельных случаях эндоскопия и биопсия могут быть оправданы, чтобы исключить другие причины. OFC-тест у пациентов с FPIES должен проводиться с осторожностью; в 50 % случаев положительных результатов OFC может потребоваться лечение внутривенными жидкостями [10]. Не рекомендуется проводить OFC на продукты питания, подозреваемые в развитии FPIES, в домашних условиях, так как существует вероятность развития серьезных реакций. Однако в одном исследовании сообщалось об успешном лечении реакций OFC с помощью пероральной регидратации [13]. При выполнении OFC необходимо тщательно наблюдать за пациентом и создать возможность для немедленного внутривенного доступа. Общая доза и режим дозирования для проведения OFC систематически не изучались, поэтому условия проведения теста могуть варьировать в зависимости от страны; в конечном счете врач может по своему усмотрению изменять режим в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. При этом нет необходимости в плановом тестировании на уровень специфического IgE и выполнении кожных тестов. Однако у некоторых пациентов с FPIES могут проявляться IgE-опосредованные аллергии, поэтому тестирование на уровень специфического IgE и кожные тесты у пациентов с определенными

сопутствующими заболеваниями могут быть включены в план обследования. Пациентам с FPIES не рекомендуется проводить рентгенографическое и эндоскопическое исследования [4, 27]. Не является специфическим исследование кала на патогенные организмы, включая паразитов, определение эозинофилов и лейкоцитов.

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении тяжелого FPIES в первую очередь необходимо восстановить стабильную гемодинамику посредством введения изотонического раствора. Казалось бы, однократная доза внутривенного введения метилпреднизолона может уменьшить предполагаемое клеточно-опосредованное воспаление, однако ни одно исследование это не подтверждает [17]. При тяжелых реакциях пациентам могут потребоваться кислород, искусственная вентиляция легких или неинвазивная вентиляция с положительным давлением при дыхательной недостаточности, вазоконстрикторы при гипотонии, бикарбонат при ацидемии и метиленовый синий при метгемоглобинемии [7, 10, 18]. Введение адреналина обычно не рекомендуется для лечения FPIES, хотя лицам с сопутствующей IgE-опосредованной аллергией адреналин следует назначать, если существует риск анафилаксии [1]. Острый FPIES легкой или умеренной степеней чаще развивается дома, поэтому лечение его может начинаться с растворов для пероральной регидратации, а иногда бывает достаточно кормления грудью. В двух небольших исследованиях сообщалось, что внутривенное введение ондансетрона, который часто используют для лечения тошноты и рвоты после химиотерапии и у пациентов с вирусным гастроэнтеритом, было полезным для остановки рвоты во время OFC [14, 29]. Особую осторожность следует проявлять у детей с сердечными заболеваниями из-за возможности увеличения интервала *QT* [20]. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли и эффективности ондансетрона в лечении острых FPIES. Из диеты младенцев с FPIES, вызванным КМ или соей, как правило, рекомендуют исключить эти продукты, в том числе в обработанном виде [1, 9]. Можно продолжать грудное вскармливание младенцев с FPIES, обусловленным КМ или соей, или использовать смеси с высокой степенью гидролиза. Для 10–20 % детей могут потребоваться смеси на основе аминокислот [23]. Большинство детей не реагирует на пищевые аллергены, присутствующие в материнском грудном молоке. В случае симптоматических случаев FPIES у ребенка, находящегося исключительно на грудном вскармливании, мать должна исключить из своего рациона предполагаемые причинные продукты. Если реакции происходят после кормления грудью или у ребенка имеется FTT («неспособность процветать»), мать должна немедленно обратиться к аллергологу [21]. В Соединенных Штатах OFC обычно проводят через 12–18 месяцев после последней реакции [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

FPIES нередко развивается у младенцев и детей и может привести к серьезным реакциям, требующим лечения. Диагноз основывается на анамнезе и типичных симптомах, таких как рвота, бледность, вялость и диарея, которые исчезают после исключения из рациона вызывающей это состояние пищи и появляются вновь после OFC. Семью больного следует научить избегать использования в питании ребенка продуктов, вызывающих FPIES. Требуется согласованный подход аллергологов, гастроэнтерологов и диетологов, медсестер и лиц, обеспечивающих уход. Недавно опубликован консенсусный документ [1], содержащий первые международные научно обоснованные рекомендации по улучшению диагностики и ведения пациентов с FPIES. Для улучшения ухода за пациентами с FPIES необходимы исследования по распространенности, патофизиологии, диагностическим маркерам и лечению [18]. Эти основополагающие принципы будут периодически обновляться по мере поступления новых данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel report. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):175-192. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.020.
2. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(3):317-327. https://doi.org/10.1586/eci.11.13.
3. Coello-Ramirez P, Larrosa-Haro A. Gastrointestinal occult hemorrhage and gastroduodenitis in cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984;3(2):215-218.
4. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1199-1200. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.017.

[1] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=28167094)

5. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol*. 1986;10(2):75-86.
6. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, et al. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1885-1896; e1889. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.971.
7. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1219-1220. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.021.
8. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009;94(6):425-428. https://doi.org/10.1136/adc.2008.143289.
9. Jarvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):317-322. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.04.004.
10. Jayasooriya S, Fox AT, Murch SH. Do not laparotomize food-protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(3):173-175. https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e318032.
11. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med*. 2004;199(12):1679-1688. https://doi.org/10.1084/jem.20032121.
12. Katz Y, Goldberg MR. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):229-239. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000053.
13. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647-653 e641-643. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1105.
14. Leung J, Hundal NV, Katz AJ, et al. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1215-1216 e1211. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.017.
15. Mehr S, Frith K, Barnes EH, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1323-1330. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.027.
16. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):208-216. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000056.
17. Mehr S, Brown-Whitehorn T. "What do allergists in practice need to know about non-IgE-mediated food allergies". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019. https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.025.
18. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1257-1265. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x.
19. Michelet M, Schluckebier D, Petit LM, Caubet JC. Food protein-induced enterocolitis syndrome — a review of the literature with focus on clinical management. *J Asthma Allergy*. 2017;10:197-207. https://doi.org/10.2147/JAA.S100379.
20. Nomura I, Morita H, Ohya Y, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(4):297-303. https://doi.org/10.1007/s11882-012-0272-5.
21. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary – Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-1126 e1114. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966.
22. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114-1124. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.025.
23. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4):829-835. https://doi.org/10.1542/peds.111.4.829.
24. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr*. 1978;93(4):553-560. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80887-7.
25. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):343-349. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.05.011.
26. Scaparrotta A, Di Pillo S, Consilvio NP, et al. Usefulness of Atopy Patch Test on a child with milk protein-induced enterocolitis syndrome: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(3):795-800. https://doi.org/10.1177/039463201302600327.
27. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol*

Nutr. 2000;30(Supplement): S45-S49. https://doi.org/10.1097/00005176-200001001-00007.
28. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):149-156. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.033.
29. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(2): 137-139. https://doi.org/10.1159/000363384.
30. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1257-1265. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x.

◆ Информация об авторах

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

Алевтина Алексеевна Похлебкина — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: apohlebkina@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

Alevtina A. Pokhlebkina — Laboratory Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: apohlebkina@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10275-82

ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ МИОМЕ МАТКИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

© Л.И. Чаава [1], Е.И. Кахиани [1], В.Н. Цыган [2], А.Н. Дрыгин [2, 3], М.А. Пахомова [3]

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

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

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

Для цитирования: Чаава Л.И., Кахиани Е.И., Цыган В.Н., и др. Эндокринно-метаболические последствия оперативных вмешательств при миоме матки: патогенетическая характеристика // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 75–82. https://doi.org/10.17816/PED10275-82

Поступила: 11.02.2019 Одобрена: 14.03.2019 Принята к печати: 19.04.2019

В статье приведены данные исследований по изучению проблемы эндокринных и метаболических нарушений в организме женщин, перенесших оперативные вмешательства по поводу миомы матки. Миома матки представляет собой одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Основными видами оперативных вмешательств в лечении миомы матки являются гистерэктомия, миомэктомия, удаление матки с придатками или без яичников. Дефицит эстрогенов, наблюдающийся после выполнения гистерэктомии, лишает пациентку полноценного протективного действия женских половых гормонов в отношении всех видов обмена веществ и нормального функционирования систем органов. Гипоэстрогения приводит к развитию постгистерэктомического синдрома, проявляющегося преждевременным развитием атеросклероза и болезней кровообращения, остеопорозом, расстройствами психологического статуса, урогенитальными нарушениями. Ключевое звено патогенеза эндокринно-метаболических расстройств после гистерэктомии составляет гипоэстрогения. Эндокринные расстройства при этом обнаруживаются практически на всех уровнях регуляторно-исполнительной эндокринной оси. Гормональная функция периферических эндокринных желез после миомэктомии изучена мало. В доступной литературе не обнаружено данных по эндокринно-метаболическим нарушениям у пациенток после миомэктомии.

Ключевые слова: миома матки; гистерэктомия; миомэктомия; гипоэстрогения; эндокринные нарушения; изменения обмена веществ; постгистерэктомический синдром; метаболический синдром.

ENDOCRINE AND METABOLIC CONSEQUENCES OF SURGICAL INTERVENTIONS IN UTERINE MYOMA: PATHOGENETIC CHARACTERISTIC

© L.I. Chaava [1], E.I. Kakhiani [1], V.N. Tsygan [2], A.N. Drygin [2, 3], M.A. Pakhomova [3]

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

[2] S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Chaava LI, Kakhiani EI, Tsygan VN, et al. Endocrine and metabolic consequences of surgical interventions in uterine myoma: pathogenetic characteristic. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):75-82. https://doi.org/10.17816/PED10275-82

Received: 11.02.2019 Revised: 14.03.2019 Accepted: 19.04.2019

This paper presents analysis results of the research on endocrine and metabolic disorders in women who underwent surgery interventions for uterine myomas. Uterine myoma is one of the most common gynecological diseases. Main types of surgical interventions to treat uterine myomas are: hysterectomy, which is an organ-removing operation with various volume of surgical intervention: supravaginal amputation or extirpation of the uterus. Another type is myomectomy — an organ-preserving operation — when myoma nodes are removed, but the uterus and ovaries are preserved if they have no pathology. Removal of the uterus with appendages or without ovaries results in a decreasing production of estrogens, which play a key role in regulation of metabolism and various functions of the body systems. Estrogen deficiency, occurring after hysterectomy, deprives patients of a comprehensive protective effect of female sex hormones in all types of metabolism and normal functioning of organ systems. Hypoestrogenemia leads to development of a post-hysterectomy syndrome that comes out in early development of atherosclerosis, circulatory diseases, osteoporosis, psychological status disorders and urogenital disorders. Hypoestrogenemia is a key link in the pathogenesis of endocrine and metabolic disorders after hysterectomy. Endocrine disorders can be found at almost all levels of the regulatory and executive axis of the endocrine system. So far, hormonal function of the peripheral endocrine glands after myomectomy has been poorly studied. Currently

available publications give no data on endocrine and metabolic disorders in patients after the myomectomy.

Keywords: uterine myoma; hysterectomy; myomectomy; hypoestrogenemia; endocrine disorders; metabolic changes; post-hysterectomy syndrome; metabolic syndrome.

Политические, социальные и экономические потрясения конца XX в. привели к недопустимо значительному снижению численности населения Российской Федерации. Восстановление политической и экономической независимости и мощи нашей страны невозможно без восстановления и роста ее народонаселения. В этой связи в качестве одной из важнейших государственных задач выдвигается сохранение и укрепление репродуктивного здоровья женщины. Весьма уместной здесь представляется цитата из исторической миниатюры В.С. Пикуля: «У древних славян женщину почитали славным именем „берегиня“… когда она заболевает, дом рушится…» Следовательно, берегиня хранит всех нас, а мы обязаны беречь свою берегиню» [17].

В настоящем обзоре проанализированы данные современных литературных источников о механизмах развития эндокринных и метаболических нарушений у пациенток после оперативных вмешательств по поводу миомы матки.

Одним из самых распространенных гинекологических заболеваний, которое как само по себе, так и в результате лечения приводит к нарушению, а нередко и утрате репродуктивной функции, является миома матки. Заболеваемость миомой матки очень высока, и после 35 лет достигает 34–45 % [24].

Миома матки — это доброкачественная опухоль моноклонального происхождения, развивающаяся из одной первичной клетки, в результате мутации приобретающей способность к нерегулируемому росту, и растет как генетически аномальный клон [22]. Для возникновения такого клона большое значение имеют взаимодействия половых стероидов, факторов роста и цитокинов во время менструальных циклов, приводящие к мутациям гладкомышечных клеток (ГМК) миометрия [10].

Установлены факторы риска возникновения миомы матки: генетическая предрасположенность, позднее менархе, обильные менструации, механическая травма миометрия (в результате травматичных родов, выскабливания матки), наличие воспалительных гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии, избыточный вес в сочетании с низкой физической активностью и высокой частотой психологических стрессов [6].

Принято считать, что основное значение в механизмах развития миомы матки принадлежит изменениям эндокринного статуса организма и гормональной чувствительности тканей, цитогенетическим нарушениям, а также процессам неоангиогенеза в опухоли.

В настоящее время накоплено достаточно много данных, свидетельствующих о ключевом значении эндокринных нарушений в патогенезе миомы матки. В свою очередь, среди эндокринных факторов главное место в развитии опухоли традиционно отводится женским половым гормонам. Доказательствами служат следующие факторы, подтверждающие роль эстрогенов: миома матки не возникает до периода стероидогенеза, развивается в течение репродуктивного возраста, в постменопаузе подвергается регрессу [20]. Максимальная пролиферативная активность приходится на лютеиновую фазу и превышает таковую в фолликулярную фазу более чем в 4 раза, при этом прогестерон оказывает индуцирующее действие на рост опухоли через торможение апоптоза.

Известно, что эстрогены (через активацию прогестероновых рецепторов) играют роль пускового механизма роста миомы и создают основу для усиления активности прогестерона. Стимуляция активности прогестерона приводит к экспрессии генов, действующих через апоптоз и пролиферацию ГМК миометрия. Следующим звеном патогенеза миомы матки является вторичная активация эстрогеновых α-рецепторов. Таким образом, эстрогены и прогестерон действуют синергично, реализуя свое действие через соответствующие рецепторы. Влияние эстрогенов и прогестинов на апоптоз и пролиферативную активность ГМК опосредовано цитокинами: эпидермальным фактором роста (ЭФР, индуцирующим пролиферативную активность), инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1, потенцирующим активность гонадотропинов и половых стероидов), трансформирующим фактором роста (α-ТФР, стимулирующим пролиферацию ГМК, развитие фибробластов и эндотелия) [25]. Эстрогены активно стимулируют белковый синтез в ГМК миометрия, способствуя их пролиферации и секреции биологически активных веществ и экспрессии рецепторов, воспринимающих эти вещества.

Локальная гипертрофия миометрия ведет к нарушениям микроциркуляции и гипоксии клеток узла миомы, индуцирующим дальнейший рост миоматозного узла, и возникновению порочного круга патогенеза.

Росту миомы способствует нарушение баланса между процессами пролиферации и апоптоза. Дополнительными факторами, способствующими росту миомы матки, являются экспрессия ингибиторов апоптоза — антиапоптических проонкогенов Bcl-2 и C-myc, с одновременным снижением активности проапоптического фактора bax.

В доступной литературе имеются сведения, подтверждающие значение в патогенезе миомы матки некоторых гормонов. Так, прогестерон способен к подавлению роста миомы, которое осуществляет как непосредственно через собственные рецепторы, так и через угнетение экспрессии рецепторов эстрогенов и блокировку их влияния [16].

Агонисты гонадолиберина посредством влияния на гонадотрофы аденогипофиза, секретирующие фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, существенно снижают уровни эстрогенов, что способствует уменьшению размеров миомы матки. О вероятном прямом влиянии гонадолиберина на рост миомы свидетельствует обнаружение в миоматозных узлах рецепторов, связывающих данный гормон [5].

В неизмененном миометрии и миоме матки обнаружены РНК-рецепторы соматотропина, что указывает на возможность непосредственного действия соматотропного гормона (СТГ) на миометрий. Женщины, страдающие акромегалией, более других подвержены риску развития миомы матки. Эти обстоятельства позволяют выдвинуть предположение о важной роли СТГ в инициации развития миомы матки.

Частое сочетание миомы матки с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушением функции щитовидной железы обусловлено участием в патогенезе заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. Установлено, что клетки миомы матки секретируют пролактин. Изучение особенностей выделения пролактина при миоме матки позволило установить, что у пациенток с миомой матки старше 40 лет концентрация гормона достоверно превышает концентрацию у здоровых женщин, а у больных моложе 40 лет содержание пролактина находится в пределах нормального диапазона [6].

До настоящего времени в лечении миомы матки наиболее широко применяли хирургические методы. В возрасте до 40 лет хирургическому лечению подвергаются около четверти больных миомой матки [6]. При этом пациенткам в подавляющем большинстве случаев (81–92 %) выполняют гистерэктомию (ГЭ) в виде надвлагалищной ампутации матки (НАМ) или ее экстирпации (ЭМ) [1]. В обоих случаях ЭМ может быть выполнена без удаления придатков либо с удалением одного или двух придатков. Последнее обстоятельство имеет большое значение для сохранения возможно более высокого уровня эстрогенов.

В структуре выполняемых гинекологических абдоминальных оперативных вмешательств частота ГЭ в различных регионах нашей страны составляет от 25 до 38 %, в Великобритании — 25 %, в США — 36 %, в Швеции — 38 %. Средний возраст женщин, которым производится ГЭ, составляет 40,5 года, то есть основной контингент пациенток находится в репродуктивном возрасте [6, 9].

Значительно реже, лишь в 8–19 % случаев постановки диагноза миомы, проводят органосохраняющие операции (миомэктомии), хотя данный вид оперативного вмешательства на первый взгляд наиболее предпочтителен в отношении сохранения репродуктивной функции и гипотетически не должен вызывать существенного снижения уровня эстрогенов. Основной причиной редкого применения органосохраняющих операций является онкологическая настороженность хирургов или личное пожелание пациентки к проведению радикальной операции [1, 2].

В репродуктивном и пременопаузальном возрасте ГЭ влечет за собой множество проблем, включающих нарушения психологического статуса, различные расстройства обмена веществ (энергетического, жирового, углеводного, белкового и минерального), изменения функционирования системы кровообращения, центральной нервной, эндокринной и мочеполовой систем [1, 3, 9, 11]. Перечисленные нарушения в различных сочетаниях составляют основу клинических проявлений постгистерэктомического синдрома (ПГЭС) или хирургической менопаузы. Эти расстройства проявляются в различной степени, в различных сочетаниях и в разные сроки практически у всех пациенток после ГЭ.

Главная причина развития ПГЭС заключается в дефиците эстрогенов — гипоэстрогении [3, 10, 11]. Значительная роль в формировании ПГЭС отводится также эмоциональным переживаниям, возникающим вследствие утраты репродуктивной функции, сексуальных нарушений, осознания собственной «неполноценности» и возможного снижения качества личной и социальной жизни [9, 11, 13].

Развитие гипоэстрогении и ПГЭС возможно как при выполнении операции с удалением обоих придатков, так и при сохранении одного или двух яичников. Причиной эстрогенного дефицита в последнем случае являются, с одной стороны, особенности кровоснабжения яичников, а с другой — особенности оперативной техники выполнения ГЭ. В ходе операции пересекают маточную артерию, имеющую яичниковые ветви. Прекращение кровоснабжения

яичников из этих ветвей в той или иной мере приводит к их ишемии. Выраженность ишемии гонад зависит от анатомического варианта их кровоснабжения. При биартериальном варианте кровоснабжение осуществляется примерно в равной степени как из маточной, так и из яичниковой артерии. При моноартериальных вариантах наблюдается преимущественное питание из ветвей маточной либо из яичниковой артерии. Наличие у пациентки того или иного анатомического варианта кровоснабжения гонад наряду с другими факторами определяет степень ишемизации яичников, выраженность эстрогенного дефицита и ПГЭС. Гистерэктомия приводит к максимальной редукции кровотока яичника при варианте его кровоснабжения с преобладанием ветви маточной артерии [2, 7].

Дефицит эстрогенов, развивающийся после выполнения ГЭ, лишает пациентку полноценного протективного действия женских половых гормонов в отношении всех видов обмена веществ и нормального функционирования систем органов.

Экстрагенитальные органы и ткани (центральная нервная система, миокард, эндотелий, костная ткань, печень и др.) содержат эстрогеновые рецепторы, посредством которых эстрогены могут напрямую влиять на обмен веществ. Действие эстрогенов на энергетический, белковый, жировой, углеводный и минеральный обмен имеет большое значение для понимания расстройств метаболизма, возникающих после оперативных вмешательств, при миоме матки.

Дегидрирующая активность эстрогенов реализуется через торможение процессов перекисного окисления мембранных липидов и ингибицию активности микросомальной пероксидазы, что позволяет уменьшать последствия нарушений энергетического метаболизма в клетках [35]. Инактивация свободных радикалов эстрогенами происходит при различных видах инициации перекисного окисления. Антиоксидантное действие эстрогены проявляют в концентрациях, близких к физиологическим [37].

Эстрогены повышают уровень гликолитической АТФ, участвующей в энергообеспечении проводящих систем внутренних органов, регуляции параметров потенциалов действия клеток гладкомышечной мускулатуры, и обеспечивают работу $Ca^{2+}Mg^{2+}$-АТФазы кальциевого насоса, удаляющего избыток Ca^{2+} из саркоплазмы [15]. Функциональная активность натриевого насоса повышается под влиянием эстрадиола посредством усиления калийсвязывающей способности $Na^{+}K^{+}$-АТФазы [31].

Эффекты действия эстрогенов на активный транспорт Ca^{2+} аналогичны первичной компенсаторной реакции митохондрий при ишемии тканей и тканевой гипоксии и осуществляются через увеличение гидрофобности мембран митохондрий, ингибирование процессов окисления НАД-зависимых субстратов и дыхательной цепи митохондрий, ослабление кальций-аккумулирующей активности и динамики транспорта ионов кальция [8, 14].

На белковый обмен эстрогены воздействуют посредством усиления роста числа рибосом, синтеза информационных РНК, стимуляции синтеза белка в клетках, что в конечном счете обусловливает анаболический эффект. Потеря этого влияния при гипоэстрогении ведет к белковой дистрофии, снижению количества гликогена, стазам, отекам, диапедезным кровоизлияниям и склерозу сосудов и органов.

Особенно важно благоприятное влияние эстрогенов на липидный профиль плазмы, что проявляется снижением концентрации атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) — транспортных белков холестерина — и ростом содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Эстрогены снижают уровень триглицеридов, общего холестерина, стимулируют синтез жирных кислот и фосфолипидов [4, 21].

Эстрогены повышают чувствительность к инсулину, ослабляют инсулинорезистентность тканей, возрастающую с наступлением менопаузы, стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой, усиливают утилизацию глюкозы клетками, снижая уровень глюкозы в крови [28]. Таким образом, влияние эстрогенов на углеводный обмен проявляется уменьшением гликемии и увеличением содержания гликогена в тканях, а также креатинина и фосфора в крови и мышцах, что способствует накоплению макроэргических соединений в мышечной ткани.

Воздействие эстрогенов на минеральный обмен также характеризуется достаточно широким спектром.

Тесно связаны с нарушениями минерального обмена нарушения метаболизма костной ткани. Как остеобласты, так и остеокласты имеют эстрогеновые рецепторы. Эстрогены усиливают синтез белков, характерных для зрелых остеобластов, активируя их; снижают активность остеокластов, а также их число (через ускорение апоптоза), способствуют выработке остеобластами остеопротегерина — белка, нарушающего дифференцировку предшественников остеокластов. Эстрогены вызывают снижение активности остеокластов и активируют остеобласты через стимулирование секреции кальцитонина, оказывая защитное действие на процессы остеообразования. Эстрогены являются физиологическим антагонистом паратгормона и сдерживают вызываемую им резорбцию костной ткани. Эстрогены

поддерживают баланс между активностью остеобластов и остеокластов в процессе ремоделирования за счет снижения резорбции и вторичного понижения образования костной ткани. В условиях гипоэстрогении в организме ослабляются и перечисленные эффекты, что приводит к развитию остеопороза [23].

Вследствие оперативных вмешательств на матке и ее придатках и возникающего в связи с этим гормонального дисбаланса повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, абдоминального ожирения, остеопороза, урогенитальных расстройств и других нарушений, приводящих к потере трудоспособности, а нередко и к инвалидизации [23]. Дефицит эстрогенов играет существенную роль в возникновении дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [4, 18].

Наиболее значимы и подробно изучены воздействия ГЭ на состояние функций сердечно-сосудистой системы.

Эстрогены восстанавливают экспрессию легких и тяжелых цепей миозина в миокарде, которая нарушается вследствие овариэктомии. В экспериментальных исследованиях действие 17β-эстрадиола в сердечной ткани крыс вызывает быстрое и обратимое сокращение длительности потенциалов действия и рост ионной проницаемости сарколеммы [26, 27].

Установлено снижение сократительной способности сердца при действии на него 17β-эстрадиола вследствие наличия у гормона кальций-антагонистических свойств [33]. Эстрогены потенцируют удаление ионов кальция из цитоплазмы с помощью $Ca^{2+}Mg^{2+}$-АТФазы, что способствует процессу диастолического расслабления и имеет особое значение в условиях ишемии [36].

При внутривенном введении эстрадиола его антиаритмическое действие проявляется в виде снижения частоты возникновения эктопической активности, фибрилляции желудочков и тяжести протекания аритмий [30].

Эстрадиол существенно ослабляет действие адреналина на величину трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов, уменьшая повреждающий эффект катехоламинов в стрессовых ситуациях при сохранении адаптивных реакций сердца [12].

При повреждениях сосудистой стенки эстрадиол предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции, способствуя восстановлению функционального состояния эндотелия, ингибируя пролиферативные процессы в стенке артерии и предотвращая ее склерозирование, снижение степени развития атеросклероза [19].

Выявлена разнонаправленность взаимодействия эстрадиола с вазопрессорными мишенями в зависимости от органной локализации сосудистого русла: 17β-эстрадиол ингибирует индуцированное норадреналином повышение перфузионного давления, а реактивность легочных и мезентериальных сосудов при этом изменяется противоположным образом: перфузия гормона значительно усиливает вазоконстрикцию в ответ на действие норадреналина, ангиотензина II и тромбоксана [29].

Эстрадиол значительно повышает уровень секреции оксида азота, являющегося ингибитором адгезии нейтрофилов к эндотелию, что лежит в основе его вазодилатирующего эффекта [34].

Снижение уровня женских половых гормонов в результате как возрастного угасания функции яичников, так и перенесенной ГЭ вносит свой вклад в развитие АГ в связи с потерей множественного защитного действия половых гормонов на сердечно-сосудистую систему [11, 24].

Многие из агентов, обладающих свойством повышать артериальное давление, в частности альдостерон, стимулируют выработку коллагена и пролиферацию гладкомышечных элементов в стенке сосудов, способствуя тем самым развитию необратимых структурных изменений в сосудах и создавая морфологическую базу для АГ. Обладая способностью к торможению вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток, эстрогены противодействуют неблагоприятным процессам ремоделирования стенки сосудов и стабилизации АГ, а этот эффект теряется при снижении продукции эстрогенов [11].

Эстрогены снижают повышенный уровень кортизола в ответ на физическое или психологическое стрессорное воздействие [38].

Развитие атеросклероза у женщин в ситуациях дефицита эстрогенов и повышение риска заболеваний коронарных сосудов сердца коррелирует с продолжительностью этого дефицита. На формирование расстройств кровообращения при снижении выработки эстрогенов влияет также нарушение соотношения эстрогенов и андрогенов [32].

Анализ литературных данных позволяет выделить следующие позитивные аспекты действия женских половых гормонов в отношении сердечно-сосудистой системы:

- антиаритмический эффект;
- положительное влияние на сократительную функцию сердца;
- ингибирование процессов перекисного окисления мембранных липидов;
- повышение содержания в плазме крови антиатерогенных ЛПВП и снижение ЛПНП;

- повышение уровня секреции окиси азота клетками эндотелия сосудов;
- восстановление функционального состояния эндотелия и ингибирование пролиферативных процессов при повреждении сосудистой стенки;
- способность влияния на активный транспорт Ca^{2+} и K^{+};
- повышение эластичности внутренней и средней оболочки сосудистой стенки.

Главная причина развития нарушений метаболизма костной ткани у пациенток после проведения ГЭ состоит в резком снижении синтеза эстрогенов.

При дефиците эстрогенов одновременно утрачиваются как органические, так и минеральные элементы костной ткани, что типично для остеопороза. Развитие остеопороза у женщин после ГЭ начинается с первых дней послеоперационного периода, происходит постепенно и долгое время может оставаться незамеченным. В течение года теряется от 5 до 15 % костной массы, при физиологической потере — не более 1,5 %. Следствием этих процессов является повышенный риск возникновения переломов костей у женщин с удаленными яичниками по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. В частности, переломы позвонков в этой группе возникают в 9 раз, а переломы шейки бедренной кости — в 3 раза чаще. Протективный эффект эстрогенов в отношении костной ткани реализуется следующими путями:

- ингибирующим действием на остеокласты;
- блокадой активности некоторых гормонов, стимулирующих остеоразрушение (паратгормона, тироксина), через снижение их синтеза или снижение чувствительности остеокластов;
- стимуляцией синтеза ряда высокоактивных биологических веществ, участвующих в ремоделировании костной ткани (в частности, кальцитонина);
- усилением всасывания кальция в кишечнике.

Подводя итог анализа литературных источников, посвященных проблеме эндокринно-обменных расстройств у женщин, перенесших оперативные вмешательства по поводу миомы матки, следует сделать следующее заключение.

Ключевым звеном патогенеза эндокринно-метаболических расстройств после гистерэктомии является гипоэстрогения. Эндокринные расстройства обнаруживаются в разной степени практически на всех уровнях регуляторно-исполнительной эндокринной оси (гипоталамус — гипофиз — периферические эндокринные железы). Гормональная функция периферических эндокринных желез после гистерэктомии остается малоизученной, а данных об эндокринно-метаболических нарушениях у пациенток после миомэктомии в доступной литературе обнаружить не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки // Медицинская кафедра. – 2003. – № 4. – С. 110–118. [Adamyan LV, Tkachenko ER. Sovremennye aspekty lecheniya miomy matki. *Cathedra medicinae*. 2003;(4):110-118. (In Russ.)]
2. Аккер Л.В., Гальченко А.И. Хирургическая менопауза. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. [Akker LV, Gal'chenko AI. Khirurgicheskaya menopauza. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014. (In Russ.)]
3. Аскольская С.И., Адамян Л.В. Гормональные изменения после гистерэктомии // Климактерий. – 2001. – № 3. – С. 63. [Askol'skaya SI, Adamyan LV. Gormonal'nye izmeneniya posle gisterektomii. *Klimakteriy*. 2001;(3):63. (In Russ.)]
4. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин. – СПб.: СПбМАПО, 2005. [Belyakov NA, Seidova GB, Chubrieva SY, Glukhov NV. Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2005. (In Russ.)]
5. Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 9. – № 3. – С. 27–31. [Burlev VA, Pavlovich SV, Volkov NI. Vliyanie agonista gonadotropin-rilizing-gormona na proliferativnuyu aktivnost' i apoptoz u bol'nykh miomoy matki. *Modern reproductive technologies*. 2003;9(3):27-31. (In Russ.)]
6. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. [Vikhlyaeva EM. Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2000. (In Russ.)]
7. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Ed by. V.I. Kulakov, I.B. Manukhin, G.M. Savel'eva. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
8. Денисов Ю.П. Стероидные гормоны и регуляция функций митохондрий // Фармакология и токсикология. – 1981. – Т. 44. – № 4. – С. 500–506. [Denisov YP. Steroidnye gormony i regulyatsiya funktsiy mitokhondriy. *Farmakol Toksikol*. 1981;44(4):500-506. (In Russ.)]
9. Доброхотова Ю.Э. Психоэмоциональный и гормональный статус женщин после гистерэктомии без придатков // РМЖ. – 2000. – Т. 8. – № 4. –

С. 25–28. [Dobrokhotova YE. Psikhoemotsional'nyy i gormonal'nyy status zhenshchin posle gisterektomii bez pridatkov. *RMZh*. 2000;8(4):25-28. (In Russ.)]
10. Долецкая Д.В. Особенности личности женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 35–37. [Doletskaya DV. Personality traits of reproductive-aged women after surgical treatment of uterine myoma. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2006;(5):35-37. (In Russ.)]
11. Кахиани Е.И. Нарушения кровообращения в периоде реабилитации после абдоминальных гинекологических операций: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2010. [Kakhiani EI. Narusheniya krovoobrashcheniya v periode reabilitatsii posle abdominal'nykh ginekologicheskikh operatsiy. [dissertation] Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]
12. Кобрин В.И., Маноах М., Порман Е.Е. Влияние адреналина и 17В-эстрадиолсульфата на кардиомиоциты морской свинки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – Т. 122. – № 12. – С. 611–613. [Kobrin VI, Manoakh M, Porman EE. Vliyanie adrenalina i 17B-estradiolsul'fata na kardiomiotsity morskoy svinki. *Biull Eksp Biol Med*. 1996;122(12):611-613. (In Russ.)]
13. Коломыцкая И.Н. Неврологические симптомы и психоэмоциональный статус у больных с миомой матки: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2004. [Kolomytskaya IN. Nevrologicheskie simptomy i psikhoemotsional'nyy status u bol'nykh s miomoy matki. [dissertation] Moscow; 2004. (In Russ.)]
14. Лукьянова Л.Д. Действие некоторых стероидных гормонов на транспорт кальция и окислительный метаболизм изолированных митохондрий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т. 118. – № 12. – С. 616–618. [Luk'yanova LD. Deystvie nekotorykh steroidnykh gormonov na transport kal'tsiya i okislitel'nyy metabolizm izolirovannykh mitokhondriy. *Biull Eksp Biol Med*. 1994;118(12):616-618. (In Russ.)]
15. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. – М.: Наука, 1993. [Meerson FZ. Fenomen adaptatsionnoy stabilizatsii struktur i zashchita serdtsa. Moscow: Nauka; 1993. (In Russ.)]
16. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. [Peresada OA. Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. (In Russ.)]
17. Пикуль В.С. Здоровая женщина — здоровая нация. Полное собрание сочинений. – Т. 25. – М.: Международная ассоциация писателей баталистов и маринистов, 1997. [Pikul' VS. Zdorovaya zhenshchina – zdorovaya natsiya. Polnoe sobranie sochineniy. Vol. 25. Moscow: Mezhdunarodnaya assotsiatsiya pisateley batalistov i marinistov; 1997. (In Russ.)]
18. Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Подзолкова Н.М. Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. – № 3. – С. 294–296. [Podzolkov VI, Nikitina TI, Bragina AE, Podzolkova NM. Polimetabolicheskie narusheniya posle gisterektomii: sluchaynost' ili zakonomernost'. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2011;7(3):294-296. (In Russ.)]
19. Розано Джузеппе М.К. Защитное действие гормонов яичников на сердечно-сосудистую систему. Практическая гинекология: клинические лекции. – М., 2008. [Rozano Dzhuzeppe MK. Zashchitnoe deystvie gormonov yaichnikov na serdechno-sosudistuyu sistemu. Prakticheskaya ginekologiya: klinicheskie lektsii. Moscow; 2008. (In Russ.)]
20. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. [Savitskiy GA, Savitskiy AG. Mioma matki: problemy patogeneza i patogeneticheskoy terapii. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2000. (In Russ.)]
21. Святов Д.И. Метаболический синдром: учебное пособие. – СПб.: ИнформМед, 2012. [Svyatov DI. Metabolicheskiy sindrom. Saint Petersburg: InformMed; 2012. (In Russ.)]
22. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). – М.: МИА, 2003. [Sidorova IS. Mioma matki (sovremennye problemy etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya). Moscow: MIA; 2003. (In Russ.)]
23. Скорбач Е.И., Щербина И.Н., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. Постгистерэктомические нарушения и профилактика их развития // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17. – № 2. – С. 24–27. [Skorbach EI, Shcherbina IN, Lazurenko VV, Mertsalova OV. Postgisterektomicheskie narusheniya i profilaktika ikh razvitiya. *International medical journal*. 2011;17(2):24-27. (In Russ.)]
24. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. [Smetnik VP, Tumilovich LG. Neoperativnaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. (In Russ.)]
25. Стрижаков А.Н., Давыдова А.И., Белоцерковцева Л.Д. Избранные лекции по акушерству и гинекологии. – Ростов н/Д: Феникс, 2000. [Strizhakov AN, Davydova AI, Belotserkovtseva LD. Izbrannye lektsii po akusherstvu i ginekologii. Rostov-na-Donu: Feniks; 2000. (In Russ.)]

26. Calovini T, Haase H, Morano I. Steroid-hormone regulation of myosin subunit expression in smooth and cardiac muscle. *J Cell Biochem*. 1995;59(1):69-78. https://doi.org/10.1002/jcb.240590109.
27. Cardillo C, Panza JA. Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension. *Vasc Med*. 1998;3(2):138-144. https://doi.org/10.1177/1358836X9800300208.
28. Gaspard UJ, Gottal J-M, van den Brûle FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas*. 1995;21(3):171-178. https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00901-v.
29. Farhat M, Abi-Younes S, Vargas R, et al. Vascular nongenomic effects of estrogen. 1992:145-159. https://doi.org/10.1007/978-3-662-02764-6_10.
30. McHugh NA, Cook SM, Schairer JL, et al. Ischemia- and reperfusion-induced ventricular arrhythmias in dogs: effects of estrogen. *Am J Physiol*. 1995;268(6): H2569-2573. https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.268.6.H2569.
31. Opie LH, Nathan D, Lubbe WF. Biochemical aspects of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. *Am J Cardiol*. 1979;43(1):131-148. https://doi.org/10.1016/0002-9149(79)90055-9.
32. Overlie I, Moen MH, Morkrid L, et al. The endocrine transition around menopause: a five-year prospective study with profiles of gonadotropins, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(7):642-647.
33. Raddino R, Poli E, Pela G, Manca C. Action of steroid sex hormones on the isolated rabbit heart. *Pharmacology*. 1989;38(3):185-190. https://doi.org/10.1159/000138536.
34. Rosselli M, Imthurm B, Macas E, et al. Circulating nitrite/nitrate levels increase with follicular development: indirect evidence for estradiol mediated NO release. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;202(3):1543-1552. https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2107.
35. Ruiz-Larrea MB, Leal AM, Liza M, et al. Antioxidant effects of estradiol and 2-hydroxyestradiol on iron-induced lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Steroids*. 1994;59(6):383-388. https://doi.org/10.1016/0039-128X(94)90006-X.
36. Seelig MS. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. *J Am Coll Nutr*. 1993;12(4):442-458. https://doi.org/10.1080/07315724.1993.10718335.
37. Weglicki W. Mechanisms of cardiovascular drugs as antioxidants. *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22(10):1199-1208. https://doi.org/10.1016/0022-2828(90)90083-e.
38. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*. 2006;48(2):246-253. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000232179.60442.84.

◆ Информация об авторах

Лали Иродионовна Чаава — старший лаборант. Кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lchaava@yandex.ru.

Екатерина Инвериевна Кахиани — д-р мед. наук, профессор, заведующая. Кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Ekaterina.Kakhiani@szgmu.ru.

Василий Николаевич Цыган — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра патологической физиологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: vn-t@mail.ru.

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

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

◆ Information about the authors

Lali. I. Chaava — Senior Assistant. Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lchaava@yandex.ru.

Ekaterina I. Kakhiani — Senior Assistant. Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Ekaterina.Kakhiani@szgmu.ru.

Vasiliy N. Tsygan — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pathological Physiology. Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vn-t@mail.ru..

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

Maria A. Pakhomova — Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10283-87

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АДИПОНЕКТИНА

© Ю.В. Петренко [1], К.С. Герасимова [2], В.П. Новикова [1]

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

Для цитирования: Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 83–87. https://doi.org/10.17816/PED10283-87

Поступила: 18.02.2019 Одобрена: 12.03.2019 Принята к печати: 22.04.2019

Жировая ткань в настоящее время признана важным эндокринным органом, способным продуцировать большое количество эндокринных факторов, которые регулируют широкий спектр физиологических функций. Проведен поиск литературы, посвященной биологической значимости и роли адипонектина — гормона, вырабатываемого белой жировой тканью. Адипонектин был независимо выделен несколькими группами ученых более 20 лет назад. У человека этот белок кодируется геном *ADIPOQ*. Рецепторы к адипонектину имеют печень, сердце, β-клетки поджелудочной железы, почки, мышечные и многие другие типы клеток в различных тканях. Концентрация данного адипокина в крови зависит от индекса массы тела. Снижение уровня адипонектина приводит к ожирению, развитию гестационных осложнений у беременных, высокому риску развития сахарного диабета второго типа, ишемической болезни сердца. Его повышенная концентрация в плазме крови определяет противовоспалительные, антиатерогенные, антипролиферативные и онкозащитные свойства. Адипонектин подавляет глюконеогенез печени, ингибируя гены, участвующие в выработке глюкозы. Таким образом, у людей с ожирением уровень адипонектина в крови ниже, чем у людей с нормальным весом. Противовоспалительные и антиапоптотические свойства адипонектина обеспечивают защиту сосудов, сердца, легких и толстой кишки. Адипонектин, обильно секретируемый адипоцитами, проявляет широкий спектр биологической активности, улучшает чувствительность к инсулину в основных тканях-мишенях инсулина, модулирует воспалительные реакции и играет решающую роль в регуляции энергетического обмена.

Ключевые слова: адипокины; адипонектин; адипоциты; ожирение; сахарный диабет; онкологические заболевания.

BIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF ADIPONECTIN

© Y.V. Petrenko [1], K.S. Gerasimova [2], V.P. Novikova [1]

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

For citation: Petrenko YV, Gerasimova KS, Novikova VP. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):83-87. https://doi.org/10.17816/PED10283-87

Received: 18.02.2019 Revised: 12.03.2019 Accepted: 22.04.2019

Adipose tissue is now recognized as an important endocrine organ that secretes numerous protein hormones, including leptin, adiponectin, and resistin. Adiponectin is a hormone that is produced by white adipose tissue. Adiponectin has been isolated independently by several groups of scientists. In humans, this protein is encoded by the ADIPOQ gene. Adiponectin receptors are widely distributed in many organs and tissues including liver, heart, pancreas, kidneys, muscles and many other cell types. A serum concentration of adipocin correlates with body mass index (BMI). Decreased level of adiponectin leads to obesity, the development of gestational complications in pregnant women, as well as a high risk of diabetes mellitus development and atherosclerosis. A high concentration of this hormone has anti-inflammatory, antiatherogenic, antiproliferative and cancer-defense mechanisms. Adiponectin strongly suppresses hepatic gluconeogenesis by inhibiting genes involved in glucose production. Obese people have lower blood levels of adiponectin than normal weight individuals. Adiponectin's anti-inflammatory and anti-apoptotic properties result in protection of the blood vessels, heart, lungs, and colon. Adiponectin, an abundant adipocyte-secreted factor with a wide-range of biological activities, improves insulin sensitivity in insulin target tissues, modulates inflammatory responses, and plays a crucial role in the regulation of energy metabolism.

Keywords: adipokines; adiponectin; adipocytes; obesity; diabetes mellitus; cancer.

В течение последних 20 лет было доказано, что жировая ткань является не только органом, предназначенным для «хранения» неактивной и неиспользуемой энергии, но и гормонопродуци-

рующей тканью [7]. Клетки жировой ткани — адипоциты — участвует в регуляции энергетического постоянства внутренней среды организма через секрецию специальных белков — адипокинов: лептина, резистина, ФНО-α, адипонектина и др. На сегодняшний день известно более 50 адипокинов, разнообразных по своей структуре и выполняющих различные функции в организме [7, 9].

Следует отметить особую роль такого адипокина, как адипонектин, также именуемого AdipoQ, ACRP30, apM1, gbp28. Он был открыт в 1995–1996 гг. сразу несколькими независимыми группами ученых [23].

Адипонектин — полипептид, состоящий из 244 аминокислот, который синтезируется и выделяется исключительно жировой тканью. В кровотоке циркулирует по меньшей мере в виде трех форм (тример, гексамер и высокомолекулярная изоформа) [19]. В среднем уровень адипонектина в крови составляет 5–20 мг/мл. Концентрация в плазме крови примерно 0,01 % от общего белка плазмы [20].

Адипонектин связывается с клеточными рецепторами AdipoR1 и AdipoR2. Первый находится преимущественно в поперечно-полосатой мускулатуре, действует как высокоаффинный рецептор для трехмерного адипонектина и как низкоаффинный для высокомолекулярной формы адипонектина [13]. AdipoR2 расположен в печени и эндотелиальных клетках, функционирует как низкоаффинный рецептор для высокомолекулярного изомера [19].

Ряд исследователей доказал, что некоторые гормоны и цитокины, такие как глюкокортикостероиды (ГКС), интерлейкин-6 (ИЛ-6), пролактин, тестостерон, фактор некроза опухолей-α (ФНО-α) и энергетические субстраты — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), тормозят экспрессию гена адипонектина [24, 30]. Доказано, что гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1, а также ряд продуктов питания, например, белок сои, линолевая кислота, рыбий жир способствуют секреции адипонектина [7, 11].

Говоря об основном биологическом действии адипонектина, стоит отметить его направленность на инициацию систем, обеспечивающих поступление в кровоток энергетических субстратов, таких как жирные кислоты и глюкоза [1, 13]. Физиологическая роль адипонектина полностью не изучена, но на данный момент известно, что он обладает антиатерогенным эффектом, противовоспалительными свойствами, регулирует метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами [7].

Немаловажную роль в развитии ожирения играют адипокины. Отмечено уменьшение секреции адипонектина при ожирении и, напротив, его значительное увеличение при истощении, что выглядит парадоксально, поскольку по мере увеличения подкожной жировой клетчатки возрастает число адипоцитов, при этом уменьшается количество вырабатываемого ими адипонектина [15]. Y. Matsuzawa et al. доказали, что секреция адипонектина снижается при ожирении, в том числе абдоминальном, что предположительно обусловлено выработкой ингибиторов экспрессии адипонектинов клетками жировой ткани [4, 16].

Уменьшение массы тела — один из эффективных способов повышения концентрации адипонектина в плазме. Уровень этого гормона при голодании и снижении массы при условии соблюдения низкокалорийной диеты у больных с ожирением повышается, при этом дополнительные занятия спортом также способствуют увеличению плазменной концентрации адипонектина [17, 29].

Изучается влияние адипонектина на процессы развития беременности. Он играет значительную роль в формировании нормальной беременности и развитии гестационных осложнений. Например, при преэклампсии в плазме крови резко повышается уровень адипонектина [10]. Снижение его уровня у беременных отмечается при избыточной массе тела и выступает признаком угрозы гестационного сахарного диабета [25].

Адипонектин оказывает влияние на чувствительность к инсулину. Установлено, что снижение его содержания в плазме крови предшествует формированию инсулинорезистентности. По результатам исследований также известно, что высокий уровень адипонектина связан с более низким риском развития сахарного диабета второго типа [18].

Адипонектин способен формировать антиатерогенный и противовоспалительный эффекты, поскольку является эндогенным ангиопротектором [27]. Одно из его свойств заключается в быстром накоплении в субэндотелиальном пространстве при повреждении сосудистой стенки, что препятствует экспрессии молекул адгезии и превращению макрофагов в пенистые клетки. Адипонектин тормозит секрецию ФНО-α и тем самым подавляет развитие системного воспаления [8].

В исследовании M. Furuhashi et al. описан распад адипонектина в коронарных артериях. Данное явление авторы расценивают как механизм профилактики повреждения сосудов миокарда. Существует мнение, что уменьшение количества адипонектина в плазме крови служит фактором риска развития атеросклероза коронарных сосудов. По результатам эксперимента введение экзогенного адипонектина способствовало подавлению признаков атеросклероза [12].

Установлено, что адипонектин вызывает уменьшение стеатогепатоза [19, 21]. На ранних стадиях жировой болезни печени данный адипокин за счет уменьшения выработки ФНО-α вносит свой в клад в защиту от прогрессирования процесса и формирования фиброза [5].

Отмечается, что уровень адипонектина имеет отрицательную связь со скоростью клубочковой фильтрации и повышен у пациентов с альбуминурией [2]. Низкое содержание адипонектина приводит к возникновению диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом [3]. В ходе эксперимента установлено, что адипонектин способствует восстановлению поврежденных подоцитов [22]. Однако в исследовании С.А. Савельевой и др. низкое содержание адипонектина в плазме крови отмечалось у пациентов без признаков диабетической нефропатии либо на ее начальных стадиях, при этом повышение его уровня наблюдалось при прогрессировании поражения почек и появлении протеинурии [3].

Известно, что адипонектин обладает антипролиферативным и онкозащитным свойствами [14]. При его недостаточности больного следует отнести в группу риска развития онкологического заболевания. Большое количество случаев возникновения злокачественных новообразований различной локализации у людей с ожирением, главным образом колоректального рака, рака молочной железы, объясняется снижением секреции адипонектина при избыточной массе тела [6, 26]. Более раннее метастазирование рака при ожирении также вызывается недостаточностью адипонектина. D. Barb et al. установили, что опухолевые клетки обладают рецепторами к адипонектину, а поскольку адипонектин тормозит ангиогенез и пролиферацию клеток, это позволяет осуществлять защиту от канцерогенеза [6].

Ученые Юго-Западного медицинского центра Техасского университета сделали открытие, благодаря которому установлено, что адипонектин способен влиять на выживаемость клеток и на многие биологические системы в целом. Чтобы определить весь спектр разностороннего воздействия адипонектина, ученые использовали модели индуцированного апоптоза β-клеток поджелудочной железы и кардиомиоцитов. Основная задача исследования состояла в мониторинге активности гормона в момент взаимодействия со специфическим набором липидов — церамидами. Было выяснено, что введение адипонектина в клетки приводит к преобразованию церамидов. Они, в свою очередь, вместо разрушения клеток способствуют их выживаемости, подавляя запрограммированную гибель [28].

На данный момент удалось синтезировать агонисты рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 (AdipoRon) для перорального применения. Препараты проверили в эксперименте на мышах: у генетически тучных мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, отмечалось улучшение резистентности к инсулину и непереносимости глюкозы [23].

Таким образом, адипонектин, обильно секретируемый адипоцитами, представляет собой фактор с широким спектром биологической активности, улучшает чувствительность к инсулину в основных тканях-мишенях, модулирует воспалительные реакции, пролиферацию и апоптоз, а также играет решающую роль в регуляции энергетического обмена. В использовании адипонектина в клинической практике заинтересованы многие специалисты: акушеры-гинекологи, гастроэнтерологи, кардиологи, нефрологи, онкологи, педиатры, эндокринологи и врачи многих других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: Актуальные проекты // Ожирение и метаболизм. – 2007. – Т. 4. – № 2. – С. 2–7. [Butrova SA, Eliseeva AY. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: aktual'nye proekty. *Obesity and metabolism*. 2007;4(2):2-7. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2071-8713-5155.
2. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8. – С. 7–37. [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
3. Савельева С.А., Крячкова А.А., Курумова К.О, и др. Ожирение — фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13. – № 2. – С. 45–50. [Savel'eva SA, Kryachkova AA, Kurumova KO, et al. Obesity – a risk factor of renal pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(2):45-50. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2072-0351-5673.
4. Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meeri A, Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):99. https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-99.

5. Asano T, Watanabe K, Kubota N, et al. Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(10):1669-1676. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06039.x.
6. Barb D, Pazaitou-Panayiotou K, Mantzoros CS. Adiponectin: a link between obesity and cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(8):917-931. https://doi.org/10.1517/13543784.15.8.917.
7. Cao Y, Tao L, Yuan Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(3):413-419. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.10.014.
8. Cheng X, Folco EJ, Shimizu K, Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J Biol Chem*. 2012;287(44):36896-904. https://doi.org/10.1074/jbc.M112.409516.
9. Devaraj S, Torok N, Dasu MR, et al. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1368-1374. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.163303.
10. Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M, et al. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(3):434-439. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02751.x.
11. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. 2006;49(2):394-397. https://doi.org/10.1007/s00125-005-0053-y.
12. Furuhashi M, Ura N, Moniwa N, et al. Possible Impairment of Transcardiac Utilization of Adiponectin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2217-2221. https://doi.org/10.2337/diacare.27.9.2217.
13. Gaillard S, Gaillard RC. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity Metab*. 2007;3(4):191-205.
14. Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, et al. Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(4):641-653. https://doi.org/10.1007/s10555-010-9252-1.
15. Hwang JY, Park JE, Choi YJ, et al. Carbohydrate intake interacts with SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene to affect fasting blood glucose, HbA1C, and HDL cholesterol in Korean patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2013;32(3):143-150. https://doi.org/10.1080/07315724.2013.791795.
16. Kovacova Z, Tencerova M, Roussel B, et al. The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric isoforms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(10):1360-1365. https://doi.org/10.1038/ijo.2011.223.
17. Krenning G, Moonen JR, Harmsen MC. Pleiotropism of adiponectin: inflammation, neovascularization, and fibrosis. *Circ Res*. 2009;104(9):1029-1031. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.198044.
18. Lindberg S, Jensen JS, Pedersen SH, et al. Low adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3003-3008. https://doi.org/10.2337/dc14-0932.
19. Li Y, Wu QH, Jiao ML, et al. Gene-environment interaction between adiponectin gene polymorphisms and environmental factors on the risk of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2015;6(1):56-66. https://doi.org/10.1111/jdi.12249.
20. Martinez Cantarin MP, Waldman SA, Doria C, et al. The adipose tissue production of adiponectin is increased in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013;83(3):487-494. https://doi.org/10.1038/ki.2012.421.
21. Ma H, Cui F, Dong JJ, et al. Therapeutic effects of globular adiponectin in diabetic rats with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14950-14957. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14950.
22. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:658913. https://doi.org/10.1155/2014/658913.
23. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*. 2013;503(7477):493-499. https://doi.org/10.1038/nature12656.
24. Ouchi N, Walsh K. A novel role for adiponectin in the regulation of inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1219-1221. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.165068.
25. Paradisi G, Ianniello F, Tomei C, et al. Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(7):539-545. https://doi.org/10.3109/09513591003632084.
26. Porcile C, Di Zazzo E, Monaco ML, et al. Adiponectin as novel regulator of cell proliferation in human glioblastoma. *J Cell Physiol*. 2014;229(10):1444-1454. https://doi.org/10.1002/jcp.24582.
27. Rojas E, Rodriguez-Molina D, Bolli P, et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(8):463. https://doi.org/10.1007/s11906-014-0463-7.
28. Scherer P., Holland WL. Adiponectin rapidly lowers hepatic ceramide content and improves glucose homeostasis. *Nat Med*. 2011;17:55-63.

29. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, et al. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis*. 2008;19(2):79-84. https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3282f3c40b.

30. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(2):87-102. https://doi.org/10.1089/met.2007.0029.

◆ Информация об авторах

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

Ксения Сергеевна Герасимова — студентка 6-го курса педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aksiniya9@yandex.ru.

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

◆ Information about the authors

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

Ksenia S. Gerasimova — Student of the 6th Year of Pediatric Faculty. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aksiniya9@yandex.ru.

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

https://doi.org/10.17816/PED10289-98

ПРОФИЛАКТИКА ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ МЕТОТРЕКСАТА У ДЕТЕЙ

© Е.П. Евсютина [1], Ю.В. Диникина [2, 1], М.Б. Белогурова [2, 1], Ю.С. Александрович [2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 89–98. https://doi.org/10.17816/PED10289-98

Поступила: 04.02.2019 Одобрена: 05.03.2019 Принята к печати: 19.04.2019

Метотрексат (МТХ) — широко используемый противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Эффективность применения высоких доз (более 1 г/м^2) МТХ в монотерапии или в комбинации с другими химиопрепаратами доказана при лечении большого спектра онкологических заболеваний у детей, в частности, таких, как остеосаркома, опухоли центральной нервной системы, лимфомы, острый лимфобластный лейкоз. Использование высоких доз МТХ нередко сопряжено с развитием жизнеугрожающих осложнений, к которым относятся МТХ-индуцированное острое повреждение почек, нейротоксичность, миелосупрессия. Существующие в настоящее время рекомендации по терапевтическому мониторингу и сопроводительной терапии, включающие гипергидратационную инфузионную терапию, алкалинизацию мочи и терапию лейковорином, позволяют уменьшить токсичность МТХ, однако у ряда пациентов не всегда получается предотвратить развитие осложнений. Следует подчеркнуть малочисленность когортных исследований по выявлению факторов риска развития токсичности при использовании высоких доз МТХ у детей с различными нозологическими формами онкологических заболеваний, а также сравнению различных режимов сопроводительной, в том числе инфузионной, терапии. Изучение механизмов развития токсичности МТХ в зависимости от фоновых состояний позволит усовершенствовать рекомендации и разработать новые максимально эффективные стандарты сопроводительной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Ключевые слова: метотрексат; дети; онкология; инфузионная терапия; токсичность.

PREVENTION OF TOXICITY IN CHEMOTHERAPY WITH HIGH DOSES OF METHOTREXATE IN CHILDREN

© E.P. Evsiutina [1], Yu.V. Dinikina [2, 1], M.B. Belogurova [2, 1], Yu.S. Aleksandrovich [2]

[1] Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Evsiutina EP, Dinikina YuV, Belogurova MB, Aleksandrovich YuS. Prevention of toxicity in chemotherapy with high doses of methotrexate in children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):89-98. https://doi.org/10.17816/PED10289-98

Received: 04.02.2019 Revised: 05.03.2019 Accepted: 19.04.2019

Methotrexate (MTX) is a widely used anti-tumor drug, folic acid antagonists. The effectiveness of high doses (more than 1 g/m^2) of MTX in a monotherapy or in a combination with other chemotherapeutic drugs has been proven in a treatment of a large spectrum of oncological diseases in children such as osteosarcoma, tumors of the central nervous system, lymphomas, acute lymphoblastic leukemia. The use of high doses of MTX is often fraughted with development of life-threatening complications such as MTX-induced acute kidney injury, neurotoxicity, myelosuppression. Currently developed recommendations for therapeutic monitoring and supportive care, including hyper-hydration, urine alkalization and leucovorin therapy, allow to reduce toxicity of MTX, but in some patients it is not always possible to prevent the development of complications. Cohort studies in order to identify risk factors for toxicity after high doses of MTX in children with different forms of cancer are limited, as well as comparing various types of supportive care regimens, including, infusion therapy. Studying of development mechanisms of MTX toxicity depending on background conditions will allow to improve existing recommendations and develop new and most effective standards of supportive therapy with respect to the individual specifics of patients.

Keywords: methotrexate; children; oncology; infusion therapy; toxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Метотрексат (МТХ) — противоопухолевый препарат, широко используемый в детской онкологии и доказавший свою эффективность в отношении таких заболеваний, как остеосаркома, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), лимфомы, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Использование МТХ в высоких дозах (ВДМТХ) (более 1 г/м^2) возможно как в монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками, при этом суммарные дозы и режимы введения различаются в зависимости от основного диагноза [14, 31].

Механизм действия МТХ основан на подавлении пролиферативных процессов в клетке путем ингибирования дигидрофолатредуктазы — фермента, превращающего дигидрофолат в тетрагидрофолат в процессе синтеза тимидилата и пуриновых нуклеотидов, необходимых для биосинтеза ДНК [14, 27].

Несмотря на то что на сегодня известны некоторые из факторов риска развития токсических осложнений терапии МТХ и предложены к использованию в клинической практике схемы сопроводительной терапии, зачастую приходится сталкиваться с тяжелыми жизнеугрожающими осложнениями: острой почечной недостаточностью (ОПН), поражением кожи и слизистых оболочек, тяжелой нейро- и гепатотоксичностью, миелосупрессией, гастроинтестинальными нарушениями [7, 14, 21, 31, 34].

По данным литературы, случаи развития тяжелой токсичности могут достигать 10 %, а летальность — 6 % [7, 10]. У этих пациентов 80 % летальных исходов обусловлено септическими и геморрагическими осложнениями, связанными с тяжелой миелосупрессией, а 20 % — острой почечной недостаточностью [28]. Частота развития токсических осложнений варьирует. Так, острая почечная недостаточность составляет 2–12 %; эметогенность — 10–30 %, даже при использовании адекватной противорвотной терапии; токсический гепатит — 60 %; гипербилирубинемия — 25 %; транзиторная нейротоксичность — 15 %; нарушения со стороны дыхательной системы встречаются редко [14].

В представленном обзоре приведены современные данные по особенностям мониторинга, сопроводительной терапии, токсических осложнений и неотложных состояний при использовании ВДМТХ у детей, требующих активной терапевтической тактики как со стороны детских онкологов, так и анестезиологов-реаниматологов.

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА: ФАКТОРЫ РИСКА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

В литературе обсуждается взаимосвязь между возникновением побочных эффектов терапии МТХ и такими факторами, как задержка элиминации МТХ, возраст, пол [6, 19, 29], количество курсов предшествующей химиотерапии [7, 14], внесосудистое скопление жидкости (плевральные выпоты, асцит, гидроцефалия) [7, 14, 32], предшествующее нарушение функции печени/нефропатия, дегидратация и снижение pH мочи в период инфузии МТХ (<5,5), одновременное использование МТХ с другими лекарственными препаратами (салицилаты, пенициллины, ингибиторы протонной помпы, амфотерицин, рентгеноконтрастные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, триметоприм/сульфаметоксазол и др.) [7, 14].

Например, частота развития ОПН в группе пациентов с лимфомами и остеосаркомами составляет 9,1 и 1,5 % соответственно [19]. Авторы объясняют это индивидуальными особенностями исследуемых больных: более старший возраст, мужской пол, снижение скорости клубочковой фильтрации, более частое использование ингибиторов протонной помпы в группе больных с лимфомами [19].

Токсичность терапии МТХ обусловлена в том числе и режимом его введения. У детей с ОЛЛ при использовании МТХ в дозе 5 г/м^2 за 24 часа ОПН развивается в 0,5–1,0 % случаев, а у пациентов с остеосаркомой с режимом введения МТХ в дозе 12 г/м^2 за 4 часа — в 1,8 % [24].

Тяжесть постцитостатических осложнений МТХ связана с возрастом пациентов. Так, осложнения менее выражены у лиц младшего возраста, в то время как для старшей возрастной группы характерно развитие токсичности тяжелой степени, которая нередко сопряжена с летальным исходом [28].

Замедление элиминации МТХ может быть связано с экстраваскулярными скоплениями жидкости (асцит, плевральные выпоты, гидроцефалия) [7, 14, 32]. Во избежание развития токсичности в таких случаях целесообразно проведение дополнительного мониторинга концентрации МТХ [32].

Одновременное применение МТХ и других лекарственных препаратов следует учитывать как фактор риска последующей нефротоксичности еще до начала специфической терапии [7, 14]. Наибольшую опасность представляют медикаменты, конкурирующие с МТХ за почечную секрецию, тем самым препятствуя его элиминации (нестероид-

ные противовоспалительные препараты, пенициллин и его производные, салицилаты, пробенецид, гемфиброзил, триметоприм/сульфаметоксазол, амфотерицин, аминогликозиды, рентгеноконтрастные препараты, ингибиторы протонной помпы). С целью исключения развития межлекарственных взаимодействий необходимо их отменять или заменять на альтернативные препараты за день до введения ВДМТХ и до его полной элиминации [14].

Невзирая на то что только 5–20 % МТХ и 1–5 % 7-гидроксиметотрексата элиминируется печенью через желчевыводящие пути [16], в ряде исследований [7, 16] отмечается высокая частота повышения уровня печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) после использования ВДМТХ [7, 14, 27]. Одним из механизмов развития гепатотоксичности является кумуляция и задержка МТХ в тканях печени [6]. Как правило, изменения носят транзиторный характер и использование ВДМТХ не приводит к хроническим заболеваниям печени. Однако с учетом вероятного развития МТХ-гепатотоксичности необходимо убедиться в нормальной функции печени до начала лечения, в связи с чем рекомендовано определение уровня АСТ, АЛТ и билирубина перед каждым курсом терапии [14].

Анамнез тяжелой нефротоксичности после использования ВДМТХ повышает риск развития ОПН при повторных курсах, тем не менее в случаях ее преодоления и восстановления функциональной активности почек последующая терапия может проводиться без ограничений [7, 10]. Одним из маркеров предшествующей нефротоксичности служит снижение клиренса креатинина до начала введения ВДМТХ [14]. Ранее считалось, что нормальный уровень креатинина сыворотки и расчетный клиренс креатинина больше 60 мл/мин позволяет обеспечить адекватную элиминацию МТХ, однако на сегодня известно, что токсические эффекты могут развиться даже при адекватной функции почек [25].

Гипоперфузия почек и снижение темпа диуреза представляют собой один из основных факторов риска развития ОПН. Пусковым механизмом является дегидратация, как правило, вследствие рвоты/диареи в период проведения химиотерапии [14]. Обсуждается риск развития полиурии, ассоциированной с введением МТХ, причина которой на сегодня до конца не изучена [14]. K. Lau et al. представили два случая развития полиурии после введения ВДМТХ у пациентов с ОЛЛ, не являющейся классическим проявлением лекарственно индуцированного нефрогенного несахарного диабета (отсутствие гипернатриемии, нормальный уровень антидиуретического гормона и осмолярности мочи). Одной из возможных причин предполагается нарушение реабсорбции электролитов и воды в почечных канальцах, обусловленное накоплением аденозина [18]. Полиурия может приводить к развитию дегидратации и нарушению водно-электролитного баланса и, как следствие, к гипоперфузии почек [14]. Полиурия — относительно управляемый фактор риска, поэтому требуется активное динамическое наблюдение за пациентом, мониторинг баланса жидкости и коррекция инфузионной терапии с учетом патологических потерь [14].

Нефротоксичность, обусловленная использованием ВДМТХ, является серьезным осложнением [24]. С учетом особенностей выведения МТХ (более 90 % элиминируется почками путем клубочковой фильтрации и секреции в проксимальных канальцах) [7, 14, 16] почечная функция должна оцениваться до, во время и после каждого курса ВДМТХ. В настоящее время наиболее часто рекомендуемыми для мониторинга параметрами признаны скорость клубочковой фильтрации [6], креатинин, азот мочевины крови, диурез и pH мочи [7, 14]. Тем не менее сывороточный креатинин служит неспецифичным биомаркером острого повреждения почек, так как повышение его уровня может значительно отставать от момента возникновения почечного инсульта [24]. Возможность использования других биомаркеров для более раннего выявления повреждений почек активно исследуется [14].

Острое повреждение почек обычно сопровождается неолигурической почечной дисфункцией, характеризующейся резким повышением уровня креатинина в сыворотке крови во время или в короткие сроки после завершения инфузии МТХ. Следствием ее развития, как правило, становится задержка элиминации МТХ, что приводит к развитию различных видов токсичности, в том числе гастроинтестинальной (мукозит, тошнота, рвота, диарея), гепато- и нейротоксичности, миелосупрессии. Уремия может стимулировать триггерную зону хеморецепторов, расположенных в продолговатом мозге, активируя вагосимпатическую нервную систему и в конечном счете рвотный центр. Тошнота и рвота вследствие уремической стимуляции могут приводить к острому истощению внутрисосудистого объема, гипоперфузии почек, что, как было описано выше, также способствует развитию нефротоксичности [13, 14].

Для профилактики развития ОПН при введении ВДМТХ применяют алкалинизацию мочи,

внутривенную гипергидратацию, антидоты МТХ (кальция фолинат) [7, 13, 14]. С целью повышения элиминации МТХ используют форсированный диурез мочегонными средствами (ацетазоламид, «петлевые» диуретики) [6, 14]. Для увеличения темпа диуреза рекомендуется увеличение объема инфузии до 5 л/м^2/сут [7, 14]. Динамическое наблюдение и мониторинг соматического статуса (определение баланса жидкости, частая оценка клинического состояния пациента, пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки, проведение эхокардиографии пациентам с риском сердечной недостаточности) позволяют осуществлять гидратацию большими объемами жидкости при минимальном риске жизнеугрожающих осложнений [14].

Применение ВДМТХ возможно только при обязательном использовании препаратов-антидотов, снижающих риски развития жизнеугрожающих осложнений. Кальция фолинат (лейковорин), будучи альтернативным источником тетрагидрофолата, позволяет восстанавливать нарушенный биосинтез РНК, ДНК, белков, предотвращая таким образом повреждение клеток при терапии МТХ [7, 21, 24]. Механизм его действия заключается в усилении дальнейшей продукции фолата, что уменьшает потенциальные побочные эффекты, такие как миелосупрессия, гастроинтестинальная и гепатотоксичность, которые, вероятнее всего, возникают в результате нарушения клеточного деления, обусловленного снижением уровня внутриклеточного фолата [13].

Кальция фолинат (лейковорин), как правило, начинают применять через 24–42 часа после начала инфузии ВДМТХ и не рекомендуется использовать позднее 42–48 часов. Задержка начала введения кальция фолината и его недостаточные внутриклеточные концентрации после введения ВДМТХ значительно повышают риск развития жизнеугрожающей токсичности [24].

При достижении концентрации МТХ в плазме менее 0,2 мкмоль/л терапия лейковорином может быть остановлена у пациентов с нормальной функцией почек [24].

Несмотря на стандартную сопроводительную терапию (внутривенную гидратацию, алкалинизацию мочи, использование антидота), почечная дисфункция отмечается у 1,8 % пациентов, получающих высокие дозы МТХ, в связи с чем при значимой задержке его элиминации должны рассматриваться другие меры возможного предотвращения токсичности, к которым относится использование глюкарпидазы и экстракорпоральных методов детоксикации [13].

Глюкарпидаза (карбоксипептидаза G2) представляет собой рекомбинантный бактериальный фермент, механизм действия которого заключается в быстром гидролизе внеклеточного МТХ до неактивных метаболитов — 4-дезокси-4-амино-N10-метилптероевой кислоты и глутамата, которые выводятся печенью (с желчью), а не почками [24]. Ограничивают использование препарата в рутинной практике отсутствие регистрации в РФ и высокая стоимость [7]. Глюкарпидаза быстро метаболизирует циркулирующий МТХ и снижает его концентрацию в плазме на 95 % в течение 15 минут после введения, действие глюкарпидазы сохраняется в течение 48 часов. Тем не менее при ее использовании может отмечаться синдром «рикошета», что обусловлено снижением активности глюкарпидазы и перераспределением МТХ из тканей в кровоток. Однако концентрация МТХ в плазме после применения глюкарпидазы, как правило, существенно ниже, чем до применения фермента [24]. Рекомендуемая безопасная и эффективная доза — однократное внутривенное введение 50 ед/кг [24]. Глюкарпидазу необходимо использовать в течение 48–60 часов от начала инфузии ВДМТХ в случае значительного нарушения темпов элиминации МТХ и превышения порогового значения уровня МТХ в крови, так как после указанного времени ее эффективность резко снижается, а жизнеугрожающая токсичность цитостатика не будет предотвращена [24].

В случаях развития уремии, нарушений электролитного баланса или перегрузки объемом жидкости рекомендуется проведение высокопоточного гемодиализа или непрерывной заместительной почечной терапии [13]. Высокопоточный гемодиализ может использоваться у гемодинамически стабильных пациентов, в то время как непрерывная заместительная почечная терапия эффективна и при нестабильности гемодинамики. Вышеуказанные методы являются терапией спасения, способствуют выведению МТХ, предотвращают перегрузку объемом жидкости, компенсируют электролитный и кислотно-щелочной дисбалансы, а также позволяют удалить уремические токсины [13]. Наибольшей эффективностью отличается высокопоточный гемодиализ, при использовании которого содержание МТХ уменьшается в среднем на 75 % (от 42 до 94 %) [6]. Тем не менее с помощью указанных методов не во всех случаях удается восстановить почечную функцию [13].

При экстремально высоких уровнях МТХ в сыворотке крови, которые не получается снизить высокими дозами лейковорина, необходимо прибегнуть к экстракорпоральным методам (перито-

неальный диализ, гемодиализ, плазмаферез). При этом следует помнить о рисках развития синдрома «рикошета» после прекращения терапии, а также возможных осложнениях диализа (электролитные нарушения, кровотечение в местах стояния катетера, остановка сердца) [7, 14].

Одновременное интратекальное введение цитостатиков, краниальное облучение в анамнезе, наличие опухолевых клеток в ликворе, а также использование других нейротоксичных препаратов повышают риск возникновения токсических осложнений со стороны ЦНС [7, 14].

Интравентрикулярная химиотерапия (например, цитозин-арабинозидом) в сочетании с ВДМТХ может усиливать его токсический эффект, приводя к развитию лейкоэнцефалопатии, поражению мозжечка и нейропсихическим нарушениям [26]. Частота развития нейротоксичности при использовании только внутривенной (в/в) инфузии МТХ составляет 10 %, тогда как при использовании комбинации в/в и интратекального путей введения достигает 40 % [15].

Наиболее токсично сочетание ВДМТХ с лучевой терапией. Лучевая терапия приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера, что существенно увеличивает проникновение МТХ, тем самым повышая его уровень в тканях головного мозга. Действие МТХ при наличии поврежденных лучевой терапией тканей головного мозга может вызвать развитие крайне тяжелой лейкоэнцефалопатии [26].

Клиническими проявлениями токсического повреждения ЦНС при применении высоких доз МТХ могут быть головная боль, тошнота, рвота, летаргия, нарушение зрения, афазия, гемипарез, парез, судороги, лейкоэнцефалопатия и арахноидит [9]. Симптомы обычно возникают в течение первых 24 часов после завершения инфузии МТХ [7, 14].

У 40 % пациентов, получающих МТХ, диагностируют специфические изменения по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии, указывающие на развитие лейкоэнцефалопатии, однако только у 11 % пациентов отмечаются клинические проявления нейротоксичности [7, 14, 15]. Степень тяжести неврологических симптомов может варьировать от легких, спонтанно проходящих, до тяжелых явлений, переходящих в хроническое течение. Хронизация в ряде случаев может приводить к летальному исходу [15]. Два наиболее часто встречающихся клинических проявления нейротоксичности МТХ — судороги и окклюзионные сосудистые поражения. Судороги в основном носят спорадический характер, редко переходят в хроническую эпилепсию. Окклюзионные сосудистые поражения имитируют транзиторную ишемическую атаку, иногда сопровождающуюся развитием парезов или параличей. Описанные состояния требуют оказания неотложной помощи и дальнейшего динамического наблюдения в условиях палаты интенсивной терапии ввиду риска развития жизнеугрожающих состояний с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких, коррекции гемодинамических нарушений.

Всем пациентам, у которых сохраняются признаки неврологического дефицита более 24 часов, показано выполнение МРТ [7, 14, 26].

Применение высоких доз МТХ и его интратекальное введение могут служить причиной развития синдрома задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES). Основные клинические проявления PRES представлены головной болью, судорогами, нарушением зрения, нарушением психического статуса, артериальной гипертензией. Неврологический дефицит в 86 % случаев обратим [12, 23]. Для диагностики PRES необходимо проведение МРТ головного мозга в режимах FLAIR, DWI, T2-взвешенных изображений. Типичные МР-признаки PRES: симметричные очаги гиперинтенсивного сигнала преимущественно в белом веществе кортикальных и субкортикальных зон в париетоокципитальных и заднефронтальных областях головного мозга. Лечение PRES симптоматическое и включает назначение противосудорожных и антигипертензивных препаратов, антигипоксантов, умеренную дегидратационную терапию [8, 12].

Несмотря на использование МТХ в течение 50 лет, процесс развития нейротоксичности до конца не изучен [9] и, вероятнее всего, сопряжен с несколькими механизмами [26]. Описанный выше механизм действия МТХ является ключевым в создании препятствий для образования белков, липидов и миелина, что может приводить к процессам демиелинизации [26]. Следовательно, высокие дозы кальция фолината способны уменьшить проявления лейкоэнцефалопатии, вызванной внутривенным и интратекальным введением МТХ [15].

Развитие нейротоксичности может быть обусловлено накоплением аденозина после МТХ-индуцированного снижения синтеза пуринов [7, 9, 14]. Аденозин расширяет сосуды головного мозга, замедляет высвобождение нейротрансмиттеров в пресинаптических соединениях, модифицирует постсинаптический ответ и замедляет передачу импульсов между нейронами [9]. Учитывая высокий уровень аденозина в ЦНС,

исследователи оценивали влияние одночасовой инфузии аминофиллина в дозе 2,5 мг/кг при развитии нейротоксичности 3–4-й степени в течение 24 часов после введения МТХ у детей, при этом они опирались на его способность вытеснять аденозин из центральных рецепторов. Были получены положительные результаты в виде разрешения неврологических симптомов [9].

Кроме того, при применении МТХ повышается уровень S-аденозилгомоцистеина и гомоцистеина в цереброспинальной жидкости. Известно, что гомоцистеин оказывает возбуждающее действие на рецептор N-метил-D-аспартата, что также может играть важную роль в патогенезе нейротоксичности МТХ. Повышенный уровень гомоцистеина крови связан с гибелью нейронов, повреждением эндотелиальных клеток и инфарктами, что может объяснить сосудистые поражения, имитирующие транзиторную ишемическую атаку, а также возникновение судорог [26]. Декстрометорфан, являясь слабым антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата, может ослаблять нейротоксическое действие гомоцистеина [11].

ОСОБЕННОСТИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА

Вопросам инфузионной терапии при критических состояниях у детей посвящено большое количество исследований. Однако широко обсуждаемые в последние годы рекомендации по ограничению объемов инфузии, применению концепции ROSE не совсем приемлемы в педиатрической онкогематологии, что в первую очередь обусловлено токсичностью используемых для основной терапии препаратов [1–5].

МТХ является слабой кислотой [24] и плохо растворим в кислой среде, а его метаболиты в 6–10 раз менее растворимы по сравнению с МТХ [7, 14, 30]. Осаждение кристаллов МТХ происходит в кислой моче (pH 5,5), когда его концентрация в почечных канальцах становится больше 2 ммоль [14, 24]. Формирование кристаллов МТХ и его метаболитов (7-гидроксиметотрексат, 4-дезокси-4-амино-N-10-метилптероевая кислота) может привести к обструкции канальцев, прямому токсическому повреждению эпителия почечных канальцев (из-за длительного контакта с МТХ), последующей гипоперфузии почек в результате афферентной вазоконстрикции и, как следствие, к ОПН [14, 24, 30].

Вышеуказанные данные обусловливают необходимость проведения инфузионной терапии глюкозосолевыми растворами в соотношении 1 : 1 в режиме гипергидратации (2,5–3,5 л/м^2/сут) до начала введения МТХ и продолжительностью 24–48 часов после завершения его инфузии до момента полной элиминации из организма. Период элиминации МТХ — время от начала инфузии до момента достижения его концентрации в плазме крови менее 0,25 мкмоль/л [7, 30].

Обязательным является алкалинизация мочи с использованием 40–50 мЭкв бикарбоната натрия на 1 л жидкости до, во время и после введения ВДМТХ с достижением целевого значения pH мочи 7,0–7,5 [30].

Алкалинизация мочи больше влияет на растворимость МТХ в моче, чем гипергидратационная инфузионная терапия. Известно, что растворимость МТХ увеличивается в 10 раз при повышении уровня pH мочи с 6 до 7 [24]. Алкалинизация мочи без проведения гипергидратации служит эффективным и надежным методом предотвращения острой почечной токсичности при применении ВДМТХ у пациентов с остеосаркомой [22].

Рекомендуется поддерживать темп диуреза во время и в течение 24–48 часов после инфузии ВДМТХ как минимум на уровне 2500 мл/м^2/сут. При снижении диуреза до 2000 мл/м^2/сут и ниже значимо возрастает риск задержки элиминации МТХ [24].

Обязательным условием является определение уровня pH мочи через определенные промежутки времени, отражающие адекватность использования бикарбоната натрия с целью алкалинизации мочи. Мониторинг pH мочи через равные промежутки времени возможен только при катетеризации мочевого пузыря, что крайне нежелательно и сопряжено с повреждением слизистой у данной категории больных. В связи с этим временные интервалы между оценкой pH мочи будут зависеть от частоты мочеиспускания [33]. Замена мочи на иную биологическую жидкость с целью контроля алкалинизации не рекомендуется, в редких случаях допустимо определение pH венозной крови (при проведении парных тестов отмечалась слабая корреляция только между показателями pH венозной крови и pH мочи) [33].

U. Yanamandra et al. показали, что среднее значение pH различных жидкостей организма статистически отличается даже при одновременном заборе проб: pH слюны — 6,9, pH венозной крови — 7,39, pH слезной жидкости — 7,45, pH мочи — 7,59. Данный факт обусловлен дифференциальным распределением H^+ ионных насосов и диффузии HCO^{3-} в клетках [33].

C. Traivaree et al. провели когортное исследование с целью оценки влияния режима внутривенной

гидратации на клиренс высоких доз МТХ в плазме у детей с онкологическими заболеваниями [27]. Исследовано 37 пациентов в возрасте до 18 лет, общее число курсов ВДМТХ составило 165, среди которых 56 — в дозе 1,5 г/м^2 за 24 часа при ОЛЛ, 34 — в дозе 1,5 г/м^2 за 24 часа и 3 г/м^2 за 4 часа при неходжкинских лимфомах, 75 — в дозе 10–12 г/м^2 за 4 часа при остеосаркоме. Всем пациентам осуществляли гипергидратацию с использованием различных объемов жидкости и мониторировали уровень МТХ в плазме крови. Объемы инфузионной терапии составляли от 2400 до 3600 мл/м^2/сут и соответствовали используемым в Таиланде педиатрическим протоколам (ThaiPOG ALL-01-05, ThaiPOG ALL-02-05, ThaiPOG NHL-04-05, ThaiPOG при остеосаркоме, ВДМТХ в дозе 10–12 г/м^2 за 4 часа). При выборе режима гидратации учитывали соматический статус пациентов. Были сформированы две клинические группы (получившие менее 3000 и 3000 мл/м^2/сут и более). Анализировали следующие данные: 72-часовой уровень МТХ в плазме (уровень 0,1 мкмоль/л и более указывал на задержку элиминации МТХ), объем внутривенной гидратации, уровень HCO_3 в плазме крови, удельный вес мочи, продолжительность инфузии МТХ (3–12 г/м^2 за 4 часа против 1,5 г/м^2 за 24 часа), оценивали возможные неблагоприятные последствия гипергидратации, включая клинические симптомы перегрузки объемом жидкости.

Авторы сделали ряд интересных выводов. Во-первых, среди 56 курсов терапии ВДМТХ в дозе 1,5 г/м^2 за 24 часа при ОЛЛ задержка клиренса МТХ была отмечена только в одном случае с гидратацией менее 3000 мл/м^2/сут. Всего с гидратацией в таком объеме был проведен 41 курс. При этом корреляции между токсичностью терапии и уровнями МТХ в крови зафиксировано не было. Во-вторых, из 34 курсов ВДМТХ в дозе 1,5–3 г/м^2 за 4 часа при НХЛ достоверной корреляции между уровнями МТХ в крови и внутривенной гидратацией не выявлено. Однако при задержке элиминации МТХ наблюдалось повышение числа осложнений. В-третьих, из 75 курсов ВДМТХ в дозе 10–12 г/м^2 за 4 часа при остеосаркоме нормальный клиренс метотрексата был успешно достигнут во всех случаях с гидратацией 3000 мл/м^2/сут и более в отличие от курсов с объемом инфузии менее 3000 мл/м^2/сут. Кроме того, в случаях режима гидратации менее 3000 мл/м^2/сут, сопровождавшихся задержкой элиминации МТХ в 59 % случаев, отмечено повышение частоты неблагоприятных осложнений. И наконец, в-четвертых, ни у одного из пациентов, получавших агрессивную гидратацию 3000 мл/м^2/сут и более, не было диагностировано признаков перегрузки объемом.

Авторы считают, что внутривенная гидратация в объеме 3000 мл/м^2/сут и более при введении ВДМТХ в дозе 10–12 г/м^2 за 4 часа при остеосаркоме строго необходима, тогда как при применении ВДМТХ в режимах до 1,5 г/м^2 за 24 часа при ОЛЛ может считаться необязательной [27].

В настоящее время в рекомендациях по гипергидратации рассматривается период после начала введения ВДМТХ, в то время как режим выбора инфузии до начала терапии остается спорным. В существующих протоколах лечения онкологических заболеваний по этому вопросу нет единого мнения. Так, например, в протоколе AIEOP-BFM ALL 2009 рекомендуется проведение гидратации с алкалинизацией мочи за 16–20 часов до начала введения ВДМТХ, тогда как в протоколе NHL-BFM 2012 — за 2 часа до начала инфузии МТХ, притом что доза и режим введения МТХ идентичны — 5 г/м^2 за 24 часа [17].

В университетской клинике Мангейма (Германия) проведено исследование с целью определения значимости и эффективности внутривенной гидратации за 16–20 часов до начала введения ВДМТХ по сравнению с быстрым режимом в течение 2–4 часов. Исследованы дети до 12 лет, получавшие монохимиотерапию ВДМТХ в соответствии с рекомендациями по лечению ОЛЛ (ALL-BFM 2000 и AIEOP-BMF ALL 2009) и лимфобластной лимфомы (Евро-LB2001 и NHL-BFM 2012) [17]. В результате установить взаимосвязь между режимом прегидратации и уровнями МТХ в плазме крови, а также вероятностью развития токсических эффектов не удалось. При опросе большинство родителей предпочли ускоренный режим прегидратации ввиду более короткого стационарного лечения. Авторы публикации отмечают необходимость дальнейшего исследования данного вопроса на подростках при использовании других доз и режимов введения ВДМТХ, а также циклов комбинированной химиотерапии [17].

Целью исследования T.S. Mikkelsen et al. было определение возможности предотвращения нефротоксичности МТХ путем продолжительной прегидратации. В исследование было включено 47 пациентов (224 курсов ВДМТХ 5–8 г/м^2), средний возраст которых составил 4,9 года. Нефротоксичность определяли как повышение уровня креатинина в плазме крови на 50 % от исходного. Пациентам проводили прегидратацию в течение 4 и 12 часов с последующим введением ВДМТХ. Почечная токсичность отмечена в 18,5 % от всех инфузий ВДМТХ 5 г/м^2 и в 40,0 % от всех инфу-

зий ВДМТХ 8 г/м^2, при этом увеличение длительности предварительной гидратации более 4 часов не снижало риск почечной токсичности и задержки выведения МТХ [20].

Инфузионная терапия является важным компонентом сопроводительного лечения при применении ВДМТХ, позволяющим избежать жизнеугрожающей токсичности. Наряду с этим нерациональная инфузионная терапия может привести к ухудшению состояния пациента и повысить риск летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При применении МТХ для лечения онкологических заболеваний у детей необходимо детально анализировать факторы риска развития побочных эффектов и индивидуальные особенности пациента и с их учетом составлять программу сопроводительной терапии.

Сопроводительная терапия позволяет избежать ряда возможных осложнений. Использование больших объемов инфузии, алкалинизация мочи и терапия лейковорином значительно уменьшают риск тяжелой токсичности после применения высоких доз МТХ, но полностью не исключают случаи жизнеугрожающей токсичности и летальности, связанные с МТХ-индуцированным острым повреждением почек, нейротоксичностью, миелосупрессией.

Инфузионная терапия играет важную роль в предотвращении развития острой почечной недостаточности и задержки элиминации МТХ. При этом обращает на себя внимание малочисленность публикаций, касающихся продолжительности прегидратации, почасового темпа инфузии, качественного состава и объема вводимых растворов, влияния каждого из этих параметров и их сочетания на исход различных форм онкологических заболеваний.

С учетом противоречивых данных в отношении вышеперечисленных особенностей инфузионной поддержки как составляющей сопроводительной терапии при использовании МТХ для лечения онкологических заболеваний необходимо проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Воронцова Н.Ю., Гребенников В.А., и др. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – № 2. – С. 68–84. [Aleksandrovich YS, Vorontsova NY, Grebennikov VA, et al. Recommendations on infusion-transfusion therapy in children undergoing surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2018;15(2):68-84. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионная терапия у детей. Пособие для врачей. – СПб.: Тактик-студио, 2015. – 162 с. [Aleksandrovich YS, Pshenisnov KV. Infuzionnaya terapiya u detey. Posobie dlya vrachey. Saint Petersburg: Taktik-studio; 2015. 162 p. (In Russ.)]
3. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Александрович В.Ю. История инфузионной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – № 4. – С. 66–75. [Pshenisnov KV, Alexandrovich YS, Alexandrovich VY. Fluid management history. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2017;(4):66-75. (In Russ.)]
4. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Миронов П.И., и др. Особенности инфузионной терапии у детей с тяжелой сочетанной травмой // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61. – № 1. – С. 28–32. [Pshenisnov KV, Aleksandrovich YS, Mironov PI. Features of fluid therapy in children with severe major trauma. *Anesteziol Reanimatol*. 2016;61(1):28-32. (In Russ.)] https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-1-28-32.
5. Гордеев В.И. Практикум по инфузионной терапии при неотложных состояниях у детей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. – 192 с. [Gordeev VI. Praktikum po infuzionnoy terapii pri neotlozhnykh sostoyaniyakh u detey. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2014. 192 p. (In Russ.)]
6. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Обзор литературы. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 30–35. [Dzhumabaeva BT, Biryukova LS. Nephrotoxicity of antitumor drugs and correction of their doses in therapy of patients with lymphomas and cancer associated with renal failure. *Gematol Transfuziol*. 2015;60(4):30-35. (In Russ.)]
7. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т. 5. – № 2. – С. 11–18. [Dinikina YV, Smirnova AY, Golubeva KM, et al. Use of high doses of the methotrexate in children suffering from some form of cancer: specificities of the accompanying therapy, assessing the toxicity. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(2):11-18. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18.
8. Субора Н.В., Кириченко М.М., Диникина Ю.В., и др. Анализ 3 случаев синдрома задней обратимой

энцефалопатии у детей с гемобластозами: опыт 2 центров // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Специальный номер. – С. 82. [Subora NV, Kirichenko MM, Dinikina YV, et al. Analiz 3 sluchaev sindroma zadney obratimoy entsefalopatii u detey s gemoblastozami: opyt 2 tsentrov. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;(S):82. (In Russ.)]

9. Bernini JC, Fort DW, Griener JC, et al. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet*. 1995;345(8949):544-547. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90464-6.
10. Christensen AM, Pauley JL, Molinelli AR, et al. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer*. 2012;118(17):4321-4330. https://doi.org/10.1002/cncr.27378.
11. Coker SA, Pastel DA, Davis MC, et al. Methotrexate encephalopathy: Two cases in adult cancer patients, who recovered with pathophysiologically based therapy. *SAGE Open Med Case Rep*. 2017;5:2050313X17706875. https://doi.org/10.1177/2050313X17706875.
12. de Laat P, Te Winkel ML, Devos AS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(2):472-478. https://doi.org/10.1093/annonc/mdq382.
13. Feinsilber D, Leoni RJ, Siripala D, et al. Evaluation, Identification, and Management of Acute Methotrexate Toxicity in High-dose Methotrexate Administration in Hematologic Malignancies. *Cureus*. 2018;10(1):e2040. https://doi.org/10.7759/cureus.2040.
14. Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-1482. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164.
15. Jaksic W, Veljkovic D, Pozza C, Lewis I. Methotrexate-induced leukoencephalopathy reversed by aminophylline and high-dose folinic acid. *Acta Haematol*. 2004;111(4):230-232. https://doi.org/10.1159/000077573.
16. Joerger M, Huitema AD, van den Bongard HJ, et al. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(1):71-80. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02513.x.
17. Karremann M, Sauerbier J, Meier C, et al. The impact of prehydration on the clearance and toxicity of high-dose methotrexate for pediatric patients. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(12):2874-2878. https://doi.org/10.3109/10428194.2014.898143.
18. Lau KK, Weiss AR, Jones DP. Polyuria associated with high-dose methotrexate in two patients with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11(1):31-33. https://doi.org/10.1191/1078155205jp148oa.
19. May J, Carson KR, Butler S, et al. High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1345-1349. https://doi.org/10.3109/10428194.2013.840780.
20. Mikkelsen TS, Mamoudou AD, Tuckuviene R, et al. Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: a prospectively randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(2):297-301. https://doi.org/10.1002/pbc.24623.
21. Millan NC, Pastrana A, Guitter MR, et al. Acute and subacute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2018;65:86-93. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.12.010.
22. Mir O, Ropert S, Babinet A, et al. Hyper-alkalinization without hyper-hydration for the prevention of high-dose methotrexate acute nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(6):1059-1063. https://doi.org/10.1007/s00280-010-1259-3.
23. Prasad N, Gulati S, Gupta RK, et al. Is reversible posterior leukoencephalopathy with severe hypertension completely reversible in all patients? *Pediatr Nephrol*. 2003;18(11):1161-1166. https://doi.org/10.1007/s00467-003-1243-9.
24. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018;23(1):52-61. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243.
25. Rouch JA, Burton B, Dabb A, et al. Comparison of enteral and parenteral methods of urine alkalinization in patients receiving high-dose methotrexate. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(1):3-9. https://doi.org/10.1177/1078155215610914.
26. Shuper A, Stark B, Kornreich L, et al. Methotrexate-related neurotoxicity in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(11):1050-1053.
27. Traivaree C, Likasitthananon N, Monsereenusorn C, Rujkijyanont P. The effect of intravenous hydration strategy on plasma methotrexate clearance during intravenous high-dose methotrexate administration in pediatric oncology patients. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4471-4478. https://doi.org/10.2147/CMAR.S172117.
28. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem*. 1996;42(8 Pt 2):1322-1329.

29. Wiczer T, Dotson E, Tuten A, et al. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(3):430-436. https://doi.org/10.1177/1078155215594417.
30. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703. https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-694.
31. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100(10):2222-2232. https://doi.org/10.1002/cncr.20255.
32. Wright KD, Panetta JC, Onar-Thomas A, et al. Delayed methotrexate excretion in infants and young children with primary central nervous system tumors and postoperative fluid collections. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(1):27-35. https://doi.org/10.1007/s00280-014-2614-6.
33. Yanamandra U, Chauhan P, Lad D, et al. Use of Surrogate Samples to Monitor pH During High dose Methotrexate Therapy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(2):188-194. https://doi.org/10.1007/s12288-016-0711-x.
34. Zhang W, Zhang Q, Zheng TT, et al. Delayed High-dose Methotrexate Excretion and Influencing Factors in Osteosarcoma Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(21):2530-2534. https://doi.org/10.4103/0366-6999.192781.

◆ Информация об авторах

Екатерина Петровна Евсютина — врач анестезиолог-реаниматолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей. ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: olovar90@mail.ru.

Юлия Валерьевна Диникина — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; врач-детский онколог, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dinikinayulia@mail.ru.

Маргарита Борисовна Белогурова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Юрий Станиславович Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: jalex1963@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ekaterina P. Evsiutina — Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Chemotherapy for Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children. Almazov Federal Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olovar90@mail.ru.

Yuliya V. Dinikina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Pediatric Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy for Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children, Almazov Federal Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dinikinayulia@mail.ru.

Margarita B. Belogurova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher of the Department of Chemotherapy for Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children, Almazov Federal Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Yuriy S. Aleksandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jalex1963@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10299-109

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

© К.К. Мирчук, Д.И. Василевский, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева

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

Для цитирования: Мирчук К.К., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Метаболические эффекты бариатрических операций // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 99–109. https://doi.org/10.17816/PED10299-109

Поступила: 12.02.2019 Одобрена: 14.03.2019 Принята к печати: 22.04.2019

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое рецидивирующее пожизненное заболевание, имеющее тенденцию к прогрессированию. По данным ВОЗ, в настоящее время около 60 % населения экономически развитых стран имеет избыточную массу тела, 25–30 % — ожирение. Россия находится на пятом месте в мире по распространенности ожирения и избыточной массы тела, уступая лишь Соединенным Штатам Америки, Мексике, Венгрии и Шотландии. По данным НИИ питания РФ, в Северо-Западном регионе избыточной массой тела страдают 29,7 % женщин и 18,5 % мужчин. К ассоциированным с ожирением заболеваниям относятся атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гормональные расстройства, некоторые онкологические заболевания и др. Пропорционально росту числа страдающих ожирением лиц увеличивается и распространенность связанных с избыточной массой тела патологических состояний. Подавляющее большинство — 95 % страдающих ожирением людей — умирает от причин, непосредственно связанных с избыточной массой тела. Продолжительность жизни больных избыточным весом сокращается на 10–20 лет в зависимости от возраста, в котором начинает развиваться ожирение, и тяжести ожирения. Эффективность имеющихся на сегодняшний день в арсенале медицины консервативных способов коррекции состояний, ассоциированных с избыточной массой тела, невелика в силу сложности воздействия на их основную причину — излишний вес. В статье изложены современные представления о механизмах действия, гормональных и метаболических эффектах основных видов бариатрических операций. Показана высокая долгосрочная эффективность хирургического лечения ассоциированных с ожирением нарушений липидного и углеводного обмена, артериальной гипертензии.

Ключевые слова: дислипидемия; сахарный диабет; артериальная гипертензия; атеросклероз; хирургическое лечение; бариатрическая хирургия.

BARIATRIC SURGERY METABOLIC EFFECTS

© K.K. Mirchuk, D.I. Vasilevskiy, K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Mirchuk KK, Vasilevskiy DI, Anisimova KA, Davletbaeva LI. Bariatric surgery metabolic effects. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):99-109. https://doi.org/10.17816/PED10299-109

Received: 12.02.2019 Revised: 14.03.2019 Accepted: 22.04.2019

Obesity is considered now as a chronic relapsing lifelong disease, with a tendency to progression. According to the WHO, it present about 60% of the population of economically developed countries is overweight, 25-30% – is obesity. Russia is in fifth place in the world in the prevalence of obesity and overweight, being second only to the United States, Mexico, Hungary and Scotland. According to the Research Institute of Nutrition in the North-West region of the Russian Federation, 29.7% of women and 18.5% of men are overweight. Associated with obesity diseases include atherosclerosis, type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease, hormonal disorders, some cancers, etc. In proportion to the number of obese people increases and the incidence of pathological conditions associated with overweight. The vast majority of 95% of obese people die from causes directly related to overweight. The life expectancy of patients with overweight is reduced by 10-20 years, depending on the age of development and severity of obesity. The effectiveness of the conservative methods of correction associated with overweight in the arsenal of medicine today is low due to the complexity of the impact on their main cause – overweight. The article presents modern ideas about the mechanisms of action, hormonal and metabolic effects of the main types of bariatric operations. High long-term efficacy of surgical treatment of obesity-associated disorders of lipid and carbohydrate metabolism, arterial hypertension has been shown.

Keywords: dyslipidemia; arterial hypertension; diabetes mellitus; atherosclerosis; surgical treatment; bariatric surgery.

Механизмы развития дислипидемии при ожирении включают в себя изменение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, вследствие чего замедляется распад липопротеинов, богатых триглицеридами, развивается гипертриглицеридемия. Это, в свою очередь, приводит к обогащению триглицеридами липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛПНП. Высокая концентрация в крови ремнантов хиломикронов и триглицеридов нарушает синтез аполипопротеина AI — основного транспортного белка ЛПВП, что ведет к снижению в крови концентрации антиатерогенных ЛПВП. Избыточное поступление свободных жирных кислот (СЖК) в печень способствует усилению синтеза триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и аполипопротеина B [8, 11].

Таким образом, дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении характеризуется повышением уровня СЖК, гипертриглицеридемией, снижением уровня антиатерогенных ЛПВП, повышением концентрации атерогенных ЛПНП, увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, повышением уровня аполипротеина B, увеличением коэффициента атерогенности, выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеинов, богатых триглицеридами. При этом наиболее частым вариантом дислипидемии при ожирении и/или метаболическом синдроме является так называемая липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышения фракции мелких плотных частиц ЛПНП. Наличие данного комплекса у пациентов без сахарного диабета 2-го типа повышает риск развития коронарной болезни сердца в 35 раз [3, 11].

Изложенные соображения определяют исключительную важность устранения сопутствующей ожирению атерогенной дислипидемии наряду с коррекцией массы тела [8–10].

Результаты влияния бариатрических операций на липидный спектр крови продемонстрировали весьма благоприятные изменения последнего в послеоперационном периоде. Так, еще в 70-е гг. прошлого века был установлен отчетливый гиполипидемический эффект одной из первых бариатрических операций — еюноилеошунтирования [17]. Отдаленные результаты данной операции показали выраженное (на 30–50 %) и стойкое (до 20 и более лет) снижение в крови уровней холестерина, триглицеридов, аполипопротеина B; повышение (на 10–25 %) концентрации аполипопротеина AI, ХС ЛПВП и нормализацию холестеринового коэффициента атерогенности [9, 10]. При этом операция приводила к нормализации липидного спектра крови у подавляющего большинства пациентов (рис. 1) [9, 10].

Отчетливый гиполипидемический эффект данной операции обусловлен выраженным ограничением абсорбции жиров, желчных кислот и экзогенного холестерина вследствие выключения из пищеварения около 90 % тощей и подвздошной кишок. При этом потеря желчных кислот из печеночного цикла вызывала усиленное использование гепатоцитами эндогенного холестерина для синтеза желчных кислот. Таким образом, уменьшение всасывания экзогенного ХС и интенсификация использования эндогенного холестерина для синтеза желчных кислот обеспечивала значительное и стабильное снижение концентрации ХС в крови за счет атерогенных его фракций (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП). К снижению уровня триглицеридов в крови приводила, с одной стороны, мальабсорбция жиров, с другой — усиление процессов катаболизма триглицеридов после операции [8–10].

Со временем на смену еюноилеошунтированию для лечения ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений пришли гастроогра-

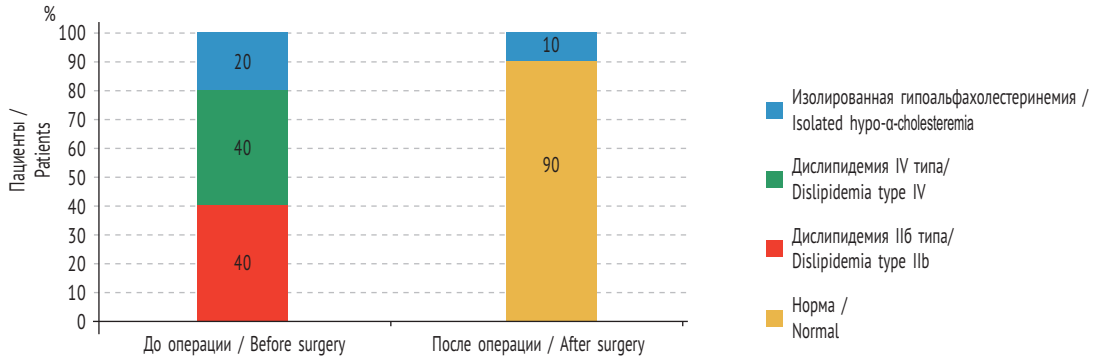


Рис. 1. Динамика фенотипов дислипидемии после операции еюноилеошунтирования
Fig. 1. The dynamics of dyslipidemia phenotypes after jejunoileal bypass

ничительные (бандажирование желудка, гастропластика, продольная резекция желудка и др.) и комбинированные (желудочное и билиопанкреатическое шунтирование) операции. Все перечисленные методики в большей или меньшей степени влияют на показатели липидного обмена [8].

В результате изучения влияния бариатрических операций с различными механизмами действия на течение дислипидемии была установлена меньшая эффективность рестриктивных вмешательств по сравнению с комбинированными и мальабсорбтивными методиками [13].

Бандажирование желудка практически не изменяет уровень ХС в крови, в то время как концентрация триглицеридов снижается на 20–30 %. Однако уже через три года после операции достигнутый гиполипидемический эффект зачастую нивелируется. Продольная резекция желудка оказывает более выраженное воздействие на липидный обмен. В клинических исследованиях в первый год после операции отмечается снижение ХС и триглицеридов в среднем на 30 %. Однако через год после продольной резекции желудка уровень ХС в крови вновь повышается. Причем у мужчин с исходной гиперхолестеринемией данный феномен наблюдается чаще. Таким образом, методики с сугубо рестриктивным механизмом действия менее оправданы у пациентов с ожирением и сопутствующей дислипидемией [8, 13, 23].

Комбинированные операции, при которых дополнительно к уменьшению желудка частично выключают из пищеварения тонкую кишку с изменением естественного пассажа пищеварительных соков (желудочное и билиопанкреатическое шунтирование), напротив, оказывают отчетливый гиполипидемический эффект. Этот эффект обусловлен значительным уменьшением объема желудка, уменьшением длины функционирующей тонкой кишки и отведением пищеварительных соков (желчи и панкреатического сока). Перечисленные механизмы ограничивают объем поступающей пищи и абсорбцию нутриентов, в первую очередь жиров и экзогенного холестерина [8, 13, 23].

Следует отметить, что гиполипидемический эффект после комбинированных бариатрических операций является выраженным и стабильным. После желудочного шунтирования снижение в крови уровней ХС и триглицеридов составляет 30–40 %. Данное системное действие операции сохраняется в течение длительного срока послеоперационного наблюдения [13].

Еще более выраженная коррекция показателей липидного обмена наблюдается после билиопанкреатического шунтирования. Уже с первого месяца после операции концентрация в крови ХС и триглицеридов в крови плавно уменьшается, и через год снижение уровня холестерина и триглицеридов составляет соответственно 35–40 и 60–65 % от дооперационного. При этом в течение длительного срока наблюдения статистически значимых колебаний данных показателей обмена липидов не отмечается [8, 13, 14, 23].

Сходные результаты билиопанкреатического шунтирования в устранении дислипидемии получены и в других исследованиях. Нормализация показателей липидного спектра крови и достижение целевых уровней ХС и триглицеридов после данной операции наступает в 100 % случаев в течение пятилетнего срока наблюдения (рис. 2, 3) [5].

Снижение после бариатрических операций уровня ХС в крови за счет ХС ЛПНП с одновременным увеличением концентрации ХС ЛПВП

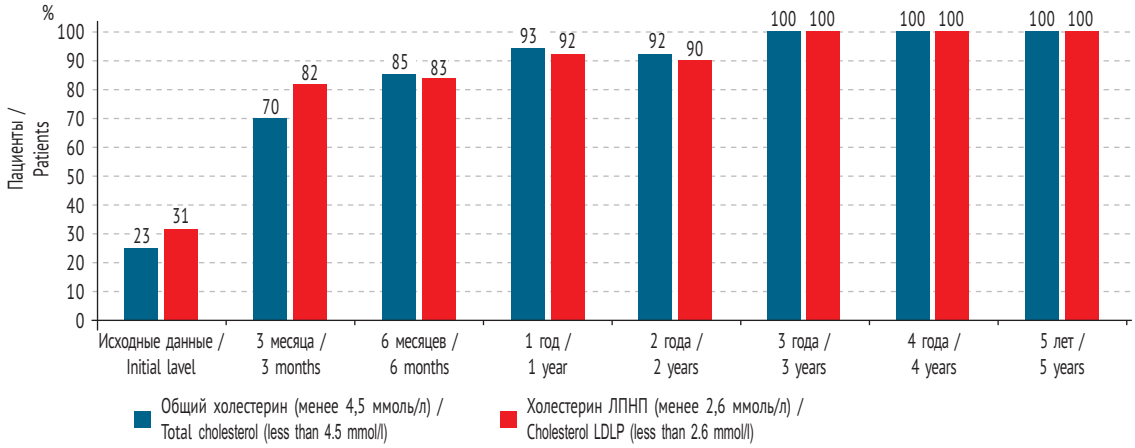


Рис. 2. Достижение целевых показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после билиопанкреатического шунтирования (% пациентов)

Fig. 2. Achievement of target levels of TH and LDL-C after biliopancreatic diversion (% of patients)

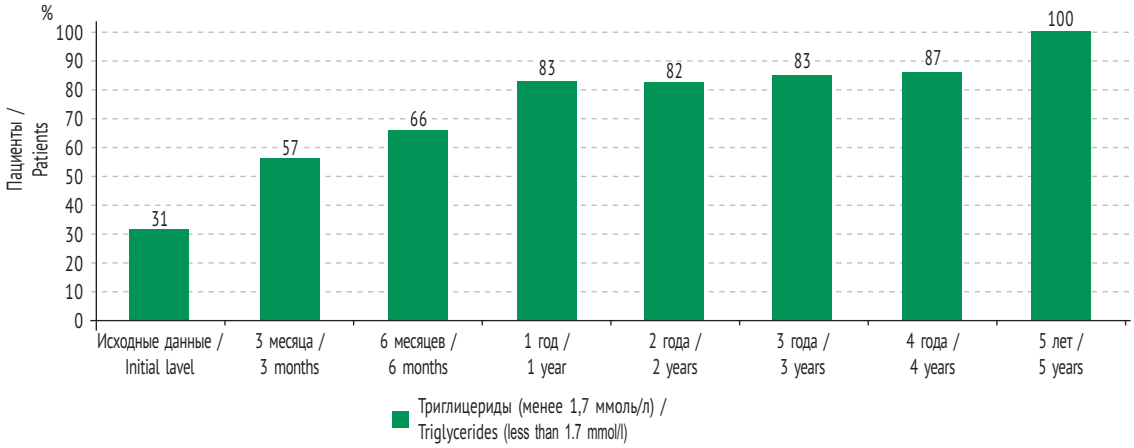


Рис. 3. Достижение целевых показателей общих триглицеридов после билиопанкреатического шунтирования (% пациентов)

Fig. 3. Achievement of target levels of TG after biliopancreatic diversion (% of patients)

свидетельствует об уменьшении притока ХС в периферические ткани, в том числе и в сосудистую стенку. Данное обстоятельство имеет исключительно большое значение для предотвращения развития или стабилизации атеросклеротического процесса [8, 9, 11].

Следует отметить, что устранение дислипидемии является одним из ключевых лечебных воздействий в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Известны результаты исследования Lipid Research Clinics Program (1984), посвященного изучению частоты инфаркта миокарда при снижении холестерина в крови с помощью одного из первых гипохолестеринемических препаратов — холестирамина. В проекте был определен ставший уже классическим усредненный клинический эффект гипохолестеринемического воздействия: 1 % снижения ХС ЛПНП приводит к 2 % снижению риска возникновения инфаркта миокарда [8, 9, 11].

Триумфальные результаты были получены в 1994 г. в известном исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S), оценивавшем влияние другого антихолестеринового препарата — симвастатина — на выживаемость больных ишемической болезнью сердца. Данный проект продемонстрировал уменьшение общего числа смертей на 30 % и случаев летальности от коронарных нарушений на 40 % под влиянием длительного (более 5 лет) снижения уровня общего холестерина и ХС ЛПНП [11].

Ответы на многие клинические и теоретические вопросы проблемы атеросклероза были получены в 90-е гг. прошлого века на основании ангиографических данных у пациентов, получавших терапию статинами. В серии исследований было показано, что атеросклероз представляет собой непрерывно прогрессирующий системный патологический процесс. Снижение концентрации атерогенных липидов в крови приводит к стабилизации (замедлению или прекращению прогрессирования) и даже обратному развитию атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. Регресс проявлений заболевания в сосудах одного органа или системы сопровождается признаками уменьшения выраженности в других. Однако для получения клинически значимого эффекта требуется значительное время — не менее двух лет [8, 9, 11].

Аналогичные результаты демонстрируют и исследования, основанные на данных позитронной эмиссионной томографии. Снижение уровня холестерина в крови уже в первые месяцы — еще до зафиксированного уменьшения суживающих сосуд атеросклеротических бляшек — вызывает улучшение функции пораженной артерии, наблюдается увеличение интенсивности кровотока в ответ на введение дипиридамола [11].

Еще одним механизмом улучшения клинического течения заболеваний, обусловленных атеросклерозом, под воздействием гиполипидемической терапии следует считать восстановление физиологических реологических свойств крови, нормализацию функции тромбоцитов и уменьшение «тромботического потенциала» [8, 9, 11].

Самостоятельным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза у больных ожирением является сахарный диабет — один из компонентов метаболического синдрома. В ряде клинических исследований было показано, что у больных с подтвержденным при ангиографии коронарным атеросклерозом существует корреляция между тяжестью изменения сосудов и степенью резистентности к инсулину [8, 11].

В 70–80 % случаев сахарный диабет 2-го типа развивается на фоне избыточной массы тела. Одним из связующих звеньев метаболического синдрома служит инсулинорезистентность (ИР) и адаптивная гиперинсулинемия (ГИ). В механизме развития ИР имеет значение наличие ожирения, которое может стимулировать возникновение ГИ, гипергликемии и ИР несколькими путями [1, 4, 8].

Свободные жирные кислоты, попадающие в кровоток из адипоцитов жировой ткани, блокируют ингибирующий эффект инсулина на процесс глюконеогенеза, замедляют метаболизм инсулина в печени, тормозят сигналы инсулина в мышечной ткани. Кроме того, адипоциты секретируют большое количество биологически активных веществ, обладающих системными эффектами на обмен углеводов. Цитокины (TNF-α, TNF-β, ИЛ-6) снижают чувствительность клеток к инсулину. Лептин — гормон, уменьшающий чувство голода, в печени активизирует PEPCK-фермент, ограничивающий скорость глюконеогенеза. Кроме того, лептин оказывает в жировых клетках аутокринное действие и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы. Резистин, в свою очередь, угнетает инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями-мишенями и участвует в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, что имеет значение для процессов атерогенеза [1, 2, 6].

Повышение концентрации глюкозы в крови способствует развитию атеросклеротического поражения стенки сосудов за счет индуцированной вазоконстрикции, воспалительных изменений стенки артерий и тромбоза. Гипергликемия сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим увеличением количества свободных радикалов и развитием окислительного стресса, который представляет собой нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты и сопровождается ИР. При сахарном диабете 2-го типа повышается образование свободных радикалов, которые, будучи высокореактивными нестабильными химическими соединениями, повреждают сосудистую стенку. Вследствие повышения их концентрации в избыточном количестве образуются продукты перекисного окисления липидов, которые оказывают цитотоксическое действие на мембраны эритроцитов и лизосом клеток эндотелия. Конечные продукты перекисного окисления липидов ингибируют простациклин, вызывая агрегацию тромбоцитов и тромбообразование, а также повышают синтез тромбоксанов, способствующих прилипанию тромбоцитов к клеткам эндотелия, что нарушает микроциркуляцию и инициирует процесс образования атероматозных бляшек. Инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия вследствие резкого снижения синтеза оксида азота (NO). Оксид азота, являясь базовым фактором антиатерогенеза, блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии моноцитов и тромбоцитов, обладает антиагрегантными свойствами, уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Кроме того, NO участвует в модуляции высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления ЛПНП, ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки. Так как NO-продуцирующая функция эндотелия наиболее уязвима, благоприятное антиатерогенное действие NO нивелируется. Исулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа нарушает процесс фибринолиза путем стимуляции синтеза ингибитора активатора плазминогена, а также за счет повышения других прокоагулянтных факторов, фибриногена, фактора Виллебрандта, фактора X. Кроме того, имеют значение повышенная склонность тромбоцитов и эритроцитов к агрегации, обусловленная недостатком NO, увеличение вязкости крови, гиперфибриногенемия, увеличивающие возможности тромбообразования [1, 3].

При сахарном диабете 2-го типа отмечается высокий уровень маркеров воспаления, способствующих развитию и прогрессированию атеросклероза у больных ожирением. При этом дисфункция эндотелия и снижение биологической активности NO предопределяют активность воспалительного процесса, а значит, и атерогенез. Важную роль в этом процессе играет повышение концентрации глюкозы в крови, оказывающее стимулирующее действие на пролиферацию гладкомышечных миоцитов и сенсибилизацию клеток эндотелия к митогенному влиянию различных ростовых факторов. Следует отметить, что в условиях окислительного стресса перекисному окислению подвергаются липиды и фосфолипиды артериальной стенки, из-за чего изменяются их структура и физико-химические свойства, а также иммунологические особенности этих соединений. Кроме того, высокая концентрация глюкозы в крови приводит к гликозилированию липопротеинов и появлению модифицированных (измененных) ЛПНП. В результате перекисно-модифицированные и гликозилированные ЛПНП распознаются макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками как чужеродные. Их начинают интенсивно поглощать макрофаги, что приводит к массивному накоплению в цито-

плазме макрофагов эфиров холестерина и появлению большого числа липидных вакуолей, столь характерных для пенистых клеток, вследствие чего инициируются процессы гуморального иммунитета и выработка специфических аутоантител [1, 11].

Помимо макрофагов, измененные ЛПНП могут захватываться гладкомышечными клетками артерий путем нерегулируемого эндоцитоза, после чего они также превращаются в пенистые клетки, что способствует образованию атеросклеротических бляшек. Следует также отметить, что одной из особенностей атеросклероза при сахарном диабете является частая встречаемость нестабильных, «взрывающихся» атеросклеротических бляшек, что обусловлено увеличением продукции макрофагами металлопротеиназ, способствующих разрушению коллагеновой покрышки атеросклеротической бляшки и ее разрыву [1, 3].

Таким образом, характерный для больных ожирением липидный профиль в виде описанной выше «липидной триады» при сахарном диабете 2-го типа и ИР дополняется появлением в крови качественно измененных гликозилированных ЛПНП с высокими атерогенными свойствами. Кроме того, большое значение имеет и высокое содержание в крови при сахарном диабете продуктов перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению сосудистой функции, вазоконстрикции и повышению пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Все перечисленные аспекты влияния ИР и гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа являются составляющей частью атерогенеза. Дополняет эту картину характерная для сахарного диабета нестабильность атеросклеротических бляшек, приводящая к тромботическим осложнениям [1, 9, 11].

Изложенные соображения определяют исключительную актуальность коррекции нарушений углеводного обмена у больных ожирением во избежание атеросклеротического поражения сосудистого русла [8–10].

Высокая эффективность бариатрической хирургии в лечении пациентов с нарушениями углеводного обмена, ассоциированными с ожирением, продемонстрирована в огромном количестве клинических исследований и в настоящее время считается доказанной. Снижение избыточной массы тела на 60–90 % сопровождается ремиссией сахарного диабета 2-го типа у 75–98 % больных [5, 7, 8, 16, 21].

Следует отметить, что благоприятное воздействие бариатрических операций на углеводный обмен имеет несколько механизмов. После операций нормализация уровня глюкозы в крови происходит как вследствие улучшения функции β-клеток поджелудочной железы, так и в результате повышения чувствительности тканей к инсулину [16, 19].

Позитивное влияние на течение сахарного диабета оказывают не только мальабсорбтивные и комбинированные методики, но и операции с сугубо рестриктивным механизмом действия. После гастроограничительных операций улучшение показателей углеводного обмена наблюдается уже в течение первых двух недель после операции и обусловлено переводом пациентов на низкокалорийную диету. В дальнейшем, по мере ликвидации висцеральных жировых депо, развивается стойкая компенсация сахарного диабета 2-го типа. При этом степень компенсации обычно пропорциональна степени потери избыточной массы тела [12, 23].

При комбинированных операциях стойкая нормализация гликемии проявляется еще до значимого уменьшения массы тела за счет развития так называемого инкретинового эффекта [2, 4, 18].

Исследования гормональной активности желудочно-кишечного тракта и инкретинового эффекта расширили представления о механизмах действия различных бариатрических операций. Оказалось, что важную роль в достижении ремиссии сахарного диабета 2-го типа после бариатрических операций играют инкретины, в частности глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [2, 4].

ГИП синтезируется K-клетками проксимальных отделов тонкой кишки — двенадцатиперстной и тощей. Действие ГИП разнонаправленно у здоровых лиц и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. У здоровых людей ГИП стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина, действует как истинный инкретин, однако его экзогенное введение вызывает выброс глюкагона.

ГПП-1 обладает наибольшей активностью среди инкретинов. Он синтезируется в L-клетках дистальных отделов подвздошной кишки и в толстой кишке. ГПП-1 вызывает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавление глюкагона, снижает моторику желудка, что способствует быстрому насыщению [2, 4, 16].

К гастроинтестинальным гормонам, влияющим на жировой и углеводный обмен, относится еще несколько пептидов. Среди них полипептид YY (PYY) — гормон, который продуцируется так же, как и ГПП-1, L-клетками подвздошной кишки. Следует отметить, что в проксимальном отделе тонкой кишки клетки секретируют ГПП-1 вместе с ГИП, а в дистальном отделе кишки ГПП-1 секретируется вместе с PYY [2, 4, 16].

Влияние различных типов бариатрических операций на уровни инкретинов различное. Так, после бандажирования желудка не отмечено увеличения постпрандиального уровня ГПП-1 и уровня PYY, поэтому снижение веса, инсулинорезистентности и улучшение показателей углеводного обмена после бандажирования желудка происходит более медленно и наступает через несколько месяцев после операции. Успех операции напрямую зависит от соблюдения пациентом рекомендаций по режиму и составу питания. Снижение веса приводит к коррекции гликемии, что наблюдается у 56,7 % пациентов, перенесших бандажирование желудка [2, 16].

Продольная резекция желудка отличается от других вариантов рестриктивных операций по влиянию на уровень гормонов, продуцируемых L-клетками кишечника, в частности PYY. После продольной резекции желудка отмечается повышение постпрандиального уровня PYY, сопоставимое с таковым после желудочного шунтирования Roux-en-Y. Данные изменения обусловлены тем, что после операции увеличивается скорость опорожнения желудка, что ускоряет доставку питательных веществ в дистальные отделы кишечника и усиливает стимуляцию расположенных там L-клеток [3, 23].

В литературе представлены данные как о повышении, так и о понижении уровня ГИП после гастрошунтирования и билиопанкреатического шунтирования, что требует дальнейших исследований. Снижение ГИП, вероятно, играет потенциально важную роль в поддержании потери избыточной массы тела после гастрошунтирования. При шунтирующих операциях исключение верхней части кишечника, где расположены K-клетки, продуцирующие ГИП, уменьшает их стимуляцию питательными веществами. В итоге это приводит к снижению уровня ГИП. Низкая концентрация ГИП может положительно влиять на степень потери массы тела. Показательны изменения уровня ГИП после билиопанкреатического шунтирования: при нагрузке глюкозой через месяц его концентрация в плазме крови снижается в несколько раз [2, 21, 23].

При желудочном шунтировании в варианте Roux-en-Y и билиопанкреатическом шунтировании восстановление показателей углеводного обмена происходит в среднем в 80,3 и 95,1 % случаев. Столь выраженный эффект может быть обусловлен быстрым попаданием питательных веществ в дистальный отдел подвздошной кишки и стимуляцией L-клеток слизистой оболочки с увеличением продукции ГПП-1, PYY, оксинтомодулина, ГПП-2 и других гормонов [5, 14, 18].

Помимо «инкретинового» эффекта в нормализации углеводного обмена большое значение имеет снижение абсорбции липидов и снижение концентрации свободных жирных кислот в портальной системе. Данный механизм известен и важен для преодоления инсулинорезистентности. Вероятно, именно этим обстоятельством объясняется более выраженный лечебный эффект билиопанкреатического шунтирования по сравнению с шунтированием желудка [8, 9].

В качестве самостоятельного фактора риска развития и прогрессирования атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа у больных с ожирением выступает и сама избыточная масса тела. В настоящее время жировая ткань рассматривается как самостоятельный эндокринный орган, вырабатывающий широкий спектр биологически активных веществ и гормонов — адипокинов. К наиболее важным относятся лептин, адипонектин, резистин, ангиотензин, фактор некроза опухолей-α (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др. Выраженность метаболических нарушений у больных ожирением зависит не только и не столько от объема жировой ткани, сколько от гормональной активности клеток — адипоцитов [6, 8, 23].

Одним из первых открытых адипокинов был «гормон голода» — лептин.

Основная его функция заключается в обеспечении баланса между запасом жировой ткани, его расходом и потреблением пищи. Однако лептин обладает рядом других эффектов, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы: влияет на синтез оксида азота эндотелием, способствует накоплению реактивного кислорода, контролирует синтез эндотелина-1 в эндотелии, усиливает ангиогенез и кальцификацию клеток сосудистой стенки, потенцирует агрегацию тромбоцитов и стабилизирует образование тромбов [2, 6, 8].

Уровень лептина в крови существенно повышен при ожирении и положительно коррелирует с массой жировой ткани в организме. У большинства лиц с избыточной массой тела имеется лептинорезистентность, являющаяся результатом нарушения передачи сигнала от гормона или нарушения его проникновения через гематоэнцефалический барьер. Лептинорезистентность, в свою очередь, способствует развитию гиперинсулинемии и усугубляет инсулинорезистентность, влияет на развитие нарушений обмена глюкозы [1, 6, 8].

Результаты многих исследований демонстрируют несомненную роль лептина в атерогенезе. Доказано, что повышение уровня данного гормона вызывает уменьшение эластичности артериальных стенок. У пациентов с ангиографически подтверж-

денным атеросклерозом высокий уровень лептина служит прогностически неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений независимо от содержания в плазме крови липидов и С-реактивного белка [2, 7, 23, 25].

Высокая концентрация лептина обладает выраженным ангиогенным действием и способствует артериальным тромбозам, активируя лептиновые рецепторы тромбоцитов. Это свидетельствует о неблагоприятном влиянии высокой концентрации лептина на развитие сосудистых осложнений у больных ожирением [2, 7, 23, 25].

Еще одним продуктом, вырабатывающимся жировой тканью и играющим важную роль в атерогенезе, является адипонектин. Данный гормон продуцируется исключительно адипоцитами в период их дифференцировки, и его секреция стимулируется инсулином. Адипонектин повышает захват глюкозы периферическими тканями; стимулирует окисление жирных кислот в мышцах, усиливает экспрессию белков, участвующих в метаболизме липидов. Концентрация адипонектина в сыворотке крови уменьшается при ожирении и инсулинорезистентности [2, 6].

Гипоадипонектинемия представляет собой фактор риска развития ИР и сахарного диабета 2-го типа. Антиатеросклеротическое действие адипонектина включает в себя стимуляцию пролиферации эндотелия, ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, подавление трансформации моноцитов-макрофагов в пенистые клетки, ингибирование активности транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-B) в эндотелии, стимуляцию активности и экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [2, 6].

Резистин, получивший свое название вследствие того, что при внутривенном введении этого протеина у мышей развивалась ИР, также является гормоном жировой ткани. По данным ряда исследований, уровень резистина выше у лиц с ожирением, ИР, сахарным диабетом 2-го типа. При этом его концентрация в крови положительно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и объемом висцеральной жировой ткани, индексами ИР и другими маркерами метаболического синдрома [6].

Таким образом, висцеральное ожирение сопровождается нарушением баланса многих гормонов жировой ткани, которые вносят весомый вклад в развитие ИР, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Все перечисленные факторы в итоге влияют на процесс атерогенеза, развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [2, 7, 20, 23, 25].

После всех без исключения бариатрических операций на фоне потери массы тела отмечается снижение концентрации лептина и резистина, повышение уровня адипонектина. Многочисленные исследования позволяют заключить, что нормализация уровня адипоцитокинов в большей степени зависит от снижения массы тела, а не от типа операции. Нормализация уровня гормонов жировой ткани после бариатрических операций снижает риск атеросклеротического поражения сосудистого русла, риск развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [2, 7, 20, 23, 25].

Артериальная гипертензия, так же как и нарушения углеводного и липидного обменов, относится к ассоциированным с избыточной массой тела патологическим состояниям. Повышение массы тела на 10 % приводит к повышению систолического и диастолического артериального давления (АД) на 5 мм рт. ст., повышает риск смерти от инсульта и инфаркта миокарда [8, 24].

Следует отметить, что систолическая дисфункция при ожирении может выступать независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза. Ожирение вызывает повышение объема циркулирующей крови, увеличение периферического сосудистого сопротивления, что в итоге повышает АД и нагрузку на левый желудочек сердца. Это, в свою очередь, служит причиной их компенсаторной гипертрофии. С течением времени нагрузка объемом и/или давлением приводит к дилатации левого желудочка, его эксцентрической гипертрофии, прогрессирующей систолической и диастолической дисфункции. Позднее присоединяется клиника дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [8, 24].

Важную роль в развитии артериальной гипертензии могут играть вырабатываемые жировой тканью биологически активные вещества. Адипоциты секретируют рилизинг-факторы минералокортикоидов, усиливающих продукцию альдостерона надпочечниками [8, 24].

В свою очередь, артериальная гипертензия является одним из ведущих и самостоятельных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. Влияние артериальной гипертензии на процесс атерогенеза происходит за счет повышения проницаемости сосудистой стенки, гиперплазии интимы артерий, спастических сокращений артерий, а также активации свертывающих и угнетению противосвертывающих систем крови. Однако ключевым фактором атеросклеротического изменения сосудистой стенки служит развитие эндотелиальной дисфункции. Возникает порочный круг: эндотелиальная дисфункция приводит к развитию патологии всей сердечно-сосудистой

системы, которая усугубляет повреждение эндотелия [8, 24].

Нормализация массы тела является основным компонентом в лечении артериальной гипертензии у больных ожирением. Стойкое уменьшение массы тела на 1 кг сопровождается снижением систолического АД на 1,5–3 мм рт. ст., диастолического — на 1–2 мм рт. ст. [8, 24].

Механизм гипотензивного эффекта бариатрических операций в первую очередь связан со снижением массы тела, приводящим к уменьшению объема циркулирующей крови и периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, устранение эндотелиальной дисфункции и гипертонуса артериального русла после бариатрических операций способствует нормализации уровня липидов в крови и баланса гормонов жировой ткани. Как показано в многочисленных исследованиях, все бариатрические операции позитивно влияют на динамику АД в послеоперационном периоде [9, 20, 22–24].

Доказанная в клинических исследованиях стабилизация АД происходит после всех без исключения бариатрических оперативных вмешательств. Так, еюноилеошунтирование позволяет добиться ремиссии артериальной гипертензии у 45–50 % пациентов. Регулируемое бандажирование желудка у больных с ИМТ 35–45 кг/м^2 приводит к восстановлению физиологических показателей АД в 43–51 % наблюдений. Продольная резекция желудка у больных с ИМТ 35–45 кг/м^2 и артериальной гипертензией позволяет достичь нормализации уровня артериального давления в 60–70 % случаев [9, 22, 24].

Шунтирование желудка при ИМТ 35–60 кг/м^2 приводит к восстановлению естественных значений АД у 60–70 % пациентов. Билиопанкреатическое шунтирование позволяет достичь ремиссии данного заболевания в 75–85 % случаев [8, 14, 20, 24].

Представленные данные дают возможность рассматривать бариатрическую хирургию в качестве эффективного инструмента лечения артериальной гипертензии у лиц с избыточной массой тела, в том числе резистентной к терапии медикаментозными препаратами. Значительное и стойкое снижение АД, в свою очередь, является средством первичной и вторичной профилактики атеросклероза [8, 14, 20, 24].

С помощью нормализации углеводного и липидного обменов, редукции артериальной гипертензии, снижения массы тела удается достичь стойкой ремиссии или стабилизации течения ассоциированных с ожирением заболеваний. По данным проспективных исследований, пациенты с ишемической болезнью сердца после бариатрических операций отмечают значительное снижение частоты и силы приступов стенокардии, уменьшение количества принимаемых нитратов, вплоть до полного отказа от них. При облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей наблюдается уменьшение интенсивности перемежающейся хромоты, увеличение двигательной активности пациентов [9, 10, 24].

Клиническое улучшение данных заболеваний обусловлено делипидизацией атеросклеротических бляшек и, как следствие, регрессией или стабилизацией атеросклеротического поражения сосудистого русла после выраженного и многолетнего снижения атерогенных фракций липидов в крови. Немаловажное значение при этом имеет устранение сахарного диабета 2-го типа, нормализация гормонального баланса жировой ткани, улучшение реологических свойств крови. Позитивную роль в стабилизации течения атеросклероза и его осложнений после бариатрических операций играет и устранение эндотелиальной дисфункции [10, 24].

Примечательно, что у пациентов, не имевших до бариатрических операций клинических проявлений атеросклероза, таковые не диагностируются и в отдаленном послеоперационном периоде (до 15–20 лет) [9, 24].

Подводя итог обзору системных эффектов хирургического лечения избыточной массы тела и ассоциированных с ней заболеваний, следует отметить гениальную дальновидность основоположников и пионеров данного направления медицины — H. Buchwald и R. Varco, которые еще в конце 70-х гг. прошлого века сформулировали концепцию «хирургического управления нормальным органом или системой с целью достижения биологического результата улучшения здоровья». Накопленный практический опыт в бариатрической (метаболической) хирургии, расширение теоретических представлений о разных аспектах нормальной и патологической физиологии человека, многочисленные клинические исследования с блеском подтвердили высокую эффективность данного подхода в лечении многих связанных с ожирением изменений гомеостаза [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с. [Ametov AS. Sakharnyy diabet 2 tipa: problemy i resheniya. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 704 p. (In Russ.)]
2. Бабенко А.Ю., Неймарк А.Е., Анисимова К.А., Гринева Е.Н. Эффекты бариатрических операций

на уровень гормонов, регулирующих массу тела. В чем основа успеха? // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – № 4. – С. 3–11. [Babenko AY, Neymark AE, Anisimova KA, Grineva EN. Effects of bariatric surgery on the level of hormones that regulate body weight. What is the basis of success? *Obesity and metabolism*. 2014;11(4):3-11. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/omet201443-11.

3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика и подходы к лечению // РМЖ. – 2001. – Т. 9. – № 2. – С. 56–60. [Butrova SA. Metabolicheskiy sindrom: patogenez, klinika, diagnostika i podkhody k lecheniyu. *RMZh*. 2001;9(2):56-60. (In Russ.)]
4. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2-го типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9. – № 2. – С. 3–10. [Dedov II, Yashkov YI, Ershova EV. Incretins and their influence on the course of type 2 diabetes in patients with morbid obesity after bariatric oper. *Obesity and metabolism*. 2012;9(2):3-10. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/omet201223-10.
5. Ершова Е.В., Яшков Ю.И. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т. 10. – № 3. – С. 28–36. [Ershova EV, Yashkov YI. Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery. *Obesity and metabolism*. 2013;10(3):28-36. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2071-8713-3862.
6. Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и лечебной практике // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – № 1. – С. 32–39. [Kosygina AV. Adipotsitokiny v nauchnoy i lechebnoy praktike. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):32-39. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2071-8713-5189.
7. Неймарк А.Е., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А. Метаболические эффекты бариатрических операций // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172. – № 6. – С. 104–107. [Neymark AE, Sedletskiy YI, Anisimova KA. Metabolicheskie effekty bariatricheskikh operatsiy. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2013;172(6):104-107. (In Russ.)]
8. Седлецкий Ю.И. Хирургическое лечение метаболического синдрома. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. – 192 с. [Sedletskiy YI. Khirurgicheskoe lechenie metabolicheskogo sindroma. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2014. 192 p. (In Russ.)]
9. Седлецкий Ю.И., Лебедев Л.В., Мирчук К.К. Хирургическое лечение ожирения и дислипидемий. – СПб.: Гиппократ, 2005. – 246 с. [Sedletskiy YI, Lebedev LV, Mirchuk KK. Khirurgicheskoe lechenie ozhireniya i dislipidemiy. Saint Petersburg: Gippokrat; 2005. 246 p. (In Russ.)]
10. Седов В.М., Мирчук К.К., Седлецкий Ю.И., Лебедев Л.В. Хирургическая коррекция дислипидемии в лечении ИБС у больных с нормальной и избыточной массой тела / Сборник тезисов III Российского симпозиума с участием международных специалистов «Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений»; Санкт-Петербург, 1–2 июля 2004 г. – СПб., 2004. – С. 31–32. [Sedov VM, Mirchuk KK, Sedletskiy YI, Lebedev LV. Khirurgicheskaya korrektsiya dislipidemii v lechenii IBS u bol'nykh s normal'noy i izbytochnoy massoy tela. In: Proceedings of the III Russian Symposium with the participation of international experts "Surgical treatment of obesity and related metabolic disorders"; Saint Petersburg, 1-2 July 2004. Saint Petersburg; 2014. P. 31–32. (In Russ.)]
11. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. – М.: ПатиСС, 2017. – 140 с. [Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Ateroskleroz i dislipidemii: sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya. Moscow: PatiSS; 2017. 140 p. (In Russ.)]
12. Соловьева М.О. Оценка эффективности хирургического лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2015. [Solov'eva MO. Otsenka effektivnosti khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s ozhireniem i narusheniyami uglevodnogo obmena. [dissertation] Saint Petersburg; 2015. (In Russ.)]
13. Фишман М.Б., Мирчук К.К., Ма Ч., Мужиков С.П. Хирургическая коррекция дислипидемий у больных с ожирением // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173. – № 6. – С. 43–49. [Fishman MB, Mirchuk KK, Ma Ch, Muzhikov SP. Surgical correction of dislipodemia in patients with obesity. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2014;173(6):43-49. (In Russ.)]
14. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – № 3. – С. 13–17. [Yashkov YI, Ershova EV. "Metabolicheskaya" khirurgiya. *Obesity and metabolism*. 2011;8(3):13-17. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2071-8713-4831.
15. Bose M, Teixeira J, Olivan B, et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes*. 2010;2(1):47-55. https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2009.00064.x.
16. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review

and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-256 e245. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041.
17. Buchwald H, Varco R. Metabolic Surgery. New York: Grune & Stratton; 1978.
18. Guldstrand M, Ahren B, Naslund E, et al. Dissociated incretin response to oral glucose at 1 year after restrictive vs. malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(11):1027-1033. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01089.x.
19. Hofso D, Jenssen T, Bollerslev J, et al. Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):231-8. https://doi.org/10.1530/EJE-10-0804.
20. Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):735-745. https://doi.org/10.1530/EJE-10-0514.
21. Kashyap SR, Gatmaitan P, Brethauer S, Schauer P. Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(7):468-476. https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09135.
22. Leca B, Stanca I, Florea S, и др. Влияние снижения веса на работу сердечно-сосудистой системы после бариатрических операций. Тезисы докладов 4-й конференции европейской ассоциации молодых эндокринологов // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 5. – С. 43. [Leca B, Stanca I, Florea S, et al. Impact of weight loss on the cardiovascular system after bariatric surgery. Probl Endokrinol (Mosk). 2016;62(5):43. (In Russ.)]
23. Rothkopf M, Nusbaum M, Haverstick L. Metabolic Medicine and Surgery. Boca Raton: CRC Press; 2015. 593 p.
24. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132-1142. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130.
25. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1819-1824. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.050.

◆ Информация об авторах

Константин Константинович Мирчук — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсами сердечно-сосудистой и лапароскопической хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mirkko@mail.ru.

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

Кристина Александровна Анисимова — врач-хирург отделения хирургия № 2 клиник НИИ хирургии и неотложной медицины. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

Лейсан Индусовна Давлетбаева — клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Konstantin K. Mirchuk — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Department of the Faculty Surgery with Courses of Cardiovascular and Laparoscopic Surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mirkko@mail.ru.

Dmitriy I. Vasilevskiy — MD, PhD. Dr Med Sci, Assistant Professor of the Department of the Faculty Surgery with Courses of Cardiovascular and Laparoscopic Surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

Kristina A. Anisimova — Doctor of the Department of Surgery No 2 of Clinics of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

Leysan I. Davletbaeva — Clinical Intern of the Department of Hospital Surgery No 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта»
Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации

проводит комплексную реабилитацию и абилитацию детей от 1 года, имеющих нарушения в развитии, и сопровождение их семей.

В работе специалисты используют методы гидробальнеотерапии, физиотерапии, кинезитерапии, сенсорной терапии, арт-терапии, песочной терапии, Монтессори-терапии, игровой терапии по методу DIR-Floortime, нейропсихологической и логопедической коррекции.

Проводятся консультации и обучающие программы для родителей.

Адрес центра: 194044, Санкт-Петербург,
метро «Площадь Ленина»,
Большой Сампсониевский пр., д. 11, лит. Б
телефон администратора +7(812)591-75-23

E-mail: drvc@mailbox.center-albreht.ru
http://www.center-albreht.ru/drvc/
https://vk.com/drvcspb
https://www.facebook.com/drvcspb/
https://www.instagram.com/drvc.albrehta/

https://doi.org/10.17816/PED102111-120

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ С ДИССОЦИАЦИЕЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДОВ (ТРИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ)

© В.В. Ветров, Д.О. Иванов, В.А. Резник, Л.А. Романова, Р.А. Вартанян, О.И. Сергиенко, В.У. Чихладзе

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

Для цитирования: Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., и др. Результаты эфферентной терапии при монохориальной диамниотической двойне с диссоциацией развития плодов (три клинических наблюдения) // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 111–120. https://doi.org/10.17816/PED102111-120

Поступила: 11.02.2019 Одобрена: 15.03.2019 Принята к печати: 19.04.2019

В работе приведены три клинических наблюдения успешного консервативного лечения беременных с монохориальной диамниотической двойней (МДД) (беременность наступала естественным путем). Во всех случаях были проявления фето-фетального траснфузионного синдрома (ФФТС) с прогрессирующими нарушениями кровотока в маточно-плацентарном пространстве с выраженной задержкой развития одного из плодов. На ранних этапах предполагалось прерывание беременности, но женщины от него отказались. Беременные поступали в перинатальный центр в 23, 23 и 24–25 недель соответственно. При обследовании диагноз был подтвержден, одновременно во всех случаях по анализам находили проявления эндотоксикоза и воспалительного ответа организма. Применяли методы детоксикационной (эфферентной) терапии в виде фотомодификации крови сеансами лазерного и ультрафиолетового облучения в сочетании: в первом наблюдении — с плазмообменом (5 % раствор альбумина) № 6 и каскадной плазмофильтрацией № 5; во втором наблюдении — со среднеобъемным плазмаферезом № 7, гемосорбцией № 1; в третьем наблюдении — с плазмаферезом № 7, гемосорбцией № 3. Осложнений при эфферентной терапии не было, показатели гомеостаза у беременных в динамике нормализовались. Нарушения кровотока в плацентах сохранялись, но отмечался устойчивый прирост массы тела плодов. В целом беременности были пролонгированы соответственно на 11, 13 и 9 недель (в первых двух случаях женщин временно выписывали домой). Роды во всех наблюдениях проходили оперативным путем, осложнений в родах и после родов у матерей не отмечено. Все шесть детей родились живыми с проявлениями недоношенности легкой и средней степеней тяжести, в длительной интенсивной терапии не нуждались. Все дети находились на грудном вскармливании, в динамике наблюдения догнали сверстников в развитии.

Ключевые слова: беременность; монохориальная двойня; фето-фетальный синдром; задержка развития плода; плацентарная недостаточность; недоношенность.

RESULTS OF EFFERENT THERAPY IN MONOCHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS WITH DISSOCIATION OF FETAL DEVELOPMENT (THREE CLINICAL OBSERVATIONS)

© V.V. Vetrov, D.O. Ivanov, V.A. Reznik, L.A. Romanova, R.A. Vartanyan, O.I. Sergienko, V.U. Chihladze

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

For citation: Vetrov VV, Ivanov DO, Reznik VA, et al. Results of efferent therapy in monochorionic diamniotic twins with dissociation of fetal development (three clinical observations). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):111-120. doi: 10.17816/PED102111-120

Received: 11.02.2019 Revised: 15.03.2019 Accepted: 19.04.2019

The article presents three clinical observations of successful conservative treatment of pregnant women with monochorionic, diamniotic twins (MDT), coming naturally. In all cases, there were manifestations of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) with progressive blood flow disorders in the utero-placental space with a pronounced delay in the development of one of the fetuses. In the early stages of pregnancy was supposed to terminate the pregnancy, but the women refused.

Pregnant women were admitted to the perinatal center at 23, 23 and 24-25 weeks, respectively. During the examination, the diagnosis was confirmed, at the same time in all cases, the patients found manifestations of endotoxicosis and inflammatory response. Pregnant conducted methods of detoxicational (efferent) therapy in the form of photomodification of blood with sessions of laser and ultraviolet radiation in combination: in the first case — plasmaexchange with 5% albumin solution No 6 and the cascading plasmafiltration No 5; in the second observation - with medium volume plasmapheresis No 7, hemosorption No 1; in the 3rd observation – with plasmapheresis No 7, hemosorption No 3. Complications at efferent therapy was not, indices of homeostasis of pregnant women in the dynamics normalized. Blood flow disorders in the placenta persisted, but there was a steady increase in body weight of the fetus. In general, women's pregnancies were prolonged for 11, 13 and 9 weeks, respectively (in the first two cases, women were even temporarily discharged home). Childbirths in all cases were performed by operational pathway, there were no complications in childbirth and after childbirth in mothers. All six children were born alive with mild and moderate prematurity and did not need long-term intensive care. All were on breast-feeding, in dynamics surveillance caught up with contemporaries in development.

Keywords: pregnancy; monochorionic twins; twin-to-twin transfusion syndrome; fetal growth retardation; placental insufficiency; prematurity.

При монохориальной диамниотической двойне (МДД) существует риск как осложнений самой беременности (преэклампсия и др.), так и развития специфических синдромов: фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС), синдрома обратной артериальной перфузии, синдрома задержки развития и гибели одного из плодов [6]. В целях спасения здорового плода авторы применяли лазерную коагуляцию магистральных сосудов плаценты у 12 женщин с МДД и синдромом обратной артериальной перфузии. При этом погибли 16 из 24 плодов (66,7 %), в том числе 4 из 12 детей, которых спасали [6]. В другой работе авторы исследования отмечают, что из восьми оставшихся живыми вторых плодов в трех наблюдениях возникла острая анемия, потребовавшая переливаний донорских эритроцитов плоду с последующим развитием тяжелых антенатальных поражений структур головного мозга с массивными зонами энцефаломаляции и субэпендимальных подострых кровоизлияний [11].

По данным А.А. Поваровой [8], при проведении фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов сосудов плаценты из 34 живых детей (было 17 женщин с монохориальными двойнями) выжили оба — у двух женщин, только один — у шести, а остальные 24 из 34 (70,6 %), которые были перед операцией живыми, погибли. Автор называет процедуры «малоинвазивными», хотя у трех из 17 женщин (17,6 %) наблюдались осложнения вмешательств в виде кровотечения (у одной женщины) и тяжелого хорионамнионита (у двух женщин). Такие результаты лечения в цитируемых выше работах считаются удовлетворительными и соответствуют данным зарубежных специалистов [12, 13]. Если учесть, что процедуры проводят на ранних сроках беременности, а выжившие дети обычно глубоко недоношенные и больные, то можно предположить, что перинатальная и младенческая смертность при ФФТС высокая и приближается к 80–100 %, при этом дети погибают при отсутствии какой-либо помощи при консервативном ведении женщин с МДД [5, 7] [1].Другие авторы в целях фетоцида страдающего плода в двойне используют методику лазерной коагуляции не анастомозов сосудов в плаценте, а магистральных сосудов пуповины, через которые плод связан с матерью. Сообщается о результатах применения этой методики (пережигание сосудов пуповины) у 40 женщин [4]. У пяти из них были сопутствующие врожденные пороки развития (ВПР) плода, в остальных случаях наблюдался ФФТС с задержкой развития плода (ЗРП) в двойне и др. В 38 из 40 (95 %) случаев методика фетоцида (убийства живого плода) оказалась «эффективной», но были отмечены и «неблагоприятные исходы» с сохранением жизни страдающего плода (2), с гибелью спасаемого плода (4) [4].

Имеются лишь единичные сообщения об успешном применении, ради спасения обоих детей при МДД и синдроме ЗРП одного из плодов, методов эфферентной терапии (ЭТ). Авторы описали основные клинические эффекты, которые способствовали продлению беременности с рождением живых детей: купирование интоксикации и воспалительного ответа в системе мать–плацента–плод при улучшении кровотоков в маточно-плацентарном пространстве. Одновременно были акцентированы противопоказания для процедур ЭТ у беременных: необратимые изменения органов и систем у матери, неостановленное кровотечение, родовая деятельность и ВПР плода, несовместимые с жизнью [2, 3].

Представляем три клинических наблюдения по применению методов ЭТ беременным по пово-

[1] То есть без опасных вмешательств результаты такие же. Зачем усложнять жизнь? (*Прим. авторов.*)

ду МДД, осложненной ФФТС, с развитием синдрома ЗРП.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка Г., 23 года, история родов № 4712. Жительница Ставропольского края. Рост — 168 см, вес — 92 кг. В анамнезе детские инфекции, хроническая герпетическая и цитомегаловирусная инфекция, хронический пиелонефрит, медицинский аборт, антенатальная гибель плода с родовозбуждением в 25 недель на фоне тяжелой преэклампсии.

Настоящая беременность третья, наступила естественным путем, МДД. На диспансерном учете с 12 недель, с 16 недель зафиксированы анемия легкой степени, отеки, повышение артериального давления до 140/100 мм рт. ст. Лечилась в стационаре, в динамике было диагностировано диссоциированное развитие плодов, ЗРП 2-го плода. В связи с сочетанной патологией женщине предложено прерывание беременности, она отказалась. Беременную направили в Перинатальный центр (ПЦ) Санкт-Петербурга.

При поступлении в ПЦ в 23 недели беременности предъявляла жалобы на плохой сон, слабость, отеки на ногах. Общее состояние удовлетворительное, питание повышено. Кожные покровы, слизистые чистые, периферические лимфоузлы не увеличены. АД — 140/90 мм рт. ст. на обеих руках. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Мочеотделение достаточное, склонность к запорам. Живот увеличен беременной маткой, признаков угрозы прерывания беременности нет, выделения из половых путей слизистые. Гемоглобин — 100 г/л, общий белок крови — 59 г/л, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) — 3,6 усл. ед. (норма до 1,5), СОЭ — 48 мм/ч, фибриноген — 5,2 г/л. Остальные показатели клинического и биохимического анализа крови, анализ мочи без патологических отклонений. При УЗИ подтверждена МДД с признаками диссоциации развития плодов: масса тела (МТ) 1-го плода 870 г, 2-го плода — 470 г (разница в 54 %). Выявлено плевистое прикрепление пуповины 2-го плода. Количество околоплодных вод у первого плода нормальное (амниотический индекс (АИ) — 107 мм), у второго — маловодие, (АИ — 42 мм). При доплер-исследовании (ДПИ) отмечено нарушение кровотока 2-го плода III степени с явлениями обратного кровотока (реверса). Пациентке предполагалось проведение лазерной коагуляции анастомозов сосудов плаценты с целью фетоцида 2-го плода, она отказалась. После консилиума было решено проводить консервативное лечение.

По поводу эндотоксикоза, преэклампсии (отеки, повышение АД, проявления синдрома ЗРП при тяжелых нарушениях кровотока 2-го плода на фоне анемии, гипопротеинемии, повышенного показателя ЛИИ) была назначена ЭТ. Через день-два выполнили пять сеансов в виде трех процедур плазмообмена (ПО) на 5 % раствор альбумина и двух процедур каскадной плазмофильтрации (КПФ). Осложнения при процедурах для матери и плодов отсутствовали, было отмечено клиническое улучшение с купированием жалоб, отеков, нормализацией артериального давления, анализов. После основного курса ЭТ пациентке один раз в неделю выполнили еще три сеанса ПО и курс лазерного внутрисосудистого облучения крови — 10 ежедневных процедур. Зарегистрирован рост плодов, но нарушения кровотока III степени у 2-го плода сохранялись. С нормальными данными клинико-биохимических лабораторных анализов пациентку в 31 неделю выписали домой. По данным УЗИ при выписке МТ 1-го плода составляла 1500 г, второго — 870 г (разница 58 %). Повторно поступила в ПЦ в 32 недели. Жалоб не предъявляла, клинико-лабораторные данные в норме. Данные УЗИ: 1-й плод в тазовом предлежании, 2-й плод в головном предлежании, расположен справа. Первый плод соответствует сроку 31 3/7 недель, предполагаемая МТ 1702 г, 2-й плод соответствует 27 1/7 неделям, предполагаемая МТ 910 г. Таким образом, диссоциация МТ плодов сохранялась (53,5 %), но количество околоплодных вод у обоих плодов стало нормальным (АИ — 119 и 79 мм соответственно). Плацента по передней стенке, 1-й степени зрелости, умеренно отечна, толщиной 45 мм. Прикрепление пуповины 1-го плода — центральное, 2-го плода — оболочечное, в области левого верхнего края плаценты. Заключение по УЗИ и ДПИ: «Беременность 32 недели. МДД. Диссоциация развития плодов. Селективная задержка развития 2-го плода. Краевое прикрепление пуповины 2-го плода. Нарушение плодово-плацентарного кровотока III степени 2-го плода. Показатели кровотока 1-го плода в норме».

Пациентке были выполнены еще три процедуры КПФ через день, осложнений не было. В сроке 34 недели планово родоразрешена путем операции кесарево сечение (КС), без осложнений, кровопотеря составила 600 мл. Масса и длина тела 1-го плода соответственно 1870 г и 44 см, 2-го плода — 990 г и 38 см. Оценка по Апгар обоих новорожденных — 7/7 баллов, в интенсивной терапии дети не нуждались, получали молоко матери. Гистология плаценты — смешанная очаговая инфекция на фоне выраженных компенсаторно-приспособительных процессов.

Послеродовый период у матери и неонатальный период у новорожденных протекали нормально, с шестых суток находились в детском отделении. Через месяц женщина с детьми была выписана домой. Консультирована по телефону через шесть месяцев: мать жалоб не предъявляла, с ее слов, дети развиваются нормально.

Таким образом, пациентке с отягощенным анамнезом, с клиникой рано развившейся умеренной преэклампсии, с МДД и диссоциацией развития плодов на фоне синдрома ЗРП при тяжелых нарушениях МПК 2-го плода (с явлениями реверса, маловодием) за 11 недель наблюдения в ПЦ было выполнено 11 основных процедур ЭТ (ПО и КПФ) и 10 сеансов фотомодификации крови (ФК) лазерными лучами. Можно полагать, что именно эта терапия и способствовала пролонгированию беременности на 11 недель и рождению пусть и недоношенных, но жизнеспособных плодов, не требовавших интенсивной терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Б., 25 лет, история родов № 937, поступила в ПЦ СПбГПМУ с диагнозом: «Беременность 23 недели. Угроза прерывания беременности. Двойня монохориальная диамниотическая. Хроническая плацентарная недостаточность (ХПлН) с диссоциацией развития плодов (предполагаемая МТ плодов 400 и 600 г), с нарушением гемодинамики II степени 1-го плода. Анемия легкой степени тяжести. Ожирение 1-й степени».

В анамнезе соматические болезни отрицает, было нарушение менструального цикла (лечилась дюфастоном), срочные нормальные самопроизвольные роды. Настоящая беременность двойней наступила естественным путем, в начале беременности была угроза прерывания и ретрохориальная гематома, лечилась в стационаре. С 19 недель отмечали диссоциированное развитие плодов, при ДПИ — прогрессирующее нарушение гемодинамики у 1-го плода, по поводу чего предполагали прерывание беременности до 22 недель и лазерную коагуляцию анастомозов сосудов плаценты, женщина отказалась. Обследовали в медико-генетическом центре — ВПР плодов не обнаружено. В ПЦ диагноз был подтвержден, в курс комплексного лечения (гинипрал, дексамезатон и др.) включили методы ЭТ, были выполнены три сеанса среднеобъемного аппаратного мембранного плазмафереза (МПА; эксфузия за сеанс 700–800 мл, 20–25 % от объема циркулирующей плазмы) и внутрисосудистая ФК лазерными лучами. Учитывая исходную гипопротеинемию (общий белок крови — 57 г/л), процедуры МПА проводили с заготовкой аутоплазмы и возвратом ее пациентке после гепаринкриопреципитационной обработки по 250 мл при последующих процедурах. В ходе лечения маточно-плацентарный кровоток (МПК) 1-го плода нормализовался, наблюдался стабильный прирост МТ плодов. Женщину выписали домой. Затем были еще две госпитализации (в 27 и 31 недели) по поводу ухудшения МПК 1-го плода до III степени, вновь проводили сеансы среднеобъемного МПА (с возвратом по 200 мл за сеанс очищенной АП) и ФК, один раз была выполнена гемосорбция — 1 объем циркулирующей крови (ОЦК). При обеих госпитализациях в динамике при лечении отмечали улучшение данных исследований у плодов, и беременную выписывали домой. Всего в динамике пациентка получила семь сеансов МПА и одну гемосорбцию, осложнения отсутствовали. Госпитализирована для родоразрешения планово в 34 недели, без жалоб, при нормальных показателях гомеостаза. Данные УЗИ: два живых плода в головном предлежании. МТ 1-го плода 2050 г, 2-го плода — 2386 г, плацента по передней стенке. АИ 1-го плода — 60 мм, 2-го — 52 мм. При ДПИ отмечено нарушение гемодинамики II степени у 1-го плода. После дообследования (данные анализов — легкая анемия, тенденция к гиперкоагуляции) в 36 недель выполнено плановое КС, без осложнений. Послеродовый период у матери протекал нормально, гемоглобин при выписке на 9-е сутки после КС — 107 г/л, общий белок крови — 59 г/л.

Результаты гистологического исследования последа: проявления смешанной инфекции (микоплазмоз, герпес), нарушения и диссоциация созревания ворсин, инволютивно-дистрофические изменения при отчетливых компенсаторно-приспособительных реакциях в тканях плаценты.

Родились мальчики с МТ 2050 и 2550 г, оба с оценкой по Апгар 7/8 баллов. В интенсивной терапии не нуждались, выписаны с матерью домой, получали грудное вскармливание. Через 3 месяца состояние матери, состояние детей, их развитие нормальные (рис. 1).

В последующем ничем не болели, в один год жизни МТ 1-го плода 11100 г, длина тела — 80 см, у 2-го плода эти показатели составили 9600 г и 78 см соответственно (рис. 2).

Таким образом, в данном случае беременной с МДД по поводу диссоциированного развития плодов и нарушений кровотока в плаценте у 1-го плода предполагались прерывание беременности до 22 недель, лазерная коагуляция анастомозов сосудов плаценты, от чего пациентка отказалась.

Рис. 1. Фото детей пациентки Б. в три месяца жизни
Fig. 1. Photo of patient B's twins, age 3 months

Рис. 2. Фото детей пациентки Б. в один год жизни
Fig. 2. Photo of patient B's twins, age 12 months

Лечение в ПЦ с помощью методов ЭТ началось с большим запозданием, но было успешным, так как удалось продлить беременность на 13 недель с рождением здоровых детей.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациентка Л., 34 года, история родов № 14542. Поступила в ПЦ СПБГПМУ с диагнозом: «Беременность 24 недели 5 дней, МДД на фоне ХПлН с нарушением гемодинамики III степени у 2-го плода. Синдром ЗРП, маловодие 2-го плода. Атопический дерматит вне обострения. Первородящая».

В анамнезе псевдоэрозия шейки матки, уреаплазмоз. Беременность наступила самопроизвольно, на учете с 7 недель. До поступления в ПЦ амбулаторно наблюдалась в одном из роддомов Санкт-Петербурга, в котором при УЗИ с 18 недель диагностировали синдром ФФТС I стадии, с 22 недель — с нарушением плодово-плацентарной гемодинамики II степени у 2-го плода. Никакого лечения по поводу выявленной патологии не производилось, предполагали лазерную коагуляцию анастомозов сосудов плаценты, от чего пациентка отказалась.

В стационаре ПЦ диагноз подтвердился, по данным УЗИ МТ 1-го плода — 551 г, АИ — 77 мм, нарушений МПК не отмечено; у 2-го плода эти показатели составили соответственно 335 г (разница с 1-м плодом 60,8 %), 38 мм (маловодие), нарушения кровотока III степени. При этом в анализах крови отмечали лейкоцитоз до 23 тыс., СОЭ — 34 мм/ч, показатель лейкоцитарного индекса интоксикации — 2,7 усл. ед, общий белок крови — 57 г/л, в коагулограмме — умеренные явления гиперкоагуляции. Проводили антибактериальную терапию (клексан). В курсе ЭТ (три сеанса гемосорбции, по одному ОЦК, семь сеансов среднеобъемного МПА с частичным возвратом аутоплазмы, обработанной при гепаринкриопреципитации, чередований с лазерной, ультрафиолетовой ФК) осложнений не было. В динамике отмечали купирование воспалительного ответа организма с нормализацией анализов, прогрессирующим ростом плодов. Однако нарушения МПК 2-го плода сохранялись на уровне III степени, в связи с чем женщину из стационара не выписывали.

В 31 неделю беременности из-за закрытия клиники пациентку перевели для подготовки к родам в другой ПЦ. Методы ЭТ женщине больше не применяли, было отмечено прекращение увеличения МТ 2-го плода. На сроке 33 недели и 4/7 дней родоразрешена планово путем операции КС, без осложнений. Послеродовый период у матери протекал нормально. Гистология плаценты — субкомпенсированная хроническая недостаточность плаценты с острыми расстройствами кровообращения.

Первый плод родился с МТ 1850 г, с оценкой по Апгар 7/8 баллов, у 2-го плода МТ составила 1213 г, оценка по Апгар — 7/8 баллов. В реанимационной помощи не нуждались. Первому плоду в отделении новорожденных проводили вспомогательную ИВЛ в течение 18 часов, 2-й плод был на самостоятельном дыхании. На второй этап выхаживания переведены соответственно на 4-е и 5-е сутки жизни. Дети получали грудное вскармливание (1-й плод) и сцеженное молоко матери (2-й плод). Выписаны домой на 30-е сутки в удовлетворительном состоянии с МТ 2710 и 2000 г. Через несколько дней у второго плода состояние ухудшилось, был госпитализирован в детскую больницу, где выявили цитомегаловирусную

Рис. 3. Фото детей пациентки Л. в два месяца и 5 дней жизни
Fig. 3. Photo of patient L's twins, age 2 months

Рис. 4. Фото детей пациентки Л. в 6 месяцев жизни
Fig. 4. Photo twins of patient L., age 6 months

инфекцию. После курса лечения выписан домой. В 2 месяца и 5 дней МТ плодов была соответственно 4300 и 2900 г (рис. 3).

В 6 месяцев МТ 1-го и 2-го плодов составила соответственно 9000 и 7500 г, начали «резаться» зубы, дети здоровы (рис. 4).

Таким образом, пациентке Л. с МДД и клиникой рано развившейся диссоциации роста плодов на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока III степени 2-го плода было выполнено 10 процедур ЭТ (гемосорбция — 3, плазмаферез — 7) в сочетании с курсом ФК лазерными, ультрафиолетовыми лучами. Можно полагать, что именно эта терапия и способствовала пролонгированию беременности. С 31-й недели процедуры были прекращены, и сразу было отмечено отсутствие прироста МТ 2-го плода, что и послужило основанием для оперативного родоразрешения на 34-й неделе. Вероятно, при продолжении сеансов ЭТ беременность была бы продолжена до более позднего срока, но и в этих условиях женщина родила пусть и недоношенных, но жизнеспособных детей, не требовавших длительной интенсивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные выше собственные наблюдения показывают, что при МДД с ХПлН и выраженной диссоциацией развития плодов необходимо избирательно подходить к использованию инвазивных лазерных методик с возможной заменой их на более безопасные и эффективные методы ЭТ.

Из литературы известно, что дети с экстремально низкой массой тела (до 1000 г) в каждом втором случае имеют проявления синдрома ЗРП с уровнем летальности 56,5 %, а основными факторами риска при этом являются ХПлН II–III степеней, преэклампсия в сочетании с нарушениями кровотока в маточно-плацентарном пространстве и пуповине [1].

Считается, что возможности для диагностики ХПлН очень широкие, но и в случае благоприятного исхода для плода, и в случае его гибели морфологические признаки поражения плаценты выявляются в 2 раза чаще, чем при клинико-инструментальном обследовании беременных, при этом в плаценте наблюдаются инволютивно-деструктивные (100,0 %), воспалительные изменения (89,5 %), а ХПлН может быть в стадии компенсации (56,4 %), субкомпенсации (41,4 %) и декомпенсации (2,3 %) [11].

Такой диссонанс в результатах обследования беременных и в результатах морфологического исследования последа свидетельствует о несоответствии клинических протоколов, рекомендуемых для врачей, реалиям.

Известно, что в плацентах на фоне ХПлН при МДД и другой акушерской патологии, как и во всей системе мать — плацента — плод, накапливаются биологически активные вещества, обладающие токсичными свойствами (продукты перекисного окисления липидов, провоспалительные цитокины, патологические иммунные комплексы и др.), наблюдаются нарушения патоморфологии, кровообращения и истощение функциональных резервов с повышением риска страдания плода [9, 10].

Факт эндотоксикоза при ХПлН, синдроме ЗРП обычно в терапии не учитывают, для лечения рекомендуют примитивные и малоэффективные препараты (магнезию и пр.) из прошлого века.

По нашим многолетним данным, детоксикационные методы ЭТ при ХПлН и синдроме ЗРП, применяемые в ранние сроки, способствуют купированию основного заболевания у матери (печени,

почек и пр.), эндотоксикоза, воспалительного ответа в системе мать–плацента–плод, предотвращают прогрессирование нарушений кровотока в плаценте с хорошими темпами прироста МТ плода, появлением/увеличением количества околоплодных вод, отсутствие которых свидетельствует о тяжелой почечной (полиорганной) недостаточности у плода. Вышеописанные мероприятия позволяют пролонгировать беременность и профилактировать наступление очень ранних преждевременных родов [2, 3].

В первых двух наблюдениях, представленных выше, данные гистологического исследования плацент свидетельствовали о наличии воспалительных изменений в органе, но они носили очаговый, локальный характер. Во всех наблюдениях в плацентах были выявлены компенсаторно-приспособительные реакции, которые отражали восстановление их нарушенных функций с возможностью пролонгирования беременности.

Обобщая результаты анализа представленных наблюдений и сопоставляя их с данными литературы, считаем возможным сформулировать следующие выводы.

1. Прогноз для жизни и здоровья плодов у пациенток с МДД и синдромом ЗРП одного из плодов при традиционном ведении неудовлетворительный, и именно поэтому предполагают раннее прерывание беременности, небезопасные и недостаточно эффективные процедуры фетоцида страдающего плода.

2. Безопасные, доступные для любого родовспомогательного учреждения методы ЭТ применяют в соответствии с нормативными документами[2], но запоздало, при сформировавшейся тяжелой патологии, как последнее средство. ЭТ во втором и в третьем случаях прекращали за 2,5 недели до родов, но компенсированное состояние плодов сохранялось, женщины были родоразрешены планово через 13 и 9 недель соответственно от момента поступления в ПЦ (в первом случае — через 11 недель).

3. Видимо, благодаря детоксикации системы мать — плацента — плод новорожденные недоношенные от матерей, получавших ЭТ, не требовали длительной интенсивной терапии, сравнительно быстро переводились на второй этап выхаживания, получали с первых дней жизни молоко матери.

4. Основные методы ЭТ на фоне ФК крови ультрафиолетовыми и лазерными лучами применяли в динамике по разной схеме и избирательно (в первом случае — 6 ПО и 5 КПФ, во втором — 7 МПА и 1 ГС, в третьем — 3 ГС и 7 МПА), но результат был получен один — нормализация основных показателей гомеостаза в системе мать–плацента–плод с возможностью пролонгирования беременности. Это свидетельствует об универсальности лечебных воздействий ЭТ (детоксикация, купирование воспалительного ответа организма, нормокоагуляция, восстановление функций органов и систем естественной детоксикации и др.), возможности поддержания функции плаценты по сохранению жизни плодов в случае ХПлН, синдроме ЗРП одного из плодов при МДД.

5. При терапевтической патологии, каковой является синдром ЗРП одного из плодов при МДД, в первую очередь должны использоваться безопасные и эффективные методы ЭТ (необходимо включение их в клинический протокол ведения женщин с целью сохранения потомства при этой патологии), а хирургические, инвазивные внутриматочные методы лечения с фетоцидом плодов должны применяться в последнюю очередь, по строгим показаниям.

[2] Приказ МЗ РФ от 12.11. 2012 № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“». М., 2012.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Л.К., Близнецова Е.А., Кулакова Н.И. Факторы риска задержки внутриутробного роста недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / Сборник тезисов II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»; Санкт-Петербург., 18–20 февраля 2016 г. – М.: Status praesens profmedia, 2016. – С. 52. [Antonova LK, Bliznetsova EA, Kulakova NI. Faktory riska zaderzhki vnutriutrobnogo rosta nedonoshennykh detey, rodivshikhsya s ekstremal'no nizkoy massoy telaIn: Proceedings of the II Russian conference with international participation «Perinatal'naya meditsina ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu»; Saint Petersburg, 18-20 Feb 2016. Moscow: Status praesens profmedia; 2016. p. 52. (In Russ.)]
2. Ветров В.В., Иванов Д.О. Плод как пациент трансфузиолога. – СПб., 2016. – 112 с. [Vetrov VV, Ivanov DO. Plod kak patsient transfuziologa. Saint Petersburg; 2016. 112 p. (In Russ.)]
3. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сидоркевич С.В., Воинов В.А. Эфферентные и кровесберегающие технологии в перинатологии. Руководство для врачей. – СПб., 2014. – 365 с. [Vetrov VV, Ivanov DO, Sidorkevich SV, Voinov VA. Efferentnye i krovesberegayushchie tekhnologii v perinatologii. Rukovodstvo dlya vrachey. Saint Petersburg; 2014. 365 p. (In Russ.)]
4. Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Потапов Н.Н. Селективный фетоцид при осложненном

течении беременности монохориальной двойней или дихориальной тройней с использованием лазерной коагуляции сосудов пуповины. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 45–50. [Kosovtsova NV, Bashmakova NV, Markova TV, Potapov NN. Selective feticide in complicated monochorionic twin or dichorionic triplet pregnancies applying laser coagulation of umbilical cord vessels. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(1):45-50. (In Russ.)]

5. Мешкова А.К., Слепцов А.Р. Случай ультразвуковой диагностики обратной артериальной перфузии с благоприятным исходом для плода-донора // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 264–268. [Meshkova AK, Sleptsov AR. The case of ultrasound diagnosis of twin reverse arterial perfusion with a favorable outcome for the pump fetus. *Prenatal'naia diagnostika*. 2016;15(3):264-268. (In Russ.)]
6. Михайлов А.В., Каштанова Т.А., Новикова А.В., и др. Применение лазерной коагуляции при синдроме обратной артериальной перфузии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – № S. – С. 46. [Mikhaylov AV, Kashtanova TA, Novikova AV, et al. Primenenie lazernoy koagulyatsii pri sindrome obratnoy arterial'noy perfuzii. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(S):46. (In Russ.)]
7. Некрасова Е.С. Стандартизация ультразвукового исследования при монохориальной двойне, осложненной развитием фето-фетального трансфузионного синдрома. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 5. – С. 26–35. [Nekrasova ES. Standardization of Ultrasound Diagnosis in Monochorionic Twins with Twin-to-twin Transfusion Syndrome. *Ultrasound & functional diagnostics*. 2010;(5):26-35. (In Russ.)]
8. Поварова А.А. Монохориальная двойня: современная тактика ведения беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. [Povarova AA. Monokhorial'naya dvoynya: sovremennaya taktika vedeniya beremennosti. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]
9. Прокопенко В.М. Эндогенная интоксикация в плаценте при преждевременных родах // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – № 1. – С. 56–59. [Prokopenko VM. Endogennaya intoksikatsiya v platsente pri prezhdevremennykh rodakh. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2011;60(1):56-59. (In Russ.)]
10. Рыжков С.В., Михайлов А.Г., Порываева М.Ю., и др. Результаты патоморфологического скрининга изменений в последах на базе акушерского отделения / Сборник тезисов XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; Москва, 24–27 сентября 2013 г. – М., 2013 — С. 170. [Ryzhkov SV, Mikhaylov AG, Poryvaeva MY, et al. Rezul'taty patomorfologicheskogo skrininga izmeneniy v posledakh na baze akusherskogo otdeleniya. In: Proceedings of the XIV scientific forum "Mother and child"; Moscow, 24-27 Sep 2013. Moscow; 2013. P. 170. [(In Russ.)]
11. Шаповалова Е.А., Зубжицкая Л.Б., Аржанова О.Н., Лаврова О.В. Иммуноморфологическое и иммуногистохимическое исследование плаценты у женщин с бронхиальной астмой различной тяжести течения и гестозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – № 6. – С. 84–88. [Shapovalova EA, Zubzhitskaya LB, Arzhanova ON, Lavrova OV. The immunomorphological and immunohistochemical condition of placenta at women with the bronchial asthma of various severity levels and gestosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2011;60(6):84-88. (In Russ.)]
12. van den Bos EM, van Klink JM, Middeldorp JM, et al. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):653-658. https://doi.org/10.1002/uog.12408.
13. Sundberg K, Sogaard K, Jensen LN, et al. Invasive treatment in complicated monochorionic twin pregnancies: indications and outcome of 120 consecutively treated pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(10):1201-1205. https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01489.x.

◆ Информация об авторах

Владимир Васильевич Ветров — д-р мед. наук, заведующий кабинетом экстракорпоральных методов лечения перинатального центра. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

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

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед. наук, доцент, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vladimir V. Vetrov — MD, PhD, Dr Med Sci, Head of cabinet of Extracorporeal Therapies of Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetrovplasma@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.

Vitaly A. Reznik — MD, PhD, Associate Professor, Deputy Head Physician on Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Лариса Анатольевна Романова — заведующая отделением патологии беременности перинатального центра. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: l_romanova2011@mail.ru.

Рузанна Альбертовна Вартанян — врач отделения патологии беременности Перинатального центра. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

Ольга Игоревна Сергиенко — врач отделения патологии беременности Перинатального центра. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

Вано Ушангиевич Чихладзе — врач отделения патологии беременности Перинатального центра. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

◆ Information about the authors

Larisa A. Romanova — Head, Department of Pregnancy Pathology of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: l_romanova2011@mail.ru.

Ruzanna A. Vartanyan — Doctor of the Department of Pathology of Pregnancy of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

Olga I. Sergienko — Doctor of the Department of Pathology of Pregnancy of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

Vano U. Chikhladze — Doctor of the Department of Pathology of Pregnancy of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED102121-128

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕИММУННОЙ ВОДЯНКИ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИЕЙ

© А.В. Андреев, Н.В. Харламова, С.С. Межинский, А.А. Песенкина

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново

Для цитирования: Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., Песенкина А.А. Клинический случай неиммунной водянки у недоношенного ребенка с пароксизмальной тахикардией // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 121–128. https://doi.org/10.17816/PED102121-128

Поступила: 12.02.2019 Одобрена: 27.03.2019 Принята к печати: 19.04.2019

Неиммунная водянка плода — это гетерогенная патология, являющаяся, как правило, заключительным этапом развития внутриутробных заболеваний и характеризующаяся клинически выраженной гидратацией при отсутствии признаков иммунной сенсибилизации. Данная патология связана с достаточно высокой летальностью как в антенатальном, так и в постнатальном периоде. Причины возникновения неиммунной водянки плода весьма разнообразны. Одной из распространенных причин этой патологии служат аритмии. Именно они становятся пусковым фактором развития неиммунной водянки внутриутробно и чаще наблюдаются в периоде от 29 до 32 недель гестационного возраста. Причины, по которым плод склонен к развитию аритмий на более поздних сроках беременности, неизвестны, но могут быть обусловлены изменением скорости проведения импульсов по аберрантным путям проводящей системы, что в дальнейшем вызывает накопление жидкости в серозных полостях и тканях. Наиболее распространенной формой аритмии у плода является суправентрикулярная тахикардия. В статье рассматривается клинический случай неиммунной водянки у недоношенного ребенка с суправентрикулярной пароксизмальной тахикардией. Отмечается взаимосвязь между нарушением ритма у плода и возникновением и дальнейшим прогрессированием неиммунной водянки. Обсуждаются симптомы патологии, анализируются данные функциональных и лабораторных методов диагностики. Уделяется внимание параметрам искусственной вентиляции легких, приводится схема кардиотонической поддержки в лечении данного случая неиммунной водянки.

Ключевые слова: неиммунная водянка плода; суправентрикулярная тахикардия; недоношенный новорожденный; клинический случай.

CLINICAL CASE OF NON-IMMUNE HYDROPS IN A PRETERM INFANT WITH PAROXISMAL TACHYCARDIA

© A.V. Andreyev, N.V. Kharlamova, S.S. Mezhinskij, A.A. Pesenkina

Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

For citation: Andreyev AV, Kharlamova NV, Mezhinskij SS, Pesenkina AA. Clinical case of non-immune hydrops in a preterm infant with paroxismal tachycardia. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):121-128. https://doi.org/10.17816/PED102121-128

Received: 12.02.2019 Revised: 27.03.2019 Accepted: 19.04.2019

Non-immune hydrops of the fetus is a heterogeneous pathology, which is usually the final stage in the development of intrauterine diseases, manifested by clinically pronounced hydration in the absence of signs of immune sensitization. This pathology is characterized by relatively high mortality in both antenatal and postnatal periods. The causes of non-immune hydrops of the fetus are very diverse, arrhythmias being one of common causes of non-immune hydrops. As are a starting factor for the development of non-immune hydrops in utero they are more often observed in the period from 29 to 32 weeks of gestational age. The reasons for a fetus to be prone to develop arrhythmias in the later stages of pregnancy are unknown. However, they may be due to changes velocity of impulse propagation along the aberrant pathways of the cardiac conducting system. Nevertheless, it is this factor that further leads to the accumulation of fluid in serous cavities and tissues, the most common form of arrhythmia in the fetus being supraventricular tachycardia. The article describes a clinical case of non-immune hydrops in a preterm infant with supraventricular paroxysmal tachycardia is presented. The close relationship between rhythm disturbance in the fetus as well as the emergency and further increasing of non-immune hydrops is noted. The symptoms of this pathology are discussed, the data of functional and laboratory diagnostic methods. Attention is paid to parameters of mechanical ventilation of the lungs; scheme of cardiotonic support in the treatment of this case of non-immune hydrops is given.

Keywords: non-immune hydrops; supraventricular tachycardia; preterm infant; clinical case.

Несмотря на значительный прогресс в пренатальной диагностике и лечении заболеваний новорожденных, водянка в настоящее время остается патологией, характеризующейся высокой летальностью как в антенатальном, так и в постнатальном периоде. Выживаемость детей с данной патологией, по различным данным, составляет от 27 до 36 % [10, 13]. Среди всех случаев водянок плода неиммунная водянка (НВ) составляет до 90 % [5]. Это гетерогенная патология, при которой наблюдаются выраженные признаки общей гидратации, обусловленной внеклеточным скоплением жидкости в серозных полостях и тканях при отсутствии признаков иммунной сенсибилизации [1–3]. По данным Society for Maternal-Fetal Medicine (2015), НВ — это состояние, характеризующееся наличием двух и более аномальных скоплений фетальной жидкости при отсутствии аллоиммунизации эритроцитов [14]. Причины возникновения данной патологии различны, среди них сердечно-сосудистые расстройства (21,7 %), генетическая патология (13,4 %), гематологические нарушения (10,4 %), инфекции (6,7 %), объемные внутригрудные новообразования (6,0 %), дисплазия лимфатических сосудов (5,7 %), пороки развития мочевыводящих путей (2,3 %), врожденные метаболические нарушения (1,1 %), экстраторакальные опухоли (0,7 %), желудочно-кишечные расстройства (0,5 %) и другие (3,7 %) [3, 5, 11].

Значительное количество исследователей [6, 9, 12] указывает на то, что различные аритмии служат пусковым фактором развития НВ внутриутробно и чаще наблюдаются в периоде от 29 до 32 недель гестационного возраста [7]. Причины, по которым плод склонен к развитию аритмий на более поздних сроках беременности, неизвестны, но могут быть связаны с изменением скорости проведения импульсов по аберрантным путям проводящей системы [4, 8]. Однако именно этот фактор в дальнейшем приводит к накоплению жидкости в серозных полостях и тканях. Наиболее распространенной формой аритмии у плода является суправентрикулярная тахикардия [7].

Приводим описание клинического случая НВ с развитием пароксизмальной тахикардии у недоношенного ребенка.

Ребенок С., женского пола, родился в родовом блоке акушерской клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, от матери 28 лет, соматически здоровой. У женщины настоящая беременность вторая, вторые преждевременные роды в срок 33 недели 2 дня. Течение настоящей беременности было осложнено анемией I степени. С 31-й недели гестации отмечена выраженная тахикардия плода (до 260 в минуту) на фоне выраженного прогрессирующего многоводия. Проявления НВ выявлены на ультразвуковом исследовании плода на 33-й неделе гестации. Ввиду прогрессивного ухудшения состояния плода выполнено кесарево сечение, извлечена живая девочка массой 2200 г, длиной 42 см, окружность головы — 29 см, окружность груди — 21 см.

Оценка по шкале Апгар составила 5/6 баллов, по шкале Silverman — 7 баллов. В родовом зале проведены первичные реанимационные мероприятия, которые включали в себя лучистое тепло, санацию верхних дыхательных путей. Состояние ребенка в родовом зале расценено как крайне тяжелое ввиду выраженной дыхательной недостаточности, проявлявшейся выраженным втяжением грудины, межреберий, участием вспомогательной мускулатуры, затрудненным выдохом. Выполнена интубация трахеи эндотрахеальной трубкой № 3,0 с последующей принудительной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) с помощью Т-коннектора с параметрами: PIP — 22 см вод. ст.; PEEP — 5 см вод. ст.; F_{set} — 40; FiO_2 — 21 % (для описания терминов и режимов респираторной поддержки использована общепринятая английская терминология). На 11-й минуте жизни девочка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), где находилась в условиях аппаратного мониторинга, транспортного кувеза и респираторной поддержки ИВЛ Pressure Controlled Intermittent Mandatory Ventilation (PC–IMV) с параметрами: PIP — 23 см вод. ст.; PEEP — 5 см вод. ст.; F_{set} — 40; T_i — 0,33 с; MAP — 10 см вод. ст.; FiO_2 — 21 %.

При переводе в ОРИТН состояние расценено как крайне тяжелое, обусловленное наличием тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения эндотрахеальной ИВЛ, гемодинамическими нарушениями, неврологической симптоматикой, низкой массой тела при рождении, недоношенностью. При осмотре кожа, слизистые бледно-розовые. Резко выражена отечность мягких тканей. Отмечаются выраженные индуративные отеки подкожно-жировой клетчатки. Большой родничок 1,5 × 1,5 см на уровне костей черепа, не выбухает. Общая реакция на осмотр минимальная, мышечный тонус диффузно снижен во всех группах мышц, двигательная активность минимальна. Рефлекторная деятельность значительно ослаблена. Дыхание на фоне ИВЛ резко ослаблено в обеих половинах грудной клетки, выслушиваются множественные поздние инспираторные крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушен-

ные. Ритм сердца с тахикардией 220–280 в минуту. Шумы не выслушиваются. Живот резко увеличен в объеме, напряжен, перистальтика ослаблена. Печень выступает (+2,0 см) из-под края реберной дуги, плотная. Видимых врожденных пороков развития при осмотре не выявлено.

В ОРИТН продолжена ИВЛ с управляемым давлением в режиме Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation + Volume Guarantee + Pressure Support Ventilation (Acutronic Fabian, ACUTRONIC Medical Systems AG, Швейцария). Динамика параметров ИВЛ представлена в табл. 1.

Физическое развитие оценивали по шкале INTERGROWTH-21st, показатели веса, длины и окружности головы соответствовали референтным значениям.

На 5-й час жизни у ребенка по ЭКГ-монитору зарегистрирована пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия с ЧСС 280 в минуту. Тоны сердца ритмичные, глухие. По данным ЭхоКГ определяется выраженная кардиомегалия, наличие выпота в полость перикарда, сниженная сократительная способность с нарушениями сердечного ритма в виде пароксизмальной тахикардии. Уровень ар-

Таблица 1 / Table 1

Динамика параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных пациентки С.

Dynamics of mechanical ventilation parameters in neonatal intensive care unit (NICU) of preterm infant S.

Параметры ИВЛ / Mechanical ventilation parameters	6-й час / 6th hour	12-й час / 12th hour	24-й час / 24th hour	2-е сутки / 2 days	3-е сутки / 3 days	4-е сутки / 4 days	5-е сутки / 5 days	7-е сутки / 7 days
Режим ИВЛ / Mechanical ventilation modes	SIMV + + VG + + PSV[1]	SIMV + + VG + + PSV	SIMV + + VG + + PSV	SIMV + + VG + + PSV	SIMV + + PSV[2]	SIMV + + PSV	SIMV + + PSV	PSV[3]
PIP, см вод. ст. / *PIP*, cm H_2O	23	22	22	21	20	20	18	18
P_{max}, см вод. ст. / P_{max}, cm H_2O	24	24	23	23	–	–	–	–
P_{PSV}, см вод. ст. / P_{PSV}, cm H_2O	8	9	9	10	10	10	9	10
PEEP, см вод. ст. / *PEEP*, cm H_2O	6	6	5	5	5	5	5	5
F_{set}	44	36	30	28	20	18	16	10
T_i, с / T_i, s	0,32	0,35	0,35	0,34	0,34	0,34	0,35	0,35
Vte, мл/кг / *Vte*, ml/kg	6	5	5	5	5	5	5	5
VG, мл / *VG*, ml	13	11	11	11	–	–	–	–
MAP, см вод. ст. / *MAP*, cm H_2O	10	10	9	9	9	8	8	8
$FiO_{2\ max}$, %	60	55	55	45	30	30	25	21
+*PS*, см вод. ст. / +*PS*, cm H_2O	–	–	–	–	10	10	12	12
Комплайнс, мл/см вод. ст. / Compliance, ml/cm H_2O	1,6	1,9	2,0	2,0	2,1	2,3	2,6	–

Примечание / Note. [1]Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation + Volume Guarantee + Pressure Support Ventilation; [2]Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation + Pressure Support Ventilation; [3]Pressure Support Ventilation.

Таблица 2 / Table 2

Динамика артериального давления и изменение кардиотонической терапии у новорожденной С. до 7 суток жизни
Dynamics of blood pressure and changes of cardiovascular supportive therapy of preterm infant up to 7 days of life

Динамика нАД/ Dynamics of blood pressure	6-й час / 6th hour	12-й час / 12th hour	24-й час / 24th hour	2-е сутки / 2 days	3-е сутки / 3 days	4-е сутки / 4 days	5-е сутки / 5 days	7-е сутки / 7 days
нАД $_{сист}$ мм рт. ст / Systolic blood pressure, mm Hg	48	48	50	55	60	58	60	61
нАД $_{диаст,}$ мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	24	27	31	32	36	35	37	38
нАД$_{сред,}$ мм рт. ст./ Mean blood pressure, mm Hg	32	34	37	40	44	43	45	46
Дофамин, мкг/кг/мин / Dopamine, μg/kg/min	5,0	7,5	7,5	5,0	5,0	3,0	2,0	–
Добутамин, мкг/кг/мин / Dobutamine, μg/kg/min	5,0	5,0	5,0	5,0	–	–	–	–

Таблица 3 / Table 3

Динамика результатов эхокардиографии у ребенка С. до 36 суток жизни
Dynamics of echocardiogram results in child S. up to 36 days of life

Параметры/ Parameters	1-е сутки/ 1 day	4-е сутки/ 4 days	8-е сутки/ 8 days	12-е сутки/ 12 days	22-е сутки/ 22 days	36-е сутки/ 36 days
Правый желудочек, мм / Right ventricle, mm	11,0	10,6	10,9	11,0	8,1	6,3
Левый желудочек, мм / Left ventricle, mm	18,1	15,1	14,2	14,6	15,6	16,6
Правое предсердие, мм / Right atrium, mm	16,0	11,0	10,0	11,0	9,1	8,6
Левое предсердие, мм / Left atrium, mm	14,1	9,2	10,3	10,1	10,2	9,8
Ударный объем, мл / Stroke volume, ml	4,8	4,8	4,9	5,0	4,9	5,9
ФИ, % / EF, %	52	73	77	76	69	70
ФУ, % / FS, %	25	40	44	43	35	37
$\Delta P_{легочных\ артерий}$, мм рт. ст. / $\Delta P_{pulmonary\ arteries}$, mm Hg	4,0	4,2	4,0	4,1	7,0	6,0
$\Delta P_{аорты}$, мм рт. ст. / ΔP_{aorta}, mm Hg	4,0	4,4	4,7	4,8	6,0	6,0
ООО, мм / Patent foramen ovale, mm	3.0	2,0	2,0	3,0	2,0	2,0

Примечание. ФИ — фракция изгнания, ФУ — фракция укорочения, ООО — открытое овальное окно.
Note: EF – ejection fraction, FS – fractional shortening, PFO – Patent foramen ovale.

териального давления (нАД) — 48/24 мм рт. ст., нАД$_{среднее}$ — 32 мм рт. ст. Состояние купировано введением раствора АТФ (6 мг в/в болюсно под контролем ЭКГ). В связи со стойкой артериальной гипотензией начата инотропная терапия: дофамин 7,5 мкг/кг/мин + добутамин 5 мкг/кг/мин. Динамика нАД и кардиотонической поддержки представлены в табл. 2.

Дополнительные исследования показали наличие жидкости в грудной и брюшной полостях (гидроторакс, асцит). По данным УЗИ внутренних органов определяется небольшое количество жидкости в брюшной полости, толщина слоя — 5 мм; в плевральной полости толщина слоя свободной жидкости — 4 и 8 мм справа и слева соответственно. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии с выпотом в плевральных полостях. Проведена консультация хирурга: показаний к плевральной пункции и лапароцентезу нет. Данных за острую хирургическую патологию нет.

С третьих по пятые сутки жизни были зарегистрированы повторные эпизоды пароксизмальной тахикардии, также купируемые АТФ (доза не превышала 2 мг). По данным ЭхоКГ в динамике на фоне кардиотонической поддержки уменьшились размеры сердечных полостей, восстановилась сократительная функция миокарда (табл. 3).

В связи с продолжающимися приступами пароксизмальной тахикардии ребенок консультирован кардиологом. Диагноз: «Постгипоксическая карди-

опатия. Пароксизмальная тахикардия, приступный период. Открытое овальное окно». В комплекс лечения рекомендовано добавить седативную терапию, при сохранении частых приступов пароксизмальной тахикардии, возможно включение финлепсина — 8–10 мг/кг/сут. Продолжить кардиотоническую терапию, для купирования приступов применять АТФ.

С 1-х суток ребенку назначена стартовая антибактериальная терапия: ампициллин (75 мг/кг/сут) + нетромицин (6 мг/кг/сут). На 7-е сутки жизни произведена смена антибактериальной терапии на комбинацию фортум (60 мг/кг/сут) + ванкомицин (30 мг/кг/сут). За время нахождения в ОРИТН отмечалась положительная динамика, регресс клинико-лабораторных признаков системной воспалительной реакции (табл. 4, 5).

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателей общего анализа крови у ребенка С. до 35 суток жизни
Dynamics of complete blood count indicators in child S. up to 35 days of life

Показатели/ Counts	1-е сутки / 1 day	3-е сутки / 3 days	6-е сутки / 6 days	9-е сутки / 9 days	12-е сутки / 12 days	25-е сутки / 25 days	35-е сутки / 35 days
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	162	150	153	150	140	114	116
Эритроциты, Т/л / Red blood cell, T/L	4,5	4,2	3,9	4,02	4,1	3,12	3,4
Цветовой показатель / Color indicator	1,08	1,07	1,17	1,11	1,02	1,09	1,02
Тромбоциты, г/л / Platelets, G/L	182	170	255	290	347	499	340
Лейкоциты, г/л / White blood cell, G/L	9,6	13,4	21,5	18,7	17,6	14,4	10,0
Палочкоядерные, % / Band cores, %	1	2	3	–	–	–	–
Сегментоядерные, % / Segmental, %	60	55	38	39	57	16	20
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	2	7	2	7	4	8	6
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	28	23	46	47	28	57	67
Моноциты, % / Monocytes, %	9	13	11	7	11	14	5
Нейтрофильный индекс / Neutrophil Index	0,02	0,04	0,07	0	0	0	0

Таблица 5 / Table 5

Динамика биохимических показателей плазмы крови у ребенка С. до 28 суток жизни
Dynamics of blood plasma biochemical parameters in child S. up to 28 days of life

Показатели / Counts	1-е сутки / 1 day	3-е сутки / 3 days	7-е сутки / 7 days	12-е сутки / 12 days	28-е сутки / 28 days
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	37	34	51,5	51,6	56
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	1,73	5,4	5,88	5,5	3,5
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	66	73,2	73,3	44,2	41
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	28,9	137,9	78,0	31,9	15
Билирубин связанный, мкмоль/л / Bilirubin bound, μmol/L	7,7	12,9	24,0	10,0	4,6

Продолжение табл. 5 / Table 5 (continued)

Показатели / Counts	1-е сутки / 1 day	3-е сутки / 3 days	7-е сутки / 7 days	12-е сутки / 12 days	28-е сутки / 28 days
K, ммоль/л / K, mmol/L	4,5	3,3	4,3	3,9	4,8
Na, ммоль/л / Na, mmol/L	139	142,6	147,9	128,5	136
Ca, ммоль/л / Ca, mmol/L	3,0	1,6	2,27	2,3	2,3
Mg, ммоль/л / Mg, mmol/L	1,0	0,68	0,95	0,8	0,79
АЛТ, ЕД/л / ALT, U/L	10	3,9	6,2	11,9	21
АСТ, ЕД/л / AST, U/L	32	20,5	22,2	34,2	29
Щелочная фосфатаза, ЕД/л / Alkaline Phosphatase, U/L	157	52,9	111	111	143
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	–	5,93	1,72	1,38	0,19
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/ml	–	<0,5	<0,5	<0,5	–

Таблица 6 / Table 6

Хронологическая последовательность основных параметров лечения недоношенного ребенка С. в ОРИТН
Chronological sequence of main parameters of preterm infant S.'s treatment in NICU

Этапы	Характеристика
Рождение / Birth	Девочка С., масса 2200 г. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов, по Сильверман 7 баллов / Girl S., weight 2200 g. Score on the Apgar scale – 5/6 points, score on the Silverman scale – 7 points
2-я минута, родовый зал / 2nd minute, delivery room	Интубация трахеи ЭТТ № 3,0 → ИВЛ Т-коннектером, FiO2 21 % / Intubation of trachea ETT No. 3,0 → T-connector, FiO2 21 %
11-я минута, транспортировка / 11th minute, transportation	ИВЛ PC–IMV, FiO2 21 % / Mechanical ventilation PC–IMV, FiO_2 21 %
15-я минута, ОРИТН / 15th minute	ИВЛ SIMV + VG + PSV (MAP 10 см вод. ст., FiO_2 25 %); дофамин 5 мкг/кг/мин + добутамин 5 мкг/кг/мин / Mechanical ventilation SIMV + VG + PSV (MAP 10 cm H_2O, FiO_2 25 %) Dopamine 5 µg/kg/min + Dobutamine 5 µg/kg/min
5-й час, появление СВТ1 / 5th hour, SVT1	ИВЛ SIMV + VG + PSV (MAP 10 см вод. ст., FiO_2 50 %); АТФ 6 мг в/в болюсно / Mechanical ventilation SIMV + VG + PSV (MAP 10 cm H_2O, FiO_2 50 %); ATP 6 mg intravenous bolus
6-й час / 6th hour	ИВЛ SIMV + VG + PSV (MAP 10 см вод. ст., FiO2 60 %); дофамин 5 мкг/кг/мин + добутамин 5 мкг/кг/мин / Mechanical ventilation SIMV + VG + PSV (MAP 10 cm H_2O, FiO_2 60 %); Dopamine 5 µg/kg/min + Dobutamine 5 µg/kg/min
24-й час / 24th hour	ИВЛ SIMV + VG + PSV (MAP 9 см вод. ст., FiO_2 55 %); дофамин 7,5 мкг/кг/мин + добутамин 5 мкг/кг/мин / Mechanical ventilation SIMV + VG + PSV (MAP 9 cm H_2O, FiO_2 55 %); Dopamine 7,5 µg/kg/min + Dobutamine 5 µg/kg/min
2-е сутки / 2nd day	ИВЛ SIMV + VG + PSV (MAP 10 см вод. ст., FiO_2 45 %); дофамин 5 мкг/кг/мин + добутамин 5 мкг/кг/мин / Mechanical ventilation SIMV + VG + PSV (MAP 10 cm H_2O, FiO_2 45 %); Dopamine 5 µg/kg/min + Dobutamine 5 µg/kg/min
3-и сутки, повторение СВТ/ 3rd day, repeat SVT	ИВЛ SIMV + PSV (MAP 9 см вод. ст., FiO_2 30 %); дофамин 5 мкг/кг/мин АТФ 2 мг в/в болюсно / Mechanical ventilation SIMV + VG + PSV (MAP 9 cm H_2O, FiO_2 30 %); Dopamine 5 µg/kg/min ATP 2 mg intravenous bolus
5-е сутки, повторение СВТ/ 5th day, repeat SVT	ИВЛ SIMV + PSV (MAP 8 см вод. ст., FiO_2 25 %); дофамин 2 мкг/кг/мин, АТФ 2 мг в/в болюсно / Mechanical ventilation SIMV + PSV (MAP 8 cm H_2O, FiO_2 25 %) Dopamine 2 µg/kg/min ATP 2 mg intravenous bolus
7-е сутки/ 7th day	ИВЛ PSV (MAP 8 см вод. ст., FiO_2 21 %) / Mechanical ventilation PSV (MAP 8 cm H_2O, FiO_2 21 %)
8-е сутки/ 8th day	Экстубация/ Extubation

На восьмые сутки жизни в связи с появлением самостоятельного адекватного дыхания, нормализацией pH и газового состава крови произведена экстубация, длительность ИВЛ составила 7 суток 17 часов. Основные моменты лечения в раннем неонатальном периоде ребенка С. в ОРИТН представлены на табл. 6.

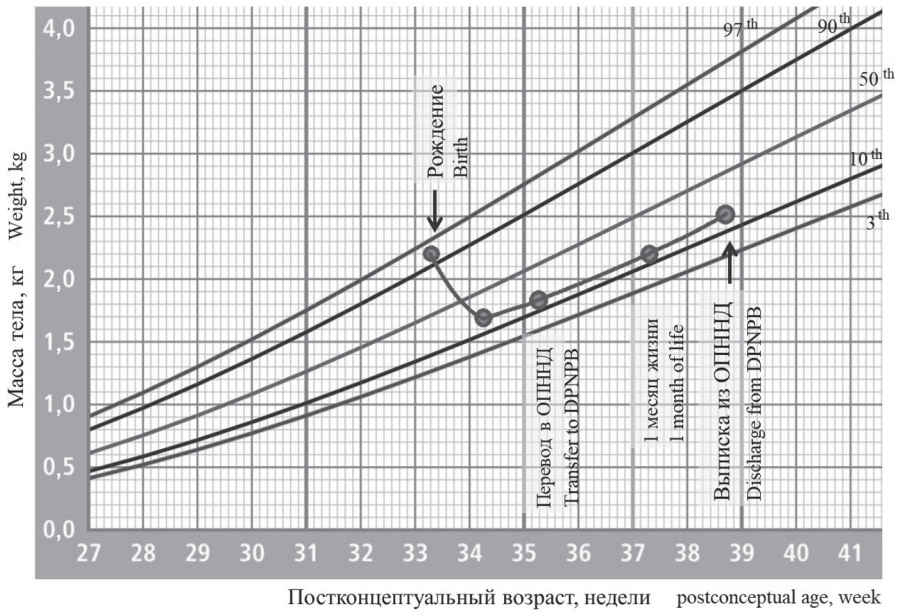


Рис. 1. Динамика массы тела недоношенного ребенка С. с неиммунной водянкой
Fig. 1. Dynamics of the body weight in preterm infant S. with non-immune hydrops

Энтеральное питание (смесь preNAN) назначено к концу первых суток жизни после стабилизации состояния новорожденного — по 3 мл каждые 3 часа (11 мл/кг/сут) с постепенным увеличением объема. Суточный объем энтерального питания на пятые сутки жизни составил 29 мл/кг/сут, на 10-е сутки — 44 мл/кг/сут.

На 14-е сутки ребенок в тяжелом стабильном состоянии переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) с диагнозом: «Неиммунная водянка: асцит, гидроторакс, гидроперикард. Врожденная пневмония, тяжелая. Постгипоксическая кардиопатия. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. Открытое овальное окно, недостаточность кровообращения I ст. Перинатальное поражение центральной нервной системы: церебральная ишемия II ст. Внутрижелудочковое кровоизлияние I ст., двустороннее. Синдром угнетения. Анемия легкой степени. Низкая масса тела. Недоношенность 33 недели».

Масса тела на момент перевода в ОПННД составила 1829 г, продолжено лечение и наблюдение специалистов. По нашему мнению, снижение массы тела было обусловлено уменьшением количества серозной жидкости в тканях и внутренних органах ребенка (динамика массы тела за период лечения представлена на рис. 1). Состояние девочки постепенно улучшалось, ела из соски, сосание хорошее. Оценка физического развития в первый месяц жизни по шкале INTERGROWTH-21st соответствовала нормативным значениям: масса — 2240 г, длина — 46 см, окружность головы — 32,5 см, окружность груди — 29 см.

В настоящее время девочка находится под амбулаторным наблюдением участкового педиатра и кардиолога в детской поликлинике по месту жительства (Ивановская область).

По нашему мнению, ребенок имеет относительно благоприятный прогноз для жизни при постоянном наблюдении, своевременной коррекции терапии основного заболевания и реабилитации.

Таким образом, диагностика и лечение неиммунной водянки как на антенатальном, так и на постнатальном этапе подразумевают совместную работу врачей многих специальностей с привлечением различных методов лабораторной и инструментальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов П.А., Козлов П.В., Джохадзе Л.С., Константинова К.И. Неиммунная водянка одного плода из двойни (клиническое наблюдение) // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 42–44. [Kuznetsov PA, Kozlov PV, Dzhokhadze LS, Konstantinova KI. Non-immune hydrops of one fetus from the twins: Clinical observation. *Bulletin of RSMU*. 2014;(4):42-44. (In Russ.)]
2. Курцер М.А., Гнетецкая В.А., Мальмберг О.Л., и др. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 37–40. [Kurtser MA, Gnetetskaya VA, Malmberg OL, et al. Nonimmune fetal hydrops: diagnosis and tactics. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2009;(2):37-40. (In Russ.)]

3. Харламова Н.В., Межинский С.С., Ананьева М.А., и др. Клинический случай неиммунной водянки плода при врожденном сифилисе у недоношенного новорожденного // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 77–82. [Kharlamova NV, Mezhinsky SS, Ananieva MA, et al. Clinical case of non-immune hydrops fetalis congenital syphilis atpreterminfant. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):77-82. (In Russ.)]. https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00010.
4. Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(5):1082-1088. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36988.
5. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):597-605. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34438.
6. Heinonen S, RyynÄNen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(1):15-18. https://doi.org/10.1080/j.1600-0412.2000.079001015.x.
7. Husain A, Hubail Z, Al Banna R. Fetal supraventricular tachycardia, treating the baby by targeting the mother. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008515.
8. Kleinman CS, Copel JA. Electrophysiological principles and fetal antiarrhythmic therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991;1(4):286-297. https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1991.01040286.x.
9. Cathleenmccoy M, Katz V, Gould N, Kuller J. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: Review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol*. 1995;85(4):578-582. https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00444-i.
10. Ota S, Sahara J, Mabuchi A, et al. Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(4):385-391. https://doi.org/10.1111/jog.12922.
11. Pratesi S, Corsini I, Coviello C, et al. Resuscitation with intact placental circulation in a preterm infant with hydrops fetalis. *AJP Rep*. 2017;7(1): e28-e30. https://doi.org/10.1055/s-0037-1598200.
12. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol*. 1992;79(2):256-259.
13. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn*. 2011;31(2):186-195. https://doi.org/10.1002/pd.2677.
14. Society for Maternal-Fetal M, Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):127-139. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.018.

◆ Информация об авторах

Артём Владимирович Андреев — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: andreyevar@gmail.com.

Наталья Валерьевна Харламова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

Семён Сергеевич Межинский — ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: semen.mezhinsky@yandex.ru.

Анна Алексеевна Песенкина — студентка, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново; кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: anna.pesenkina@gmail.com.

◆ Information about the authors

Artem V. Andreyev — Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: andreyevar@gmail.com.

Natalya V. Kharlamova — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Department of Neonatology and Clinical Neurology of Children's Age. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

Semen S. Mezhinskij — Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: semen.mezhinsky@yandex.ru.

Anna Alekseevna Pesenkina — Student, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia; Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: anna.pesenkina@gmail.com.

https://doi.org/10.17816/PED102129-135

АЛГОРИТМ АУДИОЛОГИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

© Е.С. Гарбарук, А. Нномзоо, П.В. Павлов, О.К. Горкина

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

Для цитирования: Гарбарук Е.С., Нномзоо А., Павлов П.В., Горкина О.К. Алгоритм аудиологического наблюдения детей с врожденными пороками сердца // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 129–135. https://doi.org/10.17816/PED102129-135

Поступила: 11.02.2019 Одобрена: 12.03.2019 Принята к печати: 17.04.2019

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенными пороками развития у новорожденных. Неонатальный аудиологический скрининг часто не проводится своевременно детям с ВПС в связи с тяжелым состоянием при рождении. Патология слухового анализатора у детей с ВПС может возникать отсроченно, как последствие различных этапов реабилитации основной патологии. Для своевременного выявления тугоухости у детей с ВПС требуется проведение не только скрининга слуха, но и аудиологического обследования в динамике, однако периодичность обследований, длительность наблюдения за состоянием слуховой функции в настоящий момент не установлены. **Цели работы** — определение частоты, структуры и сроков возникновения патологии слуха у детей с ВПС и разработка алгоритма аудиологического наблюдения в данной группе детей. **Результаты.** Обследовано 148 детей с ВПС в возрасте от 7 дней до 6 лет. Нарушения слуха были выявлены у 55 детей: 28 с кондуктивной тугоухостью и 27 с сенсоневральной тугоухостью; у 2 детей была обнаружена сенсоневральная тугоухость по типу слуховой нейропатии. У 6 детей с исходной нормой слуха впоследствии была диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость. Возраст выявления отсроченной тугоухости составил от 4 месяцев до 5 лет. **Заключение.** Детям с ВПС необходим длительный контроль слуховой функции. Предложен алгоритм динамического наблюдения детей с ВПС. Исследование слуха у детей с ВПС должно включать регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов для своевременного обнаружения слуховой нейропатии.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость; слуховая нейропатия; врожденный порок сердца; динамическое наблюдение; дети.

ALGORITHM OF HEARING MONITORING OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

© E.S. Garbaruk, A. Nnomzo'o, P.V. Pavlov, O.K. Gorkina

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

For citation: Garbaruk ES, Nnomzo'o A., Pavlov PV, Gorkina OK. Algorithm of hearing monitoring of children with congenital heart disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):129-135. doi: 10.17816/PED102129-135

Received: 11.02.2019 Revised: 12.03.2019 Accepted: 17.04.2019

Congenital heart disease (CHD) is one of the most common types of birth defect. Often newborn hearing screening is not performed for infants with congenital heart disease because of serious health problems at birth. Hearing loss in children with CHD may have late onset due to different stages of CHD treatment. The monitoring of the auditory function is required for early identification of hearing loss in children with CHD, however algorithm of follow-up assessment is not currently defined. **Objective** – estimation of prevalence, types and time of hearing loss onset in children with congenital heart disease and development a follow-up assessment for CHD children. **Results.** 148 children with congenital heart disease have been evaluated with auditory brainstem response testing, otoacoustic emissions, impedancemetry, behavioral hearing tests. The patients ranged in age from 7 days to 6 years. 55 children had hearing loss: 28 children with conductive hearing loss and 27 children with sensorineural hearing loss, 2 of them with auditory neuropathy. 6 children had late onset sensorineural hearing loss. The age of delayed hearing loss identification ranged from 4 months to 5 years. **Conclusion.** Children with CHD require long-term monitoring of the auditory function; an algorithm of follow-up assessment for children with congenital heart disease is proposed. Audiological assessment in children with CHD should include auditory brainstem response registration for auditory neuropathy identification.

Keywords: sensorineural hearing loss; auditory neuropathy; congenital heart disease; follow-up assessment; children.

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенными пороками развития. Частота встречаемости ВПС составляет 8–13 случаев на 1000 новорожденных, из них примерно 4 случая приходится на сложные пороки сердца[1] [5]. ВПС встречаются как в виде изолированных форм, так и в структуре синдромальной патологии. Хорошо известны синдромы, при которых врожденные пороки сердца сочетаются с тугоухостью. К ним относятся CHARGE-синдром, синдром Джервелл–Ланге–Нильсена, синдром Нунана, триада Грегга, синдром LEOPARD, синдром делеции хромосомы 22q11, синдром Алажиля и др. При этом патология слуха может быть представлена кондуктивной или смешанной потерей слуха, а также встречается сенсоневральная тугоухость (СНТ), часто носящая высокочастотный характер [8, 9, 15, 16]. Необходимо отметить, что патология слухового анализатора у детей с ВПС может возникать отсроченно, как последствие различных этапов реабилитации основной патологии [6, 9, 13].

Слух чрезвычайно важен для речевого, когнитивного развития, коммуникации и социального взаимодействия. Несвоевременно выявленное снижение слуха у младенцев может привести к серьезной задержке развития [4, 12, 17]. Во многих странах, в том числе и в Российской Федерации, все новорожденные подлежат обязательному скринингу слуха. Согласно международным рекомендациям золотым стандартом считается проведение скринингового этапа на первом месяце жизни, диагностического этапа — до 3 месяцев, начало программы помощи при выявлении тугоухости — до 6 месяцев[2] [4, 12]. В связи с тяжелым состоянием детям с ВПС неонатальный аудиологический скрининг часто не проводят своевременно. В рамках оценки развития младенцев с ВПС Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association) рекомендует выполнять аудиологическое обследование при подозрении на нарушение слуха; при оперативном лечении ВПС после аудиологического скрининга; при отсутствии записи о проведении скрининга [13]. Таким образом, выявление патологии слухового анализатора у детей с ВПС требует обязательного наблюдения в динамике, однако периодичность обследований, длительность наблюдения за состоянием слуховой функции в настоящий момент не определены. В целом в литературе отсутствуют данные о систематическом исследовании слуха в процессе динамического наблюдения у детей с ВПС. В связи с этим представляется целесообразным осуществить детальное изучение состояния слуховой функции у младенцев с данной патологией.

Цель — определение частоты, структуры и сроков возникновения патологии слуха у детей с ВПС и разработка алгоритма аудиологического наблюдения за состоянием слухового анализатора в данной группе детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты были обследованы на базе сурдологического кабинета отделения оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2012 по 2018 г. Критерием включения в исследование являлось наличие ВПС. Под наблюдением находились 148 детей: 84 мальчиков (56,8 %) и 64 девочки (43,2 %). Возраст этих детей на момент первого комплексного аудиологического обследования составил от 7 дней до 6 лет.

Перед началом обследования подробно анализировали истории болезни, отмечали факторы риска по тугоухости и глухоте: наследственность по тугоухости; течение беременности и родов; состояние ребенка при рождении; наличие пороков развития и синдромов; оперативные вмешательства; длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ); применение лекарственных препаратов с ототоксическим действием; гипербилирубинемия; использование экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и др.

Для исследования слуха применяли следующие объективные методики: регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП), регистрацию стационарных слуховых вызванных потенциалов, регистрацию задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ОАЭПИ); импедансометрию, включающую акустическую рефлексометрию и тимпанометрию (с использованием высокочастотного зондирующего тона для детей младше 6 месяцев).

Результаты объективных методов обследования дополняли результатами субъективного тестирования (поведенческой аудиометрией). Методика проведения поведенческой аудиометрии зависела от возраста и уровня развития ребенка (применяли аудиометрию со зрительным подкреплением, игровую аудиометрию, стандартную тональную пороговую аудиометрию).

[1] Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца. МЗ РФ, 2015.

[2] Клинические рекомендации «Сенсоневральная тугоухость у детей». МЗ РФ, 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было обследовано 148 детей. У большинства детей наряду с врожденной сердечно-сосудистой патологией имели место другие факторы риска по возникновению СНТ: недоношенность, низкая масса тела при рождении, длительная ИВЛ, низкая оценка по шкале Апгар (менее 4 баллов на первой минуте и менее 6 на пятой минуте), высокий уровень билирубина (более 200 мкмоль/л), применение потенциально ототоксических препаратов (аминогликозидных антибиотиков и петлевых диуретиков), различные врожденные пороки развития и др. Подробная характеристика обследованных пациентов приведена в табл. 1.

Среди врожденных пороков сердца, диагностированных у детей, встречались изолированные пороки развития сердца, врожденные аномалии крупных сосудов, а также ВПС в структуре различных синдромов (Нунан, Дауна и др.). Подробное распределение ВПС в данном исследовании приведено в табл. 2.

Нарушения слуха были выявлены у 55 детей: 28 с кондуктивной тугоухостью и 27 с СНТ. Среди 27 детей с СНТ: 9 с тугоухостью 4-й степени,

Таблица 1 / Table 1

Характеристика обследованных пациентов по факторам риска по тугоухости
Patients characteristics by risk factors for hearing loss

Фактор риска по тугоухости / Risk factor for hearing loss	Встречаемость или среднее значение / Prevalence or mean value
Врожденные пороки сердца, чел. (%) / Congenital heart disease, children (%)	148 (100 %)
Срок гестации (нед.) / Gestational age (weeks)	35,12 ± 4,9
Масса тела при рождении (г) / Birth weight (g)	2466,5 ± 1018,9
Оценка по Апгар на 1-й минуте (баллов) / Apgar score at the 1st min	6,4 ± 1,5
Оценка по Апгар на 5-й минуте (баллов) / Apgar score at the 5st min	7,5 ± 1,4
Гипербилирубинемия, чел. (%) / Hyperbilirubinemia, children (%)	38 (25,6 %)
Длительность искусственной вентиляции легких (дней) / Duration of mechanical ventilation (days)	15,5 ± 12,2
Применение ототоксических препаратов, чел. (%) / Use of ototoxic drugs, children (%)	95 (64 %)
Оперативное вмешательство, чел. (%) / Surgical treatment, children (%)	75 (50,7 %)
Экстракорпоральная мембранная оксигенация, чел. (%) / Extracorporeal membrane oxygenation, children (%)	2 (1,3 %)

Таблица 2 / Table 2

Встречаемость различных врожденных пороков сердца среди обследованных пациентов (*n* = 148)
The incidence of different types of congenital heart disease in patients examined (*n* = 148)

Изолированные врожденные пороки сердца / Isolated congenital heart disease	Количество детей с данным врожденным пороком сердца (%) / Number of children (%)
Дефект межжелудочковый перегородки / Ventricular septal defects	70 (47,3 %)
Открытый артериальный проток / Patent ductus arteriosus	62 (41,8 %)
Дефект межпредсердной перегородки / Atrial septal defect	37 (25 %)
Коарктация аорты / Coarctation of the aorta	20 (13,5 %)
Гипоплазия дуги аорты / Aortic arch hypoplasia	15 (10,1 %)
Атриовентрикулярный канал / Atrioventricular canal	13 (13,5 %)
Транспозиция магистральных сосудов / Transposition of the great vessels	10 (6,7 %)
Другие врожденные пороки сердца / Other congenital heart disease	37 (25 %)
Синдромальные формы / Syndromic forms: синдром Дауна / Down syndrome остальные синдромы (Грегга, CHARGE, Нунан) / other syndromes (Gregg, CHARGE, Noonan)	 21 (14,2 %) 6 (4 %)

5 — с тугоухостью 3-й степени, 1 — с тугоухостью 2-й степени, 12 — с тугоухостью 1-й степени. Среди этих 27 детей у 2 была выявлена СНТ по типу слуховой нейропатии.

У 6 детей из 99 с исходной нормой слуха впоследствии была диагностирована двусторонняя СНТ: один случай СНТ 4-й степени; один — СНТ 2-й степени; три — СНТ 1-й степени; и у еще одного младенца с исходной нормой слуха СНТ постепенно прогрессировала от 1-й до 3-й степени. Возраст выявления составил 4 месяца, 2 года 5 месяцев, 2 года 6 месяцев, 3 года, 4 года 4 месяцев, 5 лет. Дети с отсроченной тугоухостью имели различные ВПС, такие как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты, транспозиция магистральных сосудов (ТМС), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный проток (ОАП), гипоплазия левых отделов сердца, гипоплазия митрального клапана, гипоплазия аортального клапана, гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты, вторичный ДМПП. Все эти дети прошли оперативный этап, а затем длительную медицинскую реабилитацию.

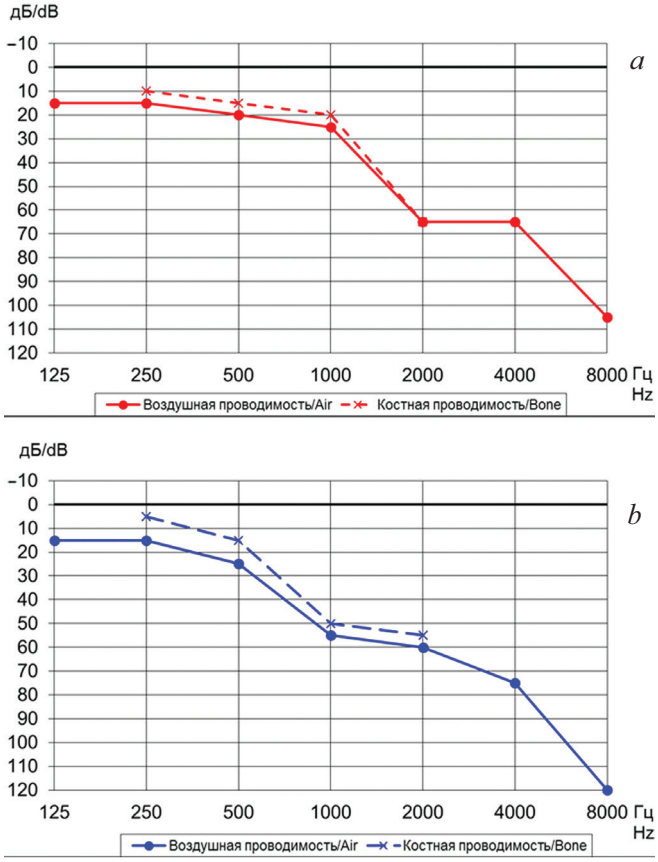


Рис. 1. Аудиограмма мальчика Б. с двусторонней сенсоневральной тугоухостью 2-й степени : *a* — тональная аудиометрия, правое ухо; *b* — тональная аудиометрия, левое ухо

Fig. 1. Pure threshold audiometry: *a* – right ear, *b* – left ear

Клинический случай 1. Мальчик К. родился доношенным, с весом 4130 г. Выявлен ВПС: ДМЖП, коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты. В возрасте 12 дней жизни проведено оперативное вмешательство на сердце. Имело место ЭКМО, длительная ИВЛ, использование аминогликозидных антибиотиков, петлевых диуретиков. Перед выпиской из стационара при обследовании в возрасте 1 месяца 23 дней нарушений в периферическом отделе слуховой системы не выявлено (ЗВОАЭ соответствовала норме с двух сторон). В 4 месяца при повторном аудиологическом обследовании обнаружена двусторонняя СНТ 1-й степени (ОАЭПИ отсутствовала с обеих сторон; порог регистрации КСВП слева 40 дБ нПС, справа 45 дБ нПС; тимпанограмма — норма). В возрасте 14 месяцев отмечено прогрессирование тугоухости до 3-й степени. Ребенок слухопротезирован бинаурально. В настоящее время (2 года 7 месяцев) постоянно пользуется слуховыми аппаратами, отмечается выраженная задержка развития.

Клинический случай 2. Мальчик Б. родился на 40-й неделе беременности с весом 3450 г, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Выявлен порок сердца: ТМС, открытое овальное окно (ООО), ОАП, вторичный ДМПП. На 9-й день жизни перенес операцию артериального переключения (с реимплантацией устьев коронарных артерий), ушивание ООО, лигирование и пересечение ОАП. Находился на ИВЛ в течение 7 суток. Получал петлевые диуретики. При выписке из стационара успешно прошел аудиологический скрининг методом ЗВОАЭ. В возрасте 4 лет 4 месяцев выявлена высокочастотная двусторонняя СНТ 2-й степени (рис. 1).

Клинический случай 3. Доношенный мальчик С. родился с весом 3500 г. Выявлен ВПС: ТМС, ДМПП, ОАП. При проведении аудиологического скрининга в 1 месяц ЗВОАЭ соответствовала норме. В возрасте 4 месяцев проведено оперативное вмешательство на сердце, в послеоперационный период применялась ИВЛ в течение 3 дней, ототоксические препараты не использовались. В 1 год 4 месяца родители обратились к сурдологу по поводу отсутствия реакций на звуковые стимулы. По результатам аудиологического обследования обнаружена двусторонняя СНТ 4-й степени по типу слуховой нейропатии: ЗВОАЭ отсутствовала, порог регистрации КСВП более 100 дБ нПС, регистрировался микрофонный потенциал с двух сторон. Слухопротезирование сверхмощными слуховыми аппаратами оказалось неэффективным. В 2 года выполнена операция — кохлеарная имплантация с хорошим эффектом. В настоящее время (возраст

3 года 5 месяцев) ребенок постоянно пользуется кохлеарным имплантом, хорошо реагирует на звуки, понимает обращенную речь, собственная речь представлена простыми фразами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сенсоневральная тугоухость является частым осложнением у детей с ВПС, в нашем исследовании она встречалась у 20,8 % детей. Важно, что в ряде случаев (3,2 % детей) СНТ носила отсроченный характер; у части детей с возрастом прогрессировала. Следует отметить высокую распространенность экссудативного среднего отита у обследованных детей, что может быть объяснено длительным нахождением детей на ИВЛ и зондовом питании [2, 3, 14].

Патогенными факторами, вызывающими СНТ у детей с ВПС, включая отсроченную, в первую очередь выступают длительная гипоксия и длительное применение ототоксических препаратов (в том числе аминогликозидных антибиотиков, салицилатов, петлевых диуретиков). Патогенез ототоксической тугоухости хорошо известен [1, 7, 11]. Нисходящий тип аудиометрической кривой, часто выявляемый у детей с ВПС, подтверждает поражение базального завитка улитки, часто развивающееся при использовании ототоксических препаратов (*клинический случай 2*, см. рис. 1). Такое состояние слуха с относительно сохранными низкими частотами часто долго остается незамеченным, так как такие дети хорошо реагируют на бытовые звуки, имеющие широкополосные спектр звучания, однако при этом страдает понимание и развитие собственной речи из-за нарушения слуха в области средних и высоких частот, поэтому выявление тугоухости по жалобам родителей в ряде случаев происходит поздно, в возрасте 4–6 лет. Вышесказанное диктует необходимость проверки слуха у всех детей с ВПС после каждой операции на сердце, а также регулярного контроля слуха на фоне применения ототоксических препаратов.

Однако причинами поражения слухового анализатора у детей с ВПС служат не только ототоксические препараты. Например, у двоих детей в данной работе наблюдалась слуховая нейропатия, при которой наружные волосковые клетки оставались интактными (*клинический случай 3*). Из возможных патогенных факторов, приводящих к развитию слуховой нейропатии, у этих детей в анамнезе присутствовала только гипоксия, которая, вероятно, и стала причиной возникновения данной патологии слуха. Оба ребенка успешно прошли аудиологический скрининг, поскольку выявление слуховой нейропатии возможно только при регистрации КСВП.

Одной из причин возникновения отсроченного снижения слуха у детей с ВПС является применение ЭКМО. По данным зарубежных авторов, в результате длительного наблюдения за детьми, у которых использовалась ЭКМО, было показано, что у 12 % детей данной группы развивается тугоухость, возраст выявления которой составил от 4 месяцев до 8 лет [10]. Эти данные совпадают с полученными нами результатами. В нашем исследовании было два младенца с ЭКМО: у одного из них была обнаружена отсроченная СНТ, носящая прогрессирующий характер (*клинический случай 1*). Объединенный комитет по слуху у детей, Американская ассоциация кардиологов рекомендуют регулярно проводить аудиологическое тестирование детей, получивших ЭКМО [12, 13].

На основании проведенного исследования предлагается следующий алгоритм обследования слуха у детей с ВПС:

- всем детям — полное аудиологическое обследование с обязательной регистрацией КСВП после выписки из стационара;
- всем детям — полное аудиологическое обследование после каждого оперативного этапа лечения ВПС;
- детям, получающим длительные курсы медикаментозной терапии с использованием ототоксических препаратов, — полное аудиологическое обследование каждые 3 месяца;
- детям с генетическими синдромами (CHARGE-синдром, синдром делеции хромосомы 22q11 и др.) — контроль слуха каждые 6 месяцев до 3 лет;
- детям после ЭКМО — полное аудиологическое обследование каждые 6 месяцев в возрасте до 4–5 лет.

При выявлении тугоухости ребенок берется под наблюдение, и частоту обследований определяет врач-сурдолог. Предложенный алгоритм требует дополнительных исследований и апробации.

Своевременное обнаружение и оказание помощи, в том числе слухопротезирование и кохлеарная имплантация, необходимы для успешного развития детей с нарушениями слуха.

ВЫВОДЫ

1. Встречаемость СНТ у детей с ВПС составила 18 %.
2. Сенсоневральную тугоухость по типу слуховой нейропатии имели 1,3 % детей.
3. У 4 % детей СНТ носила отсроченный характер.
4. Исследование слуха у детей с ВПС должно обязательно включать регистрацию КСВП для своевременного выявления слуховой нейропатии.
5. Предложен алгоритм динамического наблюдения детей с ВПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавский С.Г., Томсон В.В., Цвылева И.Д., и др. Патоморфологические аспекты действия аминогликозидных антибиотиков на слуховой анализатор // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 2. – С. 55–60. [Zhuravskiy SG, Tomson VV, Tsvyleva ID, et al. Patomorfologicheskie aspekty deystviya aminoglikozidnykh antibiotikov na slukhovoy analizator. *Vestn Otorinolaringol*. 2003;(2):55-60. (In Russ.)]
2. Нномзоо А., Павлов П.В., Гарбарук Е.С., и др. Состояние слухового анализатора у младенцев с врожденными пороками сердца // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 81–87. [Nnomzo'o A, Pavlov PV, Garbaruk ES, et al. The auditory function of infants with congenital heart diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(3):81-87. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED8381-87.
3. Савенко И.В., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Экссудативный средний отит у детей, родившихся недоношенными: этиопатогенез, характер течения и исходы // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2018. – Т. 24. – № 4. – С. 27–37. [Savenko IV, Boboshko MY, Garbaruk ES. Otitis media with effusion in children born prematurely: etiopathogenesis, course and outcomes. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):27-37. (In Russ.)]
4. Таварткиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. – М.: Медицина, 2013. [Tavartkiladze GA. Rukovodstvo po klinicheskoy audiologii. Moscow: Meditsina; 2013. (In Russ.)]
5. Шабалов Н.П. Детские болезни. Т. 2: учебник. 8 изд. – СПб: Питер, 2017. [Shabalov NP. Detskie bolezni. Vol. 2: textbook. 8th ed. Saint Peterburg: Piter; 2017. (In Russ.)]
6. Школьникова М.А., Абдулатипова И.В., Осокина Г.Г. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – № 4. – С. 4–14. [Shkolnikova MA, Abdulatipova IV, Nikitina SY, Osokina GG. Basic trends in cardiovascular morbidity and mortality in children and adolescents in the Russian Federation. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2008;53(4):4-14. (In Russ.)]
7. Abrashkin KA, Izumikawa M, Miyazawa T, et al. The fate of outer hair cells after acoustic or ototoxic insults. *Hear Res*. 2006;218(1-2):20-29. https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.04.001.
8. Arndt S, Laszig R, Beck R, et al. Spectrum of Hearing Disorders and Their Management in Children With CHARGE Syndrome. *Otol Neurotol*. 2010;31(1):67-73. https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181c0e972.
9. Arnold SA, Brown OE, Finitzo T. Hearing loss in children with congenital heart disease: a preliminary report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1986;11(3):287-293. https://doi.org/10.1016/s0165-5876(86)80041-6.
10. Fligor BJ, Neault MW, Mullen CH, et al. Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Pediatrics*. 2005;115(6):1519-1528. https://doi.org/10.1542/peds.2004-0247.
11. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol*. 2011;2011:937861. https://doi.org/10.1155/2011/937861.
12. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921. https://doi.org/10.1542/peds.2007-2333.
13. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(9):1143-1172. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318265ee8a.
14. Rastogi S, Mikhael M, Filipov P, Rastogi D. Effects of ventilation on hearing loss in preterm neonates: Nasal continuous positive pressure does not increase the risk of hearing loss in ventilated neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(3):402-406. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.11.040.
15. Sopontammarak S, Khongphatthanayothin A, Sa-Nguanchua P. Prevalence of idiopathic long QT syndrome in congenital sensori-neural hearing loss students of Songkhla School for the Deaf. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(12):1149-1155.d.
16. van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):874-878. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.03.021.
17. Yoshinaga-Itano C. Principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. *J Deaf Stud Deaf Educ*. 2014;19(2):143-75. https://doi.org/10.1093/deafed/ent043.

◆ Информация об авторах

Екатерина Сергеевна Гарбарук — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательским центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kgarbaruk@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ekaterina S. Garbaruk — PhD, Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kgarbaruk@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Алис А Нномзоо — аспирант, кафедра оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nnomzoalice@gmail.com.

Павел Владимирович Павлов — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pvpavlov@mail.ru.

Оксана Константиновна Горкина — ассистент, кафедра оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gorkina-ok@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Alice A Nnomzoo — Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nnomzoalice@gmail.com.

Pavel V. Pavlov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Otorhinolaryngology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pvpavlov@mail.ru.

Oksana C. Gorkina — Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gorkina-ok@yandex.ru.

https://doi.org/10.17816/PED102137-141

МЫШЕЧНЫЙ МОСТИК И ФИСТУЛА КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНОЙ СО СТЕНОКАРДИЕЙ

© А.А. Холкина, Ю.Р. Ковалев, В.А. Исаков, Н.О. Гончар

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

Для цитирования: Холкина А.А., Ковалев Ю.Р., Исаков В.А., Гончар Н.О. Мышечный мостик и фистула коронарной артерии у больной со стенокардией // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 137–141. https://doi.org/10.17816/PED102137-141

Поступила: 14.02.2019 Одобрена: 19.03.2019 Принята к печати: 23.04.2019

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти. В основе развития ишемической болезни сердца лежит атеросклероз коронарных артерий, который обнаруживают у большинства больных, страдающих стенокардией, и у пациентов с инфарктом миокарда. Однако в ряде случаев у лиц с этими клиническими проявлениями коронарные артерии при ангиографии оказываются неизмененными. Это состояние обозначают как синдром X, или микроваскулярную стенокардию. Наряду с этим в основе развития или усугубления течения ишемической болезни сердца могут лежать врожденные особенности расположения и строения коронарных артерий, к которым относят мышечные мостики и фистулы коронарной артерии, что подтверждено рядом исследований, в которых указывается на роль этих патологий в возникновении стенокардии и инфаркта миокарда. Однако существует и противоположное мнение — часть специалистов признает наличие данных врожденных особенностей строения коронарного русла индивидуальным вариантом нормы. В связи с чем в настоящее время остается спорным вопрос хирургического лечения больных с вышеуказанными аномалиями венечных артерий. В статье приведено описание больной со стенокардией, у которой при коронарной ангиографии не было обнаружено признаков стенозирования коронарных артерий, но выявлены мышечный мостик и фистула коронарной артерии; проанализирован вклад врожденной патологии венечных сосудов в развитие стенокардии напряжения, а также обсуждаются диагностика, тактика консервативного и хирургического лечения больных с данными аномалиями.

Ключевые слова: миокардиальный мостик; коронарная фистула; врожденные аномалии коронарных артерий; коронарный спазм; фракционный резерв кровотока.

MYOCARDIAL BRIDGE AND CORONARY ARTERY FISTULAS IN A PATIENT WITH ANGINA

© A.A. Kholkina, Yu.R. Kovalev, V.A. Isakov, N.O. Gonchar

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

For citation: Kholkina AA, Kovalev YuR, Isakov VA, Gonchar NO. Myocardial bridge and coronary artery fistulas in a patient with angina. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):137-141. https://doi.org/10.17816/PED102137-141

Received: 14.02.2019 Revised: 19.03.2019 Accepted: 23.04.2019

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of mortality among the population. At the core of the progression of the coronary heart disease is the atherosclerosis of the coronary arteries, which is found in majority of patients suffering from angina and in patients with myocardial infarction. However, in some cases, coronary angiography reveals, that patients with the mentioned clinical manifestations have their coronary arteries unchanged. This is treated as syndrome X or microvascular angina. Along with that, development or aggravation of the coronary heart disease may be based on the congenital peculiarities in the coronary arteries location and structure, such as muscular bridges and fistulas of the coronary artery. This is confirmed by a number of studies, which indicate the role of the above mentioned pathologies in the occurrence of angina and myocardial infarction. Nevertheless, there is also the opposite view, which is supported by a number of specialists. According to them, the presence of the mentioned peculiarities in the structure of the coronary channel is deemed as the patient-specific norm. Hence, the issue of the surgical treatment of the patients with the aforementioned coronary arteries anomalies remains controversial. The clinical case report of the patient with the symptoms of angina pectoris, in which the coronary angiography did not reveal the stenosis of the coronaries arteries, but located the myocardial bridge and the coronary fistula. The role of the congenital coronary vessels pathology in the angina pectoris is analyzed. The diagnosis guidelines and the tactics of the conservative and surgical treatment of patients with the above mentioned syndromes are discussed.

Keywords: myocardial bridging; coronary artery fistulas; congenital anomalies of coronary arteries; coronary spasm; fractional flow reserve.

Сердечно-сосудистые заболевания, и в первую очередь ишемическая болезнь сердца и мозга, являются ведущими причинами преждевременной смертности и инвалидизации лиц различного возраста в промышленно развитых странах. Патоморфологическую основу ишемической болезни серд-

ца составляет атеросклероз коронарных артерий, который обнаруживают у большинства больных, страдающих стенокардией, и у пациентов с инфарктом миокарда. Однако примерно в 5–10 % случаев у лиц с этими клиническими проявлениями коронарные артерии при ангиографии оказываются неизмененными [2]. Это состояние обозначают как синдром X, или микроваскулярную стенокардию, и указывают на роль в таких случаях эндотелиальной дисфункции [7].

Наряду с этим в основе развития ишемии миокарда могут лежать врожденные особенности расположения и строения коронарных артерий. В норме главные коронарные артерии расположены на поверхности эпикарда. В некоторых случаях короткий участок артерии оказывается погруженным в миокард («туннелизация» артерий), что получило название «мышечный мостик». Мышечные мостики встречаются в 5–12 % случаев и чаще относятся к левой передней нисходящей артерии [9]. Погруженный сегмент артерии имеет нормальный диаметр в диастолу, но резко суживается во время каждой систолы. Коронарные артерии снабжаются кровью во время диастолы, то есть мышечные мостики, казалось бы, не должны способствовать ограничению коронарного кровотока. Тем не менее глубоко расположенные и длинные мостики могут ограничивать коронарный кровоток и в диастолу. Этому способствует ряд факторов: нарушение диастолической функции (гипертрофия миокарда), эндотелиальная дисфункция на фоне факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение и др.), спазм коронарных артерий. В этих случаях мышечные мостики достоверно взаимосвязаны со стенокардией, инфарктом миокарда, нарушениями ритма и внезапной смертью [5].

Другая аномалия коронарных артерий — это фистула, то есть сообщение артерии с камерами сердца или крупными сосудами (полые вены, легочная артерия и др.) Случаи сообщения с левым желудочком часто бессимптомны, но при значительном сбросе крови сопровождаются повышением давления в левом желудочке, его гипертрофией и дилатацией, а у некоторых больных — развитием ишемии миокарда дистальнее фистулы [12].

В литературе описана тактика ведения больных с синдромом стенокардии на фоне миокардиального мостика. Для объективизации роли миокардиального мостика в генезе болевого синдрома перспективным методом исследования является оценка фракционного резерва кровотока во время коронарной ангиографии (fractional flow reserve, FFR). Метод используют для оценки вероятности ишемии миокарда. Фракционный резерв кровотока определяется как максимальный кровоток в миокарде при наличии стеноза, деленный на теоретический максимальный кровоток в отсутствие стеноза (гемодинамически значимым считается FFR <0,75). Существуют две методики, позволяющие получить информацию о гемодинамике на основании фракционного резерва кровотока: метод с использованием проводников, измеряющих давление (датчик давления, вмонтированный в проволочный проводник), и метод доплеровской оценки скорости кровотока при помощи спектрального анализа [3].

У части пациентов вклад в болевой синдром также вносит вазоспазм. Спонтанный вазоспазм обнаруживается при коронарографии нечасто, поэтому при подозрении на вариантную стенокардию возникает необходимость в проведении провокационных проб. Реакция на пробы у пациентов с мышечными мостиками имеет свои особенности. Так, 114 пациентам с болевым синдромом в грудной клетке во время коронарной ангиографии была проведена проба с ацетилхолином: миокардиальный мостик был обнаружен у 41 человека и был локализован в среднем сегменте левой передней нисходящей артерии у всех пациентов [10]. Описан случай множественного вазоспазма при коронарографии у пациента с интенсивными ангинозными болями, возникшими непосредственно перед плановым исследованием. После интракоронарного введения нитроглицерина вазоспазм регрессировал везде, кроме среднего сегмента левой передней нисходящей артерии, где и был выявлен миокардиальный мостик. После провокации ацетилхолином вазоспазм возник только в месте локализации миокардиального мостика [8]. Лечение больных с мышечными мостиками можно проводить консервативно и с применением инвазивных методов. Рекомендуемые препараты — антагонисты кальция и бета-блокаторы.

В настоящее время доступными способами хирургической коррекции данной патологии являются стентирование туннелизированного сегмента, аортокоронарное шунтирование, супраартериальная миотомия и лазерная миотомия. По литературным данным, результаты немедикаментозного лечения пациентов с мышечными мостикам неоднозначны. По сведениям госпиталя Фу Вай (2005), несколько лучший отдаленный результат лечения наблюдался а группе пациентов, подвергшихся хирургическому лечению: аортокоронарному шунтированию ($n = 8$) и супраартериальной миотомии ($n = 7$). Возврата стенокардии отмечено не было, рестеноз и дисфункции шунтов при коронарной ангиографии через 24 мес. после вмешательства отсутствовали. В то же

время у двух из четырех пациентов, подвергшихся баллонной ангиопластике и стентированию, произошел возврат стенокардии через 3 и 7 мес. соответственно, а по данным контрольной коронарной ангиографии были выявлены гиперплазия туннелизированной артерии и систолическая компрессия [11].

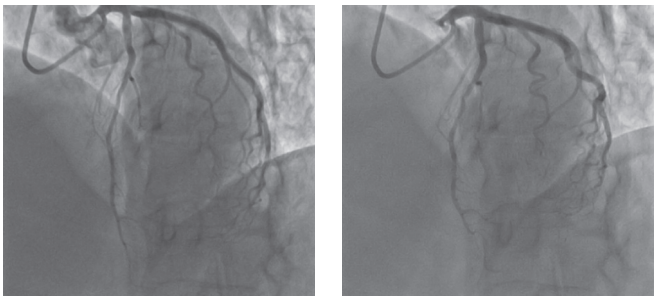
Интересно, что само наличие данной врожденной патологии часть специалистов признает индивидуальным вариантом нормы топографии венечных артерий в связи с высокой ее частотой, при этом имеются данные, что именно от глубины залегания мышечного мостика зависят риски неблагоприятных исходов. Туннелизированный сегмент может находиться на глубине от 0,5 до 10 мм, а длина мышечного мостика — составлять от 10 до 30 мм [1]. Проанализировав данные аутопсийного исследования сердец с мышечными мостиками, A. Morales et al. пришли к выводу, что именно при глубоком залегании туннелизированных сегментов изменения миокарда не являются вариантом нормы и могут быть связаны с риском внезапной смерти, в том числе во время физических нагрузок [6].

Целесообразность оперативного вмешательства при коронарных фистулах определяется их гемодинамической значимостью. По данным литературы, уже в детском возрасте необходимо обсуждать тактику закрытия любых коронарных фистул в связи с прогрессирующим с годами риском осложнений в виде тромбозов, эндокардитов, разрывов аневризматически расширенного сосуда, инфаркта миокарда. В зависимости от анатомических особенностей используют интервенционную или хирургическую методику. Чрескожная окклюзия фистул — оптимальный выбор лечения. Но при проведении процедуры во взрослом возрасте описано развитие осложнений в виде миграции устройства, инфаркта миокарда, реканализации фистулы, формирования тромба, поэтому в случаях пограничного риска (маленькие фистулы) целесообразно обеспечить регулярное наблюдение с помощью коронарографии и эхокардиографии для распознавания дилатации питающего фистулу сосуда [4].

Мы наблюдали пациентку со стенокардией, у которой при ангиографии не было обнаружено признаков стенозирования коронарных артерий, но были выявлены мышечный мостик и фистула коронарной артерии. Пациентка (76 лет) была планово госпитализирована для определения тактики ведения в связи с сохраняющимся болевым синдромом в грудной клетке. В анамнезе — гипертоническая болезнь в течение 10 лет с максимальными цифрами артериального давления 200/100 мм рт. ст. и с «привычными» цифрами 110/60 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии. В январе 2014 г. — неоднократные госпитализации в стационары города с диагнозом «нестабильная стенокардия». Болевой синдром в грудной клетке пациентка описывала как давящий дискомфорт за грудиной и в левой половине грудной клетки, возникающий в любое время суток, но чаще в ночное время; длительность болевого синдрома варьировала, иногда составляла более часа: ночные боли усиливались при повороте на левый бок, без отчетливого эффекта от нитратов. Отмечала снижение толерантности к физической нагрузке в течение последних двух лет.

С 18.03.2014 по 01.04.2014 — экстренная госпитализация с подозрением на нестабильную стенокардию, проведена коронарная ангиография, по данным которой выявлен миокардиальный мостик левой передней нисходящей артерии с динамическим стенозом до 70 %, небольшой сброс контрастного вещества из бассейна левой коронарной артерии в левый желудочек (рис. 1 *a*, *b*). Стенозов венечных артерий обнаружено не было. После выписки из стационара рекомендовано дообследование: проведение холтеровского мониторирования ЭКГ, стресс-эхокардиографии, в качестве постоянной терапии были назначены дезагреганты (ацетилсалициловая кислота), антагонисты кальция (амлодипин), диуретики (торасемид), ингибиторы АПФ, бета-блокаторы.

В период с 20.06.2014 по 04.07.2014 пациентка была планово госпитализирована для дальнейшего обследования. Во время стресс-эхокардиографии ухудшения регионарной сократимости миокарда левого желудочка выявлено не было, однако обнаружен недостаточный коронарный резерв левой передней нисходящей артерии — небольшой прирост максимальной диастолической скорости с 42 до 48 см/с, то есть менее чем в 2 раза



a *b*

Рис. 1. Мышечный мостик передней нисходящей артерии (коронарная ангиография) в диастолу (*a*) и в систолу (*b*)

Fig. 1. Myocardial bridge of the left anterior descending artery (coronary angiography) diastole (*a*), systole (*b*)

(достоверным критерием гемодинамически значимого стеноза является прирост линейной скорости кровотока в зоне стеноза в 2 раза и более). В ходе холтеровского мониторирования ЭКГ в течение суток регистрировался синусовый ритм с тенденцией к умеренной брадикардии и незначительно выраженной наджелудочковой эктопической активностью в виде эпизодов предсердного ритма и одиночных экстрасистол; зарегистрированы паузы за счет синусовой аритмии максимально до 1424 миллисекунд, минимальное количество одиночных желудочковых экстрасистол. Жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости обнаружено не было. После обследования пациентка была проконсультирована кардиохирургом, по заключению которого показания к оперативному лечению отсутствовали, рекомендовано продолжить консервативную терапию; к принимаемым препаратам был добавлен сиднофарм по 2 таблетки на ночь. На фоне терапии значимого клинического улучшения не отмечалось.

Спустя несколько лет пациентка была вновь госпитализирована в связи с усилением болевого синдрома в грудной клетке — для определения тактики дальнейшего ведения. На ЭКГ регистрировались синусовая брадикардия (медикаментозно обусловленная) с частотой 46–57 ударов в минуту, отклонение электрической оси влево, блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка с нарушениями процессов реполяризации по ишемическому типу (отрицательные зубцы Т в области боковой стенки, перегородочной области и верхушки левого желудочка). По результатам госпитализации с учетом недостаточной эффективности полноценной антиангинальной терапии пациентке было рекомендовано выполнить повторную плановую коронарную ангиографию. Возможно, что за три года, прошедшие с момента проведения первой коронарографии, у больной развились стенозы, обусловленные атеросклерозом коронарных артерий, что объясняло бы отсутствие эффекта от терапии. Однако выраженный стенокардитический синдром наблюдался у больной в течение длительного времени до выполнения коронарной ангиографии, в ходе которой стенозов коронарного русла обнаружено не было, поэтому кажется очевидной связь болевого синдрома с миокардиальным мостиком. Отрицательного вклада в гемодинамику со стороны фистулы коронарной артерии по результатам коронарографии не выявлено.

Приведенное наблюдение демонстрирует сочетание двух врожденных аномалий строения коронарных артерий — мышечного мостика и фистулы коронарной артерии у пожилой пациентки с синдромом стенокардии при отсутствии стенозов коронарных артерий по данным ангиографии. Сброс крови из бассейна левой коронарной артерии в левый желудочек оказался незначимым, и очевидно, основное значение в генезе стенокардитического синдрома имеет мышечный мостик. Консервативное лечение больной было неэффективным. Планируется повторить коронарную ангиографию и выполнить диагностические провокационные пробы для решения вопроса об оптимальном методе коррекции мышечного мостика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Суханов С.Г., Стерник Л.И., Шатахян М.П. Миокардиальные мостики. — М.: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. [Bokeriya LA, Sukhanov SG, Sternik LI, Shatakhyan M.P. Miokardial'nye mostiki. Moscow: Nauchnyy tsentr serdechno-sosudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN; 2013. (In Russ.)]
2. Кулешова Э.В., Панов А.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца // Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 409–410. [Kuleshova EV, Panov AV. Khronicheskaya ishemicheskaya bolezn' serdtsa. In: Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 409-410. (In Russ.)]
3. Рамракха П., Хилл Дж. Справочник по кардиологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 198–199. [Ramrakha P, Hill J. Oxford handbook of cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 198-199. (In Russ.)]
4. Субботин В.М., Белозеров Ю.М., Брегель Л.В. Коронарные фистулы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2015. — Т. 60. — № 1. — С. 20–21. [Subbotin VM, Belozerov YM, Bregel LV. Coronary artery fistulas. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(1):16–22. (In Russ.)]
5. Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR, Jr., et al. Myocardial bridging. *Eur Heart J.* 2005;26(12):1159-1168. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi203.
6. Morales AR, Romanelli R, Tate LG, et al. Intramural left anterior descending coronary artery: Significance of the depth of the muscular tunnel. *Hum Pathol*. 1993;24(7):693-701. https://doi.org/10.1016/0046-8177(93)90004-z.
7. Morrow DA, Boden WE. Stable ischemic heart disease. In Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2015. P. 1222-1223.
8. Nardi F, Verna E, Secco GG, et al. Variant angina associated with coronary artery endothelial dysfunction and myocardial bridge: A Case Report and

Review of the Literature. *Intern Med*. 2011;50(21): 2601-2606. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.6086.
9. Popma J, Scott K, Bhatt DL. Coronary Arteriography and Intracoronary Imaging. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2015. P. 412.
10. Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, et al. Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. *Clin Cardiol*. 2003;26(8):377-383. https://doi.org/10.1002/clc.4950260806.
11. Wan L, Wu Q. Myocardial bridge, surgery or stenting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005;4(6):517-520. https://doi.org/10.1510/icvts.2005.111930.
12. Winchester DE, Pepine CJ. Nonobstructive atherosclerotic and nonatherosclerotic Coronary Heart Disease. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. Hurst's the Heart. 14th ed. New York: McGrow-Hill Education; 2017. P. 938-939.

◆ Информация об авторах

Александра Александровна Холкина — аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aleksandra.kholkina1@gmail.com.

Юрий Романович Ковалев — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aleksandra.kholkina1@gmail.com.

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

Наталья Олеговна Гончар — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: FNO@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Aleksandra A. Kholkina — Postgraduate Student at the Department of Internal Diseases named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aleksandra.kholkina1@gmail.com.

Yuriy R. Kovalev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor at the Department of Internal Diseases named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aleksandra.kholkina1@gmail.com.

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

Natal'ya O. Gonchar — Assistant Professor at the Department of Internal Diseases named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: FNO@rambler.ru.

ПРОФЕССОР АНАТОЛИЙ ФИЛИППОВИЧ РОМАНЧИШЕН (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

6 сентября 2019 г. исполняется 70 лет заведующему кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии, профессору кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ), руководителю Санкт-Петербургского центра хирургии и онкологии эндокринной системы, видному отечественному хирургу, педагогу и общественному деятелю, профессору Анатолию Филипповичу Романчишену.

Анатолий Филиппович родился в Винницкой области в семье служащего. После окончания с отличием Винницкого медицинского училища в 1968 г. поступил в Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ). С 1974 г. вся трудовая деятельность профессора А.Ф. Романчишена связана с кафедрой госпитальной хирургии ЛПМИ, Мариинской больницей и Клинической больницей № 122. С 1974 по 1978 г. Анатолий Филиппович работал в должности старшего лаборанта, а в 1978 г. был избран ассистентом кафедры госпитальной хирургии ЛПМИ. Под руководством профессора Л.Н. Камардина в 1979 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Реотиреография в дифференциальной диагностике заболеваний щитовидной железы».

В 1988 г. А.Ф. Романчишен был избран доцентом той же кафедры, где подготовил и защитил докторскую диссертацию «Диагностика и обоснование хирургической тактики лечения новообразований щитовидной железы» (1990). В 1991 г. получил звание профессора.

С 1991 г. по настоящее время профессор А.Ф. Романчишен возглавляет кафедру госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии СПбГПМУ. Под его руководством коллектив интенсивно разрабатывает темы эндокринной хирургии и онкологии. Усилиями Анатолия Филипповича в 1996 г. был организован Центр хирургии и онкологии органов эндокринной системы Санкт-Петербурга. Ежегодно сотрудники центра под руководством профессора А.Ф. Романчишена оперируют около тысячи пациентов с заболеваниями щитовидной, околощитовидной, вилочковой, поджелудочной желез, надпочечников.

А.Ф. Романчишен внес значительный вклад в развитие отечественной эндокринной хирургии и онкологии, он автор более 400 научных работ, 8 учебников, 7 монографий, 11 методических рекомендаций по вопросам диагностики и разработки адекватного подхода к хирургическому лечению больных раком щитовидной железы, гиперпаратиреозом, опухолей надпочечников.

Под руководством профессора А.Ф. Романчишена подготовлены и защищены 30 докторских

и кандидатских диссертаций. Научные интересы Анатолия Филипповича включают проблемы хирургии и онкологии органов эндокринной системы, гастроэнтерологии, торакальной хирургии, эндовидеохирургии, эстетической хирургии, травматологии и ортопедии.

Научная деятельность Анатолия Филипповича отмечена многочисленными почетными званиями. А.Ф. Романчишен — заслуженный врач Российской Федерации, член Интернациональной, Американской, Европейской, Азиатской и Итальянской ассоциаций эндокринных хирургов; Интернациональной, Евро-Азиатской и Российской ассоциаций специалистов по изучению опухолей головы и шеи; Сербской ассоциации онкологов; Петровской, Сербской, Американской академий наук. Анатолий Филиппович награжден значком «Отличнику здравоохранения».

Велика и разнообразна общественная деятельность А.Ф. Романчишена. Он является членом диссертационного совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по хирургическим специальностям, совета экспертов Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, ученого совета СПбГПМУ, членом правления Всероссийской ассоциации эндокринологов и Ассоциации эндокринных хирургов, WFSOS. Избран почетным членом правления Хирургического общества Пирогова. А.Ф. Романчишен является членом редакционной коллегии журналов «Head and Neck Journal», «Международный эндокринологический журнал», «Онкохирургия», «Эндокринная хирургия», «International Journal of Head and Neck Surgery», «Таврический медико-биологический вестник», «Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях».

Свое 70-летие А.Ф. Романчишен встречает в расцвете сил, полный новых творческих планов и замыслов. Коллектив кафедры, многочисленные коллеги и ученики, друзья, благодарные пациенты поздравляют Анатолия Филипповича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в его плодотворной деятельности.

Коллектив Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета;

коллектив кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

редакционная коллегия журнала «Педиатр»

https://doi.org/10.17816/PED102145-150

МОЙ ПУТЬ В ХИРУРГИЮ НАЧАЛСЯ В ДЕТСТВЕ… АВТОБИОГРАФИЧЕСКИЕ ЗАПИСКИ

© А.Ф. Романчишен

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

Для цитирования: Романчишен А.Ф. Мой путь в хирургию начался в детстве… Автобиографические записки // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 145–150. https://doi.org/10.17816/PED102145-150

Поступила: 11.02.2019 Одобрена: 11.03.2019 Принята к печати: 16.04.2019

В автобиографическом очерке представлена история становления заведующего кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии Анатолия Филипповича Романчишена как человека, хирурга, высококлассного специалиста в эндокринной хирургии. Автор вспоминает свои школьные годы и учителей, направлявших его жизненный путь; как было принято решение поступать в Ленинградский педиатрический медицинский институт. Ему повезло обучаться специальности у таких великих учителей, как А.А. Русанов, Ф.Х. Кутушев, Л.Н. Камардин. С педиатрическим институтом (академией, университетом) автор связан уже 50 лет и благодарен ему за разностороннее образование, широкий профессиональный кругозор, который охватывает диагностику заболеваний, лечение и детей и взрослых. С 1991 г. и по сегодняшний день Анатолий Филиппович возглавляет кафедру госпитальной хирургии. За годы его руководства сделано многое, в том числе налажены международные связи с ведущими эндокринными хирургами многих стран для обмена опытом. Кроме того, ежегодно проводится Российский симпозиум по эндокринной хирургии. А в 2014 г. это мероприятие, организованное при помощи сотрудников кафедры, состоялось в Санкт-Петербурге. Как врач, преподаватель, научный сотрудник, он выполняет колоссальный объем работы, имеет сотни публикаций в отечественных и зарубежных журналах, является автором руководств, учебников, монографий по хирургии органов эндокринной системы. Профессор Анатолий Филиппович Романчишен постоянно работает на передовом рубеже науки и практики, заряжая всех своей энергетикой. Достойный хирург российской школы, ежедневно обучающий студентов и молодых специалистов.

Ключевые слова: кафедра госпитальной хирургии; Ленинградский педиатрический медицинский институт; Мариинская больница.

MY WAY TO SURGERY BEGAN IN CHILDHOOD… AUTOBIOGRAPHIC ESSAY

© A.F. Romanchishen

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

For citation: Romanchishen AF. My way to surgery began in childhood… Autobiographic essay. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):145-150. doi: 10.17816/PED102145-150

Received: 11.02.2019 Revised: 11.03.2019 Accepted: 16.04.2019

The autobiographical essay presents the history of the formation of the head of the department of hospital surgery with courses of traumatology and military surgery Anatoly Philippovich Romanchishen as a person, a surgeon, a high-class specialist in endocrine surgery. The author recalled his school years and his teachers who guided his life path, how it was decided to enter the Leningrad Pediatric Medical Institute. He was lucky to study the specialty under the guidance of such great teachers as A.A. Rusanov, F.H. Kutushev, L.N. Kamardin. The author was linked with the pediatric institute (academy, university) for 50 years and is grateful to it for his wide education, broad professional horizons, which covers the diagnostic of diseases, treatment of both children and adults. Since 1991 and today, Anatoly Philippovich heads the department of hospital surgery. Over the years of his leadership, a lot has been done, including establishing international relations with leading endocrine surgeons of many countries to exchange experience. Russian Endocrine Symposiums with international participation were held in 2003 and 2014 in St. Petersburg under the guidance of Anatoly Philippovich with the help of staff of the department. As a doctor, teacher, researcher, he performs an enormous amount of work, has hundreds of publications in domestic and foreign journals. He is an author of manuals, textbooks, and monographs on surgery of the endocrine system organs. Professor Anatoly Philippovich Romanchishen constantly works at the forefront of science and practice, charging everyone with his energy. He is a worthy surgeon of the Russian surgical school who teaches students and young professionals.

Keywords: Department of Hospital Surgery; Leningrad Pediatric Medical Institute; Mariinsky Hospital.

Как и многие мальчишки-школьники 60-х гг., я до 7-го класса мечтал стать летчиком. Но однажды учительница русского языка и литературы Екатерина Антоновна принесла и дала мне прочитать книгу Юрия Германа «Дело, которому ты служишь». Главный герой книги Володя Устименко реализовал свою мечту — стал хирургом, тем самым активно вошел в мое сердце и поселился там навсегда. Это была инициация, определившая смысл моей жизни, хотя только один человек в нашей большой семье ранее занимался медициной — Петр Иванович Романчишен, двоюродный брат моего отца. В 7-м классе я еще мало что о нем знал. В то время мне нравилось, как разговаривал, двигался и работал фельдшер Веретко. Он однажды спасал мою маленькую, трехлетнюю сестричку Галю, почти утонувшую в оросительном колодце для полива овощей. Я, пятилетний, внимательно наблюдал за его «реанимационными» мероприятиями, которые заключались в инъекции под кожу лекарства вишневого цвета. Только потом, когда уже стал студентом медицинского училища, я выяснил, что в таких ампулах выпускали только одно лекарство вишневого цвета — витамин B_{12}, который к реанимационным мероприятиям никакого отношения не имеет. Спасла же Галю старая цыганка Пистимея, увидевшая в колодце детские пальчики, торчавшие из воды, извлекла за них ребенка, взяла за ноги и вытряхнула воду из дыхательных путей. Все остальное, как я понял позже, было лишь представлением фельдшера для моих родителей.

Итак, я решил в 7-м классе стать хирургом и после 8-го класса поступил в Винницкое медицинское училище, которое в народе вполне заслуженно называлось «академией А.Г. Лойфермана». Абрам Григорьевич был ветераном Отечественной войны, шумным, мудрым человеком. Последнее проявлялось в том, что он приглашал преподавать клинические дисциплины отставных ассистентов Винницкого мединститута. Остальные же школьные предметы преподавали преимущественно жены областных руководителей. По правилам того времени в вузах преподавателей-женщин отправляли на пенсию в 55, а мужчин — в 60 лет. Неразумное правило, потому что именно к этому возрасту, как я понял позже, преподаватели (по крайней мере, медицины) становятся наиболее эффективными в силу накопленного большого клинического и жизненного опыта, которым они не торопясь и с удовольствием делятся со студентами. Именно эти зрелые учителя блестяще преподавали нам медицину.

Так вот, вторым моим вдохновителем, подтолкнувшим меня к изучению хирургии, наиболее сильным и уже опиравшимся на какие-то аргументы, стала Мария Соломоновна Пятигорская — военный хирург, ветеран Великой Отечественной войны, кандидат медицинских наук, отставной ассистент кафедры общей хирургии и заведующая одним из отделений хирургии Винницкой областной больницы. Эта мудрая, добрая, строгая, умная и одинокая 55-летняя женщина, понаблюдав за мной какое-то время, объявила перед всей группой, что Романчишен будет хирургом и научным деятелем. Это заявление оказало на меня сильное воздействие. Достоинств у меня к тому времени было всего лишь два — я был (и остаюсь) увлеченным хирургией хроническим отличником и спортсменом.

После окончания училища (3,5 года обучения) меня направили работать помощником санитарного врача и эпидемиолога в санэпидстанцию Чернивецкой районной больницы Винницкой области. Но уже через 3 месяца хотели призвать в армию, но не взяли, так как у меня был диплом об окончании медучилища «с отличием». Кроме того, я относился к 5 % выпускников, имевших право поступать в вуз («…за отличную учебу, активную общественную работу и спортивные достижения…») сразу, без отработки в течение трех лет средним медицинским работником в практическом здравоохранении. Военкомат отправил меня поступать в Ленинградскую военно-медицинскую академию. Экзамены на 4-й факультет (подводного плавания) я успешно сдал, но отец (отставной офицер, начальник полковой разведки во время Великой Отечественной войны) категорически возражал против этого факультета. Я с детства был приучен родителей не обижать (основная причина моей отличной учебы) и после мандатной комиссии (!) забрал документы из Военно-медицинской академии (лагеря в Красном Селе) и отнес их в Педиатрический медицинский институт (ЛПМИ) в последний день приема. По настоянию председателя приемной комиссии, доцента кафедры биохимии Надежды Ивановны Лопатиной (она убедила меня в том, что я смогу сдать экзамен на «отлично») я сдал экзамен и был принят в ЛПМИ.

Это было уже начало моего прямого пути в хирургию, на котором я встретил прекрасных и увлеченных учителей — профессоров Феттяха Халимовича Кутушева, Александра Андреевича Русанова (рис. 1), Льва Николаевича Камардина (рис. 3), Гирея Алиевича Баирова (рис. 2), их доцентов, ассистентов, больничных ординаторов.

Случилось так, что моим преподавателем хирургии на 3-м курсе был ученик Елизаветы Семеновны Драчинской (широко известного тиреоидно-

Рис. 1. Александр Андреевич Русанов — первый наставник в научной работе, несравненный абдоминальный хирург. Предложил тему «Отдаленные результаты хирургического лечения больных феохромоцитомами». 1971– 1973

Fig. 1. Alexander Andreevich Rusanov – the first mentor in the scientific work, incomparable abdominal surgeon. The topic assigned under his guidance "Long-term results of surgical treatment of patients with pheochromocytomas" (1971-1973)

Рис. 2. Гирей Алиевич Баиров — учитель, великий детский хирург, старший товарищ и коллега по совместной работе в редколлегии журнала «Вестник хирургии»

Fig. 2. Girey Alievich Bairov – the teacher, the Great Pediatric Surgeon, senior fellow and colleague in the joint work of the editorial board of the journal "Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova"

Рис. 3. Профессор Лев Николаевич Камардин (1929–1991) — руководитель, организатор, учитель в торакальной и эндокринной хирургии

Fig. 3. Professor Lev Nikolaevich Kamardin (1929-1991) – tutor, organizer, teacher in thoracic and endocrine surgery

го хирурга), доцент кафедры общей хирургии Лев Николаевич Камардин. В студенческом научном обществе на 3-м курсе мне было поручено изучать группу больных феохромоцитомами, которых в то время оперировал в Ленинграде только профессор Александр Андреевич Русанов — выдающийся хирург, ветеран Великой Отечественной войны, заведующий кафедрой факультетской хирургии нашего вуза (см. рис. 1). То есть, сам того еще не понимая, я постепенно начал погружаться в эндокринную хирургию, преподнесенную мне руками двух блестящих хирургов и учителей (см. рис. 1, 2).

По-настоящему мое обучение хирургии практически началось в 1974 г. (и продолжается до сих пор), когда, после окончания института с отличием (рис. 4), меня пригласил (!) на кафедру госпитальной хирургии старшим лаборантом Лев Николаевич Камардин — проректор ЛПМИ (рис. 3). Это была большая честь и проявление доверия старшего товарища и руководителя к молодому человеку с еще неясными перспективами! Уже через два года работы в клиниках Л.Н. Камардина, А.А. Русанова, опе-

Рис. 4. А.Ф. Романчишен — выпускник Ленинградского педиатрического медицинского института, 1974

Fig. 4. A.F. Romanchishen – Graduate of the Leningrad Pediatric Medical Institute, 1974

Рис. 5. Правление Хирургического общества Пирогова, декабрь 1979 г. Первый ряд (*слева направо*): профессор А.Г. Земляной, профессор П.Н. Напалков, профессор Ф.Х. Кутушев (председатель), профессор Л.В. Поташов, профессор И.А. Ерюхин. Второй ряд (*слева направо*): А.А Протасов, А.Ф. Романчишен, А.В. Афанасьева, Н.В. Мичурин, В.Ю. Петров, В.В. Стукалов

Fig. 5. Board of the Pirogov Surgical Society, December 1979. First row (*from left to right*): Professor A.G. Zemlyanoy, Professor P.N. Napalkov, Professor F.Kh. Kutushev (Chairman), Professor L.V. Potashov, Professor I.A. Eryukhin. Second row (*from left to right*): A.A. Protasov, A.F. Romanchishen, A.V. Afanasyev, N.V. Michurin, V.Yu. Petrov, V.V. Stukalov

рационных, дежурствах по неотложной хирургии в больнице имени Куйбышева приказом председателя Комитета по здравоохранению Ленинграда меня назначили больничным ординатором-хирургом.

Мариинская больница (ранее больница им. В.В. Куйбышева) — Великая Школа, которой в этом году исполнилось 215 лет. Дальше время полетело очень быстро и события в моей жизни можно выразить в телеграфном стиле: с 1976 г. я — больничный ординатор 3-го, 2-го хирургических отделений, затем опять — 3-го хирургического отделения больницы; ассистент (с 1978 г.), доцент (с 1988 г.), профессор (с 1991 г.), заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами онкологии, военно-полевой хирургии, травматологии (с 1991 г. после смерти Льва Николаевича и до сих пор (рис. 6).

То есть с педиатрическим институтом (академией, университетом) я кровно связан уже 50 лет! Наш вуз дает разностороннее образование, формирует широкий профессиональный кругозор, который охватывает диагностику заболеваний, лечение и детей и взрослых. В этом его огромное преимущество. Это я ощутил сам и наблюдал на практике моих коллег-выпускников ЛПМИ в течение многих десятилетий. Объясняется все очень просто: программы лечебного факультета и педиатрического по тематике одинаковые. Отличие лишь в количестве часов, что может быть нивелировано при желании студента, интересующегося хирургией. Но совершенно по-другому дело обстоит на лечебном факультете, где программа по педиатрии слишком урезана и количество часов невелико.

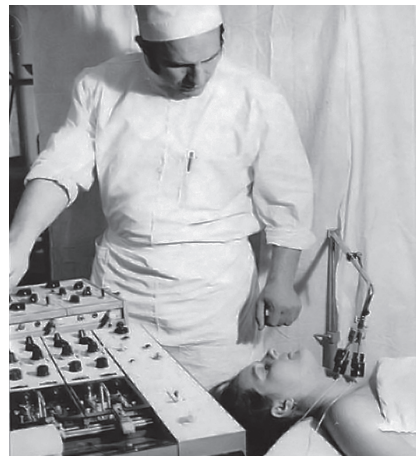


Рис. 6. Моя лечебная (зав. 3-го хирургическим отделением Н.В. Васильева) и научная работа в Мариинской городской больнице с 1974 г.

Fig. 6. My curative (the Head of the Surgical Department No 3, N.V. Vasilyeva) and scientific work in the Mariinsky City Hospital since 1974

Наша кафедра и клиника были и остаются общехирургическими, где представлены общая, абдоминальная, торакальная и эндокринная хирургия. Последняя, постепенно (с 1974 г.) оформившаяся в Санкт-Петербургский центр хирургии и онкологии органов эндокринной системы (1996), отличается занудным, кропотливым, напряженным трудом хирурга. И, пока ты не накопишь значительного опыта (более 1000 операций), не особенно привлекательна и опасна. Казалось, что со временем, когда ты прооперируешь 3 тысячи, затем 5 тысяч больных, все будет по-другому. Но, увы, и после 11 тысяч моих операций напряжение не исчезает. Таковы особенности операций на щитовидной и околощитовидных железах, в особенности если приходится оперировать пациентов, которым уже отказали в хирургическом лечении или неудачно выполнили хирургическое вмешательство ранее в других клиниках. Нередко такие пациенты находятся в экстремальных ситуациях: у них нарушены дыхание, сердечная деятельность или наблюдается иное критическое состояние.

Успешная напряженная хирургическая работа требует отдыха, что особенно приятно в кругу коллег, родных и близких людей (рис. 7).

Мои диссертации защищены в 1979 и 1989 гг. [1, 2], монографии «Хирургия щитовидной и околощитовидных желез» [4], «Избранные лекции, тезисы докладов, презентации на международных конгрессах Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии и онкологии (2003–2012 гг.)» [6], «Российские приоритеты в тиреоидной хирургии XIX — начала XX века» [7], «Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии» [3], «Местнораспространенный рак щитовидной железы: диагностика, лечение, непосредственные и отдаленные результаты» [8], «Причины расстройств голосовой функции после операций на щитовидной железе» [9], «Причины, предупреждение и результаты лечения послеоперационного гипопаратиреоза у больных тиреоидной патологией» [5], а также 30 докторских и кандидатских диссертаций моих учеников, учебники, учебные пособия и многие другие работы посвящены общей и эндокринной хирургии.

На протяжении всей жизни хирургу приходится и учиться, и передавать свой опыт коллегам (рис. 8).

Работу преподавателя-хирурга имеет три основных раздела: преподавание (лекции, семинары, экзамены и др.); лечение больных (обходы, дежурства, клинические и клинико-анатомические разборы, хирургические вмешательства); научные исследования (экспериментальные исследования, анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных, выступления с докладами, написание статей, монографий, диссертаций и др.). Кроме того, для

Рис. 7. На даче у Романчишеных, 2000. В первом ряду слева направо: Галия Феттяховна, профессор Феттях Халимович и Адилля Феттяховна Кутушевы; во втором — Мария Андреевна Кутушева, профессор Игорь Александрович Ерюхин (Военно-медицинская академия), Светлана Николаевна Ерюхина, Лариса Алексеевна Королева, Елена Сергеевна Романчишена; в третьем — профессор Михаил Павлович Королев и профессор Анатолий Филиппович Романчишен

Fig. 7. At the Romanchishen's country house, 2000. In the first row from left to right – Galia Fettyakhovna, Professor Fettyah Halimovich and Adillia Fettyakhovna Kutusheva; in the second – Maria Andreevna Kutusheva, Professor Igor Alexandrovich Eryukhin (Military Medical Academy), Svetlana Nikolaevna Eryukhina, Larisa Alekseevna Koroleva, Elena Sergeevna Romanchishena; in the third – Professor Mikhail Pavlovich Korolev and Professor Anatoly Filippovich Romanchishen

Рис. 8. Спикеры Гарвардского курса хирургии щитовидной и околощитовидных желез, Бостон, 2002. Слева направо: S.J. Kong, Ashok Shaha, Gregory W. Randolph, Анатолий Ф. Романчишен

Fig. 8. Speakers at the Harvard Thyroid and Parathyroid Glands Surgery course Boston, 2002. From left to right: S.J. Kong, Ashok Shaha, Gregory W. Randolph, Anatoly F. Romanchishen

Рис. 9. 24-й Российский симпозиум по эндокринной хирургии, Санкт-Петербург, 2014
Fig. 9. The 24th Russian Symposium of Endocrine Surgery, St. Petersburg, 2014

обмена опытом и общения с коллегами ежегодно проводится Российский симпозиум по эндокринной хирургии. В 2014 г. это мероприятие, организованное при помощи сотрудников нашей кафедры, состоялось в Санкт-Петербурге (рис. 9).

Когда я учился в школе, самым трудно-занудным и мучительным делом было для меня написание пересказов и сочинений. И если бы кто-нибудь в школе сказал мне, что я буду без принуждения что-либо писать, я бы, мягко говоря, очень обиделся. Получается, что я ошибался — терпение и труд…

Однако писать сочинения на заданную тему как не любил в школе, так не люблю сейчас!

ЛИТЕРАТУРА

1. Романчишен А.Ф. Диагностика и обоснование хирургической тактики лечения новообразований щитовидной железы: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Л.: НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, 1989. [Romanchishen AF. Diagnostika i obosnovanie khirurgicheskoy taktiki lecheniya novoobrazovaniy shchitovidnoy zhelezy. [dissertation] Leningrad: NII onkologii im. N.N. Petrova; 1989. (In Russ.)]
2. Романчишен А.Ф. Значение реографии в комплексной диагностике хирургических заболеваний щитовидной железы: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Л.: ЛПМИ, 1979. [Romanchishen AF. Znachenie reografii v kompleksnoy diagnostike khirurgicheskikh zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy. [dissertation] Leningrad: LPMI; 1979. (In Russ.)]
3. Романчишен А.Ф. Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии. – СПб.: Типография Феникс, 2014. [Romanchishen AF. Neotlozhnye sostoyaniya v tireoidnoy i paratireoidnoy khirurgii. Saint Petersburg: Tipografiya Feniks; 2014. (In Russ.)]
4. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. – СПб.: ИПК «Вести», 2009. [Romanchishen AF. Khirurgiya shchitovidnoy i okoloshchitovidnykh zhelez. Saint Petersburg: IPK «Vesti»; 2009. (In Russ.)]
5. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В., Зенкова А.В. Причины, предупреждение и результаты лечения послеоперационного гипопаратиреоза у больных тиреоидной патологией. – СПб.: СпецЛит, 2017. [Romanchishen AF, Vabalayte KV, Zenkova AV. Prichiny, preduprezhdenie i rezul'taty lecheniya posleoperatsionnogo gipoparatireoza u bol'nykh tireoidnoy patologiey. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. (In Russ.)]
6. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В. Избранные лекции, тезисы докладов, презентации на международных конгрессах Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии и онкологии в 2003–2012 гг. – СПб., 2012. [Romanchishen AF, Vabalayte KV. Izbrannye lektsii, tezisy dokladov, prezentatsii na mezhdunarodnykh kongressakh Sankt-Peterburgskogo tsentra endokrinnoy khirurgii i onkologii v 2003-2012 gg. Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
7. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В. Российские приоритеты в тиреоидной хирургии XIX — начала XX веков. – СПб.: Феникс, 2013. [Romanchishen AF, Vabalayte KV. Rossiyskie prioritety v tireoidnoy khirurgii XIX — nachala XX vekov. Saint Petersburg: Feniks; 2013. (In Russ.)]
8. Романчишен А.Ф., Богатурия Г.О., Вабалайте К.В., Сокуренко Г.Ю. Местно-распространенный рак щитовидной железы: диагностика, лечение, непосредственные и отдаленные результаты: учебное пособие. – СПб.: СпецЛит, 2017. [Romanchishen AF, Bogaturiya GO, Vabalayte KV, Sokurenko GY. Mestno-rasprostranennyy rak shchitovidnoy zhelezy: diagnostika, lechenie, neposredstvennye i otdalennye rezul'taty: uchebnoe posobie. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. (In Russ.)]
9. Романчишен А.Ф., Накатис Я.А., Вабалайте К.В., Готовяхина Т.В. Причины расстройств голосовой функции после операций на щитовидной железе. – СПб.: СпецЛит, 2017. [Romanchishen AF, Nakatis YA, Vabalayte KV, Gotovyakhina TV. Prichiny rasstroystv golosovoy funktsii posle operatsiy na shchitovidnoy zheleze. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. (In Russ.)]

◆ Информация об авторе

Анатолий Филиппович Романчишен — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

◆ Information about the author

Anatoliy F. Romanchishen — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Hospital Surgery with Traumatology and Military Surgery Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
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 «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (http://www.icmje.org/recommendations/), 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.