# 2019

## TOM 10 Volume

### Выпуск 5 Issue

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

#### Редакционная коллегия

**Дмитрий Олегович Иванов** (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., 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 «СП6ГПМУ» 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 «СП6ГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

#### **Editorial Board**

**Dmitry O. Ivanov** (Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**E. N. Krasnoshekova** — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

### Рецензируемый научно-практический журнал

#### ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: Pediatr (Saint Petersburg) Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

#### Выходит 6 раз в год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

#### Учрелители:

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

ООО «Эко-Вектор»

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

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

#### Распространяется по подписке.

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

#### Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (генеральный директор) Репьева Н. Н. (выпускающий редактор) Смирнова И. В. (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. 14,25. Тираж 500 экз. Цена свободная. Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25. Заказ 116. Подписано в печать 25.10.2019.

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).
- **3. В. Земцовский** доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).
- **Н. Р. Карелина** доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- **Д. С. Коростовцев** доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- **Ю.В. Лобзин** академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ «Детский науч.-клин. центр инфекционных болезней»
- ФМБА РФ (Санкт-Петербург). **С. А. Лытаев** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- **Г. Л. Микиртичан** доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- **А. В. Микляева** доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).
- **Ю. В. Наточин** академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).
- С. Нехай проф., Университет Говарда (США).
- **Г. А. Новик** доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- **А. Б. Пальчик** доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- Ф. П. Романюк доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург).
- **Н. Д. Савенкова** доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- **А. С. Симаходский** доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).
- **И.Г. Солдатова** доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).
- **С. Л. Соловьева** доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург).
- **М. В. Столярова** доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- **Г. А. Суслова** доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).
- **Н. Татевиан** проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).
- **Н. П. Шабалов** доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военномедицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).
- **В. К. Юрьев** доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

- V. N. Timchenko Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- A. D. Harazova Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)
- V. G. Chasnyk Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

#### **Editorial Council**

- G. Aliev Prof., PhD (biology), President and
- CEO "GALLY" International Biomedical Research Institute Inc.
- (San Antonio, TX, USA)
- F. Bistoni Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).
- V. V. Brzhesky Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- E. M. Bulatova Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- I. A. Gorkovaya Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- A. Grom Prof., MD, PhD (medicine) Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).
- V. I. Guzeva Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- Y. A. Gurkin Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- M. D. Didur Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhterevoi (Saint Petersburg, Russia).
- P. J. J. Sauer Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).
- **E. V. Zemtsovsky** Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).
- N. R. Karelina Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- D. S. Korostovtsev Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- Yu. V. Lobzin Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).
- S. A. Lytaev Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- G. L. Mikirtichan Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- A. V. Mikliaeva Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsena (Saint Petersburg, Russia).
- Yu. V. Natochin Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).
- S. Nekhai Prof., MD, PhD. Howard University (USA).
- **G. A. Novik** Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- A. B. Pal'chik Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- **F. P. Romaniuk** Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).
- **N. D. Savenkova** Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- A. S. Simakhodskiy Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- I. G. Soldatova Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).
- **S. L. Solovieva** Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).
- M. V. Stolyarova Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- G. A. Suslova Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
- N. Tatevian Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).
- ${\bf N.\,P.\,Shabalov}-{\rm Prof.,\,PhD}$  (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).
- V. K. Yuryev Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

COДЕРЖАНИЕ / CONTENT

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	<ul><li>ORIGINAL STUDIES</li></ul>
Н.С. Шаповалова, В.П. Новикова, М.О. Ревнова, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, К.А. Кликунова Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией	N.S. Shapovalova, V.P. Novikova, M.O. Revnova, O.P. Gurina, E.A. Dementieva, K.A. Klikunova Gastrointestinal risk factors for anemia in children with celiac disease
Г.В. Власова, П.В. Павлов	G.V. Vlasova, P.V. Pavlov
Возрастные аспекты течения хронического отита	Age aspects of the course of chronic otitis media
с холестеатомой у детей (клиническая и иммунологическая	with cholesteatoma in children (clinical and immunological
характеристика)	characteristics)
Н.В. Харламова, Ю.А. Фисюк, О.Г. Ситникова,	N.V. Kharlamova, Yu.A. Fisuk, O.G. Sitnikova,
Т.З. Горожанина, С.Б. Назаров	T.Z. Gorozhanina, S.B. Nazarov
Исследование сероводорода в пуповинной крови	The study of hydrogen sulfide in cord blood
для прогнозирования функционирования артериального	to predict the functioning of the ductus arteriosus
протока у глубоконедоношенных новорожденных19	in preterm infants
Е.В. Тимофеев, Э.Г. Малев, Н.Н. Парфенова,	E.V. Timofeev, E.G. Malev, N.N. Parfenova,
Э.В. Земцовский	E.V. Zemtsovsky
Ремоделирование сердца и магистральных сосудов	Remodeling of the heart and main vessels in patients
у пациентов с марфаноидной внешностью27	with marfanoid habitus2
И.Н. Горбачевская, В.И. Орел, В.В. Бржеский,	I.N. Gorbachevskaya, V.I. Orel, V.V. Brzheskiy,
Р.В. Ершова	R.V. Ershova
Социально-гигиенические факторы, вызывающие развитие	Myopia-causing social and hygienic factors in urban
миопии у городских школьников	schoolchildren
М.П. Королев, Ю.А. Спесивцев, Л.Е. Федотов,	M.P. Korolev, Yu.A. Spesivtsev, L.E. Fedotov,
А.В. Климов, И.С. Терехов, А.Н. Кондратьев,	A.V. Klimov, I.S. Terekhov, A.N. Kondratyev,
Б.Б. Далиев, Ш.Х. Донияров	B.B. Daliyev, Sh.Kh. Doniyarov
Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов	Diagnosis and treatment of upper
желудочно-кишечного тракта у больных острым нарушением	gastrointestinal bleeding in patients with acute
мозгового кровообращения	cerebrovascular accident
О.М. Худорожкова, Е.Н. Смирнова	O.M. Khudorozhkova, E.N. Smirnova
Особенности манифестации сахарного диабета 1-го типа	Features of the manifestation of type 1 diabetes in children
у детей и подростков, проживающих в Пермском крае51	and teenagers in the Perm Region5
В В В В « « « В В В В В В В В В В В В В	VV V-l MV 4. J I V C-ll
В.В. Вакарева, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, С.А. Бондарев, П.Б. Воронков	V.V. Vakareva, M.V. Avdeeva, L.V. Scheglova, S.A. Bondarev, P.B. Voronkov
С.А. Воноарев, П.В. Воронков Предикторы развития нарушений сердечного	Predictors of the development of cardiac
ритма у женщин после индукции суперовуляции	arrhythmias in women after induction of superovulation
при экстракорпоральном оплодотворении	in vitro fertilization
♦ 0Б30РЫ	◆ REVIEWS
▼ ODSOF DI	
3.В. Давыдова, О.Д. Ягмуров	Z.V. Davydova, O.D. Yagmurov
Алкогольное поражение легких	Alcoholic lung injury6
В.П. Новикова, А.Н. Дрыгин	V.P. Novikova, A.N. Drygin
Пробы на скрытую кровь — скрининговые методы	Fecal blood tests-screening methods
выявления предопухолевых образований и опухолей	for identification of pre-tumor changes and tumors
толстой кишки на ранней стадии развития73	at the early stage7
<b>◆</b> ЛЕКЦИЯ	◆ LECTURE
Л.А. Данилова	L.A. Danilova
<i>Л.А. данилова</i> Гликированные протеины79	Glycated proteins
2pv2.eminio irpotentia	

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ	◆ CLINICAL PSYCHOLOGY
М.В. Земляных, М.Х. Изотова Система отношений к себе, значимым людям и миру у подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье	M.V. Zemlianykh, M.H. Izotova  The system of self-attitude, attitude towards significant people and the world of adolescents who are maltreated in the family
♦ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	◆ CLINICAL OBSERVATION
Л.В. Тыртова, А.С. Оленев, Н.В. Паршина, К.В. Скобелева Гипофизарный гигантизм. Возможности медикаментозного лечения	L.V. Tyrtova, A.S. Olenev, N.V. Parshina, K.V. Skobeleva Pituitary gigantism. The possibility of medical treatment
В.В. Ветров, Д.О. Иванов, В.А. Резник, Л.А. Романова, Т.В. Мелашенко, К.А. Шандренко, Т.А. Криволесова Результаты эфферентной терапии у ВИЧ-инфицированной беременной с излитием околоплодных вод на 23-й неделе при синдроме задержки роста второго плода	V.V. Vetrov, D.O. Ivanov, V.A. Reznik, L.A. Romanova, T.V. Melashenko, K.A. Shandrenko, T.A. Krivolesova  The results of efferent therapy by woman with HIV infection, with amniotic fluid outflow at 23 weeks with growth retardation syndrome of 2 fetus
♦ ЮБИЛЕИ	◆ ANNIVERSARIES
<ul><li>Е.В. Тимофеев, С.В. Реева</li><li>К 80-летию профессора</li><li>Эдуарда Вениаминовича Земцовского</li></ul>	E.V. Timofeev, S.V. Reeva  Anniversary of professor of internal medicine  Eduard Zemtsovsky
<b>♦</b> ИНФОРМАЦИЯ	<b>◆</b> INFORMATION
Правила для авторов	Rules for authors



### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

https://doi.org/10.17816/PED1055-12

#### ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

© Н.С. Шаповалова, В.П. Новикова, М.О. Ревнова, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, К.А. Кликунова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., и др. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 5–12. https://doi.org/10.17816/PED1055-12

Поступила: 21.08.2019 Одобрена: 10.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

При пероральном приеме всасывание железа у пациентов с целиакией снижено за счет уменьшения абсорбционной поверхности атрофичной слизистой оболочки тонкой кишки. Помимо этого, существуют дополнительные факторы риска анемии, механизмы которых остаются неясными. Целью данного исследования была оценка гастроинтестинальных факторов риска анемии у детей. Материалы и методы. Первую группу составили 58 детей с впервые выявленной целиакией, не соблюдающие безглютеновую диету (БГД). Во вторую группу вошли 49 детей с целиакией, находящиеся на БГД. В третью группу вошли 69 детей с хроническим гастритом без целиакии. Кроме стандартного обследования, включающего определение антител к тканевой трансглутаминазе, и гистологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК) выполнено гистологическое исследование слизистой оболочки желудка, определен пепсиноген I и II и их соотношение, определены антитела к внутреннему фактору Кастла. **Результаты.** Средний уровень гемоглобина в группе  $1-{}_{114,71}120,10_{125,50}$  г/л, в группе  $2-{}_{124,37}128,74_{133,10}$  г/л, в группе  $3 - \frac{124,37}{130,12}$  133,78 $_{137,43}$  г/л ( $p_{1,2}$  = 0,013;  $p_{1,3}$  = 0,000;  $p_{2,3}$  = 0,083). Корреляционный анализ уровня гемоглобина и морфологических показателей СОДПК среди исследуемых больных выявил обратную умеренную корреляционную связь уровня гемоглобина со степенью атрофии СОДПК по Marsh r = -0.331, p = 0.000, глубиной крипт r = -0.439, p = 0.000, и умеренную прямую с отношением ворсина: крипта СОДПК r = 0.417, p = 0.000, с высотой ворсин СОДПК r = 0.366, p = 0,000. Дополнительно, обнаружена умеренная прямая связь между уровнем гемоглобина и количеством париетальных клеток в слизистой оболочке дна желудка r = 0.354, p = 0.037. В группе 1 для уровня антител к фактору Кастла получена значительная обратная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и уровнем антител к фактору Кастла r = -0.529, p = 0.006. Заключение. Возможной причиной анемии у детей с целиакией помимо мальабсорбции может являться аутоиммунный гастрит, выступая дополнительным фактором риска.

Ключевые слова: анемия; гемоглобин; целиакия; антитела к внутреннему фактору Кастла; дети.

# GASTROINTESTINAL RISK FACTORS FOR ANEMIA IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

© N.S. Shapovalova, V.P. Novikova, M.O. Revnova, O.P. Gurina, E.A. Dementieva, K.A. Klikunova St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia *For citation:* Shapovalova NS, Novikova VP, Revnova MO, et al. Gastrointestinal risk factors for anemia in children with celiac disease.

Received: 21.08.2019 Revised: 10.09.2019 Accepted: 17.10.2019

With oral intake, iron absorption in patients with celiac disease (CD) is reduced due to the decreased absorption surface of the atrophic small intestine mucous membrane. Besides, there are additional risk factors for anemia whose mechanisms are unclear. *The aim* of this study was to evaluate gastrointestinal risk factors for anemia in children. **Materials and methods.** The first group consisted of 58 children with newly diagnosed CD who did not adhere to the gluten-free diet (GFD). The second group included 49 children with CD who hasn't been adhering to the GFD. The third group included 69 children with chronic gastritis (CG) without CD. In addition to the standard examination, which includes the determination of antibodies to tissue transglutaminase and histological examination of the duodenum mucous membrane, a histological evaluation of the gastric mucosa, determination of pepsinogen 1 and 2 and their ratio, antibodies

Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):5-12. https://doi.org/10.17816/PED1055-12

to Castle's intrinsic factor were performed. **Results.** The mean level of hemoglobin in the group  $1 - {}_{114,71}120,10_{125,50}$  g/l, in the group  $3 - {}_{130,12}133,78_{137,43}$  g/l ( $p_{1,2} = 0.013$ ;  $p_{1,3} = 0,000$ ;  $p_{2,3} = 0.083$ ). A correlation analysis of the hemoglobin level and morphological parameters of the duodenal mucosa among the studied patients revealed an inverse moderate correlation between the hemoglobin level and the degree of the small intestinal atrophy according to Marsh r = -0.331, p = 0,000, crypt depth r = -0,439, p = 0,000, and a moderate direct with the ratio of villi:crypt r = 0.417, p = 0.000, with the height of the villi r = 0.366, p = 0,000. Additionally, a moderate direct correlation between the level of hemoglobin and the number of parietal cells was found to be r = 0.354, p = 0.037. In group 1, a significant inverse correlation between the level of hemoglobin and the level of antibodies to Castle's factor r = -0.529, p = 0.006, was obtained for the level of antibodies in the Castle's factor. **Conclusion.** Autoimmune gastritis may be an additional risk factor in combination with malabsorption, as a possible cause of anemia in children with CD.

Keywords: anemia; hemoglobin; celiac disease; antibodies to Castle intrinsic factor; children.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Дебют целиакии может манифестировать анемией, поэтому дети с хронической железодефицитной анемией входят в группу риска целиакии и подлежат скринингу [7]. По данным литературы, частота анемии среди больных цилиакией, не получающих безглютеновую диету (БГД), составляет от 12 до 69 % [9]. Однако механизм взаимосвязи этих двух заболеваний остается неясным. В исследовании Теети Rajalahti и Markku Mäki в 2017 г. было показало, что 1 год БГД приводил к излечению от анемии 92 % детей с целиакией. Однако уровень гемоглобина у них даже после излечения был меньше, чем в контрольной группе детей без целиакии [22].

Железо является критическим микроэлементом, дефицит которого может наблюдаться как при типичной манифестации целиакии, так и в отсутствие диареи и потери веса [4]. Очевидно, что при пероральном приеме всасывание железа при целиакии снижено за счет уменьшения абсорбционной поверхности атрофичной слизистой оболочки тонкой кишки, что является основным фактором анемии. Помимо этого, эрозивные процессы и новообразования желудочно-кишечного тракта при осложненном течении целиакии могут стать дополнительным этиологическим фактором анемии при развитии кровотечений [8, 17, 19]. Также при целиакии может иметь место нарушение экспрессии белков, значимых для абсорбции железа: двухвалентного металлотранспортера-1 (ДМТ-1) и ферропортина, гефестина, мРНКА рецептора ферритина. Так, снижение уровня сывороточного железа и повышение экспрессии ферритина наблюдается как у пациентов с целиакией, так и в контрольной группе с железодефицитом [5], а экспрессия ДМТ-1 и ферропортина повышена у пацентов с целиакией как с железодефицитом, так и без такового [20]. Данные факторы могут играть роль в патогенезе самой целиакии. Обнаружено, что глютен может проникать в организм с помощью рецепторов трансферрина на энтероцитах, экспрессия которых повышается при железодефиците [10]. Целиакия — это аутоиммунное заболевание, в активную фазу которого наблюдается хроническое воспаление слизистой оболочки тонкой кишки. Цитокины и белки острой фазы играют важную роль в патогенезе анемии хронического заболевания. Изменения в метаболизме железа через молекулы гепсидина и ферритина могут способствовать развитию как железодефицитной анемии (ЖДА), так и анемии хронического воспаления дополнительно.

Анемия, связанная с аутоиммунным гастритом (АГ), при целиакии не описана. В то же время имеются единичные сообщения о наличии АГ у больных с целиакией [1, 2].

*Цель исследования* — оценить гастроинтестинальные факторы риска анемии у детей.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 176 детей от 3 до 16 лет. Первую группу составили 58 детей с впервые выявленной целиакией, не соблюдающих БГД. Во вторую группу вошли 49 больных целиакией, находящихся на БГД. В третью группу сравнения вошли 69 детей с хроническим гастритом без целиакии.

Все пациенты обследовались по единому протоколу. Диагноз «целиакия» устанавливался на основании «Федеральных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с целиакией» Министерства здравоохранения РФ и Союза педиатров от 2015 г. [14], Руководства по целиакии ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) от 2012 г. [15]: проводился анализ клинико-анамнестических данных, учитывалось наличие положительных специфических антител к деамидированным пептидам глиадина IgG, IgA, к тканевой трансглутаминазе-2 IgG, IgA. Было выполнено HLA-генотипирование для обнаружения ассоциированных с целиакией DQ2 и DQ8 генов. Всем пациентам проводилось морфометрическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК). Обнаружение атрофии в степени не менее чем Marsh 3a свидетельствовало в пользу целиакии. Также на основании всех вышеупомянутых согласительных документов [15] диагноз «целиакия» был исключен у больных группы сравнения. Диагноз «хронический гастрит» всем участникам исследования верифицирован морфологически. Биоптаты слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка получены при эзофагогастродуоденоскопии, проводимой аппаратом Evis Exera II «OLYMPUS» типа НGі 180 (Япония) по стандартной методике. Эндоскопическая и гистологическая оценка слизистой оболочки желудка осуществлялась по Сиднейской системе. Определение уровня гемоглобина (г/л), эритроцитов ( $10^{12}$ л), показателей MCV (средний корпускулярный объем, фл.), МСН (количество гемоглобина в эритроците, ед.), МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, пг) входило в общеклиническое обследование. Антитела (IgG) к внутреннему фактору Кастла определяли в плазме крови методом иммуноферметного анализа (ИФА, ELISA) на стандартном фотометре с помощью наборов фирмы «EUROIMMUN» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия, у 140 детей. Согласно инструкции, отрицательный результат составляет 0-20 у.е./мл, положительный >20 у.е./мл.

Статистический анализ произведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Средний уровень антител рассчитывался с 95 % доверительным интервалом (ДИ), с указанием верхней и нижней границ, медианы, среднеквадратичного отклонения. Для сравнения средних применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок (значимость двухсторонняя, p < 0.05) и U-критерий Манна—Уитни. Учитывались критерий равенства дисперсий Ливиня и критерии нормального распределения Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для анализа эндоскопического и морфологического исследований в группах использовался точный критерий Фишера (значимость p < 0.05).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Анемия в группе 1 была диагностирована в 18,9 случаев, в группе 2 наблюдалась в 2,0 % и не встречалась в группе 3 — 0,0 % ( $p_{1,2}$  = 0,017;  $p_{1,3}$  = 0,001;  $p_{2,3}$  = 0,261). Среди больных анемией наблюдалась гипохромная, микроцитарная анемия, преимущественно легкой степени тяжести, со средним уровнем гемоглобина 97,88 ± 8,6 г/л. Только у одного больного в группе 1 была анемия средней степени тяжести с уровнем гемоглобина 74 г/л. У данного ребенка была атипичная целиакия с единственной жалобой — рецидивирующая железодефицитная анемия. Средний уровень эритроцитов среди больных анемией составил  $3,66 \pm 0,52 \cdot 10^{12}$  л; МСV —  $77,63 \pm 1,09$  фл.; МСН —  $26,50 \pm 0,77$  ед.; МСНС —  $32,00 \pm 0,89$  пг.

Средний уровень гемоглобина был наиболее низким в группе 1 со статистически значимыми различиями по сравнению с группами 2 и 3 и наибольшим в группе 3 со статистически значимой разницей по отношению к группам 1 и 2. Данные представлены в табл. 1.

Среднее содержание эритроцитов значимо отличалось во всех группах и было более низким в группе 1 со статистически значимой разницей по отношению к группам 2 и 3. Данные представлены в табл. 2.

Средний уровень MCV эритроцитов не различался статистически значимо:  $83,60\pm0,90$  фл. в группе 1,  $83,95\pm1,70$  фл. в группе 2,  $85,13\pm1,73$  фл. в группе 3 ( $p_{1,2}=0,848;p_{1,3}=0,180;p_{2,3}=0,416$ ). Средний уровень MCH не различался в группах:  $28,24\pm0,61$  ед. в группе 1,  $28,51\pm0,58$  ед. в группе 2,  $28,05\pm0,45$  ед. в группе 3 ( $p_{1,2}=0,864;p_{1,3}=0,663;p_{2,3}=0,835$ ). Средний уровень MCHC отличался статистически значимо для групп 1 и 3:  $32,51\pm0,44$  ед. в группе 1,

Таблица 1 / Table 1

Средний уровень гемоглобина в группах The mean level of hemoglobin in groups

Группы / Groups	Гемоглобин г/л* / Hemoglobin g/l*	Ср. кв. отклонение / Standard deviation	<i>t</i> ** Коэффициент Стьюдента / Student's <i>t</i> -test
Группа 1 / Group1	<sub>114,71</sub> 120,10 <sub>125,50</sub>	16,64	
Группа 2 Group 2	124,37 128,74 133,10	14,01	$p_{1,2} = 0,013$ $p_{1,3} = 0,000$ $p_{2,3} = 0,083$
Группа 3 Group 3	130,12133,78137,43	10,80	- 2,3

Примечание. \*Уровень гемоглобина представлен средним значением с указанием верхней и нижней границ, среднеквадратичного отклонения с 95 % доверительным интервалом. \*\*Равенство дисперсий проверено критерием Ливиня, при парном сравнении использовался критерий Стьюдента.

Note. The hemoglobin level is represented in mean value with upper and lower limits, a standard deviation with a 95% confidence interval. Levene's Test for equality of variances and Student's *t*-test for paired comparison were used.

 $33,31 \pm 0,57$  пг в группе 2,  $33,56 \pm 0,53$  пг в группе 3

 $(p_{_{1,2}}=0.051;\ p_{_{1,3}}=0.007;\ p_{_{2,3}}=0.6).$  Корреляционный анализ уровня гемоглобина и морфологических показателей СОДПК среди исследуемых больных выявил обратную умеренную корреляционную связь уровня гемоглобина со степенью атрофии СОДПК по Marsh, глубиной крипт, и умеренную прямую корреляционную связь с отношением ворсина: крипта СОДПК и с высотой ворсин СОДПК. Данные представлены в табл. 3.

При анализе линейной корреляционной связи между уровнем гемоглобина и показателями слизистой оболочки желудка выявлена умеренная прямая связь между уровнем гемоглобина и количеством париетальных клеток в слизистой оболочке дна желудка. Данные представлены в табл. 4.

При анализе линейной корреляционной связи между уровнем гемоглобина и показателями пептической функции желудка в группах статистически значимой связи не получено. Получена значительная обратная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и уровнем антител к фактору Кастла в группе 1. При анализе всех групп вместе выявлена слабая прямая статистически значимая корреляционная связь уровня гемоглобина и пепсиногена I и слабая отрицательная обратная статистически значимая связь с уровнем антител к фактору Кастла. Данные представлены в табл. 5.

При этом средний уровень антител к фактору Кастла в группах статистически не отличался: в группе 1 —  $_{2,53}4,06_{5,54}$ , в группе 2 —  $_{1,83}3,12_{4,41}$ , в группе 3 —  $_{1,37}8,03_{17,42}$  ( $p_{1,2}=0,347;\ p_{1,3}=0,464;$   $p_{2,3}=0,368$ ). Повышенный отмечался в 4,76 % в группе 1, в 4,4 % в группе 3 и во второй группе таких больных не было — 0 %  $(p_{1,2} = 0.083;$  $p_{1,3} = 0,945; p_{2,3} = 0,096$ ). Частота выявления хеликобактериоза гистологически была одинакова во всех изучаемых группах: в группе 1 — 63,8 %, в группе 2 — 53,1 %, в группе 3 — 68,1 ( $p_1$ , = 0,387;  $p_{1.3} = 0.954; p_{2.3} = 0.420$ ).

Таблица 2 / Table 2

#### Средний уровень эритроцитов в группах The mean level of erythrocytes in groups

Группа / Group	Эритроциты 10 <sup>12</sup> л* / Erythrocytes 10 <sup>12</sup> l*	Ср. кв. отклонение / Standard deviation	<i>U</i> -критерий** Манна – Уитни / Mann – Whitney <i>U</i> -test
Группа 1 / Group 1	<sub>3,97</sub> 4,16 <sub>4,35</sub>	0,59	$\underline{p}_{1,2} = 0,002$
Группа 2 / Group 2	<sub>3,38</sub> 4,54 <sub>4,70</sub>	0,50	$p_{1,3} = 0,000$
Группа 3 / Group 3	4,674,824,97	0,36	$p_{2,3} = 0.016$

Примечание. \*Уровень гемоглобина представлен средним значением с указанием верхней и нижней границ, среднеквадратичного отклонения с 95 % доверительным интервалом. \*\*Равенство дисперсий проверено критерием Ливиня, при парном сравнении использовался критерий Манна-Уитни.

Note. \*The hemoglobin level is represented in maen value with upper and lower limits, a standard deviation with a 95% confidence interval. \*\*Levene's Test for equality of variances and Mann-Whitney U-test for paired comparison were used.

Таблица 3 / Table 3 Анализ линейной корреляционной связи уровня гемоглобина и морфологических показателей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Analysis of the linear correlation of hemoglobin level and morphological parameters of the duodenal mucosa

Показатель / Parameter	Коэффициент Пирсона / Pearson's coefficient	$p^*$	Коэффициент Спир- мена / Spearman's coefficient	$p^*$
Степень атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по Marsh / The Marsh degree of duodenal mucosa atrophy	_	_	-0,331	0,000
Высота ворсин / Villus height	0,354	0,000	0,366	0,000
Глубина крипт / Crypt depth	-0,380	0,000	-0,439	0,000
Отношение ворсина: крипта / Ratio villus: crypt	0,413	0,000	0,417	0,000

Примечание. Использованы выборочный коэффициент Пирсона и ранговый коэффициент Спирмена. \*р — значимость двусторонняя. Значения модуля коэффициента корреляции и качественная характеристика линейной связи.  $|r| \le 0.3$  — слабая,  $0.3 < |r| \le 0.5$  — умеренная,  $0.5 < |r| \le 0.7$  — значительная,  $0.7 < |r| \le 0.9$  — сильная,  $0.9 < |r| \le 1$  — очень сильная. Note. Pearson's linear coefficient Spearman's rank correlation coefficient were used. \*p — bilateral significance. The values of the modulus of the correlation coefficient and Linear quality characteristic:  $|r| \le 0.3$  weak,  $0.3 < |r| \le 0.5$  moderate,  $0.5 < |r| \le 0.7$  sig-

nificant,  $0.7 < |r| \le 0.9$  strong,  $0.9 < |r| \le 1$  very strong.

Таблица 4 / Table 4
Анализ линейной корреляционной связи уровня гемоглобина и показателей слизистой оболочки тела желудка
Analysis of the linear correlation of hemoglobin level and indices of the gastric mucosa

Показатель / Parameter	Коэффициент Пирсона / Pearson's coefficient	$p^*$	Коэффициент Спирмена / Spearman's coefficient	$p^*$	
Показатели слизистой оболочки дна желудка / Parameters of the gastric fundic mucous membrane					
Толщина слизистой оболочки желудка / The thickness of the gastric mucosa	0,089	0,543	0,091	0,583	
Глубина ямок / The depth of gastric pits	-0,112	0,492	-0,174	0,284	
Длина желез / The glands length	0,197	0,222	0,159	0,328	
Высота покровного эпителия / The height of the integumentary epithelium	0,230	0,154	0,201	0,214	
Высота железистого эпителия / The height of glandular epithelium	-0,101	0,535	-0,141	0,385	
Число париетальных клеток / The number of parietal cells	0,304	0,056	0,281	0,079	
Показатели слизистой оболочки дна	желудка / Parameters of	the gastri	c fundic mucous membrane		
Толщина слизистой оболочки желудка / The thickness of the gastric mucosa	0,227	0,227	0,183	0,334	
Глубина ямок / The depth of gastric pits	0,038	0,840	0,059	0,753	
Длина желез / The glands length	0,085	0,650	0,114	0,543	
Высота покровного эпителия / The height of the integumentary epithelium	-0,039	0,836	0,061	0,746	
Высота железистого эпителия / The height of glandular epithelium	0,088	0,642	-0,046	0,807	
Число париетальных клеток / The number of parietal cells	0,354	0,037	0,339	0,046	

Примечание. Использованы выборочный коэффициент Пирсона и ранговый коэффициент Спирмена.  $^*p$  — значимость двусторонняя. Значения модуля коэффициента корреляции и качественная характеристика линейной связи.  $|r| \le 0,3$  — слабая,  $0,3 < |r| \le 0,5$  — умеренная,  $0,5 < |r| \le 0,7$  — значительная,  $0,7 < |r| \le 0,9$  — сильная,  $0,9 < |r| \le 1$  — очень сильная. Note. Pearson's linear coefficient Spearman's rank correlation coefficient were used  $^*p$ , bilateral significance. The values of the modulus of the correlation coefficient and Linear quality characteristic:  $|r| \le 0,3$  weak,  $0,3 < |r| \le 0,5$  moderate,  $0,5 < |r| \le 0,7$  significant,  $0,7 < |r| \le 0,9$  strong,  $0,9 < |r| \le 1$  very strong.

Таблица 5 / Table 5

Анализ линейной корреляционной связи уровня гемоглобина и показателей пептической функции желудка, уровня антител к фактору Кастла

Analysis of the linear correlation between the level of hemoglobin and parametrs of peptic function of the stomach and the level of antibodies to Castle's intrinsic factor

Показатель / Parameter	Коэффициент Пирсона / Pearson's coefficient	$p^*$	Коэффициент Спирмена / Spearman's coefficient	$p^*$
	Группа 1 / Group	1		
Пепсиноген I / Pepsinogen I	0,276	0,172	0,268	0,186
Пепсиноген II / Pepsinogen II	0,001	0,998	-0,216	0,289
Пепсиноген I / Пепсиноген II Pepsinogen I / Pepsinogen II	0,276	0,172	0,271	0,181
Антитела к фактору Кастла / Antibodies to Castle's intrinsic factor	-0,529	0,006	-0,418	0,034

Продолжение табл. 5 / Table 5 (continued)

Показатель / Parameter	Коэффициент Пирсона / Pearson's coefficient	$p^*$	Коэффициент Спирмена / Spearman's coefficient	$p^*$
	Группа 2 / Group	2		
Пепсиноген I / Pepsinogen I	0,273	0,177	0,328	0,102
Пепсиноген II / Pepsinogen II	0,222	0,276	0,349	0,081
Пепсиноген I / Пепсиноген II Pepsinogen I / Pepsinogen II	-0,140	0,494	-0,146	0,477
Антитела к фактору Кастла / Antibodies to Castle's intrinsic factor	-0,238	0,242	-0,385	0,052
	Группа 3 / Group	3		
Пепсиноген I / Pepsinogen I	0,076	0,662	-0,056	0,748
Пепсиноген I / Pepsinogen II	0,211	0,224	0,101	0,563
Пепсиноген I / Пепсиноген II Pepsinogen I / Pepsinogen II	-0,229	0,185	-0,255	0,139
Антитела к фактору Кастла / Antibodies to Castle's intrinsic factor	0,042	0,813	-0,052	0,768
Среди вс	ех исследуемых больных / 1	In all studie	ed patients	
Пепсиноген I / Pepsinogen I	0,243	0,024	0,190	0,078
Пепсиноген II / Pepsinogen II	0,133	0,218	0,109	0,316
Пепсиноген I / Pepsinogen II	0,049	0,650	-0,040	0,710
Антитела к фактору Кастла / Antibodies to Castle's intrinsic factor	-0,012	0,913	-0,280	0,009

Примечание. Использованы выборочный коэффициент Пирсона и ранговый коэффициент Спирмена.  $^*p$  — значимость двусторонняя. Значения модуля коэффициента корреляции и качественная характеристика линейной связи:  $|r| \le 0,3$  — слабая,  $0,3 < |r| \le 0,5$  — умеренная,  $0,5 < |r| \le 0,7$  — значительная,  $0,7 < |r| \le 0,9$  — сильная,  $0,9 < |r| \le 1$  — очень сильная. Note. Pearson's linear coefficient Spearman's rank correlation coefficient were used.  $^*p$ , bilateral significance. The values of the modulus of the correlation coefficient and Linear quality characteristic:  $|r| \le 0,3$  weak,  $0,3 < |r| \le 0,5$  moderate,  $0,5 < |r| \le 0,7$  significant,  $0,7 < |r| \le 0,9$  strong,  $0,9 < |r| \le 1$  very strong.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, мальабсорбция железа у пациентов с целиакией, не соблюдающих БГД, приводит к анемии [9]. В нашем исследовании распространенность анемии среди детей, не получающих БГД, составила 18,9 % и была значительно выше как в сравнении с детьми с целиакией, получающими БГД не менее года, так и с контрольной группой. В сравнении с другими исследованиями частота анемии оказалась низкой, но не наименьшей из описанных в литературе. Данный показатель близок к таковому среди детей Финляндии, согласно исследованию 2017 г. (распространенность 18 %) [22]. Наибольшая частота анемии до 85 % описана в Индии [16, 21], в то время как в развитых странах Европы и США этот показатель составляет 20 % [11, 18]. Авторы отмечают, что данный показатель зависит от экономической ситуации, и частота анемии отражает различия в клинической картине целиакии. В развивающихся странах распространенность тяжелых форм целиакии выше, и, в основном, выявляются типичные формы с гастроинтестинальными симптомами, в то время как в развитых странах преобладает выявление атипичных форм. В исследованиях было показано, что пациенты с целиакией в сочетании с анемией (как взрослые, так и дети) демонстрирует более высокий уровень аутоантител и более выраженную степень атрофии СОДПК, чем пациенты без анемии [3, 22]. В нашем исследовании показана корреляционная взаимосвязь уровня гемоглобина как со степенью атрофии СОДПК, так и со всеми ключевыми показателями, характеризующими атрофию: высота ворсин, глубина крипт и их соотношение. Полученные данные подтверждают значение мальабсорбции в развитии анемии.

Известно, что целиакия сопровождается аутоиммунным поражением желудка [1, 2, 23–25]. Аутоиммунный гастрит (АИГ) является известной причиной пернициозной анемии у лиц среднего и пожилого возраста и обычно проявляется дефицитом кобаламина и мегалобластной анемией. Однако недавно была описана роль железодефицитной анемии как признанного осложнения ахлоргидрии. Также описана связь хеликобактериоза с железодефицитной анемией [26]. Выявлено, что у детей при АИГ чаще имеет место железодефицитная анемия, в то время

как для взрослых и пожилых больных наиболее распространенным гематологическим состоянием является пернициозная анемия [6, 12, 13]. В то же время популяционных исследований о распространенности АИГ среди детей с целиакией не проводилось. Несмотря на то что целиакия является системным аутоиммунным заболеванием, частота АИГ в нашем исследовании не превышала контрольную группу. Однако среди пациентов с впервые выявленной целиакией была обнаружена статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь уровня антипариетальных антител с уровнем гемоглобина. Помимо этого, уровень гемоглобина показал прямую корреляционную зависимость с количеством париетальных клеток. Частота выявления хеликобактериоза гистологически была одинакова во всех изучаемых группах.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, помимо мальабсорбции возможной причиной анемии у детей с целиакией может являться АГ как дополнительный фактор риска. Требуются дальнейшие исследования с большим количеством участников, определением различных видов антипариетальных антител и показателей обмена железа для оценки степени выраженности железодефицита и нормализации его показателей на фоне применения диеты.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Ревнова М.О., и др. Желудок как орган-мишень целиакии // Педиатр. 2018. Т. 9. № 4. С. 64–72. [Novikova VP, Shapovalova NS, Revnova MO, et al. The stomach as the target organ of celiac disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):64-72. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED9464-72.
- 2. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., и др. Распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией по данным ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15. № 2. С. 55 56. [Revnova MO, Novikova VP, Shapovalova NS, et al. Rasprostranennost' autoimmunnogo gastrita u detey s tseliakiey po dannym IFA i reaktsii nepryamoy immunoflyuorestsentsii. *Problems of pediatric nutritiology.* 2017;15(2):55-56. (In Russ.)]
- 3. Abu Daya H, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(11):1472-1477. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.030.
- 4. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in

- patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med.* 2001;111(6):439-445. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00883-x.
- Barisani D, Parafioriti A, Bardella MT, et al. Adaptive changes of duodenal iron transport proteins in celiac disease. *Physiol Genomics*. 2004;17(3): 316-325. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00211.2003.
- Gonçalves C, Oliveira ME, Palha AM, et al. Autoimmune gastritis presenting as iron deficiency anemia in childhood. World J Gastroenterol. 2014;20(42): 15780-6. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42. 15780
- Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(4):334-338. https://doi.org/10.4318/tig.2013.0529.
- 8. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1163-1167. https://doi.org/10.1056/NEJM199605023341804.
- 9. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412-421. https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104.
- Harel E, Rubinstein A, Nissan A, et al. Enhanced transferrin receptor expression by proinflammatory cytokines in enterocytes as a means for local delivery of drugs to inflamed gut mucosa. *PLoS One*. 2011;6(9):e24202. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0024202.
- 11. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol.* 2007;82(11):996-1000. https://doi.org/10.1002/ajh.20996.
- 12. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90:585-595.
- 13. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006;107(4):1673-1679. https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3534.
- 14. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потапов А.С., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. 2015. 22 с. [Borovik TE, Zakharova IN, Potapov AS, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s tseliakiey. 2015. 22 p. (In Russ.)]
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabj IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of

- Coeliac Disease. *JPGN*. 2012;54(1):136-160. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- 16. Kochhar R, Jain K, Thapa BR, et al. Clinical presentation of celiac disease among pediatric compared to adolescent and adult patients. Indian *J Gastroenterol*. 2012;31(3):116-120. https://doi.org/10.1007/s12664-012-0198-9.
- 17. Kosnai I, Kuitunen P, Siimes MA. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet. Role of intestinal blood loss. *Arch Dis Child.* 1979;54(5):375-378.
- Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J.* 2002;78(915):31-33. https://doi.org/10.1136/pmj.78.915.31.
- 19. Shamir R, Levine A, Yalon-Hacohen M, et al. Faecal occult blood in children with coeliac disease. *Eur J Pediatr.* 2000;159(11):832-834. https://doi.org/10.1007/pl00008348.
- 20. Sharma N, Begum J, Eksteen B, et al. Differential ferritin expression is associated with iron deficiency in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(7):794-804. https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328308676b.
- 21. Singh P, Arora S, Makharia GK. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe

#### ◆Информация об авторах

Наталья Сергеевна Шаповалова— младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: natasunday@mail.ru.

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

Мария Олеговна Ревнова — д-р. мед. наук, профессор, заведующая, кафедра поликлинической педиатрии им. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: revnoff@mail.ru.

Ольга Петровна Гурина— канд. мед. наук, профессор, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Елена Александровна Дементьева — младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Ксения Алексеевна Кликунова — канд. физ-мат. наук, доцент, кафедра медицинской физики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kliksa@gmail.com.

- disease. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(2):161-164. https://doi.org/10.1007/s12664-013-0423-1.
- 23. Novikova VP, Shapovalova NS, Revnova MO, et al. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Guten free diet effect. *Arch Dis Child*. 2019;104(S3): A21. https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.48.
- 24. Novikova VP, Revnova MO, Shapovalova NS, et al. Prevalence of autoimmune gastritis in children with celiac disease according to enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence reaction. *Arch Dis Child*. 2017;102(S2): A127. https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313273.327.
- 25. Novikova VP, Revnova MO, Shapovalova NS, et al. Atrophic gastritis in children with celiac disease. *Cogent Med.* 2016;3(S):1265203. https://doi.org/10.1080/2331205X.2016.1265203.
- Gurova M, Novikova VP. Peculiarities of iron deficiency anemia associated with helicobacter pylori infection in children. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(5S): A321.

#### ◆ Information about the authors

Natalia S. Shapovalova — Junior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: natasunday@mail.ru.

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

Maria O. Revnova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Outpatient Pediatrics Department named after Academician A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: revnoff@mail.ru.

Olga P. Gurina — MD, PhD, Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Elena A. Dementieva — Junior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Ksenia A. Klikunova — PhD, Associate Professor, Department of Medical Physics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kliksa@qmail.com.

https://doi.org/10.17816/PED10513-18

#### ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОТИТА С ХОЛЕСТЕАТОМОЙ У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

© Г.В. Власова, П.В. Павлов

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

Для цитирования: Власова Г.В., Павлов П.В. Возрастные аспекты течения хронического отита с холестеатомой у детей (клиническая и иммунологическая характеристика) // Педиатр. — 2019. — Т. 10. — № 5. — С. 13—18. https://doi.org/10.17816/PED10513-18

Поступила: 26.08.2019 Одобрена: 11.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Ярким примером заболевания, течение и прогноз которого невозможно рассматривать без учета возраста больного, является холестеатома среднего уха. В детской оториноларингологии такие пациенты требуют особенно пристального внимания в связи с более агрессивным течением холестеатомы у детей, которое проявляется очень быстрым ее ростом и высоким числом рецидивов после хирургического лечения. Причины агрессивного течения этого заболевания у детей до сих пор остаются предметом изучения. С целью выявить в различных возрастных группах клинические и иммунологические особенности у детей с холестеатомой среднего уха, способствующие агрессивному течению заболевания, проведен ретроспективный анализ историй болезни 143 пациентов от 1 года до 17 лет, оперированных по поводу холестеатомы среднего уха в отделении оториноларингологии СПбГПМУ с 2000 по 2018 г. Оценивались и сравнивались в различных возрастных группах особенности клинической манифестации холестеатомы среднего уха, анамнез заболевания уха, сопутствующая соматическая патология, состояние иммунологической реактивности (содержание лимфоцитов, их субпопуляций и интерлейкина-2 в периферической крови), результаты хирургического лечения. Холестеатома среднего уха имеет тенденцию к более агрессивному течению у детей младшего возраста. Частые инфекции верхних дыхательных путей, тубарные дисфункции, нарушения клеточного и гуморального иммунитета у дошкольников являются фоном, способствующим неблагоприятному течению и прогнозу холестеатомы среднего уха.

**Ключевые слова:** холестеатома среднего уха у детей; врожденная холестеатома; хронический средний отит; цитокины; иммунитет.

# AGE ASPECTS OF THE COURSE OF CHRONIC OTITIS MEDIA WITH CHOLESTEATOMA IN CHILDREN (CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS)

© G.V. Vlasova, P.V. Pavlov

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

For citation: Vlasova GV, Pavlov PV. Age aspects of the course of chronic otitis media with cholesteatoma in children (clinical and immunological characteristics). Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):13-18. https://doi.org/10.17816/PED10513-18

Received: 26.08.2019 Revised: 11.09.2019 Accepted: 17.10.2019

Cholesteatoma of the middle ear is the disease, the course and prognosis of which can not be considered without taking into account the patients age. In pediatric otorhinolaryngology, such patients require special attention due to the aggressiveness of cholesteatoma in children. The rapid growth and a high number of recurrences after surgical treatment are features of the course of this disease in children. The causes of the aggressiveness of this disease in children have not been studied. Objective: to identify clinical and immunological features in children with middle ear cholesteatoma in different age groups that contribute to the aggressive course of the disease. A retrospective analysis of 143 medical case reports of children from 1 to 17 years old who received surgical treatment of middle ear cholesteatoma was carried out in the Department of othorhinolaryngology (St. Petersburg State Pediatric Medical University) from 2000 to 2018. Comparative analysis of clinical manifestation, anamnesis of ear disease, concomitant diseases, immunological reactivity (the content of lymphocytes, their subpopulations and interleukin-2 in peripheral blood) and results of surgical treatment of middle ear cholesteatoma in different age groups has been performed. Cholesteatoma is more aggressive in young children. Frequent infections of the upper respiratory tract, eustachian tube dysfunctions, immune disorders in children under 7 years of age lead to an unfavorable course and prognosis of middle ear cholesteatoma.

Keywords: middle ear cholesteatoma in children; congenital cholesteatoma; chronic otitis media; cytokines; immunity.

#### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Важнейшим фактором, определяющим особенности манифестации, течения, выбор тактики лечения и прогноз многих заболеваний, является возраст. На каждом возрастном этапе ребенок имеет свои морфологические, физиологические, иммунологические особенности, которые, вероятно, и создают предпосылки для определенного течения заболевания [6]. Трактовка клинической картины заболевания в контексте возраста ребенка позволяет дифференцированно подойти к пациенту, и, в определенной степени, прогнозировать течение заболевания.

Ярким примером заболевания, течение и прогноз которого невозможно рассматривать без возрастного аспекта, является холестеатома среднего уха.

Холестеатома — опухолевидное образование, состоящее из плотной массы эпидермиса, пропитанного холестерином; окруженное соединительнотканной капсулой (матриксом). Различают врожденную и приобретенную холестеатому. И если врожденная холестеатома считается пороком развития среднего уха в результате нарушения формирования жаберных щелей, то приобретенная холестеатома возникает в результате длительного воспалительного процесса в среднем ухе. По мере роста холестеатома разрушает костные структуры как среднего, так и внутреннего уха, вызывая жизнеугрожающие осложнения [2].

В детской оториноларингологии такие пациенты требуют особенно пристального внимания в связи с более агрессивным течением холестеатомы у детей, проявляющимся очень быстрым ее ростом и высоким числом рецидивов после хирургического лечения [11]. Однако даже в детской возрастной категории имеется тенденция к более неблагоприятному течению заболевания у детей раннего возраста [3, 4]. Исследования S.E. Stangerup et al. показали, что процент рецидива холестеатомы у детей младше 8 лет вдвое больше, чем у детей старше 8 лет (47 и 24 % соответственно) [10]. Причины агрессивного течения холестеатомы среднего уха у детей до сих пор окончательно не изучены.

*Цель исследования* — в разных возрастных группах выявить клинические и иммунологические особенности детей с холестеатомой среднего уха, способствующие агрессивному течению заболевания.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 143 пациентов от 1 года до 17 лет (150 наблюдений, так как у 7 больных холестеатома обнаружена с обеих сторон), оперированных по по-

воду холестеатомы среднего уха в ЛОР-отделении СПбГПМУ с 2000 по 2018 г. Больным было проведено полное клиническое, лабораторное, бактериологическое, рентгенологическое, аудиометрическое и углубленное иммунологическое обследование. В рамках данного исследования дети были разделены на группы согласно возрастной периодизации, предложенной русским педиатром Н.П. Гундобиным: преддошкольная (1-3 года); дошкольная (3-7 лет); младшая школьная (7-11 лет); старшая школьная (12-18 лет) [1]. Далее в возрастных группах оценивались и сравнивались следующие позиции: клиническая манифестация холестеатомы среднего уха, анамнез заболевания уха, сопутствующая соматическая патология, состояние иммунологической реактивности, результаты хирургического лечения, процент рецидива холестеатомы.

Проводилась оценка состояния клеточного иммунитета (содержание лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови), определение содержания интерлейкина-2 (ИЛ-2) в сыворотке крови и его продукции мононуклеарами периферической крови (МНПК).

Определение уровня ИЛ-2 в сыворотке крови и супернатантах проб крови производились с использованием коммерческих тест-систем, разработанных в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов (ГосНИИ ОСБ, Санкт-Петербург). Эти тест-системы основаны на «сандвич»-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Уровень ИЛ-2 в супернатантах проб крови, культивируемой в отсутствие индукторов, оценивали как спонтанную продукцию цитокинов клетками периферической крови, а в присутствии индуктора — как индуцированную продукцию цитокинов МНПК. Для стимуляции продукции ИЛ-2 был использован фитогемагтлютинин в конечной концентрации 50 мкг/мл.

Выявление субпопуляций лимфоцитов: СD3+ (Т-лимфоциты), СD4+ (Т-хелперы), СD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты), СD20+ (В-лимфоциты), CD16+ (естественные киллеры), CD25+ (рецепторы ИЛ-2) проводили с использованием моноклональных антител фирмы «Медбиоспектр» (Москва). Свежую гепаринизированную кровь разводили в 2 раза физиологическим раствором, наслаивали на среду для сепарации (фиколлверографиновый градиент с плотностью 1,077 г/см<sup>3</sup>) в центрифужную пробирку в соотношении 2,5:1, после чего центрифугировали в течение 30 мин при ускорении 400 g. После центрифугирования образовавшееся кольцо мононуклеаров снимали пипеткой, полученную клеточную взвесь трижды отмывали физиологическим раствором и доводили до концентрации 2 · 106 клеток/мл. Для количественного определения субпопуляций лимфоцитов периферической крови использовали стандартный метод двухступенчатого комплементзависимого лимфоцитотоксического теста. Взвесь лимфоцитов добавляли в лунки в объеме 1 мкл и инкубировали 40 мин при 20 °C, затем в каждую лунку вносили по 5 мкл кроличьего комплемента (РосНИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург). После этого инкубацию проводили в течение 60 мин при 20 °C. Для окрашивания клеток в каждую лунку вносили 2 мкл 5 % водного раствора эозина, через 2 мин проводили фиксацию 5 мкл 17 % раствора формалина. Результаты оценивали с помощью светового микроскопа при 150-кратном увеличении. Подсчитывалось количество окрашенных (специфически прореагировавших) лимфоцитов для каждой субпопуляции в трех параллелях, не менее 100 клеток в каждой. Определялось среднее значение, выражаемое в процентах к числу подсчитанных клеток. Абсолютное количество клеток в 1 мм<sup>3</sup> подсчитывали, используя данные клинического анализа крови, взятого в тот же день (количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов).

В качестве нормальных возрастных показателей содержания различных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови учитывали данные С.А. Кетлинского и др. (1998) [5]. В качестве контрольной группы использовали иммунологические показатели детей от 4,5 до 16 лет (n = 23), находившихся на обследовании в Детской больнице № 2 с диагнозами «функциональный шум в сердце», «вегетососудистая дистония», не имевших на момент обследования и в течение предшествующего месяца проявлений острых инфекционных заболеваний, обострений хронической патологии и признаков заболеваний уха.

Взятие образцов крови для иммунологического исследования осуществлялось до начала системной и местной антибактериальной и противовоспалительной терапии. Иммунологические исследования выполнены в лаборатории иммунофармакологии ГосНИИ ОЧБ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Excel из пакета Microsoft Office 2000. Различия между двумя средними значениями оценивали по критерию Стьюдента. Различие сравниваемых показателей считалось достоверным при p < 0.05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Преддошкольная группа (1–3 года) — 7 человек (8 наблюдений)

Особенностью клинической манифестации заболевания в этой возрастной группе является

острое начало: боль в ухе, лихорадка, интоксикация. В стационаре или поликлинике больным диагностировался острый средний отит, назначалось стандартное лечение, двум пациентам был наложен парацентез, но гной получен не был. Отсутствие нормализации отоскопической картины диктовало необходимость компьютерной томографии височных костей, которая выявляла костные деструктивные изменения. Период времени от начала заболевания до операции составил 2,3 ± 1,4 мес. Во всех восьми наблюдениях во время операции обнаружена распространенная стелющаяся холестеатома, которая при отсутствии какого-либо анамнеза заболевания уха была расценена как врожденная. Рецидив заболевания отмечался у всех больных (100 %) этой возрастной группы через 6-12 мес. после оперативного вмешательства, в связи с чем детям была выполнена реоперация в объеме радикальной общеполостной операции.

# Дошкольная группа (3–7 лет) — 29 человек (31 наблюдение)

В 11 случаях (35 %) холестеатома была расценена как врожденная. Клиническая манифестация заболевания у детей этой возрастной группы не отличалась от манифестации у детей младше трех лет. Характерна стелющаяся распространенная по полостям среднего уха холестеатома, требующая большого объема операции.

К группе часто и длительно болеющих детей были отнесены 19 дошкольников (65 %) (7 и более в год или 10 острых респираторных заболеваний за последние два года [7, 9]). Высокая заболеваемость респираторными вирусными и бактериальными инфекциями, характерная для детей этого возраста, способствовала инфицированию среднего уха. Хотя бы один эпизод отита в анамнезе имели 79 % детей (23 человека). У 10 человек отит имел рецидивирующее течение (3 и более в течение 6 мес. или 4 эпизода в году). Период времени от манифестации заболевания до операции составил  $8,6 \pm 6,3$  мес.

В связи с тем что процесс созревания иммунной системы ребенка проходит несколько возрастных этапов, и каждому возрасту соответствуют определенные черты иммунного статуса, представляло интерес исследование количества лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови у больных холестеатомой среднего уха [8].

В группе пациентов от 4 до 7 лет с холестеатомно-деструктивным процессом отмечалась тенденция к снижению всех субпопуляций лимфоцитов по сравнению с возрастной нормой; достоверные различия получены при оценке абсолютного

Таблица / Table

Содержание лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови у больных с холестеатомой среднего уха в разных возрастных группах, детей контрольной группы и в норме

The content of lymphocytes and their subpopulations in the peripheral blood of patients with middle ear cholesteatoma in different age groups, children of the control group and normal

п 1 /	Возрастные группы / Age categories				Контрольная группа
Лимфоциты / Lymphocytes	4-6 лет (n = 11) / 4-6 years (n = 11)	Hорма / Norm	7-17 лет $(n = 32)$ / 7-17 years $(n = 32)$	Hорма / Norm	4–15 лет ( <i>n</i> = 23) / Control group 4–15 years ( <i>n</i> = 32)
Лимф., отн., % /	42,7 ± 12,8	46	43,4 ± 12,0	40	-
Lymph., %	(32–67)	(38–53)	(21–66)	(36–43)	
Лимф., абс. тыс./мкл / Lymph., abs/µl	2,7 ± 1,3 (1,6-5,4)	3,6 (2,9–5,1)	$2,4 \pm 0,7$ $(1,1-3,8)$	2,4 (2–2,7)	_
CD3, отн., % /	$63,3 \pm 10,8 \\ (46-74)$	64	57,3 ± 12,0*	70	57,6 ± 1,7
CD3, %		(62–69)	(35–80)	(66–76)	(48–66)
CD3, абс. тыс./мкл /	$1,6 \pm 0,4*$ $(1,2-2,5)$	2,5	1,4 ± 0,5*,**	1,8	1,6
CD3, abs/µl		(1,8–3)	(0,5–2,5)	(1,4–2)	(1–1,8)
CD4, отн., % /	32,3 ± 8,7	37	32,1 ± 9,6*	37	$30,7 \pm 1,5$ $(20-42)$
CD4, %	(16-45)	(30–40)	(12-51)	(33–41)	
CD4, абс. тыс./мкл /	$0.8 \pm 0.1*$	1,6	$0.8 \pm 0.3$	0,8	$0.8 \pm 0.2$
CD4, abs/µl	(0.6-1.0)	(1–1,8)	(0,3-1,7)	(0,7–1,1)	(0.3–1.8)
CD8, отн., % /	25,7 ± 3,4*	29	22,5 ± 5,2*	30	$24,1 \pm 1,5 \\ (14-36,5)$
CD8, %	(21–30)	(25–32)	(13–34)	(27–35)	
CD8, абс. тыс./мкл /	0,7 ± 0,3	0,9	$0.6 \pm 0.2*$	0,8	$0.6 \pm 0.07$
CD8, abs/µl	(0,4-1,4)	(0,8–1,5)	(0.2-1.2)	(0,6-0,9)	(0.2–1.0)
CD4/CD8 / CD4/CD8	$1 \pm 0,4 \\ (0,6-1,9)$	1,3 (1,0-1,6)	$   \begin{array}{c}     1,5 \pm 0,7 \\     (0,6-3,9)   \end{array} $	1,3 (1,0-1,4)	$1,3 \pm 0,07 \\ (0,9-1,9)$
В-Лимф., отн., % /	19,7 ± 6,2*, **	24	16,1 ± 6,6**	16	$12,9 \pm 0,8 \\ (8,5-18,3)$
В-Cells, %	(12–29)	(21–28)	(5–30)	(12–22)	
В-Лимф., абс. тыс./мкл /	0,6 ± 0,5	0,9	$0.4 \pm 0.2$	0,4	$0.3 \pm 0.04$
В-Cells, abs/µl	(0,3–1,6)	(0,7–1,3)	(0.2-1.0)	(0,3-0,5)	(0.1-0.5)
CD16, отн., % / CD16, %	$10,5 \pm 5,4$ $(5-20)$	(8-15)	16 ± 8,9 (5-44)	(9–16)	$13,1 \pm 1,1 \\ (9-22)$
CD16, абс. тыс./мкл /	$0.3 \pm 0.3$	0,4	$0.4 \pm 0.3$	0,3	$0.4 \pm 0.06$
CD16, abs/µl	(0.1-0.8)	(0,2-0,6)	(0.1-1.5)	(0,2-0,3)	(0.1-0.7)
CD25, отн., % / CD25, %	5,4 ± 5,0** (1,1–14)	(8–12)	7,2 ± 8,6** (0,6–36)	(10–16)	$16,7 \pm 1,1 \\ (11-26)$
CD25, абс. тыс./мкл / CD25, abs/µl	$0.1 \pm 0.1** $ (0.03-0.3)	(0,3-0,48)	$0.2 \pm 0.17** \ (0.02-0.9)$	(0,2-0,36)	$0.4 \pm 0.1$ (0.2-0.8)

*Примечание.* \*Достоверность различий между группами больных и показателями возрастной нормы. \*\*Между группами больных и контролем. В скобках указан диапазон (минимум-максимум).

*Note.* \*Significance of differences when comparing groups of children with cholesteatoma and content of the age norm. \*\*Significance of differences when comparing groups of children with cholesteatoma and control groups. The range (minimum–maximum) is indicated in parentheses.

количества CD3 (p < 0.01), CD4 (p < 0.001) и относительного — CD8 и В-лимфоцитов (p < 0.05). При сравнении с контрольной группой выявлено достоверное снижение абсолютного и относительного количества CD25 (p < 0.01), а также повышение относительного количества В-лимфоцитов (см. таблицу).

Учитывая выявленные изменения в Т-системе иммунитета, было проведено исследование ИЛ-2 —

основного ростового фактора Т-лимфоцитов. Спонтанная продукция ИЛ-2 МНПК была равна нулю, что соответствует норме. Среднее значение индуцированной продукции ИЛ-2 мононуклеарами периферической крови у детей 4–7 лет составила  $1,1\pm1,0$  ед/мл, при значении в контрольной группе  $11,1\pm0,44$  ед/мл.

В структуре сопутствующей патологии у детей этой возрастной группы выявлены следующие за-

болевания: ДЦП — 1 человек; задержка психоречевого развития — 1 человек.

Рецидив холестеатомы при слухосохраняющих операциях составил 58 % при сроке наблюдения от 6 до 12 месяцев.

# Младшая школьная группа (7–11 лет) — 52 человека (55 наблюдений)

Доля пациентов с врожденной холестеатомой в группе детей младшего школьного возраста значительно меньше, чем в младших возрастных группах — 11 % (6 случаев). Изменилась и клиническая картина манифестации врожденной холестеатомы: одностороннее кондуктивное снижение слуха, эпидермальные массы за барабанной перепонкой. Количество часто и длительно болеющих детей в этой возрастной группе снизилось до 20 % (10 чел.). Период времени от манифестации заболевания до операции составил  $28.9 \pm 25$  мес. Характерно, что 89 % детей в анамнезе имели указания на заболевания уха, а именно: эпизоды отитов (15 чел.), рецидивирующее течение отита (15 чел.), диагностированный хронический отит с дефектом барабанной перепонки (16 чел.), неоднократное стационарное лечение гноетечения из уха (26 чел.), полипотомии уха (5 чел.), шунтирование барабанной полости (2 чел). Аденотомия в анамнезе выполнена у 30 человек (58 %).

Иммунологическое обследование выявило достоверное снижение в сравнении с нормой абсолютного и относительного количества CD3 и CD8 ( $p < 0{,}001$ ), а также относительного CD4 ( $p < 0{,}01$ ). Общее количество лимфоцитов, CD16, а также содержание В-лимфоцитов в периферической крови соответствовало возрастной норме. При сравнении с контрольной группой выявлено достоверное снижение абсолютного и относительного количества CD25 ( $p < 0{,}001$ ) и повышение относительного количества В-лимфоцитов, а также снижение абсолютного — CD3 ( $p < 0{,}05$ ) (см. таблицу).

Индуцированная продукция ИЛ-2 мононуклеарами периферической крови снижена, однако в два раза превышает показатель в дошкольной группе (2,3 и 1,2 ед/мл).

В структуре сопутствующей соматической патологии у детей этой возрастной группы выявлены следующие заболевания: пороки сердца — 5 чел.; ожирение — 5 чел.; ювенильный артрит — 1 чел.; кифосколиоз — 1 чел.; ДЦП — 2 чел.; бронхиальная астма — 6 чел.; тубинфицирование — 2 чел. Рецидив холестеатомы при слухосохраняющих операциях составил 53 % при сроке наблюдения от 6 до 12 мес.

# Старшая школьная группа (12–18 лет) — 55 человек (56 наблюдений)

В данной возрастной группе врожденная холестеатома была диагностирована только в трех случаях (5,4 %). Клинические проявления заболевания: одностороннее кондуктивное снижение слуха, эпидермальные массы за барабанной перепонкой.

Для старших школьников, так же как и для детей младшего школьного возраста, характерен достаточно длительный период времени от манифестации заболевания до оперативного вмешательства —  $28 \pm 20,7$  мес. (2 мес. — 8 лет). Так, у 30 детей длительность заболевания хроническим отитом с дефектом барабанной перепонки превысила 2 года. За этот период больные неоднократно получали консервативное лечение в условиях ЛОР-стационара, полипотомии уха, транстимпанальное шунтирование, антибактериальную терапию.

При иммунологическом обследовании выявлено снижение в сравнении с нормой абсолютного и относительного количества CD3 и CD8, а также относительного CD4. 12 человек (21 %) имели соматическую патологию: пороки сердца — 2, аномалии развития почек, пиелонефрит — 3, язвенный колит — 1, ДЦП — 1, ожирение — 2, синдром Дауна — 1, тубинфицированы — 2 человека. Рецидив холестеатомы при слухосохраняющих операциях в этой возрастной группе возник в 16 наблюдениях и составил 29 % при сроке наблюдения от 6 ло 12 мес.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

- 1. Холестеатома среднего уха имеет тенденцию к более неблагоприятному течению у детей младшего возраста, что выражается в более высоком проценте рецидива заболевания после хирургического вмешательства. В преддошкольной группе рецидив холестеатомы возник в 100 % наблюдений, в дошкольной в 58 %, в младшей школьной в 53 %, в старшей школьной в 29 % наблюдений.
- 2. Для детей младших возрастных групп характерен высокий процент диагностики врожденной холестеатомы. В преддошкольной группе врожденная холестеатома была диагностирована в 100 % наблюдений, в дошкольной в 35 %, в младшей школьной в 11 %, в старшей школьной в 5,4 % наблюдений. При этом в зависимости от возраста меняется и клиническая картина манифестации: острое воспалительное начало у детей до 7 лет и одностороннее кондуктивное снижение слуха у детей школьного возраста.
- 3. Хронический средний отит с холестеатомой у детей протекает на фоне нарушений Т-клеточной

системы иммунитета и системной продукции МНПК интерлейкина-2, причем более выраженные иммунологические расстройства наблюдаются у больных дошкольного возраста. Нарушение продукции Т-клеточного ростового фактора ИЛ-2 в сочетании со снижением числа клеток, имеющих зрелые маркеры Т-лимфоцитов, по данным литературы свидетельствует о формировании вторичного иммунодефицита [9].

4. Частые инфекции верхних дыхательных путей, тубарные дисфункции, нарушения клеточного и гуморального иммунитета у дошкольников являются фоном, способствующим более неблагоприятому течению и прогнозу холестеатомы среднего уха.

Конфликт интересов. Данное исследование не имело финансирования. Конфликт интересов отсутствует.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- Антонова О.А. Возрастная анатомия и физиология. М.: Высшее образование, 2006. [Antonova OA. Vozrastnaya anatomiya i fiziologiya. Moscow: Vysshee obrazovanie; 2006. (In Russ.)]
- 2. Власова Г.В. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности хирургического лечения детей с холестеатомно-деструктивными отитами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. [Vlasova GV. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika i osobennosti khirurgicheskogo lecheniya detey s kholesteatomno-destruktivnymi otitami. [dissertation]. Saint Petersburg, 2005. (In Russ.)]
- 3. Власова Г.В. Холестеатома среднего уха у детей. Педиатрические аспекты / Сборник тезисов III Петербургского международного форума оториноларингологов России; Санкт-Петербург, 23–25 апреля 2014 г. Санкт-Петербург; 2014. С. 45–46. [Vlasova GV. Kholesteatoma srednego ukha u detey. Pediatricheskie aspekty. In: Proceedings of the III Saint Petersburg international forum of otorhinolaryngolo-

- gists of Russia; Saint Petersburg, 23–25 Apr 2014. Saint Petersburg; 2014. P. 45-46. (In Russ.)]
- 4. Власова Г.В., Курьянова Ю.А. Холестеатома среднего уха у детей: особенности течения и результаты оперативного лечения в возрастном аспекте // Педиатр. 2017. Т. 8. № S1. С. М89–М90. [Vlasova GV, Kur'yanova YA. Kholesteatoma srednego ukha u detey: osobennosti techeniya i rezul'taty operativnogo lecheniya v vozrastnom aspekte. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(S1): M89-M90. (In Russ.)]
- 5. Кетлинский С.А., Калинина М.А. Иммунология для врача. СПб.: Гиппократ, 1998. [Ketlinskiy SA, Kalinina MA. Immunologiya dlya vracha. Saint Petersburg: Gippokrat; 1998. (In Russ.)]
- 6. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. М.: Медицина, 1986. [Mazurin AV, Vorontsov IM. Propedevtika detskikh bolezney. Moscow: Meditsina; 1986. (In Russ.)]
- 7. Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети» // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 4. С. 209–215. [Samsygina GA, Vyzhlova EN. Once again about the problems of "frequently ill children" notion. *Pediatriia*. 2016;95(4):209-215. (In Russ.)]
- 8. Софронов Б.Н., Левин М.Я., Орехова Л.Ю. Основы медицинской иммунологии. СПб, 1997. [Sofronov BN, Levin MYa, Orekhova LYu. Osnovy meditsinskoy immunologii. Saint Petersburg; 1997. (In Russ.)]
- Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. [Freydlin IS. Immunnaya sistema i ee defekty. Saint Petersburg: NTFF "Polisan"; 1998. (In Russ.)]
- Stangerup SE, Drozdziewicz D, Tos M, Trabalzini F. Surgery for acquired cholesteatoma in children: long-term results and recurrence of cholesteatoma. J Laryngol Otol. 1998;112(8):742-749. https://doi.org/10.1017/s0022215100141581.
- 11. Vartiainen E. Factors associated with recurrence of cholesteatoma. J Laryngol Otol. 1995;109(7):590-592. https://doi.org/10.1017/s0022215100130804.

#### ◆Информация об авторах

Галина Владимировна Власова— канд. мед. наук, доцент, кафедра оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: galinav71@mail.ru.

Павел Владимирович Павлов — д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pvpavlov@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

Galina V. Vlasova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: galinav71@mail.ru.

Pavel V. Pavlov — MD, PhD, Head of Department of Otorhinolaryngology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pvpavlov@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10519-26

# ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРОВОДОРОДА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Н.В. Харламова, Ю.А. Фисюк, О.Г. Ситникова, Т.З. Горожанина, С.Б. Назаров ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России,

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. в.н. городкова» минздрава России, Иваново

Для цитирования: Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Ситникова О.Г., и др. Исследование сероводорода в пуповинной крови для прогнозирования функционирования артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных // Педиатр. − 2019. − Т. 10. − № 5. − С. 19–26. https://doi.org/10.17816/PED10519-26

Поступила: 07.08.2019 Одобрена: 10.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных может стать причиной многих осложнений и ухудшить прогноз для жизни и здоровья. Поэтому определение высокого риска функционирования артериального протока является актуальной проблемой раннего неонатального периода. Характерными эхокардиографическими проявлениями наличия функционирующего артериального протока является более низкий ударный объем, более высокое давление в легочной артерии и аорте. В рамках настоящего исследования выявлена частота функционирующего артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. Обнаружено, что концентрация сероводорода в пуповинной крови у глубоконедоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком ниже, чем у новорожденных без функционирующего артериального протока. Показано, что концентрация сероводорода в пуповинной крови может быть использована для раннего выявления данного состояния. Разработан способ прогнозирования функционирования артериального протока, который заключается в вычислении прогностического индекса *D* с учетом гестационного возраста, веса и роста новорожденного, а также концентрации сероводорода в пуповинной крови.

**Ключевые слова:** функционирующий артериальный проток; сероводород; глубоконедоношенные новорожденные; прогнозирование.

# THE STUDY OF HYDROGEN SULFIDE IN CORD BLOOD TO PREDICT THE FUNCTIONING OF THE DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS

© N.V. Kharlamova, Yu.A. Fisuk, O.G. Sitnikova, T.Z. Gorozhanina, S.B. Nazarov

Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

For citation: Kharlamova NV, Fisuk YuA, Sitnikova O.G, et al. The study of hydrogen sulfide in cord blood to predict the functioning of the ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):19-26. https://doi.org/10.17816/PED10519-26

Received: 07.08.2019 Revised: 10.09.2019 Accepted: 17.10.2019

The hemodynamically significant functioning ductus arteriosus in premature infants can cause many complications and worsen the prognosis for life and health. Therefore, the determination of a high risk of the functioning of the ductus arteriosus is an urgent problem of the early neonatal period. Characteristic echocardiographic manifestations of a functioning ductus arteriosus is a lower stroke volume, higher pressure in the pulmonary artery and aorta. In the framework of this study, the frequency of the functioning ductus arteriosus in deeply premature infants was revealed. It was found that the concentration of hydrogen sulfide in umbilical cord blood in lower preterm infants with a functioning arterial duct is lower than in newborns without a functioning arterial duct. It is shown that the concentration of hydrogen sulfide in cord blood can be used for early detection of this condition. A method for predicting the functioning of the arterial duct has been developed, which consists in calculating the prognostic index *D* taking into account the gestational age, weight and height of the newborn, as well as the concentration of hydrogen sulfide in cord blood.

Keywords: patent ductus arteriosus; hydrogen sulphide; preterm infants; prediction.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

В результате перехода на новые критерии живорожденности, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения1, в неонатологии и педиатрии задача выхаживания глубоконедоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении является актуальной и значимой. Прогноз жизни и здоровья данной категории детей определяется в основном респираторными и гемодинамическими нарушениями. К патологии, которая может привести к ухудшению состояния глубоконедоношенного новорожденного, относится функционирование артериального протока с преимущественно левоправым сбросом. Частота встречаемости гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ФАП) находится в обратной зависимости от гестационного возраста. У детей, родившихся до 28-й недели гестации, данная патология наблюдается в 25-70 % [1]. Клинические проявления функционирования артериального протока развиваются по причине: 1) снижения системного кровотока вследствие «обкрадывания» большого круга кровообращения; 2) повышения кровенаполнения системы малого круга кровообращения, что впоследствии приводит к усугублению тяжести респираторного дистресс-синдрома, метаболическому и смешанному ацидозу, нарушению усвоения энтерального питания, развитию легочного кровотечения в первые двое суток после рождения, снижению диуреза, риску развития ранних внутрижелудочковых кровоизлияний. У недоношенных детей ФАП может быть ассоциирован с критическим клиническим состоянием, приводящим к серьезным осложнениям, наиболее частыми из которых являются внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия недоношенных, что требует особых условий выхаживания таких детей [4, 5].

Установить прогноз функционирования артериального протока у глубоконедоношенного новорожденного в первые часы жизни важно, так как это позволит определить раннюю тактику ведения новорожденного и раннее начало медикаментозной терапии при наличии показаний, что повысит ее эффективность. Актуальность исследования вызвана необходимостью поиска дополнительных малоинвазивных и малозатратных ранних критериев прогнозирования функционирования

артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

Описан способ прогнозирования персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных путем оценки гестационного возраста, баллов по шкале Апгар, рефлексов новорожденного, состояния мышечной системы, кожных покровов, наличия отеков, влажных хрипов, усиления легочного рисунка на рентгенограмме, а также эхокардиографических показателей конечного диастолического размера левого предсердия и правого желудочка на килограмм веса новорожденного и рассчитан прогностический коэффициент по математической формуле<sup>2</sup>.

Способов прогнозирования функционирования артериального протока по антропометрическим параметрам новорожденного при рождении в литературе не найдено.

Олним из газомедиаторов, участвующих во многих физиологических процессах, таких как передача данных в центральной и периферической нервной системе, регуляция гомеостаза, регуляция иммунитета является сероводород. Большую роль сероводород играет в регуляции работы сердечно-сосудистой системы: по данным Mathaia et al., сероводород является сосудорасширяющим газом [10]. В экспериментах было доказано, что донор сероводорода гидросульфид натрия (NaHS) вызывает расслабление различных отделов артериального и венозного русла [6, 7]. Сероводород оказывает расслабляющее действие на гладкомышечные клетки стенки сосудов, приводя к расслаблению сосудов [2, 7, 9, 12].

Учитывая роль сероводорода в регуляции сосудистого тонуса, вероятно предположить его значение в поддержании сосудистого тонуса артериального протока у новорожденных, в том числе родившихся преждевременно.

*Цель работы* — исследовать концентрацию сероводорода в пуповинной крови у глубоконедоношенных новорожденных для прогнозирования функционирования артериального протока.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ «ИВ НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России обследовано 83 глубоконедоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г: с массой тела менее 1000 г — 24 ребенка

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1687н, г. Москва.

 $<sup>^2</sup>$  Патент № 2556793 Российская Федерация. Способ постнатального прогнозирования персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных детей / Климачева О.В., Климачев А.М., Спивак Е.М. // Изобретения. Полезные модели. — 2015. — № 20.

(29 %) и массой тела от 1000 до 1499 — 59 детей (71 %).

Всем новорожденным проводилось ежедневное клиническое обследование и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи данной категории пациентов; на вторые-третьи сутки жизни выполнялась ЭхоКГ. Исследование сероводорода проводилось методом Qu K. из пуповинной крови сразу после рождения [8, 11].

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В пробирку помещают 1 мл крови, добавляют 0,25 мл 1 % ацетата цинка и 0,45 мл дистиллированной воды, встряхивают и инкубируют 10 мин при комнатной температуре. Далее добавляют 0.25 мл 10 % раствора трихлоруксусной кислоты, центрифугируют 10 мин при 3000 об./мин. Супернатант полностью сливают в чистую пробирку и добавляют 0,133 мл 20 ммоль/л раствора N,N-диметил-п-фенилдиаминсульфата, приготовленного на 7,2 моль/л НС1 и 0,133 мл 30 ммоль/л раствора хлорида железа(III) (FeCl,), приготовленного на 1,2 моль/л НСІ. Далее инкубируют 20 мин при комнатной температуре. Через 20 мин снимают экстинкцию на спектрофотометре при длине волны 670 нм против воды. Концентрацию сероводорода в сыворотке крови рассчитывают по калибровочному графику. Для этого используют раствор гидросульфида натрия (NaHS) в концентрациях 320, 160, 80 и 40 мкмоль/л вместо образца. Выбранные концентрации гидросульфида натрия соответствуют 30 % вырабатываемого в организме сероводорода соответственно 96, 48, 24, 12 мкмоль/л, которые откладывают по оси ординат, полученные экстинкции — по оси абсцисс. Далее строят линейную кривую по точкам пересечения значений. Определяют по графику полученное значение концентрации сероводорода.

Математический анализ проводился по общепринятым методам вариационной статистики с помощью пакета прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2007, Statistica for Windows 6.0, MedCalc 7.4.4.1. Анализ и описание количественных данных проводились с учетом отсутствия нормального распределения. Определялись медиана (Ме), интерквартильные размахи — UQ-LQ (25–75 % перцентили). Достоверность различий между показателями выборок оценивалась по непараметрическому U-критерию Манна—Уитни. Уровень значимости p < 0.05 расценивался как статистически достоверный.

В зависимости от наличия функционирующего артериального протока дети были разделены на 2 группы: группу 1 составили 18 недоношенных новорожденных, имевших ФАП, в группу 2 вошли 65 недоношенных новорожденных без ФАП.

В ходе нашего исследования было выявлено, что дети в сравниваемых группах были сопоставимы по сроку гестации, полу и массе тела (табл. 1).

Анализ биологического анамнеза показал, что средний возраст матерей детей группы 1 составил 31,5 (26–36) лет, группы 2–30 (27–34) лет. 33,3 % матерей группы 1 и 16,9 % матерей группы 2 имели высшее образование. Большинство матерей детей обеих групп состояли в законном браке: 72,2 и 64,6 % соответственно.

У матерей детей обеих групп в равной степени был отягощен соматический анамнез. Анемия встречалась у 40 % женщин обеих групп; ожирение у 11 % женщин группы 1 и 20 % матерей группы 2; артериальная гипертензия в 38,8 и 21 % соответственно; миопия отмечена только у женщин группы 2 в 24,6 % (p=0,01); хронический пиелонефрит достоверно чаще диагностировался у женщин группы 1 (p=0,04).

Акушерско-гинекологический анамнез также был отягощен у большинства женщин. 50 % женщин

Таблица 1 / Table 1

Характеристика глубоконедоношенных новорожденных Characteristics of preterm infants

Параметры / Parameters	Группа 1 $(n = 18)$ / Group 1 $(n = 18)$	Группа 2 $(n = 65)$ / Group 2 $(n = 65)$	p
Пол (девочки/мальчики), % / Gender (girls/boys), %	38,8/61,2	52,3/47,7	0,31
Масса тела при рождении, Ме (25–75 %), г / Birth weight, Ме (25%–75%), g	1200 (974–1430)	1250 (992–1430)	0,51
Рост при рождении, Me (25–75 %), см/ Growth at birth, Me (25%–75%), сm	37,5 (35–40)	37,0 (35–40)	0,94
Срок гестации, Me (25–75 %), нед. / Gestational age, Me (25%–75%), weeks	29,5 (28–31)	31 (29–32)	0,16

обеих групп имели в анамнезе медицинские аборты; у 27,7 % женщин группы 1 и 23 % женщин группы 2 зарегистрированы самопроизвольные выкидыши. У половины женщин обеих групп диагностирован кольпит, у трети — эрозия шейки матки. У 22,2 % женщин группы 1 и 15,3 % женщин группы 2 беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. Отягощенное течение беременности было у всех женщин, так у 66,7 % женщин группы 1 и 46,1 % женщин группы 2 при беременности регистрировались признаки угрозы ее прерывания. Беременность около 25 % женщин обеих групп осложнилась присоединением преэклампсии, в половине случаев диагностировали фетоплацентарную недостаточность; признаки маловодия имели 11,1 и 16,9 % женщин соответственно, многоводие диагностировалось в 5,6 и 9,2 % случаев. У 44,4 % женщин группы 1 и 29,2 % женщин группы 2 родовой деятельности предшествовало дородовое излитие околоплодных вод. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты диагностирована у 22,2 % женщин группы 1 и 12,3 % женщин группы 2. 40 % женщин обеих группы имели различные симптомы острого респираторного заболевания во время беременности. Значимых различий в характеристике акушерско-гинекологического анамнеза в группах не отмечено.

Антенатальная стероидная профилактика респираторного дистресс-синдрома была проведена в большинстве случаев: 88,8 % у детей группы 1 и 81,5 % детей группы 2, p > 0,05.

Дети группы 1 достоверно чаще (в 95 % наблюдений) были рождены путем операции кесарева сечения, тогда как дети группы 2 — в 85 % (p = 0.04). Все обследованные новорожденные родились в тяжелом состоянии, которое было обусловлено дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, степенью перенесенной гипоксии и выраженной незрелостью. В состоянии тяжелой асфиксии родилось 44 % новорожденных из группы 1 и 11 % новорожденных из группы 2 (p = 0.01). При оказании первичной реанимационной помощи детям группы 1 достоверно чаще требовалась интубация трахеи (p = 0.01), респираторная терапия через эндотрахеальную трубку (p = 0.01) и более высокий процент кислорода (p = 0.002). В дальнейшем дети группы 1 чаще требовали кардиотонической терапии (p = 0.0009).

Согласно клиническим рекомендациям «Открытый артериальный проток у недоношенных детей»<sup>3</sup>

на 2-3 сут жизни всем детям было проведено ЭхоКГ исследование. Результаты представлены в табл. 2. Диаметр артериального протока у детей группы 1 составлял 1,65 (1,5-2,0) мм. Следует подчеркнуть, что показания к назначению медикаментозной терапии для закрытия артериального протока у пациентов отсутствовали. У детей группы 2 проток не визуализировался. Анализируя параметры ЭхоКГ, необходимо отметить, что у детей группы 1 ударный объем был значимо ниже, чем в группе 2 и составил 1,3 (0,9–1,8) мл против 1,7 (1,3–2,1) мл, p = 0.03; давление в легочной артерии было выше у детей в группе 1 по сравнению со 2-й группой и составило 6,0 (4,2-6,0) и 4,45 (4,0-6,0) мм рт. ст. (p = 0,01)соответственно; давление в аорте выше у детей группы 1 по сравнению со 2-й группой и составило 7,0 (6,0-8,0) против 4,8 (4,3-6,25) мм рт. ст. Вышеперечисленные гемодинамические показатели характерны для новорожденных с ФАП.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Мы провели изучение концентрации сероводорода в пуповинной крови обследованных новорожденных. В результате исследования выявлено, что концентрация сероводорода в крови новорожденных с ФАП составляла 17 (14–27) мкмоль/л, в то время как у новорожденных без ФАП — 45 (36–58) мкмоль/л (табл. 3). Содержание сероводорода в пуповинной крови у недоношенных новорожденных с ФАП было достоверно ниже (p=0,0000), чем у новорожденных без ФАП.

Согласно литературным данным, сероводород оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов посредством активации АТФ-зависимых калиевых каналов, тем самым происходит утечка ионов К+ из клетки, что сопровождается гиперполяризацией мембраны, ингибированием потенциал-зависимых Са-каналов, снижением внутриклеточной концентрации кальция и расслаблением сосудистой стенки [7]. В результате нашего исследования мы получили, что у детей с функционирующим артериальным протоком содержание сероводорода в пуповинной крови значимо ниже, чем у детей без функционирующего артериального протока.

Кроме того, известно, что при состоянии тяжелой гипоксии нарушается работа цикла Кребса, блокируется дыхательная цепь, при этом в крови накапливаются активные формы кислорода [3]. Согласно результатам нашего исследования, новорожденные с функционирующим артериальным протоком значимо чаще рождались в состоянии тяжелой асфиксии, оценка по шкале Апгар у детей группы 1 составляла 3,5 (2,0–4,0) баллов, в отличие от детей группы 2, у которых чаще регистрировалась

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Клинические рекомендации «Открытый артериальный проток у недоношенных детей» / Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В. и др. // Российское общество неонатологов, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Москва. 2016

Таблица 2 / Table 2

Эхокардиографические показатели у обследованных новорожденных на вторые-третьи сутки жизни Echocardiographic parameters in the examined newborns on the second or third day of life

Показатели /	Группа 1 (n = 18) /	Группа 2 (n = 65) /
Indicators	Group 1 $(n = 18)$	Group 2 $(n = 65)$
КДР ПЖ, мм / RVIDd, mm	6,45 (6,0-7,2)*	6,0 (5,8–7,0)*
КДР ЛЖ, мм / LVIDd, mm	12,0 (11,0–12,0)*	11,0 (10,1–12,0)
КСР ЛЖ, мм / LVIDs, mm	8,0 (7,0-8,7)	6,9 (6,0–7,7)
OOO, mm / PFO, mm	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0–2,0)
УO, мл / SV, ml	1,3 (0,9–1,8)*	1,7 (1,3–2,1)*
КДО, мл / EDV, ml	1,6 (1,5–1,8)	1,75 (1,3–2,4)
KCO, мл / ESV, ml	0,6 (0,5-0,8)	0,5 (0,34–0,65)
ФИ, % / ЕF, %	73,5 (78,0–78,0)	76,0 (72,0–78,0)
ΦC, % / FS, %	36,0 (32,0-42,0)*	41,0 (38,0-44,0)*
Давление в легочной артерии, мм рт. ст / Pulmonary artery pressure, mmHg	6,0 (4,2–6,0)*	4,45 (4,0-6,0)*
Давление в aopтe, мм pт. cт / Aortic pressure, mmHg	7,0 (6,0–8,0)*	4,8 (4,3-6,25)*
Диаметр ЛА, мм / Diameter PA, mm	7,0 (6,4–7,21)	6,55 (6,2–6,95)
ΦΑΠ, мм / PDA, mm	1,65 (1,5–2,0)*	0 (0-0)*
Диаметр аорты, мм / Aortic diameter, mm	7,0 (7,0–7,2)	7,0 (6,4–8,0)
Раскрытие АК, мм / Aortic valve opening, mm	4,8 (4,3–5,0)	4,8 (4,2–5,5)
ТмиокПЖ, мм / RVMT, mm	2,0 (2,0–2,5)	2,2 (2,2–2,6)
ТМЖП, мм / IST, mm	2,7 (2,15–3,0)	2,7 (2,5–3,1)
T3СЛЖ, мм / LVPV, mm	2,5 (2,1–2,5)	2,5 (2,2–2,8)

Примечание. \*Достоверность различий p < 0.05. КДР ПЖ — конечный диастолический размер полости правого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер полости левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер полости левого желудочка, ООО — открытое овальное окно, УО — ударный объем, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФИ — фракция изгнания, ФС — фракция сокращения, ЛА — легочная артерия, ФАП — функционирующий артериальный проток, АК — аортальный клапан, ТмиокПЖ — толщина миокарда правого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

Note. \*Significance of differences p < 0.05. RVEDd – right ventricular chamber dimension at end diastole, LVEDd – left ventricular end diastolic dimension, LVIDs – left ventricular chamber dimension at end systole, PFO – patent foramen ovale, SV – stroke volume, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, FS – fractional shortening, EF – ejection fraction, PA – pulmonary artery, PDA – patent ductus arteriosus, AV – aortic valve, RVMT – right ventricular myocardium thickness, IST – interventricular septum thickness, LVPV – left ventricle posterior wall.

 $Taблица\ 3\ /\ Table\ 3$  Эхокардиографические показатели у обследованных новорожденных на вторые-третьи сутки жизни Echocardiographic parameters in the examined newborns on the second or third day of life

Показатели / Indicators	Группа 1 $(n = 18)$ / Group 1 $(n = 18)$	Группа 2 ( <i>n</i> = 65) / Group 2 ( <i>n</i> = 65)	p
Концентрация сероводорода в пуповинной крови, мкмоль/л / Concentration of hydrogen sulfide in umbilical cord blood, µmol/L	17 (14–27)	45 (36–58)	0,0000

умеренная асфиксия, оценка по Апгар у детей 2-й группы составляла 4,0 (4,0–5,0) баллов. Кроме того, детям с ФАП чаще требовалась интубация трахеи, проведение искусственной вентиляции лег-

ких, более высокая концентрация кислорода, что подтверждает наличие у них респираторных нарушений, а значит и гипоксии. По нашему мнению, низкий уровень сероводорода у детей с ФАП

можно объяснить тем, что сероводород как химически реактивная молекула взаимодействует с активными формами кислорода, которые образуются в результате гипоксии (асфиксии), что приводит к снижению его концентрации в крови. Таким образом, по нашему мнению, концентрация сероводорода в крови новорожденных недоношенных детей сопряжена со степенью перенесенной гипоксии. Результат нашего исследования показал, что уровень сероводорода в пуповинной крови является прогностически значимым фактором для прогнозирования функционирующего артериального протока, который несомненно связан с фактом гипоксии.

На основании математической обработки полученных результатов методом дискриминантного анализа с учетом антропометрических данных (масса тела и рост при рождении), гестационного возраста, концентрации сероводорода в пуповинной крови нами был разработан способ прогнозирования функционирования артериального протока, который заключается в вычислении прогностического индекса D по формуле:  $D = 12,77705 - A1 \times$  $\times$  0,09375 - A2  $\cdot$  0,40046 - A3  $\cdot$  0,00012 + A4  $\times$ × 0.03885, где 12,77705 — CONSTANT; A1 концентрация сероводорода, мкмоль/л; А2 — срок гестации в акушерских неделях; АЗ — масса тела новорожденного, г; А4 — рост новорожденного, см. При значении D больше 0 прогнозируют наличие функционирования артериального протока ко вторым-третьим суткам жизни у глубоконедоношенных детей, а при значении D меньше 0 прогнозируют отсутствие функционирования артериального протока.

Данный способ является простым, не имеет больших материальных затрат и имеет высокую точность исследования для прогнозирования функционирования артериального протока ко вторым-третьим суткам жизни у глубоконедоношенного новорожденного. Чувствительность данного способа 91,7 %, специфичность — 90,1 %, точность — 90,4 %. Получена приоритетная справка на изобретение № 20199118018.

Предложенный способ можно подтвердить следующими клиническими примерами.

**Пример 1.** Ребенок М. родилась от первой беременности первых преждевременных родов в 32 недели гестации. Беременность протекала на фоне тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, синдрома задержки развития плода, уреаплазмоза. Роды проведены путем операции кесарева сечения. Вес при рождении 985 г, рост 38 см. Оценка по шкале Апгар <sup>5</sup>/<sub>6</sub> баллов. При рождении взята кровь из вены пуповины, концентрация сероводорода составила 10 мкмоль/л. Прогностический

индекс D составил +0,38. По прогностическому индексу прогнозируется функционирование артериального протока на вторые-третьи сутки жизни. Состояние с рождения расценено как тяжелое. На вторые сутки выполнено ЭхоКГ, диагностирован ФАП 2 мм, гемодинамически незначимый.

Пример 2. Ребенок Т. родился от второй беременности первых преждевременных родов в 28 недель. Беременность протекала на фоне осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, анемии, кольпита. В родах — дородовое излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Вес при рождении 900 г, рост 37 см. Оценка по шкале Апгар 4/5 баллов. Состояние с рождения расценено как тяжелое. При рождении из вены пуповины взята кровь, концентрация сероводорода составила 74 мкмоль/л. Прогностический индекс Dсоставил -4.0. D меньше 0 — прогнозируется отсутствие функционирования артериального протока. На вторые сутки выполнено ЭхоКГ: ФАП не визуализируется. В последующие сутки ФАП не визуализировался. К первому месяцу жизни ФАП нет.

Пример 3. Ребенок М. родилась от первой беременности первых преждевременных родов в 32 недели. Беременность протекала на фоне тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, синдрома задержки развития плода, уреаплазмоза (пролеченного). Роды проведены путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении 985 г, длина 38 см. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. При рождении взята кровь из вены пуповины, концентрация сероводорода составила 10 мкмоль/л. Прогностический индекс D рассчитывают по формуле:  $D = 12,77705 - 10 \cdot 0,09375 -32 \cdot 0.40046 - 985 \cdot 0.00012 + 38 \cdot 0.03885 = 0.38$ . По прогностическому индексу прогнозируется функционирование артериального протока на вторые-третьи сутки жизни. Состояние с рождения расценено как тяжелое. На вторые сутки выполнено ЭхоКГ, диагностирован ФАП 2 мм, гемодинамически значимый. Проведено медикаментозное закрытие препаратом Ибупрофен для внутривенного введения. К шестому дню жизни ФАП закрылся. К месяцу ФАП не визуализируется.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Частота ФАП у глубоконедоношенных новорожденных, по данным нашего наблюдения, составляет 21,6 %. Прогностическим критерием функционирования артериального протока является содержание сероводорода в пуповинной крови: при концентрации сероводорода в пуповинной

крови менее 27 мкмоль/л можно спрогнозировать функционирование артериального протока. Рассчитан прогностический индекс *D* с использованием концентрации сероводорода в пуповинной крови, массы тела и роста при рождении, срока гестации в акушерских неделях. Чувствительность данного способа 91,7 %, специфичность 90,1 %, точность 90,4 %. Раннее прогнозирование функционирования артериального протока позволит определить тактику ведения новорожденного, и подтвердив наличие и гемодинамическую значимость артериального протока данными эхокардиографии при наличии показаний, начать своевременно медикаментозную терапию.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 120–128. [Burov AA, Degtyarev DN, Ionov OV, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants. Consensus report. Neonatologiia. 2016;(4):120-128. (In Russ.)]
- 2. Вараксин А.А., Пущина Е.В. Значение сероводорода в регуляции функции органов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 27–34. [Varaksin AA, Puschina EV, et al. Role of hydrogen sulphide in regulatory functions. *Pacific medical journal*. 2012;(2):27-34. (In Russ.)]
- 3. Гармаза Ю.М., Козлова Н.М., Артюшевская М.В., и др. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13. № 4. С. 71–76. [Harmaza YM, Kozlova NM, Artsiusheuskaya MV, et al. Oxidative stress markers in the cord blood plasma of the preterm infants. *Med Akad Z.* 2013;13(4):71-76. (In Russ.)]
- 4. Дашичев В.В., Олендарь Н.В., Дашичев К.В. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных детей: клиническая значимость и методы лечения // Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5. № 6. С. 32 36. [Dashichev VV, Olendar' NV, Dashichev KV. A hemodynamically significant patent arterial duct in the preterm neonate: clinical significance and methods of treatment. *Problems of practical pediatrics*. 2010;5(6):32-36. (In Russ.)]
- 5. Звягина Ж.А., Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Тронина Д.А. Современный взгляд на функционирующий артери-

- альный проток у недоношенных новорожденных // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. № 4. С. 4–12. [Zvyagina JA, Tsoy EG, Igisheva LN, Tronina DA. The modern view on patent ductus arteriosus in preterm infants. *Mat'i ditya v Kuzbasse*. 2018;(4):4-12. (In Russ.)]
- 6. Колесников С.И., Власов Б.Я., Колесникова Л.И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей // Вестник РАМН. 2015. Т. 70. № 2. С. 237–241. [Kolesnikov SI, Vlasov BY, Kolesnikova LI. Hydrogen sulfide as a third essential gas molecule in living tissues. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(2):237-241. (In Russ.)] https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1318.
- 7. Ситдикова Г.Ф., Яковлев А.В., Зефиров А.Л. Газомедиаторы: от токсических эффектов к регуляции клеточных функций и использованию в клинике // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 6. С. 185–200. [Sitdikova GF, Yakovlev AV, Zefirov AL. Gasotransmitters: from the toxic effects to the regulation of cellular function and clinical application. *Bulletin of Siberian medicine*. 2014;13(6):185-200. (In Russ.)]
- 8. Патент РФ на изобретение № 2676703/19.12.2017. Назаров С.Б., Попова И.Г., Ситникова О.Г., и др. Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. [Patent RUS № 2676703/19.12.2017. Nazarov SB, Popova IG, Sitnikova OG, et al. Sposob prognozirovaniya vnutrizheludochkovykh krovoizliyaniy u novorozhdennykh. (In Russ.)]
- 9. Улащик В.С. Современные представления о биологической роли эндогенного сероводорода // Здравоохранение (Минск). 2012. № 1. С. 42–48. [Ulashchik VS. Current understanding of endogenous hydrogen sulfide biological role. *Zdravookhranenie* (Minsk). 2012;(1):42-48. (In Russ.)]
- 10. Mathaia JC, Missnerb A, Ku P, et al. No facilitator required formembrane transport of hydrogen sulfide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(39):16633-16638. https://doi.org/10.1073/pnas.0902952106.
- 11. Qu K, Chen CPLH, Halliwell B, et al. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage. *Stroke*. 2006;37(3):889-893. https://doi.org/10.1161/01. STR.0000204184.34946.41.
- 12. Skovgaard N, Gouliaev A, Aalling M, Simonsen U. The role of endogenous H2S in cardiovascular physiology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(9):1385-1393. https://doi.org/10.2174/138920111798280956.

#### ◆Информация об авторах

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.

#### ◆ Information about the authors

Natalya V. Kharlamova — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Pediatric Neonatology and Clinical Neurology Department. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

#### ◆Информация об авторах

Юлия Андреевна Фисюк — младший 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: juliaf.26@mail.ru.

Ольга Григорьевна Ситникова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии и генетики. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: juliaf.26@mail.ru.

Татьяна Зиновьевна Горожанина — канд. мед. наук, отделение функциональной диагностики. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: taqor411@mail.ru.

Сергей Борисович Назаров — д-р мед. наук, профессор, заведующий, лаборатория клинической биохимии и генетики. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: sergey@nazarov.ws.

#### ◆ Information about the authors

Julia A. Fisuk — Junior Researcher, Pediatric Neonatology and Clinical Neurology Department. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: juliaf.26@mail.ru.

Olga G. Sitnikova — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: juliaf.26@mail.ru.

Tatiana Z. Gorozhanina — MD, PhD, Department of Functional Diagnostics. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: taqor411@mail.ru.

Sergey B. Nazarov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: sergey@nazarov.ws.

https://doi.org/10.17816/PED10527-34

#### РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

© Е.В. Тимофеев <sup>1</sup>, Э.Г. Малев <sup>2</sup>, Н.Н. Парфенова <sup>1</sup>, Э.В. Земцовский <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; <sup>2</sup> ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Парфенова Н.Н., Земцовский Э.В. Ремоделирование сердца и магистральных сосудов у пациентов с марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 27–34. https://doi.org/10.17816/PED10527-34

Поступила: 12.08.2019 Одобрена: 10.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Для многих наследственных нарушений соединительной ткани (HHCT), в первую очередь — синдрома Марфана (CM), описано ремоделирование сердца и магистральных сосудов, проявляющееся снижением систолической функции левого желудочка и расширением грудного отдела аорты. Оценка морфометрических характеристик сердца и магистральных сосудов у лиц с другими ННСТ, в частности марфаноидной внешностью (МВ), ранее не проводилась. Материалы и методы. Обследовано 284 пациента: 90 юношей и 74 девушки в возрасте от 18 до 25 лет, а также 111 пациентов старших возрастных групп со стабильным течением ишемической болезни сердца (средний возраст 64,6 ± 6,2 лет) и 9 пациентов с верифицированным СМ (средний возраст 27,9 ± 9,3 лет). Всем пациентам выполнено фенотипическое и антропометрическое обследование с выявлением костных признаков дизэмбриогенеза, а также эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование по стандартному протоколу. Результаты. У юношей с МВ по сравнению с группой контроля (не более 2 костных признаков) выявлен сравнительно больший диаметр корня аорты (30,4 ± 4,7 vs  $28.0 \pm 3.6$  мм, p = 0.03) и восходящего отдела аорты ( $26.6 \pm 4.9$  vs  $24.6 \pm 3.2$  мм, p = 0.05). Также у юношей с MB оказался значимо толще миокард задней стенки левого желудочка  $(8.3 \pm 0.8 \text{ vs } 7.7 \pm 1.1 \text{ мм, } p = 0.02)$  и межжелудочковой перегородки  $(8.8 \pm 1.2 \text{ vs } 8.2 \pm 1.1 \text{ мм}, p = 0.04)$ . При проведении корреляционного анализа были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между такими высокоспецифичными костными признаками, как арковидное нёбо (r=0,31), воронкообразная деформация грудной клетки (r=0,43), арахнодактилия (r=0,45) и значениями Z-критерия (p < 0.05 для всех). Расширение корня аорты (Z-критерий >2.0) выявлено у 24 % пациентов старших возрастных групп с MB. Заключение. У пациентов с МВ выявляются существенные структурные изменения сердца и магистральных сосудов, которые носят прогредиентный характер — утолщение миокарда левого желудочка и расширение корня аорты.

**Ключевые слова:** расширение аорты; гипертрофия левого желудочка; наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани.

# REMODELING OF THE HEART AND MAIN VESSELS IN PATIENTS WITH MARFANOID HABITUS

© E.V. Timofeev<sup>1</sup>, E.G. Malev<sup>2</sup>, N.N. Parfenova<sup>1</sup>, E.V. Zemtsovsky<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Timofeev EV, Malev EG, Parfenova NN, Zemtsovsky EV. Remodeling of the heart and main vessels in patients with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):27-34. https://doi.org/10.17816/PED10527-34

Received: 12.08.2019 Revised: 10.09.2019 Accepted: 17.10.2019

For many hereditary connective tissue disorders (HCTD), especially Marfan syndrome, remodeling of the heart and main vessels is described, which is manifested by a decrease in the systolic function of the left ventricle and expansion of the thoracic aorta. Evaluation of morphometric characteristics of the heart and main vessels in patients with other HCTD, in particular – marfanoid habitus (MH) has not been previously carried out. **Materials and methods**. We examined 90 young men and 74 young women between the ages of 18 to 25 years, 111 patients older age groups with stable over coronary heart disease (mean age  $64.6 \pm 6.2$  years) and 9 patients with verified Marfan syndrome (mean age  $27.9 \pm 9.3$  years). All survey phenotypic and performed anthropometric survey identifying bone signs of dysembryogenesis as well as Echocardiography study on standard protocol. **The results.** Patients with MH as compared with control group revealed a relatively larger diameter of aortic root  $(30.4 \pm 4.7 \text{ vs } 28.0 \pm 3.6 \text{ mm}, p = 0.03)$  and the ascending aorta  $(26.6 \pm 4.9 \text{ vs } 24.6 \pm 3.2 \text{ mm}, p = 0.05)$ . Also young with MH turned out to be significantly thicker myocardium of left ventricular posterior wall  $(8.3 \pm 0.8 \text{ vs } 7.7 \pm 1.1 \text{ mm}, p = 0.02)$  and interventricular septum  $(8.8 \pm 1.2 \text{ vs } 8.2 \pm 1.1 \text{ mm}, p = 0.04)$ . When performing correlation analysis identified reliable positive correlation between such highly

specialized bone signs as high palate (r = 0.31), infundibular deformation of the chest (r = 0.43), arachnodactyly (r = 0.45) and Z-test (p < 0.05 for all). Expansion of the aorta (Z-criterion >2.0) have found 24% of older patients with MH. **Conclusion.** In patients with MH revealed significant structural changes of heart and main vessels which are progredient character – thickening of the left ventricular myocardium and expansion of the aortic root.

Keywords: expansion of the aorta; left ventricular hypertrophy; hereditary (dysplasia) connective tissue disorders.

Для многих наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) характерно развитие ремоделирования сердца и магистральных сосудов, в первую очередь — аорты, что зачастую определяет клиническую симптоматику и прогноз у таких пациентов. Наиболее изученными в этом плане являются классифицируемые ННСТ, имеющие согласованные международные алгоритмы диагностики, такие как синдромы Марфана (СМ) и Элерса-Данло (СЭД), а также первичный пролапс митрального клапана. Многие авторы указывают на снижение глобальной и локальной систолической функции левого желудочка у таких пациентов [1, 5-8, 18, 20]. Снижение деформации левого желудочка при СМ сочетается с утолщением миокарда левого желудочка, преимущественно — межжелудочковой перегородки. Кроме того, для пациентов с СМ и СЭД характерно расширение грудного отдела аорты с последующей ее диссекцией, что ассоциировано с высокой летальностью таких пациентов и требует проведения своевременного хирургического вмешательства [17].

В то же время, фибриллинопатии, к которым относят СМ и родственные ему ННСТ, характеризуются в основном костными признаками дизэмбриогенеза. Эти же признаки являются наиболее специфичными для выявления такого диспластического фенотипа как МВ [3, 13]. Алгоритм диагностики МВ основан на выявлении четырех костных признаков, 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.) [14]. В связи с низкой специфичностью таких признаков, как сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие и тем фактом, что большинство таких признаков выявляется значимо чаще у лиц мужского пола, нами были пересмотрены диагностические критерии МВ [4]. Согласно уточненным критериям, МВ выявляется у 16 % практически здоровых юношей и 9 % девушек (p < 0.05) [4].

С признаками МВ ассоциированы структурные аномалии со стороны сердечно-сосудистой системы — у таких пациентов чаще определяются зна-

чимые малые аномалии сердца — пролапсы клапанов, асимметрия аортальных полулуний, аневризма межпредсердной перегородки, ложные хорды левого желудочка [11]. Эти изменения соединительнотканного каркаса сердца сопровождаются частым выявлением вегетативной дисфункции и различными сердечными аритмиями [10, 15]. Известно также, что для пациентов с МВ уже в молодом возрасте удается выявить склонность к обеднению костной ткани солями кальция на фоне активации процессов остеорезорбции [12]. Однако оценка морфометрических характеристик сердца и магистральных сосудов у лиц с МВ ранее не проводилась.

Настоящее исследование предпринято *с целью* оценки морфоструктурных характеристик сердца и грудного отдела аорты у пациентов с МВ в различных возрастных группах.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 284 пациента, среди них: 90 юношей и 74 девушки в возрасте от 18 до 25 лет, 111 пациентов старших возрастных групп со стабильным течением ишемической болезни сердца (средний возраст  $64,6\pm6,2$  лет) и 9 пациентов с верифицированным диагнозом синдрома Марфана (средний возраст  $27,9\pm9,3$  лет). Всем обследованным выполнено фенотипическое и антропометрическое обследование с выявлением костных признаков дизэмбриогенеза, а также ЭхоКГ-исследование по стандартному протоколу.

Диагностику МВ осуществляли согласно Российским рекомендациям с учетом уточненных критериев и возрастных особенностей костных признаков [4, 9]. К МВ (основная группа) относили лиц, имеющих не менее четырех признаков, 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) [13], а кроме того, наличие двух специфичных признаков — деформации грудной клетки или высокого арковидного нёба. В то же время известно, что специфичность таких признаков, как сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие у лиц старшего возраста крайне низки, а снижение высоты межпозвоночных дисков и связанное с этим уменьшение роста может приводить к неверному расчету коэффициентов долихостеномелии [2].

Основная группа формировалась из пациентов, удовлетворяющих уточненным критериям МВ [4], контрольная группа — из пациентов, у которых при фенотипическом обследовании выявлялось не более двух костных признаков. В группе лиц молодого возраста учитывалась также гендерная принадлежность обследуемых. Среди юношей в основную группу (МВ) вошли 26 человек, в контрольную — 32 человека, в группе лиц женского пола молодого возраста в основную группу (МВ) вошли 24 человека, в контрольную — 50 пациенток. Среди пациентов старших возрастных групп сформирована основная группа (МВ) из 25 человек и контрольная с единичными костными признаками — 86 пациентов.

Расширение корня аорты оценивалось по значению Z-критерия  $\geq 2$  для пациентов в возрасте старше 20 лет и Z-критерия  $\geq 3$  для пациентов моложе 20 лет. Расчет Z-критерия: Z = (ДКа - ДДКа) / k, где k для возраста до 20 лет — 0,18; от 20 до 39 лет — 0,24; старше 40 лет — 0,37; ДКа — диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы, см; ДДКа — должный диаметр корня аорты, см. Расчет должного диаметра аорты для данного возраста: ДДКа = 1,92 + 0,74 · ППТ [21]. Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась по формуле Дюбуа [9].

Статистика: количественные данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Значимость различий количественных признаков

определялась при помощи непараметрических методов (критерий Уилкоксона—Манна—Уитни, p < 0.05), между группами по частоте изучаемого признака определялась по двустороннему точному критерию Фишера (p < 0.05). Линейная взаимосвязь костных признаков и значения Z-критерия оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (p < 0.05). Для подтверждения связи костных признаков с ремоделированием аорты проводился кластерный анализ в группе юношей с большим числом костных признаков (45 человек). (Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc., США).)

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Сначала были проанализированы морфометрические показатели сердца среди молодых лиц мужского пола. В основную группу вошли 26 юношей с МВ, в контрольную — 32 пациента с единичными костными признаками (табл. 1).

У юношей с МВ по сравнению с группой контроля выявлен сравнительно больший диаметр корня аорты и восходящего ее отдела. Также у юношей с МВ оказался значимо толще миокард задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Это объясняет тенденцию к увеличению массы и индекса массы миокарда у лиц основной группы.

Для подтверждения связи диаметра аорты и костных признаков дизэмбриогенеза в группе юношей с большим числом костных признаков (не менее четырех) проведен кластерный анализ, в результате которого было сформировано два

Таблица 1 / Table 1

Показатели морфометрии сердца и аорты у юношей с марфаноидной внешностью
Indicators of heart and aorta morphometry in young men with marfanoid habitus

Показатель / Indicator	MB / MH (n = 26)	Контроль / Control (n = 32)	p
Корень аорты, мм / Root of the aorta, mm	30,4 ± 4,7	28,0 ± 3,6	0,03
Восходящая аорта, мм / Aorta ascending, mm	26,6 ± 4,9	24,6 ± 3,2	0,05
Межжелудочковая перегородка, мм / Interventricular septum, mm	8,8 ± 1,2	8,2 ± 1,1	0,04
Задняя стенка левого желудочка, мм / Left ventricular posterior wall, mm	$8,3 \pm 0,8$	7,7 ± 1,1	0,02
Масса миокарда, г / Myocardial mass, g	$157,5 \pm 52,3$	134,9 ± 45,2	0,08
Индекс массы миокарда, г/м²/ Myocardial mass index, g/m²	85,9 ± 24,7	$75,2 \pm 21,8$	0,08

Примечание. МВ — марфоноидная внешность.

Note. MH — marfanoid habitus.

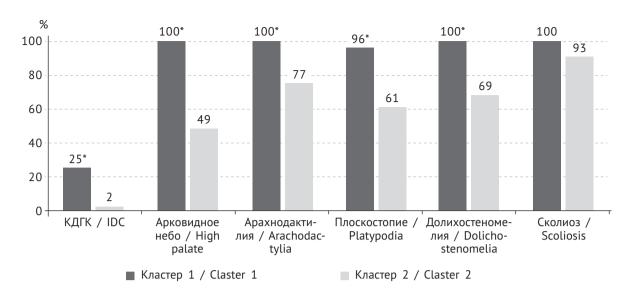


Рис. 1. Фенотипическая характеристика юношей (≽4 костных признаков) 1-го и 2-го кластеров. КДГК — килевидная деформация грудной клетки, \*p < 0,005

Fig. 1. Phenotypic characteristics of young men ( $\geq$  4 bone signs) of 1 and 2 clusters. IDC – infundibular deformation of the chest, \*p < 0.005

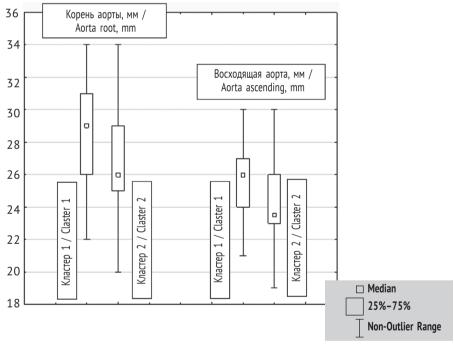


Рис. 2. Диаметр корня и восходящей аорты у юношей 1-го и 2-го кластеров

Fig. 2. The diameter of the aorta root and aorta ascending in young men of cluster 1 and 2

кластера, сравнительная характеристика которых представлена на рис. 1.

Сформированные кластеры достоверно различались по количеству костных признаков — среднее их число оказалось выше в кластере 1 (4,9  $\pm$  0,6 и 4,3  $\pm$  0,5, p = 0,00001). Достоверно выше в кластере 1 частота таких значимых признаков, как деформация грудной клетки, арахнодактилия, а также долихостеномелия.

Далее в сформированных кластерах был определен диаметр корня и восходящей аорты (рис. 2).

У юношей кластера 1 оказался значимо больше диаметр корня  $(28,7\pm3,6\ vs\ 26,6\pm2,8\ мм,\,p=0,03)$  и восходящей аорты  $(25,5\pm2,5\ vs\ 23,6\pm2,9\ мм,\,p=0,05)$ . Это подтверждает связь специфичных костных признаков с ремоделированием грудного отдела аорты у пациентов с MB.

Таблица 2 / Table 2

Морфометрические характеристики сердца и магистральных сосудов у пациентов старших возрастных групп с марфаноидной внешностью

Morphometrics of the heart and the main vessels in patients at older ages with marfanoid habitus

Показатель / Indicator	MB / MH (n = 25)	Контроль / Control (n = 86)	p
Корень аорты, мм / Aorta root, mm	$36,5 \pm 4,9$	$33,9 \pm 3,4$	0,003
Z-критерий / Z-criterion	$1,09 \pm 1,26$	$0,23 \pm 0,85$	0,0001
Легочная артерия, мм / Pulmonary artery, mm	$23,5 \pm 0,9$	$22,1 \pm 1,1$	0,00001
Левое предсердие, мм / Left atrium, mm	$42,9 \pm 1,9$	$41,2 \pm 1,5$	0,00001
Межжелудочковая перегородка, мм / Interventricular septum, mm	$11,5 \pm 1,2$	$10,5 \pm 1,3$	0,0008
Задняя стенка левого желудочка, мм / Left ventricular posterior wall, mm	$12,6 \pm 1,4$	$11,7 \pm 1,5$	0,008

Примечание. МВ — марфаноидная внешность.

Note. MH – marfanoid habitus.

Аналогичный анализ морфометрических характеристик сердца был проведен среди девушек с признаками МВ. Были получены те же результаты, свидетельствующие о большем диаметре начальной и восходящей аорты у девушек с МВ. Кроме того, девушкам с МВ по сравнению с группой контроля свойственны бо́льшая толщина задней стенки левого желудочка  $(8,2\pm1,2\ \text{vs}\ 7,5\pm1,1\ \text{мм},\ p=0,02)$  и связанная с этим тенденция к увеличению индекса массы миокарда  $(79,4\pm12,7\ \text{vs}\ 70,9\pm14,2\ \text{г/м}^2,\ p=0,02)$ .

Таким образом, проведенные исследования позволяют утверждать, что у лиц молодого возраста с признаками МВ достоверно выше значения диаметра корня аорты. Однако следует подчеркнуть, что ни у одного обследованного нами пациента молодого возраста не было выявлено значимого расширения аорты (величина Z-критерия не превышала 2,0). Речь может идти только о сравнительно большем диаметре аорты у лиц с МВ по сравнению с лицами того же возраста, имеющими единичные костные признаки. Напомним, что и авторы Гентских критериев диагностики СМ отмечают, что клинически значимое расширение аорты при этом заболевании нередко может быть обнаружено только в более старшем возрасте [19]. В нашем же исследовании были обследованы лица в возрасте от 18 до 25 лет, и выявить даже пограничное расширение аорты нам не удалось.

В связи с этим, мы оценили связь диаметра аорты с костными признаками в группе лиц старшего возраста. При проведении корреляционного анализа были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между такими высокоспецифичными признаками, как арковидное нёбо (r=0,31), воронкообразная деформация грудной клетки (r=0,43), арахнодактилия (r=0,45) и значениями Z-критерия (p < 0,05) для всех).

Далее был оценен диаметр корня аорты в группе лиц старших возрастных групп с МВ. Сформированные группы достоверно не различались по полу и возрасту (табл. 2).

Для лиц старшего возраста с MB характерны более высокие значения не только диаметра корня аорты, но и легочной артерии. Кроме того, для пациентов старшей возрастной группы с MB характерны большие значения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, что свидетельствует о развитии гипертрофии миокарда левого желудочка. Увеличение левого предсердия также подтверждает развитие гипертрофии миокарда левого желудочка с развитием его диастолической дисфункции.

Далее мы сравнили встречаемость расширения корня аорты у пациентов с фибриллинопатиями — синдромом Марфана и марфаноидной внешностью (рис. 3).

Расширение аорты характерно для СМ и МВ и встречается практически с одинаковой частотой. Однако следует подчеркнуть, что абсолютные размеры диаметра корня аорты у больных СМ были существенно выше  $(43,4\pm15,3\,$  мм), нежели в группе МВ

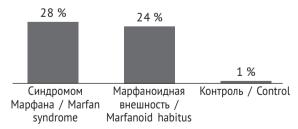


Рис. 3. Частота выявления расширения аорты (*Z*-критерий > 2,0) у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью

Fig. 3. Frequency identification of expansion of the aorta (*Z*-criterion > 2.0) in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus

 $(36,3\pm5,1\,$  мм), p=0,04. Таким образом, в группе лиц старшего возраста с признаками МВ можно говорить лишь о пограничном расширении корня аорты. Согласно рекомендациям, сочетание признаков МВ и пограничного расширения аорты позволяет диагностировать марфаноподобный фенотип [9]. Выявленная связь между признаками МВ и диаметром аорты подтверждается и тем фактом, что в группе с единичными костными признаками (контроль) расширение аорты практически не выявлялось  $(1\,\%\,$  случаев).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования подтверждают наличие связи между костными признаками, входящими в алгоритм выявления МВ, и структурными изменениями сердца и магистральных сосудов. Нами установлено, что у пациентов с признаками МВ уже в молодом возрасте удается выявить морфологические особенности сердечно-сосудистой системы, приводящие в более старшем возрасте к значимым изменениям структуры сердца. Так, у молодых мужчин с МВ выявляются относительно большие размеры корня аорты и восходящей ее части. Кластерный анализ показал связь таких костных признаков, как долихостеномелия, арахнодактилия, воронкообразная деформация грудной клетки, арковидное нёбо с диаметром корня и восходящего отдела грудной аорты. В то же время ни у одного пациента молодого возраста нам не удалось выявить расширения аорты — значения Z-критерия, учитывающего соотношение абсолютных размеров аорты к долженствующим значениям, не превышал пороговые значения [9]. Однако среди пациентов старших возрастных групп с МВ пограничное расширение корня аорты выявляется уже в четверти случаев. При этом ни степень самого расширения, ни темпы его прогрессирования у таких пациентов, в отличие от больных с СМ, не являются показанием для хирургической коррекции.

При оценке морфологических характеристик миокарда левого желудочка обнаружено, что у юношей с МВ отмечается тенденция к более высоким значениям массы миокарда, обусловленная большей толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки по сравнению со сверстниками без признаков МВ. При этом указанные параметры не выходят за пределы нормальных значений. Однако среди пациентов старшего возраста с МВ выявленные тенденции приводят к значимому утолщению миокарда левого желудочка и развитию его концентрической гипертрофии.

Таким образом, изменения морфометрических показателей левого желудочка и аорты у лиц молодого и старшего возраста с признаками МВ однотипны — тенденция к большему диаметру аорты в молодом возрасте и формирование значимого расширения корня аорты к пятому-шестому десятилетию жизни. Выявленная у лиц молодого возраста тенденция к большим значениям толщины миокарда левого желудочка подтверждается развитием его концентрической гипертрофии в старшем возрасте. Расширению аорты нередко сопутствует расширение и легочной артерии. Этот факт следует рассматривать как проявление слабости соединительнотканного каркаса магистральных сосудов, что проявляется зачастую только в старшем возрасте.

У пациентов с СМ также описываются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка [18]. Можно говорить об однотипности и прогредиентности изменений со стороны сердца и магистральных сосудов при фибриллинопатиях — СМ и МВ. Одним из патогенетических механизмов, ассоцированным с ремоделированием сердца и аорты у пациентов с СМ, в настоящее время считают активацию сигнального пути ТGF-β (Transforming Growth Factor-beta) [17]. Для пациентов с МВ также характерно превышение пороговых значений этого цитокина, что приводит к формированию дефектной соединительной ткани [16] и развитию ремоделирования миокарда левого желудочка и аорты.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациентов с МВ выявляются существенные структурные изменения сердца и магистральных сосудов, которые носят прогредиентный характер. Пациентов с МВ, по нашему мнению, следует относить к группе высокого риска развития клинически значимого расширения аорты и ремоделирования левого желудочка, а впоследствии и развития сердечной недостаточности. Такие пациенты нуждаются в регулярном эхокардиографическом наблюдении.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. 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, et al. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian journal of cardiology*. 2013;18(4):38-44. (In Russ.)]
- 2. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В., и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики на-

- следственных 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.)]
- 3. 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, et al. 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.)]
- 4. 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.
- 5. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. −2016. − Т. 7. − № 4. − 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;7(4):96-101. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED7496-101.
- 6. 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.)]
- 7. 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.)]

- 8. 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.)]
- 9. Малев Э.Г., Березовская Г.А., Парфенова Н.Н., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // 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. Rossiyskie rekomendatsii (I peresmotr). Russian journal of cardiology. 2013;18(1):1-32. (In Russ.)]
- 10. 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.
- 11. 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. [Timofeev EV. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ikh vzaimosvyaz's osobennostyami serdechnogo ritma u lits molodogo vozrasta. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. 169 p. (In Russ.)]
- 12. 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.
- 13. 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' FTSSKE im. V.A. Almazova*. 2013;(4):62-69. (In Russ.)]
- 14. 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. − 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.
- 15. Тимофеев Е.В., Реева С.В., Лобанов М.Ю., Земцовский Э.В. Марфаноидная внешность как предиктор нарушений сердечного ритма у лиц различных возрастных групп // Терапия. 2018. № 6. С. 84–90. [Timofeev EV, Reeva SV, Lobanov MY, Zemtsovsky EV. Marfanoid habitus as a predictor of cardiac arrhythmias in Persons of different age groups. *Terapiya*. 2018;(6):84-90. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18565/Терапия.2018;6[24]84-90.
- 16. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. Активность трансформирующего фактора роста у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью // Педиатр. 2019. Т. 10. № 1. С. 49–56. [Timofeev EV, Malev EG, Luneva EB,

- Zemtsovsky EV. The activity of transforming growth factor-β in young age with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(1):49-56. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED10149-56.
- 17. Franken R, Radonic T, den Hartog AW, et al. The revised role of TGF- $\beta$  in aortic aneurysms in Marfan syndrome. *Neth Heart J.* 2015;23(2):116-121. https://doi.org/10.1007/s12471-014-0622-0.
- 18. Kiotsekoglou A, Saha S, Moggridge JC. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients. *Echocardiography.* 2011;28(4):416-430. https://doi.org/10.1111/i.1540-8175.2010.01359.x.
- 19. Loeys B, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-785. https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785.
- 20. Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiol Young*. 2014;24(4):694-701. https://doi.org/10.1017/S1047951113001042.
- 21. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional chocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):507-512. https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90430-X.

#### ◆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: 5119443@mail.ru.

Эдуард Геннадьевич Малев — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория соединительнотканных дисплазий. ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Нина Николаевна Парфенова — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Эдуард Вениаминович Земцовский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@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: 5119443@ mail.ru.

Eduard G. Malev — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Laboratory of Connective-Tissue Dysplasias. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5119443@mail.ru.

Nina N. Parfenova — 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: 5119443@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: 5119443@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10535-41

#### СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ МИОПИИ У ГОРОДСКИХ ШКОЛЬНИКОВ

© И.Н. Горбачевская <sup>1</sup>, В.И. Орел <sup>1</sup>, В.В. Бржеский <sup>1</sup>, Р.В. Ершова <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; <sup>2</sup> ГБУЗ «Диагностический центр № 7», Санкт-Петербург

Для цитирования: Горбачевская И.Н., Орел В.И., Бржеский В.В., Ершова Р.В. Социально-гигиенические факторы, вызывающие развитие миопии у городских школьников // Педиатр. -2019. - Т. 10. - № 5. - С. 35–41. https://doi.org/10.17816/PED10535-41

Поступила: 07.08.2019 Одобрена: 10.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

В настоящее время миопия у школьников представляет серьезную проблему. Частота ее выявления в младших классах школы составляет 6–8 %, а к окончанию школы — не менее 25–30 %. В гимназиях и лицеях этот показатель достигает 50 %, что связано с более интенсивными и длительными зрительными нагрузками, продолжительной работой за компьютером и более частым использованием других электронных носителей информации. Возникновение и прогрессирование миопии во многом связаны с интенсивным учебным процессом, в который школьники вовлекаются уже с первого года обучения, а также с соответствующими нарушениями гигиены их зрительной работы на близком расстоянии. В статье приведены результаты ретроспективного анализа историй болезни 53 детей школьного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге. Изучалась роль в развитии миопии социально-гигиенических факторов, связанных со средой обитания школьников, их семейным укладом (в том числе материальным благополучием), обеспеченностью современными техническими средствами (компьютерами, игровыми видеоприставками, мобильными телефонами и др.). Также проводился анализ «внешних» факторов (недостаточная физическая активность ребенка, несоблюдение режима дня, несвоевременное обращение родителей ребенка к офтальмологу), оказывающих негативное влияние на развитие и прогрессирование миопии у школьников. По результатам исследования разработаны рекомендации по диагностике и коррекции миопии у детей школьного возраста.

**Ключевые слова:** прогрессирующая миопия; миопическая рефракция; близорукость; школьная миопия; дошкольная миопия.

# MYOPIA-CAUSING SOCIAL AND HYGIENIC FACTORS IN URBAN SCHOOLCHILDREN

© I.N. Gorbachevskaya<sup>1</sup>, V.I. Orel<sup>1</sup>, V.V. Brzheskiy<sup>1</sup>, R.V. Ershova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> GBUZ "Diagnostic Center No. 7", St. Petersburg, Russia

For citation: Gorbachevskaya IN, Orel VI, Brzheskiy VV, Ershova RV. Myopia-causing social and hygienic factors in urban schoolchildren. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):35-41. https://doi.org/10.17816/PED10535-41

Received: 07.08.2019 Revised: 10.09.2019 Accepted: 17.10.2019

Myopia in schoolchildren is a serious problem. The frequency of its detection in the lower grades of the school is 6–8%, and by the end of school – at least 25–30%. In special school this indicator reaches 50%, which is associated with more intense and longer visual loads, prolonged work at the computer and more frequent use of other electronic storage media. The genesis and progression of myopia is largely due to the intensive educational process in which schoolchildren are involved already from the first year of study, as well as to the corresponding violations of the hygiene of their visual work at close range. The article presents the results of a retrospective analysis of case histories of 53 school-age children living in St. Petersburg. The role of socio-hygienic factors related to the schoolchildren's connected their family life (including material well-being) and the availability of modern technical means (computers, video game consoles, mobile phones, etc.) was studied. An analysis of "external" factors (deficient physical activity of the child, change of the daily regimen, later visit of the child's parents by an ophthalmologist), which have a negative impact on the development and progression of myopia in schoolchildren, was also relevant. Based on the results of the study, recommendations were developed for the observation and correction of myopia in schoolchildren.

Keywords: progressive myopia; myopia; myopic refraction; myopia; school myopia; preschool myopia.

#### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

В настоящее время миопия у школьников представляет серьезную проблему. Ее распространенность в младших классах школы составляет 6–8 %, а к окончанию школы — не менее 25–30 % [5]. В гимназиях и лицеях этот показатель достигает 50 %, что связано с более интенсивными и длительными зрительными нагрузками, продолжительной работой за компьютером и более частым использованием других электронных носителей информации [7]. Столь массовая распространенность миопии во многом связана с интенсивным учебным процессом, в который школьники вовлекаются уже с первого года обучения, а также с соответствуюшими нарушениями гигиены их зрительной работы на близком расстоянии [3, 5, 7]. Не менее значима и роль социально-гигиенических факторов, связанных со средой обитания школьников, их семейным укладом (в том числе материальным благополучием), характером питания, обеспеченностью современными техническими средствами (компьютерами, игровыми видеоприставками, мобильными телефонами и др.) [2]. Положение усугубляется еще и тем, что миопия слабой степени достаточно длительное время не беспокоит ни детей, ни их родителей и учителей.

В связи с этим представляется актуальным анализ факторов, оказывающих влияние на возникновение и прогрессирование миопии у школьников, а также изучение возможностей своевременной коррекции этих факторов [1, 6, 8, 9].

*Цель исследования* — оценить влияние социально-гигиенических факторов на возникновение и прогрессирование миопии у школьников.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явилась медицинская документация 53 детей в возрасте от 7 до 16 лет (30 девочек и 23 мальчика), наблюдавшихся в различных лечебно-профилактических учрежде-

ниях (ЛПУ) города Санкт-Петербурга: Городском глазном диагностическом центре (18 детей), частной офтальмологической клинике (18 детей), районной поликлинике (17 детей). Дети, посетившие районную поликлинику для очковой коррекции, дополнительно обращались в салоны оптики. В нескольких случаях (7 детей) обследование проводилось в разных ЛПУ, и в каждом «последующем» учреждении детей обследовали повторно, уточняя результаты предшествующего осмотра. В этой ситуации для анализа были использованы данные осмотра первого лечебно-профилактического учреждения.

По возрасту все дети были подразделены на три группы: младшие школьники (7–10 лет) — 23 ребенка, дети среднего школьного возраста (11–14 лет) — 20 детей и старшеклассники (15–16 лет) — 10 детей.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В табл. 1 представлено распределение школьников разных возрастных групп по степени миопической рефракции.

У детей младшего школьного возраста преобладала миопия слабой степени, а у детей старшего школьного возраста — миопия средней степени, что соответствует данным, характерным для школьников развитых европейских стран [4, 8–10].

Одним из социально-гигиенических факторов, влияющих на возникновение и прогрессирование миопии, является физическая активность детей, в частности, подвижные игры. Систематически подвижным играм посвящали свободное время 15 детей. У них преобладала миопия слабой степени, в то время как у детей, не игравших в подвижные игры, — средней степени (табл. 2). К тому же в группе детей, не игравших в подвижные игры, миопия чаще достигала высокой степени.

Среди других социально-гигиенических факторов, влияющих на возникновение и развитие

Таблица 1 / Table 1

Распределение степени миопической рефракции у школьников разных возрастных групп
Myopic refraction grades in schoolchildren of different ages

Возраст, лет / Аде	Количество детей с миопией разной степени / Number of children with various degrees of myopia					Bcero / Total		
	Слабая	A / Low	Средняя	/ Medium	Высокая / High			
	n	%	n	%	n	%	n	%
7–10	16	61,5	4	22,2	3	33,3	23	43,4
11–14	8	30,8	7	38,9	5	55,6	20	37,7
15–16	2	7,7	7	38,9	1	11,1	10	18,9
Bceго / Total	26	100,0	18	100,0	9	100,0	53	100,0

Таблица 2 / Table 2

Зависимость степени миопии от двигательной активности ребенка
The dependence of the degree of myopia on the motor activity of the child

Подвижные игры / Outdoor games	Спаба	Количеств Number of c	я / High	Всего детей с миопией / Total child- ren with myopia				
Outdoor games			Средняя / Medium					
	n	%	n	%	n	%	n	%
Присутствуют / There is	13	86,7	0	0	2	13,3	15	100,0
Отсутствуют / There isn't	13	34,2	18	47,4	7	18,4	38	100,0
Всего / Total	26	49,0	18	34,0	9	17,0	53	100,0

Таблица 3 / Table 3

Зависимость выраженности миопии от соблюдения детьми режима дня The dependence of myopia degree upon following of healthy daily routine

Соблюдение ребенком режима дня / Following of healthy daily routine)		Количество Number of cl и / Low	Bcero детей с ми- опией / Total no of children with myopia					
nearing daily routine)	n	%	n	%	n	%	n	%
Соблюдает / Healthy daily routine	18	64,2	5	17,9	5	17,9	28	100,0
He соблюдает / Doesn't follow healthy daily routine	8	32,0	13	52,0	4	16,0	25	100,0
Bcero / Total	26	49,0	18	34,0	9	17,0	53	100,0

Таблица 4 / Table 4

Частота развития миопии слабой степени у детей с сопутствующей патологией The incidence of myopia of low degree in children with concomitant pathology

		Соп	утствун	ощая п	атологі	ıя / Cor	ncomita	nt patho	ology		Всего детей с	миопией / Total	
Bозраст / Age 1		1	2		3		4		5		number of child	dren with myopia	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
7–10	2	7,7	2	7,7	3	11,5	4	15,4	5	19,2	16	61,5	
11–14	1	3,8	0	0	2	7,7	0	0	5	19,2	8	30,8	
15–16	0	0	0	0	1	3,9	0	0	1	3,9	2	7,7	
Всего / Total	3	11,5	2	7,7	6	23,1	4	15,4	11	42,3	26	100	

*Примечание*. 1 — аллергия; 2 — острая респираторная вирусная инфекция; 3 — патология ЛОР-органов; 4 — нарушение осанки; 5 — патология опорно-двигательного аппарата.

Note. 1 – allergy; 2 – acute respiratory disease; 3 – pathology of ENT organs; 4 – scoliosis; 5 – pathology of the musculoskeletal system.

миопии, исследовалась роль режима дня: у детей, соблюдающих режим дня, преобладала миопия слабой степени, в то время как у детей, не соблюдающих его, — миопия средней степени (табл. 3).

Заслуживают внимания также сведения, полученные при анализе частоты и выраженности миопии при различной системной патологии у детей. В нашей работе анализировалась частота развития миопии у детей с аллергией (6 детей), острыми

респираторными заболеваниями (8 детей), патологией ЛОР-органов (13 детей), нарушением осанки (10 детей) и патологией опорно-двигательного аппарата (16 детей). Полученные данные представлены в табл. 4—6.

У детей с миопией слабой степени (табл. 4) преобладала патология опорно-двигательного аппарата (42,3 %).

У детей с миопией средней степени (табл. 5) более часто встречалась патология ЛОР-органов

Таблица 5 / Table 5

Частота развития миопии средней степени у детей с сопутствующей патологией The incidence of myopia medium degree in children with concomitant pathology

Возраст /						ая патол nt pathol					Всего детей с миопией / Total children with myopia	
Age		1	] 2	2	(	3	4	4	:	5	Total cillidiei	i witii iiiyopia
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
7–10	0	0	2	11	1	5,6	0	0	1	5,6	4	22,2
11–14	0	0	1	5,6	3	16,7	2	11	1	5,6	7	38,9
15–16	1	5,6	1	5,6	2	11	3	16,7	0	0	7	38,9
Итого / Total	1	5,6	4	22,2	6	33,3	5	27,7	2	11,2	18	100

*Примечание.* 1 — аллергия; 2 — острая респираторная вирусная инфекция; 3 — патология ЛОР-органов; 4 — нарушение осанки; 5 — патология опорно-двигательного аппарата.

Note. 1 – allergy; 2 – acute respiratory disease; 3 – pathology of ENT organs; 4 – scoliosis; 5 – pathology of the musculoskeletal system.

Таблица 6 / Table 6

Частота развития миопии высокой степени у детей с сопутствующей патологией The incidence of myopia high degree in children with concomitant pathology

Возраст /						ая патол nt pathol					Всего детей с миопией / Total children with myopia	
Age	1 2 3 4 5						5	Total children with myopia				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
7–10	1	11,1	2	22,2	0	0	0	0	0	0	3	33,3
11–14	1	11,1	0	0	1	11,1	0	0	3	33,4	5	55,6
15–16	0	0	0	0	0	0	1	11,1	0	0	1	11,1
Итого / Total	2	22,2	2	22,2	1	11,1	1	11,1	3	33,4	9	100

*Примечание*. 1 — аллергия; 2 — острая респираторная вирусная инфекция; 3 — патология ЛОР-органов; 4 — нарушение осанки; 5 — патология опорно-двигательного аппарата.

Note. 1 – allergy; 2 – acute respiratory disease; 3 – pathology of ENT organs; 4 – scoliosis; 5 – pathology of the musculoskeletal system.

(33,3 %), нарушение осанки (27,7 %) и острая респираторная вирусная инфекция (22,2 %).

У детей с миопией высокой степени (табл. 6) преобладала патология опорно-двигательного аппарата (33,4 %), аллергия и острая респираторная вирусная инфекция (по 22,2 %).

Кроме социально-гигиенических факторов, влияющих на возникновение и развитие миопии, была проанализирована роль организационных мероприятий в процессе наблюдения и лечения детей с миопией.

Нарушения зрения впервые были выявлены в разных медицинских учреждениях при проведении лечебных или профилактических осмотров. В некоторых случаях незначительное снижение зрения было отмечено родителями ребенка. Анализ первичной диагностики миопии у детей разных групп здоровья в медицинских учреждениях при различных видах осмотра привелен в табл. 7.

Чаще всего первичное выявление миопии у детей всех групп здоровья происходило при проведении профилактических осмотров в школе.

Следующей задачей исследования было выявление типа медицинского учреждения, где было зафиксировано ухудшение зрения детей в зависимости от количества детей в семье (табл. 8).

Ведущие позиции в выявлении миопии заняли городской диагностический центр и частные медицинские центры (34 %).

Заслуживают также внимания результаты опроса родителей в отношении их представлений о возможных причинах развития близорукости у ребенка. Данные анкетирования отцов представлены в табл. 9.

Отцы-офисные сотрудники причинами снижения зрения у ребенка, в первую очередь, считали плохую приборную оснащенность медицинского учреждения (24,5 %). Отцы-руководители и отцы-фрилансеры приоритетное место отдали нарушению гигиены зрительного труда (11,3 и 9,4 % соответственно).

Таблица 7 / Table 7

Источники первичной диагностики миопии у детей различных групп здоровья Sources of primary diagnosis of myopia in children of various health groups

Группа здоровья / Health group		Количество детей с впервые выявленной миопией /         Number of children with primarily diagnosed myopia         1       2       3       4       5										Bcero / Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Здоров / Health	0	0	0	0	1	20,0	0	0	4	80,0	5	100	
Незначительные нару- шения / Minor disease	8	19,6	1	2,4	3	7,3	6	14,6	23	56,1	41	100	
Значительные нарушения / Great disease	1	14,3	1	14,3	1	14,3	0	0	4	57,1	7	100	
Всего / Total	9	17,0	2	3,8	5	9,4	6	11,3	31	58,5	53	100	

*Примечание.* 1 — родители; 2 — медицинская комиссия перед детским дошкольным учреждением; 3 — профилактический осмотр в детском дошкольном учреждении; 4 — медицинская комиссия перед школой; 5 — профилактический осмотр в школе.

*Note.* 1 – parents; 2 – kindergarten pre-enrollment Medical commission; 3 – periodic commission in kindergarten; 4 – school pre-enrollment Medical commission; 5 – periodic commission in the school.

Таблица 8 / Table 8

Распределение медицинских учреждений, где выявлено нарушение рефракции у детей в зависимости от числа детей в семье

Distribution of medical institutions where myopia was diagnosed depending on number of children in the family

	Число детей, у которых было выявлено нарушение рефракции в различных медицинских учреждениях / Number of children with diagnosed myopia in medical institution of various types									
Количество детей в семье / Number of children in the family	ника /		Частный медицин- ский центр / Private Medical Center		ческий	диагности- центр / ostic Center	Итого / Total			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
1	8	50,0	1	6,3	7	43,7	16	100,0		
2	6	21,4	14	50,0	8	28,6	28	100,0		
3	3	37,5	2	25,0	3	37,5	8	100,0		
4 и более / More than 4	0	0	1	100	0	0,0	1	100,0		
Итого / Total	17	32,0	18	34,0	18	34,0	53	100,0		

Таблица 9 / Table 9

Представления родителей (отцов) о причинах снижения зрения у ребенка в зависимости от рода деятельности отца Parents' (fathers') concepts regarding the cause of vision loss in their children depending on their occupation

			Причин	а снижени	ия зрения	/ Reason fo	or decrease	ed vision		
Род деятельности отца / Father's occupa- tion	Нарушение ги- гиены зрительно- го труда / Visual hygiene disorders		Невнимание родителей / Inattention of parents		Невнимание медицинского персонала / Inattention of medical personnel		Плохое оборудование / Poor equipment		Итого / Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Офисный сотрудник / Office employee	8	15,1	9	17	4	7,6	13	24,5	34	64,2
Руководитель / Supervisor	6	11,3	0	0	2	3,8	5	9,4	13	24,5
Фрилансер / Freelancer	5	9,4	0	0	1	1,9	0	0	6	11,3
Итого / Total	19	35,8	9	17	7	13,2	18	34	53	100

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты доказывают влияние на возникновение и развитие миопии у детей школьного возраста ряда социально-гигиенических и организационных факторов. Ведущие позиции по выявлению миопии среди лечебнопрофилактических учреждений по данным исследования в равной степени занимает ведущая бюджетная организация и частные медицинские центры. Значительная роль частных медицинских центров в диагностике и лечении миопии у детей школьного возраста, особенно при наличии второго ребенка, свидетельствует о настороженности родителей в отношении данной патологии. Также в частных клиниках родителей безусловно привлекает доступность и комфортность медицинских приемов, однако изучение этого момента не являлось целью нашей работы.

При обращении в различные ЛПУ детям была назначена коррекция аметропии как очковая, так и мягкими контактными линзами. В районной поликлинике преимущественно назначали очковую коррекцию, в городском диагностическом центре и частном медицинском центре — оба вида коррекции. При назначении коррекции аномалий рефракции субъективно отмечены позитивные изменения в учебе, связанные с повышением или нормализацией зрительных функций детей.

На основании анализа роли социально-гигиенических факторов, вызывающих развитие миопии у городских школьников, нами сформулирован ряд рекомендаций для своевременной диагностики, лечения и профилактики миопии.

- 1. Для профилактики и контроля миопии у детей целесообразен следующий алгоритм действий:
  - в начале учебного года исследование состояния здоровья и остроты зрения у каждого школьника, выявление детей со сниженным зрением;
  - передача результатов профилактического осмотра специалистам детских поликлиник и обеспечение явки к офтальмологу детей с выявленным снижением зрительных функций в установленные сроки;
  - направление к офтальмологу всех школьников, поставленных на диспансерный учет по поводу хронических заболеваний.
- 2. Необходим контроль за гигиеническими условиями для школьников, корректировка условий занятий и отдыха в домашней обстановке, увеличение количества физкультурных пауз, организация на переменах подвижных интересных игр.
- 3. Необходимо также информирование родителей школьников о способах предупреждения за-

болеваний глаз, важности соблюдения режима дня, необходимости организации двигательной активности ребенка.

#### выводы

- 1. Определено, что соблюдение социально-гигиенических условий здорового образа жизни детей, таких как режим дня, участие в подвижных играх, снижает риск развития миопии средней и высокой степени у детей школьного возраста.
- 2. Установлена зависимость частоты и выраженности миопии у детей от различной системной патологии.
- 3. Подтверждено равное значение бюджетных и частных лечебно-профилактических учреждений при первичном выявлении и последующем наблюдении детей с миопией разных степеней.
- 4. Выявлена низкая информированность родителей о причинах снижения зрения у детей.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Белостоцкая Е.М. Близорукость в школьном возрасте как гигиеническая проблема: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. [Belostotskaya EM. Blizorukost' v shkol'nom vozraste kak gigienicheskaya problema. [dissertation] Moscow; 2003. (In Russ.)]
- 2. Должич Г.И., Пыльцина Н.Ю. О взаимосвязи клинического течения близорукости с особенностями физического развития детей и подростков // Вестник офтальмологии. 2008. Т. 124. № 5. С. 50–52. [Dolzhich GI, Pyl'tsina NY. To a relationship of the clinical course of myopia to the specific features of the physical development of children and adolescents. *Annals of ophthalmology*. 2008;124(5):50-52. (In Russ.)]
- 3. Земляной Д.А., Львов С.Н., Бржеский В.В., и др. Особенности организации режима дня и динамика изменений рефракции у учащихся младших классов Санкт-Петербурга // Педиатр. 2018. Т. 9. № 6. С. 45 50. [Zemlyanoy DA, L'vov SN, Brzheskiy VV, et al. Features of the organization of a day regimen and the level of ophthalmologic pathology at pupils of elementary grades of St. Petersburg. *Pediatician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):45-50. (In Russ.)] https://doi.org/10.17816/PED9645-50.
- 4. Иванова В.Ф. Особенности возникновения и прогрессирования школьной близорукости // Здравоохранение Беларуси. 2007. № 4. С. 3–9. [Ivanova VF. Osobennosti vozniknoveniya i progressirovaniya shkol'noy blizorukosti. *Zdravookhranenie Belarussii*. 2007;(4):3-9. (In Russ.)]
- 5. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.) // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. Т. 10. № 1. С. 5–10.

- [Katargina LA, Mikhaylova LA. The current stage of the ophthalmological care service in the Russian Federation (2012–2013). *Russian pediatric ophtalmology*. 2015;10(1):5-10. (In Russ.)]
- 6. Орел В.И., Ким А.В., Середа В.М., Гурьева Н.А. Служба охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2017 году. СПб.: СПбГПМУ, 2018. [Orel VI, Kim AV, Sereda VM, Gur'eva NA. Sluzhba okhrany zdorov'ya materi i rebenka Sankt-Peterburga v 2017 godu. Saint Petersburg: SpbGPMU; 2018. (In Russ.)]
- 7. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский В.В., и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России // Офтальмология. –
- 2018. T. 15.  $N^{\circ}$  3. C. 348–353. [Proskurina OV, Markova EY, Brzheskiy VV, et al. The Prevalence of Myopia in Schoolchildren in Some Regions of Russia. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(3):348-353. (In Russ.)] https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353.
- 8. Gaarder K. The Myopias: Basic Science and Clinical Management. New-York; 2001. 526 p.
- 9. Held R, Larg K, Straub M. Epidemiology of Myopia. Geneva; 2005. 114 p.
- 10. Williams KM, Kraphol E, Yonova-Doing E, et al. Early life factors for myopia in the British Twins Early Development Study. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(8):1078-1084. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312439.

#### ◆Информация об авторах

Ирина Николаевна Горбачевская — аспирант. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: imischenko@yandex.ru.

Василий Иванович Орел — д-р мед. наук, доцент, заведующий, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: viorel56@list.ru.

Владимир Всеволодович Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vbrzh@yandex.ru.

Регина Владимировна Ершова — канд. мед. наук, заведующий детским отделением. Диагностический Центр №7 (глазной) для взрослого и детского населения, Санкт-Петербург. E-mail: regidoc@yandex.ru.

#### ◆ Information about the authors

*Irina N. Gorbachevskaya* — Postgraduate Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: imischenko@yandex.ru.

Vasiliy I. Orel — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viorel56@list.ru.

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

Regina V. Ershova — MD, PhD, Head of Children's Department. Diagnostic Center No. 7 (Eye) for Adults and Children, Saint Petersburg, Russia. E-mail: regidoc@yandex.ruu.

#### ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ПРИГЛАШАЕТ



Национальный конгресс с международным участием

# Здоровые дети будущее страны



### ЧТО? ГДЕ? КОГДА?

Крупный научный конгресс на базе старейшего педиатрического вуза планеты, 20-22 мая 2020 года.

### для кого?

Форум интересен для врачей всех специальностей, представителей органов власти, крупного, среднего и малого бизнеса

### почему это важно?

Новейшие гипотезы, оригинальные методики и опыт петербургских педиатров, доступный для каждого врача страны



Министерство здравоохранения РФ



ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России



🐂 МОО «Лига врачей Северо-Запада»



Комитет по здравоохранению правительства Ленинградской области



Правительство Санкт-Петербурга



Законодательное собрание Санкт-Петербурга



СПб региональное отделение ОО «Союз педиатров России»

### ТЕМЫ

- педиатрия
- неонатология
- ревматология
- гастроэнтерология
- нефрология
- инфекционные болезни
- болезни органов дыхания
- детская хирургия

- акушерство и гинекология
- анестезиологияреаниматология
- детская эндокринология
- урология
- клин. психология
- симуляционное обучение
- лор-патология
- туберкулез, ВИЧ инфекция

- экспериментальная хирургия
- дерматология
- лучевая диагностика
- телемедицина
- реабилитация
- сердечно-сосудистая хирургия
- перинатальные проблемы болезней взрослых



КРУГЛЫЕ СТОЛЫ ДИСКУССИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ МАСТЕР-КЛАССЫ

https://doi.org/10.17816/PED10543-50

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

© М.П. Королев<sup>1</sup>, Ю.А. Спесивцев<sup>1</sup>, Л.Е. Федотов<sup>1</sup>, А.В. Климов<sup>1</sup>, И.С. Терехов<sup>2</sup>, А.Н. Кондратьев<sup>2</sup>, Б.Б. Далиев<sup>3</sup>, Ш.Х. Донияров<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
- <sup>2</sup> ФГБУ «Российский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова», Санкт-Петербург;

Для цитирования: Королев М.П., Спесивцев Ю.А., Федотов Л.Е., и др. Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым нарушением мозгового кровообращения // Педиатр. − 2019. − Т. 10. − № 5. − С. 43−50. https://doi.org/10.17816/PED10543-50

Поступила: 14.08.2019 Одобрена: 11.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта являются одним из грозных осложнений на фоне острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому и/или геморрагическому типу. Сочетание данных состояний требует особого отношения в диагностике и выборе методов лечения. Патология центральной нервной системы усложняет хирургу процесс диагностики и выбора методов лечения, применения лекарственных средств в послеоперационном периоде. При развитии геморрагии отменяется антитромботическое лечение, что отрицательно влияет на результаты лечения больных ОНМК по ишемическому типу. Применение противоязвенных препаратов, а именно ингибиторов протонной помпы, может увеличить риск внутрибольничной пневмонии, инфекций Clostridium difficile и сердечно-сосудистых заболеваний. Данные факты заставляют тщательно разработать план диагностики и лечения у данной группы пациентов. Наиболее перспективным направлением в лечении больных ОНМК по ишемическому или геморрагическому типу и гастродуоденальными кровотечениями является выявление факторов риска кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ранняя диагностика и лечение с применением эндоскопии, и проведение профилактического лечения. В статье представлен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы, некоторые вопросы этиологии и патогенеза гастродуоденальных кровотечений у больных ОНМК, результаты собственных исследований, возможности современной эндоскопии в диагностике и лечении желудочно-кишечных кровотечений у данной группы больных, а также алгоритм ведения больных при сочетании кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта с патологией центральной нервной системы.

Ключевые слова: гастродуоденальные кровотечения; инсульт; эндоскопия; эндоскопический гемостаз.

# DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT

© M.P. Korolev<sup>1</sup>, Yu.A. Spesivtsev<sup>1</sup>, L.E. Fedotov<sup>1</sup>, A.V. Klimov<sup>1</sup>, I.S. Terekhov<sup>2</sup>, A.N. Kondratyev<sup>2</sup>, B.B. Daliyev<sup>3</sup>, Sh.Kh. Doniyarov<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
- <sup>2</sup> Russian Polenov Research Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia;
- <sup>3</sup> SM-Clinic, Saint Petersburg, Russia

For citation: Korolev MP, Spesivtsev YuA, Fedotov LE, et al. Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute cerebrovascular accident. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):43-50. https://doi.org/10.17816/PED10543-50

Received: 14.08.2019 Revised: 11.09.2019 Accepted: 17.10.2019

Bleeding from the upper gastrointestinal tract is one of the most dangerous complications in patients with acute CVA (ischemic and/or hemorrhagic type). The combination of these conditions requires special attention in the diagnosis and choice of treatment methods. Central Nervous System pathology makes diagnosis, choosing methods of treatment and the use of drug more complicated to surgeons in the postoperative period. With onset of hemorrhage, antithrombotic treatment should be canceled, that can negatively affect the results of treatment of patients with ischemic type of cerebral vascular accident. The use of anti-ulcer drugs, namely proton pump inhibitors, may increase the risk of hospital-acquired pneumonia, *Clostridium difficile* infections, and cardiovascular diseases. These factors

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> СМ-Клиника, Санкт-Петербург

force us to consider issues related to diagnosis and treatment plans in this group of patients. The most promising direction in the treatment of patients with ischemic or hemorrhagic stroke in combination with gastroduodenal bleeding is the identification of risk factors for upper gastrointestinal bleeding, early endoscopic diagnosis and treatment, performing preventive treatment. The article presents a brief review of domestic and foreign literature, some issues of etiology and pathogenesis of gastroduodenal bleeding in patients with cancer, the results of our own research, capabilities of modern endoscopy in the diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding in this group of patients. The algorithm of management of patients with a combination of bleeding from the upper gastrointestinal tract and CNS pathologies.

Keywords: gastroduodenal bleeding; stroke; endoscopy; endoscopic hemostasis.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Гастродуоденальные кровотечения занимают особое место среди ургентной хирургической патологии и встречаются с частотой 40-150 случаев на 100000 населения. Наиболее распространенным источником геморрагий является неварикозное кровотечение из верхних отделов желудочнокишечного тракта (ЖКТ) [8]. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из ведущих патологий центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Госпитализированные пациенты с ОНМК имеют высокий риск различных медицинских осложнений, которые увеличивают летальность [1]. Гастродуоденальные кровотечения встречаются от 0,1 до 30 % среди данной группы больных [10]. Сочетание вышеуказанных патологий отрицательно влияет на тяжесть состояния больного и результаты лечения, летальность у этих больных составляет около 50 % [14]. Наличие патологического очага в головном мозгу, тяжесть состояния больных, речевые нарушения и снижение уровня сознания усложняет процесс диагностики кровотечений из верхних отделов ЖКТ. При массивном кровотечении гемодинамическая нестабильность дополнительно усугубляет нарушение мозгового кровообращения и приводит к летальному исходу.

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов эффективны в профилактике гастродуоденальных кровотечений. Неблагоприятное влияние Helicobacter pylori уменьшается за счет эрадикационной терапии [6, 9, 17].  $H_2$ -антигистаминные препараты уменьшают риск развития кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию [12, 13]. Однако рутинное применение антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов может вызывать энцефалопатию, взаимодействовать с антиконвульсивными препаратами и ассоциироваться с повышением нозокомиальной пневмонии [18].

В имеющейся литературе особенности гастродуоденальных кровотечений, вопросы профилактики и лечения данного состояния при ОНМК недостаточно освещены.

*Целью исследования* является изучение особенностей гастродуоденальных кровотечений на фоне ОНМК и оценка результатов лечения данной категории больных с применением медикаментозной терапии и эндоскопических методов гемостаза.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты обследования 105 больных с диагнозом ОНМК и гастродуоденальными кровотечениями на базе кафедры общей хирургии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» в период с 2013 по 2018 г. Из них у 47 пациентов диагностировано ОНМК по геморрагическому типу и у 58 — ОНМК по ишемическому типу. В период проведения исследования в клинике получали лечение 7483 пациента с диагнозом ОНМК по ишемическому типу и 1919 ОНМК по геморрагическому типу. Всего наблюдались 9402 пациента с ОНМК, и среди них у 105 больных диагностировано кровотечение из верхних отделов ЖКТ, что составляет 1,1 % от общей группы. Для диагностики использовали клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных исследований, компьютерную томографию и/ или магнитно-резонансную томографию головного мозга. Выполнялись клинический и биохимический анализ крови, определение свертываемости крови по Ли-Уайту, развернутый анализ мочи. Для оценки сопутствующей патологии применен индекс коморбидности Charlson [2]. Из исследования исключены больные без признаков кровотечения из верхних отделов ЖКТ, пациенты с доброкачественными и злокачественными образованиями верхних отделов ЖКТ.

ОНМК диагностировано на основании внезапно возникшего, неконвульсивного очагового неврологического дефицита. Ишемический инсульт был установлен с помощью дополнительных методов обследования, включая компьютерную томографию и/или магнитно-резонансную томографию. Геморрагический инсульт подтвержден на основании очагового неврологического дефицита и выявления геморрагического очага по данным компьютерной

томографии. Объем гематомы рассчитан применением формулы ABC/2, где A означает наибольший диаметр длинной оси гематомы, В — диаметр перпендикулярный к A, С — приблизительное число осевых срезов кровоизлияния, умноженное на толщину срезов [1].

Степень нарушения сознания больных оценивалась по шкале комы Глазго (ШКГ) — значения были <15 баллов. Сепсис диагностирован на основании наличия двух и более признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): температура тела >38 °C или <36 °C; частота сердечных сокращений >90 уд./мин; частота дыхательный движений >20 раз/мин; количество лейкоцитов в периферической крови >12 · 109 или  $<4 \cdot 10^9$  или более 10 % юных форм белых форменных элементов. Диагноз сепсис устанавливался согласно согласительным конференциям (Sepsis III). Дисфагия диагностировалась специалистом логопедом-афазиологом путем проведения теста оценки глотания с продуктами различной плотности и объема.

Признаками кровотечения из верхних отделов ЖКТ считали: выделение по назогастральному зонду отделяемого по типу «кофейной гущи», неизмененной крови, гематомезис, мелена или наличие неизмененной крови в кале [4, 10, 14]. Тяжесть кровотечения оценивалась по клиническим (снижение систолического АД <100 мм рт. ст.) и лабораторным критериям (снижению уровня гемоглобина <10 г/л) [4].

Оценка тяжести кровопотери проводилась на основании клинических данных и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования. Из лабораторных методов исследования использовали общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму. По по-

казателям гемоглобина, количеству эритроцитов, показателям гематокрита оценивали степень тяжести кровопотери. Критерии лабораторных методов оценки кровопотери приведены в табл. 1.

При выявлении признаков геморрагии всем больным выполнялась ВГДС. Для диагностики гастродуоденальных кровотечений использовались волоконные и цифровые эндоскопы с боковой оптикой. Учитывая особенность патологии пациентов с ОНМК, проведение эндоскопии сопровождалось особенностями. Всем больным ОНМК эндоскопическое исследование проведено в специально оборудованной эндоскопической операционной, в сопровождении эндоскописта, анестезиолога, невролога и хирурга. Для оценки активности кровотечений выполнена стратификация геморрагий по J.F. Forrest et al. [7]. Эндоскопические признаки кровотечения следующие:

- струйное кровотечение или подтекание крови (артериальное или венозное);
- наличие сгустка или тромба в дне язвы;
- видимый тромбированный сосуд в дне язвы;
- имбибиция краев и дна язвенного дефекта гемосидерином;
- наличие гематомы в области язвенного дефекта;
- наличие неизмененной крови или «кофейной гущи» в просвете желудка.

При выявлении активного кровотечения применялись эндоскопические методы гемостаза. В исследовании использовали инъекционный метод, эндоскопическое клипирование, диатермокоагуляцию, аргоно-плазменную коагуляцию. В каждом конкретном случае выбор метода гемостаза зависел от характера кровотечения и наличия технических возможностей.

Для лече ния больных применялись методы эндоскопического гемостаза, медикаментозная терапия.

Таблица 1 / Table 1

Лабораторная оценка степени тяжести кровопотери Laboratory assessment of blood loss severity

Показатель / Parameter		Степень кровопотери / Degree of blood loss	
	легкая / mild	средняя / moderate	тяжелая / severe
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	выше 100	80–100	ниже 80
Количество эритроцитов, $10^{12}$ /л / Red blood cell count, $10^{12}$ /l	выше 3,5	2,5–3,5	ниже 2,5
Гематокрит, % / Hematocrit, %	выше 30	25–30	ниже 25
Дефицит ОЦК, % / Circulating blood volume deficiency, %	ниже 20	20–30	выше 30

Объем циркулирующей крови (ОЦК), реологические и коагуляционные свойства крови, коллоидно-осмотическое давление компенсированы с помощью инфузионно-трансфузионной терапии. ОЦК восполнено внутривенным введением кристаллоидных, коллоидных растворов и компонентов крови. Медикаментозная противоязвенная терапия проводилась препаратами из группы ИПП, антагонистами  $H_2$ -гистаминорецепторов и антацидными средствами в терапевтических дозах.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам нашего исследования, кровотечения из верхних отделов ЖКТ наблюдались у 58 из 7483 больных (0,77 %) с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. Средний возраст пациентов с ишемическим инсультом и кровотечением из верхних отделов ЖКТ составил ±68,5 лет. 55 % пациентов были женского пола, 45 % — мужского пола. Тяжесть состояния больных оценена по ШКГ и составила: у 20,7 % больных <6 баллов, у 12 % пациентов — 6-12 баллов, у 67,3 % пациентов >12 баллов. Нарушение сознания и дисфагия наблюдались у 19 (32,3 %) из 58 больных. Сепсис диагностирован в 18 (31 %) случаях из 58 пациентов. У 25.9 % больных диагностирован сахарный диабет 2-го типа. В процессе лечения 13 (22,4 %) пациентам выполнена гемотрансфузия согласно регламентирующим документам.

В группе с ишемическим инсультом признаки кровотечения из верхних отделов ЖКТ у 18 больных выявлены в течение 48 ч, у 8 пациентов —

в течение 3–5 дней, у 32 больных — после 5 сут от момента установления диагноза ОНМК по ишемическому типу.

В группе больных с геморрагическим инсультом гастродуоденальные кровотечения наблюдались у 47 из 1919 пациентов (2,45 %). Средний возраст пациентов в данной группе ±65 лет. 36 % из них были женского пола, 64 % — мужского. Тяжесть состояния больных по ШКГ: у 42,6 % больных <6 баллов, у 12,8 % пациентов — 6–12 баллов, у 44,6 % пациентов >12 баллов. В целом, нарушение сознания наблюдалось у 32 из 47 больных (68 %). Дисфагия диагностирована у 20 из 47 пациентов (42,7 %). Сахарный диабет 2-го типа наблюдался у 6,4 % больных. У 21 (45 %) пациента объем гематомы был >30 мл, у 26 (55 %) больных — <30 мл. Сепсис установлен у 17 (36,2 %) пациентов в группе больных геморрагическим инсультом. Гемотрансфузия выполнена 17 (36 %) больным.

Среди 47 больных с геморрагическим инсультом признаки кровотечения из верхних отделов ЖКТ выявлены в течение 48 ч у 12 пациентов, у 9 больных — в промежутке 3–5 дней и у 26 пациентов признаки кровотечения диагностированы позже, чем на 5 сутки.

Стратификация кровотечений отражена в табл. 2.

При анализе результатов ВЭГДС, в первой группе у 18 из 58 больных источником кровотечения являлись хронические язвы желудка и ДПК, что не исключает влияния на возникновение ОНМК,

Таблица 2 / Table 2
Распределение язвенных кровотечений по классификации J. Forrest в группах больных
The distribution of ulcer bleeding by J. Forrest classification in groups of patients

Параметры / Parameters	Пациенты с ишемическим инсультом (n = 58) первая группа (%) / Patients with ischemic stroke (n = 58) first group (%)	Пациенты с геморрагическим инсультом (n = 47) вторая группа (%) / Patients with hemorrhagic stroke (n = 47) second group (%)
Forrest Ia	6 (10,3)	5 (10,6)
Forrest Ib	5 (8,6)	6 (12,8)
Forrest IIa	5 (8,6)	7 (14,9)
Forrest IIb	4 (6,9)	4 (8,5)
Forrest IIc	34 (58,7)	18 (38,4)
Forrest III	3 (5,2)	2 (4,2)
Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода / Esophageal variceal bleeding	1 (1,7)	1 (2,1)
Синдром Мэллори – Вейса / Mallori–Weiss syndrome	0	4 (8,5)
Bcero / Total	58 (100)	47 (100)

Таблица 3 / Table 3

Характеристика источников кровотечения по данным ВЭГДС Characteristics of bleeding sources according to endoscopy

Параметры / Parameters	Пациенты с ишемическим инсультом (n = 58) первая группа (%) / Patients with ischemic stroke (n = 58) first group (%)	Пациенты с геморрагическим инсультом ( $n = 47$ ) вторая группа (%) / Patients with hemorrhagic stroke ( $n = 47$ ) second group (%)
Некротический эзофагит / Necrotic esophagitis	3/58 (5,2)	2/47 (4,3)
Варикозно-расширенные вены пищевода / Esophageal variceal bleeding	1/58 (1,7)	1/47 (2,1)
Хроническая язва желудка / Chronic gastric ulcer	12/58 (20,7)	2/47 (4,3)
Острая язва желудка / Acute gastric ulcer	10/58 (17,2)	9/47 (19,1)
Геморрагический гастрит / Hemorrhagic gastritis	15/58 (25,9)	13/47 (27,7)
Синдром Мэллори – Вейса / Mallori–Weiss syndrome	0/58 (0)	4/47 (8,5)
Хроническая язва двенадцатиперстной кишки / Chronic duodenal ulcer	6/58 (10,3)	1/47 (2,1)
Острая язва двенадцатиперстной кишки / Acute duodenal ulcer	11/58 (19)	10/47 (21,3)
Геморрагический дуоденит / Hemorrhagic duodenitis	0/58 (0)	5/47 (10,6)
Bcero / Total	58/58 (100)	47/47 (100)

*Примечание*. В числителе количество положительных пациентов; в знаменателе — общее количество больных. *Note*. Numerator is the number of positive patients; denominator is the total number of patients.

в результате уменьшения ОЦК и дестабилизации гемодинамики. Во второй группе хронические язвы верхних отделов ЖКТ являлись источником кровотечения у 3 из 47 пациентов. Также, в первой группе чаще диагностированы эрозивные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, чем у больных геморрагическим инсультом (58,6 против 38,3 %). Характеристика источников кровотечения представлена в табл. 3.

В обеих группах при выявлении активного кровотечения из верхних отделов ЖКТ для достижения гемостаза применяли комбинированный метод лечения, включающий в себя комбинацию эндоскопического метода остановки кровотечения и медикаментозную терапию. Из эндоскопических методов гемостаза применялась электрокоагуляция, аргоно-плазменная коагуляция, обкалывание растворами гемостатических (раствор эпинефрина в соотношении 1:10000) или пленкообразующих препаратов, клипирование в комбинации или в виде монотерапии. Во всех случаях достигнут гемостаз. Всем больным в послеоперационном периоде проводилось консервативное лечение, вклю-

чающее в себя ингибиторы протонной помпы, антагонисты  $H_2$ -рецепторов, антацидные препараты.

У пациентов с ОНМК по ишемическому типу и гастродуоденальными кровотечениями эндоскопический гемостаз применен в 17 случаях из 58. Метод гемостаза выбран в зависимости от источника кровотечения. Аргоно-плазменная коагуляция применена у 5 больных из 17, у 2 пациентов гемостаз достигнут методом клипирования, инъекционный метод гемостаза применен у 2 больных и у 2 пациентов выполнено орошение гемостатическими препаратами, у 6 пациентов выполнен комбинированный гемостаз. У больного с кровотечением из ВРВП для достижения гемостаза применено эндоскопическое лигирование. Рецидив кровотечения наблюдался у 4 из 58 больных (6,9 %). Всем пациентам с рецидивом кровотечения выполнена комбинация методов эндоскопического гемостаза: клипирование и АПК. У больных с рецидивом кровотечения наблюдалась дисфагия и присоединение в процессе лечения пневмонии. У всех больных дисфагия имела нейрогенное происхождение. Летальность в первой группе составляла 43 % (25 из 58). Причиной летальных исходов являлась декомпенсация соматической патологии и ухудшение неврологического статуса.

В группе больных ОНМК по геморрагическому типу эндоскопический гемостаз применен у 18 из 47 пациентов. Для достижения гемостаза у 4 пациента применен инъекционный метод (раствор эпинефрина 1:10000), 2 больным выполнена АПК, у 6 больных для остановки геморрагии применялось эндоскопическое клипирование источника кровотечения, у 6 пациентов выполнен комбинированный метод эндоскопического гемостаза, состоящий из методов инъекционной остановки кровотечения, клипирования и аргоно-плазменной коагуляции. Рецидив геморрагии наблюдался у 7 из 47 пациентов в данной группе (14,9 %). При анализе первичного протокола лечения всем больным с рецидивом кровотечения гемостаз выполнен применением монотерапии. Для достижения гемостаза повторно, в 2 случаях, применялся комбинированный вариант, состоящий из инъекционного, АПК и эндоскопического клипирования. У 3 пациентов с рецидивом кровотечения из острых язв выполнен инъекционный гемостаз с применением АПК. Во всех случаях достигнут гемостаз. Летальность в данной группе составляла 53 % (25 из 47 пациентов). Причиной летальных исходов являлась декомпенсация сопутствующей патологии и неврологического статуса.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ОНМК по ишемическому типу встречались с частотой 0,77 % (у 58 из 7483). При анализе данных источником кровотечения в 31 % случаев (18 из 58) являлась хроническая язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением. Гастродуоденальные кровотечения у больных ишемическим инсультом наблюдались частотой от 0,1 до 7,8 % [10, 19]. У 8,9 % этих пациентов в анамнезе был эпизод желудочно-кишечного кровотечения. При эндоскопическом исследовании в 74 % случаев источником кровотечения являлась пептическая язва верхних отделов ЖКТ [17]. В другом исследовании, по данным канадских авторов, желудочно-кишечное кровотечение у больных ишемическим инсультом наблюдалось в 1,5 % случаев [15]. По данным японских авторов, у 72 % больных источник геморрагии был неязвенной этиологии. Авторы сообщают о равномерном распределении источников кровотечения между верхними и нижними отделами ЖКТ [16].

В другом исследовании авторы пришли к выводу, что язвенная болезнь в анамнезе повышает риск гастродуоденальных кровотечений. Желудочно-ки-

шечные кровотечения могут развиваться у больных язвенной болезнью в анамнезе, несмотря на применение препаратов, подавляющих кислотность желудка. Напротив, использование антитромботических агентов или НПВП не было связано с увеличением частоты желудочно-кишечных кровотечений, что противоречит предыдущим результатам [19].

В нашем исследовании геморрагия из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу выявлена с частотой 2,45 % (у 47 из 1919). По данным авторов, гастродуоденальные кровотечения наблюдались у 26,7 % пациентов [11]. Источником кровотечения в данной группе чаще являлись острые повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Гастродуоденальные кровотечения отрицательно влияли на результаты лечения, исход функционального восстановления и показатели летальности [4, 15]. Гастродуоденальные кровотечения приводят к гемодинамической недостаточности, а также к изменению тактики лечения ОНМК, в прекращении антитромботического лечения, и способствует протромботическому состоянию [5, 16]. В исследовании замечены более плохие клинические результаты лечения у больных гастродуоденальными кровотечениями, независимо, требовалось им переливание компонентов крови для коррекции постгеморрагической анемии или нет. Указать гемодинамические нарушения как причину плохого клинического исхода невозможно, так как, прекращение антитромботической терапии может привести к отрицательному неврологическому результату или ухудшению функционального восстановления. Необходимо дальнейшее исследование, чтобы выяснить механизмы их ассоциации.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Источником кровотечения у больных ОНМК по ишемическому типу является хроническая язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки. В группе пациентов с ОНМК по геморрагическому типу источником геморрагии являются острые эрозивноязвенные повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

У больных с ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ эндоскопический гемостаз является методом выбора. Предпочтение следует отдавать комбинированным методам эндоскопического гемостаза. После эндоскопии и эндоскопического гемостаза всем больным показано проведение медикаментозной противоязвенной терапии. При разработке алгоритма действия бригады состоящей из хирурга, невролога, эндоскописта, реаниматолога и терапевта можно улучшить результаты лечения данной группы больных. Гастродуоденальные кровотечения не являлись причиной летальных исходов. У всех больных после кровотечения наблюдалось ухудшение неврологического статуса. Во многих случаях гастродуоденальные кровотечения являлись проявлением терминальных стадий соматических и сопутствующих патологий.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Camara-Lemarroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):20-25. https://doi.org/10.1016/i.jns.2014.08.027.
- 2. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373-383. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- 3. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke*. 1996;27(3): 415-420. https://doi.org/10.1161/01.str.27.3.415.
- 4. Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP. Gastrointestinal hemorrhage after acute stroke. *Stroke.* 1996;27(3): 421-424. https://doi.org/10.1161/01.str.27.3.421.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774-782. https://doi.org/10.1161/CIR-CULATIONAHA.106.612812.
- Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, et al. Changes in seroepidemiological pattern of helicobacter pylori and hepatitis a virus over the last 20 years in Japan. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2094-2099. https:// doi.org/10.1016/S0002-9270(99)00339-1.
- 7. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974;2(7877): 394-397. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74) 91770-x.
- 8. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10): a1-46. https://doi.org/10.1055/s-0034-1393172.
- 9. Groenen MJ, Kuipers EJ, Hansen BE, Ouwendijk RJ. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in

- a western population: back to where it started. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(9):604-608. https://doi.org/10.1155/2009/181059.
- Hsu HL, Lin YH, Huang YC, et al. Gastrointestinal hemorrhage after acute ischemic stroke and its risk factors in Asians. *Eur Neurol*. 2009;62(4):212-218. https://doi.org/10.1159/000229018.
- 11. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27(8):1304-1305. https://doi.org/10.1161/01. str.27.8.1304.
- 12. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2033-2038. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012877.
- 13. Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology*. 2011;141(1):71-79. https:/doi.org/10.1053/j.gastro.2011.03.049.
- 14. Misra UK, Kalita J, Pandey S, Mandal SK. Predictors of gastrointestinal bleeding in acute intracerebral haemorrhage. *J Neurol Sci.* 2003;208(1-2):25-29. https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00415-x.
- 15. O'Donnell MJ, Kapral MK, Fang J, et al. Gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *Neurology.* 2008;71(9):650-655. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319689.48946.25.
- Ogata T, Kamouchi M, Matsuo R, et al. Fukuoka Stroke Registry. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: recent trends from the fukuoka strokeregistry. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4(2):156-164. https://doi.org/10.1159/000365245.
- 17. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(9):1480-1482.
- 18. Schirmer CM, Kornbluth J, Heilman CB, Bhardwaj A. Gastrointestinal prophylaxis in neurocritical care. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):184-193. https://doi.org/10.1007/s12028-011-9580-1.
- 19. Wijdicks EF, Fulgham JR, Batts KP. Gastrointestinal bleeding in stroke. *Stroke*. 1994;25(11):2146-2148. https://doi.org/10.1161/01.str.25.11.2146.

#### ◆Информация об авторах

Михаил Павлович Королев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: korolevmp@yandex.ru.

#### ◆ Information about the authors

Mikhail P. Korolev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of General Surgery with a Course of Endoscopy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: korolevmp@yandex.ru.

#### ◆Информация об авторах

Юрий Александрович Спесивцев — д-р мед. наук, профессор, кафедра общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spesivtsev1952@mail.ru.

Леонид Евгеньевич Федотов — д-р мед. наук, профессор, кафедра общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Fedotov-Le@yandex.ru.

Алексей Владимирович Климов — канд. мед. наук, ассистент, кафедра общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: klimorl@mail.ru.

Игорь Сергеевич Терехов — врач-анестезиолог, отделение анестезиологии и реанимации. ФГБУ «Российский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова», Санкт-Петербург. E-mail: iqor terekhov@inbox.ru.

Анатолий Николаевич Кондратьев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, отделение анестезиологии и реанимации. ФГБУ «Российский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова», Санкт-Петербург. E-mail: Anest-neuro@mail.ru.

Баходир Бахтиерович Далиев — врач-оториноларинголог, ЛОР-отделение. СМ-Клиника, Санкт-Петербург. E-mail: bahodirdaliev@qmail.com.

Шохрух Халимжонович Донияров — аспирант, кафедра общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: shoxrux.daniyarov@qmail.com.

#### ◆ Information about the authors

Yuriy A. Spesivtsev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of General Surgery with a Course of Endoscopy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spesivtsev1952@mail.ru.

Leonid E. Fedotov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of General Surgery with a Course of Endoscopy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Fedotov-Le@yandex.ru.

Aleksey V. Klimov — MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Surgery with a Course of Endoscopy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: klimorl@mail.ru.

*Igor S. Terekhov* — Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Resuscitation. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia. E-mail: igor\_terekhov@inbox.ru.

Anatoliy N. Kondratyev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Resuscitation. Russian Polenov Research Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Anest-neuro@mail.ru.

Bahodir B. Daliev — Otorhinolaringologist, ENT Department. SM-Clinic, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bahodirdaliev@qmail.com.

Shokhrukh Kh. Doniyarov — Postgraduate Student, Department of General Surgery with a Course of Endoscopy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shoxrux.daniyarov@gmail.com.

https://doi.org/10.17816/PED10551-56

# ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

© О.М. Худорожкова<sup>1</sup>, Е.Н. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

Для цитирования: Худорожкова О.М., Смирнова Е.Н. Особенности манифестации сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков, проживающих в Пермском крае // Педиатр. — 2019. — Т. 10. — № 5. — С. 51–56. https://doi.org/10.17816/PED10551-56

Поступила: 07.08.2019 Одобрена: 12.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Клинические проявления сахарного диабета 1-го типа (СД1) у детей во многом зависят от возраста ребенка и степени декомпенсации обменных процессов в момент его диагностики. Раннее выявление диабета и вовремя начатое лечение позволяют улучшить прогноз течения заболевания и снизить риск развития осложнений и неблагоприятных исходов в дальнейшем. *Цель данной работы*: выявить особенности манифестации СД1 у детей в Пермском крае. Методы: проанализированы данные анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования у 378 пациентов с впервые диагностированным СД1, в период госпитализации с 2002 по 2017 г. Результаты: выявлено, что мальчики и девочки заболевают сахарным диабетом с одинаковой частотой. Уровень заболеваемости в течение последних лет у сельских жителей остается на более низком уровне, чем в городах края. Сохраняется высокий уровень заболеваемости в течение всего года, вне зависимости от сезона. Инициирующими факторами служат инфекционные заболевания, а также различные стрессовые ситуации. Проведенное стандартное обследование у пациентов выявило изменения, соответствовавшие состоянию гипергликемии. У трети больных выявлен кетоацидоз различной степени выраженности. У 11 % детей СД1 был заподозрен во время плановых профилактических осмотров. Среди сопутствующей патологии наиболее часто имели место проблемы со стороны нервной и эндокринной систем. Почти четверть пациентов имела отягощенную наследственность по СД1. При сравнении данных анамнеза и манифестации СД1 с данными других регионов не выявлено существенной разницы.

Ключевые слова: сахарный диабет; манифестация; дети; Пермский край.

# FEATURES OF THE MANIFESTATION OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN AND TEENAGERS IN THE PERM REGION

© O.M. Khudorozhkova<sup>1</sup>, E.N. Smirnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russia;

<sup>2</sup> E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

For citation: Khudorozhkova OM, Smirnova EN. Features of the manifestation of type 1 diabetes in children and teenagers in the Perm Region. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):51-56. https://doi.org/10.17816/PED10551-56

Received: 07.08.2019 Revised: 12.09.2019 Accepted: 17.10.2019

Clinical manifestations of type 1 diabetes mellitus (type 1 diabetes) in children largely depend on the age of the child and the degree of decompensation of metabolic processes at the time of its diagnosis. Early detection of diabetes and early treatment can improve the prognosis of the disease and reduce the risk of further complications and adverse outcomes. **The purpose** of this work: to identify the features of the manifestation of type 1 diabetes in children in the Perm Region, who fell ill from 2002 to 2017. **Methods.** The data of anamnesis, clinical and instrumental methods of research were analyzed in 378 patients with newly diagnosed diabetes mellitus type 1 in the period of hospitalization from 2002 to 2017 (378 people). **Results.** It is revealed that boys and girls get diabetes with the same frequency. The incidence of disease in recent years among rural residents remains at a lower level than in the cities of the region. There is a high incidence of disease throughout the year, regardless of the season. Initiating factors are infectious diseases, as well as various stressful situations. A standard examination in patients revealed changes corresponding to the state of hyperglycemia. One third of patients had ketoacidosis of varying severity. In 11% of children, diabetes mellitus was suspected during routine follow-up. Among the comorbidities most frequently encountered are problems of the nervous system and other endocrine diseases. Almost a quarter of patients had burdened heredity according to type 1 diabetes. When comparing the data of anamnesis and manifestation of type 1 diabetes with the data of other regions, no significant difference was found.

Keywords: diabetes; manifestation; children; Perm Region.

#### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) может развиться у ребенка в любом возрасте. Клинические проявления диабета во многом зависят от возраста ребенка и степени декомпенсации обменных процессов в момент его диагностики [3]. У некоторых детей отмечается быстрое появление симптомов, и развитие диабетического кетоацидоза возникает в течение нескольких дней, однако, иногда он формируется на протяжении нескольких месяцев [6, 9, 13]. Несмотря на достаточно подробное изучение СД1 у детей, существует необходимость в уточнении клинических особенностей его течения, исследования значения различных причин и факторов, способствующих его возникновению в настоящее время. Раннее выявление диабета и вовремя начатое лечение позволяют улучшить прогноз течения заболевания и снизить риск развития осложнений и неблагоприятных исходов в дальнейшем.

*Цель исследования* — выявить клинико-лабораторные особенности СД1 при манифестации заболевания у детей и подростков в Пермском крае.

#### **МЕТОДЫ**

Были использованы данные архива ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница» (КДКБ): медицинская карта стационарного больного форма № 003/У, находящегося на лечении в эндокринологическом отделении КДКБ за период с 2002 по 2017 г. Проанализированы данные анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования 378 пациентов с впервые диагностированным СД1 в период госпитализации с 2002 по 2007 г. (47 детей), с 2008 по 2012 г. (133 ребенка) и с 2013 по 2017 г. (198 детей). Пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование,

включающее суточный мониторинг гликемии, концентрацию С-пептида, гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозурии и кетонурии, проведение электрокардиографического исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости, мочевыделительной системы. Росто-весовые показатели оценивались с определением коэффициента стандартного отклонения (SDS — standard deviation score) роста для соответствующего хронологического возраста и пола.

Статистическая обработка проведена с помощью Microsoft Excel 10.0 для Windows 10. Статистическая значимость различий считалась достоверной при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 (p < 0,05). Все данные в тексте представлены в виде  $M\pm\sigma$ , где M — средняя,  $\sigma$  — квадратичное отклонение.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

С каждым годом констатируется увеличение числа детей с вновь выявленным диабетом во всех возрастных группах и тенденция к «омоложению» диабета: снижение заболеваемости среди детей более старшего возраста и увеличение доли детей 0–4 и 5–9 лет. Среди обследованных 105 человек (27,8 %) — это дети 0–4 лет, 142 человека (37,6 %) в возрасте 5–9 лет, 122 человека (32,3 %) — 10–14 лет и 9 человек (2,4 %) — 15–17 лет.

Количество заболевших мальчиков и девочек существенно не отличалось друг от друга и являлось сопоставимым: обследовано 197 (52,1 %) девочек и 181 (47,9 %) мальчик (рис. 1). Половое развитие у всех пациентов соответствовало возрасту.

Среди госпитализированных в КДКБ дети, проживающие в городах Пермского края, составили 64,8 %. Средняя заболеваемость диабетом в городах 20,6 на 100 тыс. детского населения

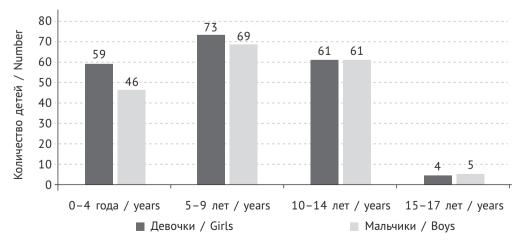


Рис. 1. Распределение обследованных детей по полу и возрасту (в абсолютных числах)

Fig. 1. Distribution of examined children by gender and age (in absolute numbers)

(на 1.01.2018) соответствовала среднему показателю по всему краю — 19,0 на 100 тыс. детского населения.

Отмечается более высокий уровень заболеваемости СД1 в осенне-зимний период (более 50 %), особенно с 2002 по 2012 г. В течение 2013–2017 гг. заболеваемость СД1 в течение всего года остается одинаковой.

Анализ факторов, провоцирующих манифестацию СД1, показал, что 33,2 % детей за 2–3 мес. до выявления диабета перенесли различные вирусные заболевания (в том числе: острую респираторную вирусную инфекцию — 30,3 %, ветряную оспу — 2,9 %), зафиксированы единичные случаи ангины, острой кишечной инфекции, пневмонии, глистных инвазий. В течение последнего года 45 детей (11,9 %) перенесли какие-либо стрессовые ситуации.

При анализе жалоб, предъявляемых пациентами при манифестации заболевания, у большинства установлены классические признаки СД1: 93,9 % отмечали жажду, 89,7 % — полиурию, 88,4 % — утомляемость и слабость, 87,6 % — выраженное снижение веса. Значение первого измерения глюкозы при подозрении на СД1 составило  $19,67\pm7,3$  ммоль/л, средний уровень HbA1c  $11,70\pm2,6$  %. Проведенное стандартное обследование у пациентов выявило изменения, соответствовавшие состоянию гипергликемии.

Кетоацидотическое состояние в дебюте заболевания было выявлено у трети больных — 134 человека (35,5 %), со снижением его частоты в течение последних 10 лет. Так, в период с 2002 по 2007 г. кетоацидоз выявлялся у 34,0 % детей, в период 2008-2012 гг. у 26,3 %, а в период 2013-2017 гг. — у 24,8 %. Госпитализация в отделение реанимации КДКБ и по месту жительства потребовалась 104 детям (27,5 %) с имеющимися признаками нарушения сознания — от состояния оглушенности до комы. У этой группы детей определялась кетонурия, среднее значение гликемии составляло  $19.8 \pm 7.4$  ммоль/л, среднее pH крови  $7.1 \pm 0.13$ . Отмечались и другие клинические признаки кетоацидоза: запах ацетона у 79,2 %, рвота у 61,4 %, боли в животе у 38,6 %, одышка и нарушение дыхания у 35,6 % детей. Чаще реанимационная помощь требовалась детям младшего возраста — почти половину составили дети дошкольного возраста (45 человек). За весь период наблюдения летальных исходов в дебюте заболевания не было.

У 42 человек (11,1 %) СД1 был заподозрен во время профилактических осмотров при выявлении глюкозурии и/или гипергликемии. Несмотря на «случайное» выявление СД1 у этих

детей, установлено, что клинические проявления присутствовали у половины детей, средний уровень гликемии при первичном определении составил  $12,25 \pm 7,50\,$  ммоль/л, уровень HbA1c —  $9,44 \pm 2,53\,$ %, а уровень С-пептида —  $0,75 \pm 0,66\,$  нг/мл при норме  $0,79-4,19\,$  нг/мл. Четырнадцати пациентам для уточнения диагноза был проведен оральный глюкозотолерантный тест. Стоит подчеркнуть, что наибольшее количество подобных случаев отмечено в течение  $2011-2017\,$  гг., и почти третья часть ( $12\,$  детей) выявлена за  $2017\,$  г.

Подавляющее большинство пациентов (96,8 %) получали инсулин по интенсифицированной схеме. Средняя доза инсулина в сутки составила  $0.63 \pm 1.44$  Ед на кг веса (от 0.14 до 1.4 Ед/кг в сутки). Однако пациенты с «ранним» выявлением диабета отличались более низкой дозой инсулина — менее 0.25 Ед/кг. Третья часть этой группы (12 человек) получали лишь инсулин продленного действия (Детемир, Гларгин).

Большинство детей не имели отклонений в росте. Нормальный рост  $(1,0 \le \mathrm{SDS} \ge 1,0)$  определялся у большинства пациентов — 63,0 % (235 человек). 174 ребенка (44,7 %) имели нормальные показатели индекса массы тела  $(1,0 \le \mathrm{SDS} \ge 1,0)$ . Снижение SDS индекса массы тела менее 1,0 выявлено у 177 детей (46,8 %). Было отмечено, что у детей с клиническими и лабораторными признаками кетоацидоза был более выражен дефицит веса, а также у них отмечался более высокий уровень HbA1с и значимое снижение уровня С-пептида.

Анализ сопутствующей патологии у детей с впервые диагностированном СД1 выявил другие эндокринные заболевания у 46 детей (12,2 %): аутоиммунный тиреоидит, врожденный гипотиреоз, ожирение, задержки роста и полового развития, крипторхизм, высокорослость. Кроме того, патология со стороны нервной системы установлена в 10,3 % случаев: неврозоподобный синдром, синдром вегетативной дистонии, эпилепсия, детский церебральный паралич, резидуально-органическое поражение центральной нервной системы. Находились под наблюдением психиатра по поводу невротических и психических нарушений 15 детей (3,9 %). У 36 детей (9,5 %) выявлялась патология со стороны легких. Значительно реже отмечалась патология со стороны желудочно-кишечного тракта (4,5%), опорно-двигательного аппарата (3,7%), сердечно-сосудистой системы (3,2 %), а также мочевыделительной системы (2,1 %).

Проведен анализ неонатального анамнеза. Средний возраст большинства родителей (84 % матерей и 80 % отцов) к моменту рождения детей был от 20 до 35 лет. Токсикоз и/или гестоз во

время беременности у матерей отмечался в 19,5 % случаев, угроза прерывания на различных сроках беременности у 20,6 %, анемия у 20,9 %. Во время беременности 35 женщин (9,3 %) перенесли острую респираторную вирусную инфекцию или другие инфекции. В большинстве случаев дети родились в срок. 18,5 % (70 детей) родились с помощью кесарева сечения. Патологическое течение родов отмечено у 10,3 % (39 женщин): преждевременные роды, асфиксия в родах. Росто-весовые показатели при рождении большинства детей находились в пределах нормальных значений. Большинство детей (76,5 %) получали грудное вскармливание более одного месяца. Только 6,0 % (20 человек) с рождения получали искусственное вскармливание.

Четверть пациентов (98 человек) имели родственников с СД1. В 31 случае (7,9 %) это были родственники первой линии родства: диабетом болели 5 матерей (1,3 %), 13 отцов (3,4 %), 13 родных братьев и сестер (3,4 %). У 60 детей (15,9 %) СД1 болели родные дяди и тети — 10,6 %, бабушки и дедушки — 4,0 %; двоюродные братья и сестры — 1,3 %. Еще у 21 ребенка (5,6 %) были выявлены дальние родственники с СД1 (рис. 2). 14 пациентов (3,7 %) имели двух и более родственников с СД1.

Сопоставление полученных нами данных с результатами других исследований [1, 2, 4, 5, 7, 8, 10–12, 14, 16] позволили установить аналогичные изменения манифестации и в других российских регионах. По уровню заболеваемости (19.5 человек на 100 тыс. детского населения на 1.01.2018) Пермский край занимает 44-е место среди 85 регионов РФ наряду с Московской, Тверской, Саратовской, Амурской областями [13]. В большинстве

регионов, как и в Пермском крае, имеется тенденция к «омоложению» диабета среди детей и подростков с пиком заболеваемости в возрасте от 5 до 9 лет [1, 2, 4, 5, 7, 11, 12, 16], а также менее выражена сезонность в заболеваемости диабетом. Инициирующими факторами также являются в большинстве случаев перенесенные вирусные инфекции и стрессовые ситуации [4, 5, 10, 12, 16]. Наличие СД1 у родственников детей, больных диабетом, в Пермском крае (23,3 %) сопоставимо с данными других регионов (9,4–29,0 %) [2, 8, 15].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Большинство заболевших детей не имело серьезных проблем во время внутриутробного и неонатального периода; дети до одного года получали грудное вскармливание, имели хорошие темпы роста. Более 90 % пациентов при выявлении заболевания предъявляли классические жалобы на жажду, полиурию, слабость и утомляемость, потерю веса. Однако в последние годы менее выражена сезонность при манифестации СД1. В развитии СД1 играют роль инфекционные заболевания, а также различные стрессовые состояния. Четверть пациентов имеют отягощенную наследственность по СД1. Диабет реже выявляется в состоянии кетоацидоза, а признаки его в течение последних десяти лет менее выражены. Все чаще сахарный диабет обнаруживают «случайно», при прохождении профилактических осмотров. Пациенты с «ранним» выявлением диабета отличались более низкой потребностью в инсулине. Среди сопутствующей патологии наиболее часто имели место проблемы со стороны нервной системы и другие эндокринные заболевания.

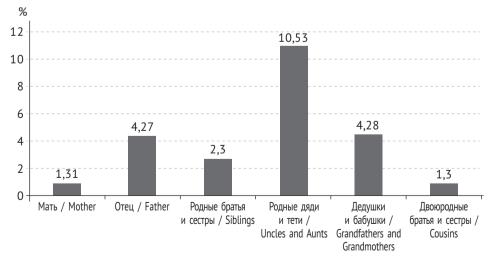


Рис. 2. Частота встречаемости СД1 у родственников детей, % Fig. 2. The incidence of type 1 diabetes in relatives of the children, %

#### выводы

- 1. Полученные эпидемиологические данные подтверждают увеличение заболеваемости СД1 в Пермском крае, что совпадает с основными мировыми и общероссийскими тенденциями.
- 2. Критический период манифестации СД1 у детей сместился на более ранние сроки и проявляется в возрасте 0—4 и 5—9 лет вне зависимости от пола.
- 3. Клиническими особенностями СД1 у детей в Пермском крае можно считать раннее выявление заболевания, даже на стадии нарушения толерантности к глюкозе, и отсутствие классических симптомов кетоацидоза или уменьшение их выраженности при манифестации заболевания.
- 4. Повышение HbA1c при невысокой гликемии во время установления диагноза свидетельствует о длительном нарушении углеводного обмена.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Варламова Т.В., Доршакова Н.В., Карапетян Т.А. Динамика эпидемиологических показателей заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей в республике Карелия // Экология человека. 2017. № 10. С. 52–56. [Varlamova TV, Dorshakova NV, Karapetyan TA. Dynamics of epidemiological parameters of type 1 diabetes mellitus in children in the republic of Karelia. *Ekologiya cheloveka*. 2017;(10):52-56. (In Russ.)]
- 2. Вотякова О.И., Новожилова И.Ю. Эпидемиологические особенности сахарного диабета 1-го типа у детей Ивановской области за последние десять лет / Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке время объединения усилий»; Москва, 25–27 февраля 2015 г. М., 2015. С. 197. [Votyakova OI, Novozhilova IY. Epidemiologicheskie osobennosti sakharnogo diabeta 1-go tipa u detey Ivanovskoy oblasti za poslednie desyat' let. In: Proceedings of the VII all-Russian diabetological Congress "Sakharnyy diabet v XXI veke vremya ob'edineniya usiliy"; Moscow, 25–27 Feb 2015. Moscow; 2015. p. 197. (In Russ.)]
- 3. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. [Dedov II, Peterkova VA. Rukovodstvo po detskoy endokrinologii. Moscow: Universum Pablishing; 2006. (In Russ.)]
- 4. Дианов О.А., Коваленко Е.А., Нежеренко Н.Н., Жмуркин В.В. Возрастные и гендерные особенности сроков манифестации сахарного диабета 1-го типа и развития хронических осложнений у детей // Сахарный диабет. − 2010. − Т. 13. − № 4. − С. 97−100. [Dianov OA, Kovalenko EA, Nezherenko NN, Zhmurkin VV. Age and sex-related variations in the time of manifes-

- tation of type 1 diabetes mellitus and its chronic complications in children. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4): 97-100. (In Russ.)] https://doi.org/10.14341/2072-0351-6066.
- 5. Залетаева А.М., Мальцев В.В. Особенности манифестации и течения сахарного диабета 1-го типа у детей на современном этапе / Материалы III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста»; Рязань, 14–15 сентября 2017 г. Рязань, 2017. С. 135–137. [Zaletaeva AM, Mal'tsev VV. Osobennosti manifestatsii i techeniya sakharnogo diabeta 1-go tipa u detey na sovremennom etape. In: Proceedings of the 3<sup>rd</sup> All-Russian scientific conference of young specialists, graduate students, residents "Innovatsionnye tekhnologii v meditsine: vzglyad molodogo spetsialista"; Ryazan', 14–15 Sep 2017. Ryazan'; 2017. p. 135-137. (In Russ.)]
- 6. Картавых А.К., Крупина В.И. Оценка эффективности и своевременности оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 1-го типа на догоспитальном этапе // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6. № 5. С. 823. [Kartavykh AK, Krupina VI. Otsenka effektivnosti i svoevremennosti okazaniya meditsinskoy pomoshchi patsientam s sakharnym diabetom 1-go tipa na dogospital'nom etape. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2016;6(5):823. (In Russ.)]
- Кияев А.В., Королева Н.П., Зайкова И.О., Черных Л.Г. Динамика ежегодной заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей Свердловской области в течение 15-летнего периода (2001-2015 гг.) / Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня - результата практического здравоохранения завтра»; Москва, 2-5 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 7. [Kiyaev AV, Koroleva NP, Zaykova IO, Chernykh LG. Dinamika ezhegodnoy zabolevaemosti sakharnym diabetom 1 tipa u detey Sverdlovskoy oblasti v techenie 15-letnego perioda (2001-2015 gg.). In: Proceedings of the 7th All-Russian Congress of Endocrinologists «Dostizheniya personalizirovannoy meditsiny segodnya - rezul'tata prakticheskogo zdravookhraneniya zavtra»; Moscow; 2-5 Mar 2016. Moscow; 2016. p. 7. (In Russ.)]
- Клепикова Т.А., Шиляев Р.Р., Краснова О.Е., и др. Эпидемиологическая характеристика впервые выявленного сахарного диабета 1 типа у детей в Ивановской области за последние 5 лет // Земский врач. 2013. Т. 4. № 21. С. 54–55. [Klepikova TA, Shilyaev RR, Krasnova OE, et al. The epidemiological characteristic of diabetes mellitus at children in the

- Ivanovo region for the last five years. *Zemskiy vrach*. 2013;4(21):54-55. (In Russ.)]
- 9. Комарова М.А., Софронова Л.В. Причины несвоевременной диагностики сахарного диабета у детей и подростков в Пермском крае. В кн.: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии»; Пермь, 20—21 октября 2017 г. Пермь, 2017. С. 103–107. [Komarova MA, Sofronova LV. Prichiny nesvoevremennoy diagnostiki sakharnogo diabeta u detey i podrostkov v Permskom krae. In: Proceedings of the Interregional Scientific and Practical Conference "Aktual'nye voprosy pediatrii". Perm'; 2017. p. 103-107. (In Russ.)]
- 10. Мрясева В.В., Петренко А.А. Особенности течения сахарного диабета у детей раннего возраста (по материалам эндокринологического отделения МБУЗ ДГКБ № 8 г. Челябинска) // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2016. № 2. С. 148–154. [Mryaseva VV, Petrenko AA. The course of diabetes in young children (Based on the endocrinology department of children's clinical hospital № 8 in Chelyabinsk). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Ural'skiy region.* 2016;(2):148-154. (In Russ.)]
- 11. Никифорова Е.М., Коноваленко Н.В. Особенности сахарного диабета у детей Волгоградской области // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2010. № 4. С. 29–30. [Nikiforova EM, Konovalenko NV. Features of diabetes in children in the Volgograd Region. Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2010;(4):29–30. (In Russ.)]
- 12. Самошкина Е.С., Мухина Л.Ю., Чигинева К.Н., и др. Особенности дебюта сахарного диабета у детей в республике Мордовия // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27. № 3. С. 373–381. [Samoshkina ES, Mukhina LY, Chigineva KN, et al. Onset of diabetes mellitus in children population in the

- Republic of Mordovia. *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2017;27(3):373-381. (In Russ.)]
- 13. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике 2014 год / Под ред. М.А. Сперлинга. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Sakharnyy diabet u detey i podrostkov. Konsensus ISPAD po klinicheskoy praktike 2014 god. Ed. by M.A. Sperling. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
- 14. Таранушенко Т.Е., Панфилова В.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты сахарного диабета у детей и подростков Красноярского края // Российский педиатрический журнал. 2013. № 3. С. 27–29. [Taranushenko TE, Panfilova VN. Clinical and epidemiological aspects of diabetes mellitus in children and adolescents of Krasnoyarsk Krai. Russian journal of pediatrics. 2013;(3):27-29. (In Russ.)]
- 15. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., и др. Прогнозирование сахарного диабета 1-го типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее // Сахарный диабет. 2014. Т. 17. № 3. С. 83–89. [Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, et al. The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):83-89. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/DM2014383-89.
- 16. Шубников Е.В., Сазонова О.В., Симонова Г.И., Никитин Ю.П. Динамика заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей Новосибирска // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011. Т. 9. № 4. С. 73–77. [Shubnikov EV, Sazonova OV, Simonova GI, Nikitin YP. Incidence of diabetes mellitus type 1 among children of Novosibirsk. Vestnik NGU. Seriia biologiia, klinicheskaia meditsina. 2011;9(4):73-77. (In Russ.)]

#### ◆Информация об авторах

Ольга Михайловна Худорожкова — детский врач-эндокринолог, отделение эндокринологии. ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь. E-mail: olga.hudorozhkova@bk.ru.

Елена Николаевна Смирнова — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь. E-mail: elenasm2001@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

Olga M. Khudorozhkova — Pediatric Endocrinologist, Department of Endocrinology. Perm Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russia. E-mail: olga.hudorozhkova@bk.ru.

Elena N. Smirnova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology. E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: elenasm2001@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10557-65

# ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ

© В.В. Вакарева, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, С.А. Бондарев, П.Б. Воронков

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

Для цитирования: Вакарева В.В., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., и др. Предикторы развития нарушений сердечного ритма у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 57–65. https://doi. org/10.17816/PED10557-65

Поступила: 14.08.2019 Одобрена: 07.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

В статье представлены результаты клинико-инструментального обследования 80 практически здоровых женщин (средний возраст 32,31 ± 3,57 года) с целью оценки нарушений ритма сердца после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении. Все женщины обследовались дважды — до и после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении. Клинико-инструментальное обследование включало: электрокардиографию в покое: эхокардиографию: суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма; суточное мониторирование артериального давления. Получены данные о том, что индукция суперовуляции ассоциируется со значимым повышением среднедневной частоты сердечных сокращений (ЧСС) max (p < 0.01), а следовательно и с увеличением потребности миокарда в кислороде. Установлено, что индукция суперовуляции способствует развитию суправентрикулярных нарушений ритма (p < 0.01) и учащению эпизодов апноэ/гипноэ (p < 0.01). Регрессионный анализ выявил предикторы развития суправентрикулярных нарушений ритма после индукции суперовуляции, в числе которых неблагоприятный суточный профиль ЧСС, неблагоприятный суточный профиль артериального давления, нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности (p < 0.01). Появление нарушений ритма ассоциировано как с исходным функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы. так и с ее ответной реакцией на индукцию суперовуляции. Установлена корреляция между концентрацией эстрадиола и повышением среднедневной ЧСС после индукции суперовуляции (r = 0.30, p < 0.05), индексом апноэ/гипноэ после индукции суперовуляции (r = 0.34, p < 0.05). Заключение. Индукция суперовуляции может способствовать обострению имеющихся хронических сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с неблагоприятным влиянием индукции суперовуляции на суточный профиль ЧСС женщинам в период планирования экстракорпорального оплодотворения целесообразно проводить оценку функционального состояния кардиоваскулярной системы. Это позволит подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в ответ на проведение стимуляции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении.

**Ключевые слова:** здоровье женщин; экстракорпоральное оплодотворение; нарушения ритма; риск нарушений ритма у женщин; индукция суперовуляции.

# PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN WOMEN AFTER INDUCTION OF SUPEROVULATION IN VITRO FERTILIZATION

© V.V. Vakareva, M.V. Avdeeva, L.V. Scheglova, S.A. Bondarev, P.B. Voronkov

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

For citation: Vakareva VV, Avdeeva MV, Scheglova LV, et al. Predictors of the development of cardiac arrhythmias in women after induction of superovulation in vitro fertilization. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):57-65. https://doi.org/10.17816/PED10557-65

Received: 14.08.2019 Revised: 07.09.2019 Accepted: 17.10.2019

The article presents the results of a clinical and instrumental examination of 80 healthy women (average age  $32,31\pm3,57$  years) in order to assess the heart rhythm disturbances after induction of superovulation during *in vitro* fertilization. All women were examined twice – before and after induction of superovulation during extracorporeal fertilization. Clinical and instrumental examination included: electrocardiography at rest; echocardiography; 24-hour ECG monitoring with heart rate variability analysis; 24-hour blood pressure monitoring. Induction of superovulation is associated with a significant increase in mean daily HR max (p < 0,01), and consequently with an increase in myocardial oxygen demand. It has been established that induction of superovulation contributes to the development of supraventricular arrhythmias (p < 0,01) and an increase in episodes of apnea/hypnea (p < 0,01). Regression analysis revealed predictors of supraventricular arrhythmias after induction of superovulation, including adverse circadian heart rate profile, adverse circadian blood pressure profile, impaired autonomic regulation of heart activity (p < 0,01). It was shown that the appearance of rhythm disturbances is associated with both the initial functional state of the

cardiovascular system and its response to the induction of superovulation. It was established a correlation between the estradiol concentration and the increase of daily average heart rate after induction of superovulation (r = 0,30, p < 0,05), apnea/hypnea index after induction of superovulation (r = 0,34, p < 0,05). Conclusion. Superovulation induction may exacerbate existing chronic cardiovascular diseases. Due to the adverse effect of superovulation induction on the daily heart rate profile, women need to evaluate the functional state of the cardiovascular system during in vitro fertilization planning. This will prepare the woman for the upcoming procedure and avoid adverse reactions from the cardiovascular system in response to stimulation of superovulation in vitro fertilization.

**Keywords:** women's health; extracorporeal fertilization; rhythm disturbances; risk of rhythm disturbances in women; induction of superovulation.

Во всем мире около 186 млн человек страдают бесплодием, а частота бесплодного брака составляет 15–17 % и имеет тенденцию к росту [5, 6]. В настоящее время в России насчитывается около 5 млн бездетных семей, а каждая пятая женщина репродуктивного возраста не в состоянии спонтанно зачать ребенка [4]. Заболеваемость женским бесплодием в нашей стране составляет 164 случая на 100 тыс. женщин [2]. В период с 2001–2014 г. число бесплодных женщин увеличилось в 1,7 раза. В последние годы в структуре репродуктивных потерь женское бесплодие занимает первое место [1].

Исследования показывают, что неспособность к зачатию связана с сердечно-сосудистым риском, поскольку у многих нефертильных женщин имеются кардиометаболические нарушения, которые потенциально повышают риск развития сердечнососудистой патологии [3, 12]. В дополнение к этому некоторые виды бесплодия ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8, 10, 11].

Использование метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) предоставляет уникальную возможность реализовывать функцию деторождения практически при всех формах женского и многих формах мужского бесплодия [6]. Несмотря на то что ЭКО считается распространенным и относительно безопасным методом лечения бесплодия, риск побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы все же не исключается [14]. Зарубежные исследования показывают, что гормональная терапия бесплодия может предрасполагать к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [9, 11, 13]. Вместе с тем небольшое количество исследований и их высокая гетерогенность не позволяют сделать однозначных выводов о безопасности вспомогательных репродуктивных технологий для сердечно-сосудистой системы. В России эта проблема практически не изучалась. В связи с этим необходимы исследования, нацеленные на оценку сердечно-сосудистого риска после применения гормональных схем терапии бесплодия при ЭКО.

*Целью исследования* являлась сравнительная оценка нарушений сердечного ритма по данным

суточного мониторирования ЭКГ до и после индукции суперовуляции при ЭКО.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 женщин (средний возраст  $32,31\pm3,57$  года). Все пациентки проходили процедуру ЭКО в центре репродуктивных технологий Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Показанием к проведению ЭКО являлось первичное или вторичное женское/мужское бесплодие в анамнезе. У 21,3 % пациенток имелся женский фактор бесплодия (n=17); у 37,5 % — мужской (n=30); у 41,3 % — смешанный (n=33).

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, подходящий для проведения процедуры ЭКО (от 18 до 43 лет); первичное или вторичное женское/мужское бесплодие в анамнезе; отсутствие противопоказаний к проведению ЭКО; добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались женщины, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также гормональные нарушения.

Стимуляция овуляция проводилась по короткому протоколу, который состоял из следующих фаз:

- со 2–10-го дня цикла вводился рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека «Gonal-f» (Италия) в дозе 300 МЕ;
- с 7–11-го дня цикла вводился антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона «Orgalutran» (Нидерланды) в дозе 0,25 мг подкожно;
- на 11-й день цикла в 23:00 вводился рекомбинантный хорионический гонадотропин человека «Ovitrelle» (Италия) в дозе 250 мкг подкожно;
- на 11-й день цикла в 23:00 вводился синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-гормона «Decapeptyl» (Германия) в дозе 0,2 мг подкожно;
- на 13-й день цикла по прошествии 36 ч с момента последней инъекции выполнялась пункция яичников с целью получения яйцеклетки.

Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа возраст не влиял на динамику показателей суточного мониторирования ЭКГ (критерий Фишера F = 0.92336, p = 0.53431), поэтому

женщины не разделялись на группы по возрастному принципу.

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилось дважды в стационаре: в 1-й день цикла, то есть за сутки до начала индукции суперовуляции; в 14-й день цикла, то есть после завершения индукции суперовуляции.

Клинико-лабораторное обследование включало: двукратное исследование общего и биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, креатинин, мочевина, глюкоза, общий холестерин), а также гормональные исследования с определением уровня тиреотропного гормона и эстрадиола до и после стимуляции суперовуляции при ЭКО. Забор венозной крови для лабораторных исследований проводился в утренние часы натощак. Определение концентрации общего холестерина, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка проводили на биохимическом анализаторе «Architect c 8000» (Abbot, США). Определение концентрации эстрадиола проводили на иммунохимическом анализаторе «Cobas e 411» (Roche, Швейцария) с помощью набора реагентов «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Россия). Определение концентрации тиреотропного гормона проводили на иммунохимическом анализаторе

«Architect i 2000» (Abbot, США). Результаты клинико-инструментального обследования до и после индукции суперовуляции представлены в табл. 1.

Исследование проводилось с помощью портативного кардиомонитора «Кардиотехника» (Инкарт, Санкт-Петербург). Прибор устанавливался в утренние часы. Непрерывная запись ЭКГ проводилась в условиях неограниченной жизнедеятельности в течение 24 ч.

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартного отклонения  $(M \pm \sigma)$  или доверительных интервалов (ДИ). Категориальные переменные представлены в виде частоты выявления и/или в виде долей в процентах. Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок (при сравнении показателей в динамике). Статистически значимыми считали различия при p < 0.05. Для выявления связи между количественными учетными признаками проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (г). Для выявления связи между качественными учетными признаками определяли критерий  $\chi^2$ . Для выявления связи между несколькими признаками проводился множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. В модель

Таблица 1 / Table 1
Лабораторные показатели до и после индукции суперовуляции
Laboratory indicators before and after induction of superovulation

Параметры / Parameters	До индукции суперовуляции, $M \pm \sigma \ (n=80) \ /$ Before stimulation superovulation, $M \pm \sigma \ (n=80)$	После индукции суперовуляции, $M \pm \sigma \ (n=80) \ /$ After stimulation of superovulation, $M \pm \sigma \ (n=80)$	p
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	$74,63 \pm 5,83$	$71,92 \pm 5,69$	<0,001
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/l	72,98 ± 11,31	$76,76 \pm 10,54$	<0,001
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	4,79 ± 1,39	5,07 ± 1,47	<0,001
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	$3,70 \pm 0,80$	$4{,}18 \pm 0{,}65$	<0,001
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л / Alanine aminotransferase, IU/l	19,01 ± 4,75	$23,06 \pm 4,79$	<0,001
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л / Aspartate aminotransferase, IU/l	24,62 ± 16,55	$26,37 \pm 4,53$	>0,05
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	$4,02 \pm 0,52$	$4,44 \pm 0,50$	<0,05
Эстрадиол, пмоль/л / Estradiol, pmol/l	$103,42 \pm 12,18$	907,92 ± 150,46	<0,001
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл / Thyroid-stimulating hormone, mIU/ml	$1,20 \pm 0,47$	$2,47 \pm 0,45$	<0,001

множественной регрессии включались факторы со значимым коэффициентом регрессии B (p < 0.05).

Для определения относительного риска развития неблагоприятных событий пациентки разделялись на 2 группы: с наличием неблагоприятного события после индукции суперовуляции; без неблагоприятного события после индукции суперовуляции. Методом четырехпольной таблицы рассчитывался относительный риск неблагоприятного события (ОР), в качестве которого выступало появление нарушений сердечного ритма или эпизодов апноэ/гипноэ после индукции суперовуляции:

$$OP = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

где a — фактор риска есть, неблагоприятный исход есть; b — фактора риска нет, неблагоприятный исход есть; c — фактор риска есть, неблагоприятного исхода нет; d — фактора риска нет, неблагоприятного исхода нет.

Для определения связи фактора с исходом показатель относительного риска сравнивали с 1. При значении показателя относительного риска равном 1, делался вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом). При значении показателя относительного риска более 1 делался вывод, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь). При значении показателя относительного риска менее 1 делался вывод о снижении вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ выявил наличие изменений параметров суточного профиля частоты сердечных-сокращений (ЧСС) после стимуляции суперовуляции по сравнению с исходными значениями. По данным суточного мониторирования ЭКГ, проводившимся у женщин в первые сутки после стимуляции суперовуляции, наблюдалось незначительное, но достоверное увеличение среднедневных (p < 0.01) и средненочных показателей ЧСС (p < 0.01). Наиболее выраженное повышение отмечалось со стороны среднедневной ЧСС max (до —  $111.8 \pm 16.9$ , после —  $124.7 \pm 11.6$  уд/мин; средний прирост ЧСС  $12.9 \pm 7.3$  уд/мин; p < 0.01). Более стабильными оказались среднедневные показатели ЧСС  $\min$  (до — 58,1 ± 5,4, после — 64,3 ± 6,6 уд/мин; средний прирост ЧСС  $6.2 \pm 5.3$  уд/мин; p < 0.01) и средненочные показатели ЧСС min (до —  $50.7 \pm 4.4$ , после —  $57.6 \pm 6.5$  уд/мин; прирост ЧСС  $6.9 \pm 4.7$  уд/мин; p < 0.01) (табл. 2). Установлена корреляция между концентрацией эстрадиола и повышением среднедневной ЧСС в первые сутки после индукции суперовуляции (r = 0.30, p < 0.05).

После индукции суперовуляции у женщин наблюдалось снижение циркадного индекса ЧСС (до —  $1.18 \pm 0.18$ , после —  $1.12 \pm 0.17$  уд/мин; p < 0.05). Подобные изменения обычно наблюдаются при усилении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

 $Taблица\ 2\ /\ Table\ 2$  Динамика суточного профиля частоты сердечных сокращений у женщин до и после индукции суперовуляции при 9KO Dynamics of the daily profile of the heart rate in women before and after induction of superovulation during extracorporeal fertilization

Время суток / Times of day	Показатель ЧСС, уд/мин / Heart rate, beats/min	До стимуляции суперовуляции, $M \pm \sigma$ ( $n = 80$ ) / Before stimulation superovulation, $M \pm \sigma$ ( $n = 80$ )	После стимуляции суперовуляции, $M \pm \sigma$ ( $n = 80$ ) / After stimulation of superovulation, $M \pm \sigma$ ( $n = 80$ )	Разница, $M\pm\sigma$ / Difference, $M\pm\sigma$	p
Дневное время / Daytime	ЧСС минимальная / Heart rate minimal	58,1 ± 5,4	64,3 ± 6,6	$6,2 \pm 5,3$	<0,01
	ЧСС средняя / Heart rate average	75,1 ± 5,9	83,1 ± 6,3	8,1 ± 5,2	<0,01
	ЧСС максимальная / Heart rate maximal	$111.8 \pm 16.9$	$124,7 \pm 11,6$	$12,9 \pm 7,3$	<0,01
Ночное время / Night time	ЧСС минимальная / Heart rate minimal	50,7 ± 4,4	57,6 ± 6,5	6,9 ± 4,7	<0,01
	ЧСС средняя / Heart rate average	65,0 ± 9,0	75,6 ± 12,1	10,6 ± 7,4	<0,01
	ЧСС максимальная / Heart rate maximal	92,9 ± 13,0	$103,3 \pm 9,1$	9,1 ± 6,1	<0,01

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. HR - heart rate.

У 27,5 % женщин после индукции суперовуляции частота суправентрикулярной экстрасистолии уменьшилась, у 57,5 % — увеличилась по сравнению с исходным уровнем, у 5,0 % суправентрикулярные экстрасистолы появилась впервые, а у 10,0 % — их частота осталась на прежнем уровне. Таким образом, у большинства женщин наблюдалось увеличение общего количества суправентрикулярных экстрасистол после индукции суперовуляции (p < 0,01) (рис. 1).

Согласно полученным данным желудочковая экстрасистолия не встречалась у обследованных женщин как до, так и после проведения стимуляции суперовуляции. В динамике отмечалось увеличение среднего количества наджелудочковых экстрасистол по сравнению с исходным состоянием (до —  $2.51 \pm 1.61$ , после —  $3.20 \pm 2.95$  экстрасистол в час; p < 0.05) и увеличение среднего количества эпизодов апноэ/гипноэ (до —  $0.23 \pm 0.12$ , после —  $1.51 \pm 0.81$  в час; p < 0.01) (рис. 2).

Следует отметить, что в целом регистрировалось некритическое количество наджелудочковых экстрасистол как в течение часа, так и в течение суток. Это касалось и индекса апноэ/гипноэ, значения которого не превышали норму (до 5 эпизодов в час). У обследованных женшин эпизоды апноэ/ гипноэ встречались только в ночное время суток. Установлена прямая корреляция между концентрацией эстрадиола и индексом апноэ/гипноэ после индукции суперовуляции (r = 0.34, p < 0.05). Также установлено, что общее количество суправентрикулярных экстрасистол, зарегистрированных за сутки, находится в прямой корреляционной связи с уровнем среднедневной ЧСС (соответственно, r = 0.28, p < 0.05). Следовательно, чем значительней окажется прирост среднедневной ЧСС, тем больше вероятность появления суправентрикулярных нарушений ритма во время индукции суперовуляции при ЭКО. Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что стимуляция суперовуляции при ЭКО может являться провоцирующим фактором для появления изменений со стороны сердечного ритма. Наличие у женщины в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний вполне может способствовать развитию патологических изменений со стороны сердечного ритма. В наше исследование женщины с сердечно-сосудистой патологией не включались, в связи с этим патологического количества суправентрикулярных экстрасистол после индукции суперовуляции не наблюдалось. Однако согласно полученным данным индукция суперовуляции ассоциируется с приростом среднедневной ЧСС max (p < 0.01), а следовательно и с повышением потребности мио-

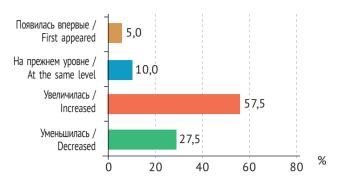
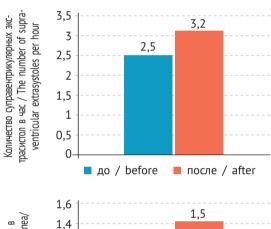


Рис. 1. Распределение женщин в соответствии с динамикой суправентрикулярной экстрасистолии после индукции суперовуляции, %

Fig. 1. Distribution of women in accordance with the dynamics of supraventricular extrasystole after induction of superovulation, %



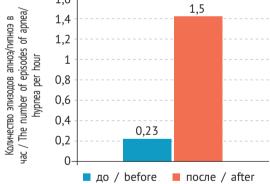


Рис. 2. Количество суправентрикулярных экстрасистол и эпизодов апноэ/гипноэ у женщин до и после индукции суперовуляции (p < 0.05)

Fig. 2. The number of supraventricular extrasystoles and episodes of apnea/hypnea in women before and after the induction of superovulation (p < 0.05)

карда в кислороде. Вышеуказанные факторы могут способствовать обострению имеющихся хронических сердечно-сосудистых заболеваний, а также развитию нарушений сердечного ритма и учащению эпизодов апноэ/гипноэ.

До стимуляции суперовуляции эпизоды апноэ/гипноэ наблюдались у 22,5 % женщин, а после

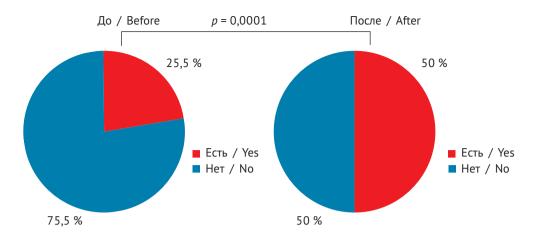


Рис. 3. Доля женщин с эпизодами апноэ/гипноэ до и после индукции суперовуляции, % (p < 0.01) Fig. 3. The proportion of women with episodes of apnea/hypnea before and after the induction of superovulation, % (p < 0.01)

проведения манипуляции — у 50,0 % ( $\chi^2 = 15,7$ , p < 0,01) (рис. 3).

Следует отметить, что после индукции суперовуляции у 27,5 % женщин наблюдалось появление эпизодов апноэ/гипноэ, у 22,5 % — учащение эпизодов апноэ/гипноэ осталось на прежнем уровне. В подгруппе женщин, у которых после индукции суперовуляции регистрировались эпизоды апноэ/гипноэ, по сравнению с женщинами без апноэ/гипноэ, отмечался более высокий уровень эстрадиола (936,44 ± 114,94 и 817,59 ± 150,23 пмоль/л соответственно, p < 0,05); холестерина (4,52 ± 0,47 и 4,08 ± 0,66 ммоль/л соответственно, p < 0,05), скорость оседания эритроцитов (7,42 ± 1,73 и 5,95 ± 2,23 мм/час соответственно, p < 0,05).

С помощью регрессионного анализа установлено, что детерминантами риска развития суправентрикулярной экстрасистолии после индукции суперовуляции могут являться: ухудшение суточного профиля артериального давления (АД) и ЧСС; нарушение вагосимпатического баланса ВНС (табл. 3).

Среди особенностей суточного профиля АД, непосредственно влияющих на появление нарушений ритма у женщин, следует отметить повышение вариабельности АД, ухудшение утренней динамики АД, увеличение 12-часовой амплитуды систолического АД, увеличение 12-часовой амплитуды диастолического АД, увеличение 24-часовой амплитуды систолического АД, увеличение 24-часовой амплитуды диастолического АД, увеличение 24-часовой амплитуды диастолического АД. В частности в подгруппе женщин, имевших отрицательную динамику в виде учащения суправентрикулярной экстрасистолии после индукции суперовуляции, величина утреннего подъема систолического АД оказалась выше, чем в подгруппе без отрицательной динамики после индукции суперовуляции (49,4 ± 4,7

и  $25.6 \pm 6.1$  мм рт. ст. соответственно, p < 0.01). Это касается и величины утреннего подъема диастолического АД  $(47.1 \pm 6.2 \text{ и } 22.8 \pm 8.3 \text{ мм рт. ст.}$ соответственно, p < 0.01). На появление суправентрикулярных нарушений сердечного ритма также влиял исходный и последующий уровни среднедневной ЧСС и средненочной ЧСС. Так в подгруппе женщин, у которых наблюдалось увеличение количества суправентрикулярных экстрасистол, уровень среднедневной ЧСС оказался выше, чем в подгруппе женщин без отрицательной динамики  $(83.7 \pm 5.3)$ и 77,1  $\pm$  9,7 уд/мин соответственно, p < 0,01). Появление суправентрикулярной экстрасистолии связано с изменением вагосимпатического баланса как до (LF/HF: B = 0.31, p < 0.01), так и после индукции суперовуляции (LF/HF: B = 0.40, p < 0.01).

Определен относительный риск развития суправентрикулярной экстрасистолии под влиянием индукции суперовуляции. У женщин с суправентрикулярной экстрасистолией, наблюдавшейся до индукции суперовуляции, относительный риск ее учащения в первые сутки после манипуляции составил 1,13 по сравнению с женщинами, исходно не имевшими суправентрикулярной экстрасистолии (95 % ДИ 0,57-2,14). Следовательно, наличие суправентрикулярной экстрасистолии до индукции суперовуляции повышает риск ее учащения в 1,13 раза в первые сутки после манипуляции. Также рассчитан относительный риск учащения эпизодов апноэ/гипноэ под влиянием индукции суперовуляции. У женщин с эпизодами апноэ/ гипноэ, наблюдавшимися до индукции суперовуляции, относительный риск их учащения в первые сутки после манипуляции составил 2,82 по сравнению с женщинами, не имевшими апноэ/гипноэ до индукции суперовуляции (95 % ДИ 2,02-3,94). Следовательно, наличие эпизодов апноэ/гипноэ до

Таблица 3 / Table 3

Результаты пошагового регрессионного анализа влияния изучаемых переменных на появление суправентрикулярной экстрасистолии после индукции суперовуляции

The results of a step-by-step regression analysis of the influence of the studied variables on the appearance of supraventricular extrasystole after superovulation induction

Hезависимые переменные / Independent variables	Коэффициент регрессии В / Coefficient regressions В	p
Индекс апноэ/гипноэ / Index apnea/hypnea	0,40	<0,01
Среднедневная ЧСС / Average daily heart rate	1,63	<0,01
Средненочная ЧСС /Average night heart rate	1,97	<0,01
Величина утреннего ↑ САД / Morning rise of systolic blood pressure	4,76	<0,01
Величина утреннего ↑ ДАД /Morning rise of diastolic blood pressure	5,64	<0,01
24-часовая амплитуда ДАД / 24-hour amplitude of diastolic blood pressure	0,53	<0,01
12-часовая амплитуда САД / 12-hour amplitude of systolic blood pressure	0,45	<0,01
12-часовая амплитуда ДАД / 12-hour amplitude of diastolic blood pressure	0,18	<0,01
Вариабельность САД днем / Variability of systolic blood pressure by day	0,79	<0,01
Вариабельность среднего АД днем / Variability of mean blood pressure by day	0,64	<0,01
Вариабельность САД ночью / Variability of systolic arterial pressure at night	2,67	<0,01
Вариабельность ДАД ночью / Variability of diastolic blood pressure at night	0,23	<0,01
Вариабельность среднего АД ночью / Variability of mean blood pressure at night	1,83	<0,01
Показатель LF/HF днем / Index LF/HF day	0,40	<0,01
SDNNidx / SDNNidx	0,22	<0,01
rMSSD / rMSSD	-0,23	<0,01
$\mathbb{R}^2$ модели = 0,99, F = 4,82; $p$ = 0,001 / $\mathbb{R}^2$ models = 0.99, F = 4.82; $p$ = 0.001		

Примечание. Соотношение LF/HF — характеризует баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердце; SDNNidx (мс) — среднее из всех стандартных отклонений по всему массиву записи (триангулярный индекс), характеризует общее состояние вариабельности сердечного ритма; rMSSD — квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных интервалов R-R, отражает активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Note. LF/HF ratio – characterizes the balance of sympathetic and parasympathetic effects on the heart; SDNNidx (ms) – the average of all standard deviations over the entire recording array (triangular index), characterizes the general state of heart rate variability; rMSSD is the square root of the mean squares of the differences in the values of successive R–R intervals, reflects the activity of the parasympathetic link of autonomic regulation.

индукции суперовуляции повышает риск их учащения в 2,8 раза после манипуляции.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Индукция суперовуляции ассоциируется со значимым повышением среднедневной ЧСС тах (p < 0.01), а следовательно и с увеличением потребности миокарда в кислороде. Индукция суперовуляции способствует развитию суправентрикулярных нарушений ритма и учащению эпизодов апноэ/гипноэ. Предикторами суправентрикулярных нарушений ритма являются: неблагоприятный суточный профиль ЧСС и АД, а также нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности. Появление нарушений ритма ассоциировано как

с исходным функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы, так и с ее ответной реакцией на индукцию суперовуляции. Относительный риск суправентрикулярной экстрасистолии у практически здоровых женщин под влиянием индукции суперовуляции при ЭКО составил 1,13 (95 % ДИ 0,57–2,14). Относительный риск апноэ/гипноэ у практически здоровых женщин под влиянием индукции суперовуляции при ЭКО составил 2,82 (95 % ДИ 2,02–3,94). Индукция суперовуляции может оказывать неблагоприятное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы женщин. У женщин, планирующих ЭКО, желательно оценивать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы с помощью

суточного мониторирования ЭКГ и АД. Это позволит заблаговременно подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1. Землянова Е.В. Потери потенциальных рождений в России из-за проблем, связанных со здоровьем // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. № 2. С. 4. [Zemlyanova EV. Potential birth loss due to health-related problems in Russia. Social aspects of public health. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2016;(2):4. (In Russ.)]
- 2. Калачикова О.Н., Шабунова А.А. Репродуктивное здоровье и поведенческие факторы его формирования (на материалах социологического исследования в Вологодской области) // Проблемы развития территории. − 2016. − № 1. − С. 115 − 129. [Kalachikova ON, Shabunova AA. Reproductive health and behavioral factors in its formation (on the materials of sociological research in the Vologda oblast). *Problemy razvitiya territorii*. 2016;(1): 115-129. (In Russ.)]
- 3. Ротарь О.П., Киталаева К.А., Авдеева М.В., и др. Компоненты метаболического синдрома у женщин, занимающихся преимущественно умственным трудом // Проблемы женского здоровья. 2009. Т. 4. № 2. С. 17–27. [Rotar OP, Kitalayeva KA, Avdeyeva MV, et al. The components of metabolic syndrome in mentally working females. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2009;4(2):17-27. (In Russ.)]
- 4. Сухих Г.Т. ЭКО до сих пор остается самой важной, яркой и наиболее интенсивно развивающейся вспомогательной репродуктивной технологией // Доктор. Ру. 2007. № 6. С. 12–13. [Sukhikh GT. EKO do sikh por ostaetsya samoy vazhnoy, yarkoy i naibolee intensivno razviva-yushcheysya vspomogateľnoy reproduktivnoy tekhnologiey. *Doktor.Ru*. 2007;(6):12-13. (In Russ.)]
- 5. Asemota OA, Klatsky P. Access to infertility care in the developing world: the family promotion gap. *Semin Reprod Med.* 2015;33(1):17-22. https://doi.org/10.1055/s-0034-1395274.

- 6. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, et al. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7): CD010537. https://doi.org/10.1002/14651858. CD010537.pub4.
- Kurabayashi T, Mizunuma H, Kubota T, Hayashi K. Ovarian infertility is associated with cardiovascular disease risk factors in later life: A Japanese crosssectional study. *Maturitas*. 2016;83:33-39. https://doi. org/10.1016/j.maturitas.2015.08.015.
- 8. Mahalingaiah S, Sun F, Cheng JJ, et al. Cardiovascular risk factors among women with self-reported infertility. *Fertil Res Pract*. 2017;3:7. https://doi.org/10.1186/s40738-017-0034-0.
- Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. Hum Reprod. 2015;30(7):1724-1731. doi: https://doi.org/10. 1093/humrep/dev090.
- 10. Parikh NI, Jeppson RP, Berger JS, et al. Reproductive risk factors and coronary heart disease in the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2016;133(22):2149-2158. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017854.
- 11. Rossberg N, Stangl K, Stangl V. Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(18):1953-1961. https://doi.org/10.1177/204748731667314.
- 12. Verit FF, Zeyrek FY, Zebitay AG, Akyol H. Cardiovascular risk may be increased in women with unexplained infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2017;44(1):28-32. https://doi.org/10.5653/cerm.2017.44.1.28.
- 13. Wei J, Minissian M, Bairey Merz CN. Pregnancy outcomes, reproductive history and cardiovascular disease risk in women: what do we know and what is needed? *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(17):1860-1862. https://doi.org/10.1177/2047487316664148.
- 14. Wu L, Sun Y, Wan J, et al. A proteomic analysis identifies candidate early biomarkers to predict ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian syndrome patients. *Mol Med Rep.* 2017;16(1):272-280. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6604.

#### ◆Информация об авторах

Виктория Викторовна Вакарева — аспирант, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: barbora83@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

Victoria V. Vakareva — Postgraduate Student, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: barbora83@mail.ru.

#### ◆Информация об авторах

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

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

Сергей Анатольевич Бондарев — д-р мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sabondarev@yandex.com.

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

#### ◆ Information about the authors

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

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

Sergey A. Bondarev — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sabondarev@yandex.com.

Pavel B. Voronkov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pbvoronkov@yandex.ru.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

### САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

## СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

### ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

#### ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



#### Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники

среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр

Педиатрического университета,

Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmafpk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





https://doi.org/10.17816/PED10567-72

#### АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

© 3.В. Давыдова <sup>1</sup>, О.Д. Ягмуров <sup>2</sup>

- <sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ;
- <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Для цитирования: Давыдова 3.В., Ягмуров О.Д. Алкогольное поражение легких // Педиатр. -2019. - Т. 10. - № 5. - С. 67–72. https://doi. org/10.17816/PED10567-72

Поступила: 12.08.2019 Одобрена: 11.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

В статье представлены современные данные о патоморфологических изменениях в легочной ткани, формирующихся под влиянием острой и хронической интоксикации этанолом и его метаболитами. При аутопсии лиц, злоупотреблявших алкоголем, наряду с поражением головного мозга, сердца, печени отмечают значительные изменения в легких. Установлено, что этанол выделяется легкими и почками в неизмененном виде. Легкие активно участвуют в превращении этанола в углекислый газ. Токсическое воздействие этанола и его метаболитов повышает проницаемость сосудистой стенки, что приводит к накоплению в легочной ткани белка с развитием выраженных дистрофических и деструктивных изменений с формированием в последующем пневмосклероза. Алкоголь отрицательно влияет на функции альвеолярных макрофагов, которым принадлежит важная роль в защите легких. Под действием этанола в макрофагах замедляются биохимические процессы, выражающиеся в резком снижении их фагоцитарной активности и способности к передвижению. В свою очередь, необходимо отметить исследования, в которых отражены данные о влиянии алкоголя на сурфактант легких, который стабилизирует поверхностное натяжение в альвеолах и оказывает противодействие транссудации жидкости в альвеолы. Алкоголь пагубно влияет на входящие в состав сурфактанта фосфолипиды и нарушает процесс его образования. Алкогольная интоксикация является причиной 60 % коматозных состояний, а обтурационно-аспирационные осложнения являются ведущей формой нарушения внешнего дыхания. Попаданию инородных частиц в дыхательные пути способствуют индуцированные алкоголем нарушения функций мукоцилиарного аппарата. Поражение указанных защитных механизмов в сочетании со снижением общей иммунной реактивности организма обусловливают развитие ряда патологических изменений в легких. Таким образом, изучение морфологических особенностей повреждений легких при остром отравлении этанолом имеет принципиальное значение в выяснении звеньев патогенеза терминальных состояний, их обоснованной терапии.

Ключевые слова: отравление; этанол; легкие; альвеолярные макрофаги; сурфактант.

#### ALCOHOLIC LUNG INJURY

© Z.V. Davydova<sup>1</sup>, O.D. Yagmurov<sup>2</sup>

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

For citation: Davydova ZV, Yagmurov OD. Alcoholic lung injury. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):67-72. https://doi.org/10.17816/PED10567-72

Received: 12.08.2019 Revised: 11.09.2019 Accepted: 17.10.2019

The article presents modern data on pathomorphological changes in lung tissue formed under the influence of acute and chronic intoxication with ethanol and its metabolites. At autopsy of the persons abusing alcohol, along with defeat of a brain, heart, a liver note considerable changes in lungs. It was found that ethanol is excreted by the lungs and kidneys unchanged. The lungs are actively involved in the conversion of ethanol into carbon dioxide. The toxic effect of ethanol and its metabolites increases the permeability of the vascular wall, which leads to the accumulation of protein in the lung tissue with the development of pronounced dystrophic and destructive changes with the formation of subsequent pneumosclerosis. Alcohol negatively affects the function of alveolar macrophages, which have an important role in protecting the lungs. Under the influence of ethanol in macrophages, biochemical processes are slowed down, expressed in a sharp decrease in their phagocytic activity and ability to move. In turn, it is necessary to note the studies that reflect the data on the influence of alcohol on the lung surfactant, which stabilizes the surface tension in the alveoli and counteracts the transudation of fluid into the alveoli. Alcohol adversely affects the phospholipids included in the surfactant and disrupts the process of its formation. Alcohol intoxication is the cause of 60% of comatose States, and obturation-aspiration complications are the leading form of respiratory disorders. Alcohol-induced disorders of the

68 OF3OPBL/REVIEWS

mucociliary apparatus contribute to the ingress of foreign particles into the respiratory tract. The defeat of these protective mechanisms in combination with a decrease in the overall immune reactivity of the body cause the development of a number of pathological changes in the lungs. Thus, the study of morphological features of lung injuries in acute ethanol poisoning is of fundamental importance in elucidating the links of pathogenesis of terminal States, their justified therapy.

Keywords: poisoning; ethanol; lungs; alveolar macrophages; surfactant.

Проблема злоупотребления алкогольными напитками остается актуальной, на что указывает высокая (30,5 %) частота алкогольных опьянений, выявляемых при судебно-медицинской экспертизе трупов [12]. Отравления этанолом и его суррогатами получили широкое распространение в России и на территории зарубежных стран. Однако, несмотря на значительное снижение смертности (начиная с 2004 г. в России), летальность среди женщин, обусловленная интоксикацией этиловым спиртом, в России в 2013 г. была выше, чем в Финляндии в 1,5 раза, чем в Голландии в 160 раз, чем в Испании в 101 раз и в 280 раз выше, чем в Португалии [36].

На настоящий момент известно множество научных работ, в которых подробно отражены особенности изменений во внутренних органах, развившихся вследствие токсического воздействия на них этанола и его метаболитов [5, 7, 11, 17, 19, 24, 29–31, 37, 38].

Однако следует отметить, что научные исследования, посвященные морфологическим изменениям в легочной ткани при острой и хронической алкогольной интоксикации, носят малочисленный и весьма разрозненный характер, причем большинство из них касаются изменений легких, описанных при проведении экспериментальных исследований. При этом, приводимые в литературе данные об изменениях в легких не всегда отражают специфичность и могут встречаться при других видах «острой» смерти. В этой связи следует отметить, что еще М.Л. Лебензон в 1901 г. отмечал в легких кроликов, которым давали этиловый спирт, кровоизлияния в паренхиме, некроз и слущивание клеток, выстилающих альвеолы. У многих животных развивалась пневмония, которая нередко заканчивалась пневмосклерозом [14].

Большое значение в механизме возникающих изменений в органах дыхания при злоупотреблении алкоголем придают повреждению микроциркуляторного русла. Известно, что этанол способен вызывать резкое повышение проницаемости сосудистой стенки. В результате токсического действия этанола в стенках сосудов происходят дистрофические, деструктивные процессы и вызванные ими некробиотические изменения в паренхиме органов. Так, при микроскопическом исследовании микрогемоциркуляторного русла легких выявлена колла-

генизация внутренней оболочки и склеротические изменения в средней оболочке сосудов среднего и крупного калибра с атрофией мышечных волокон [6, 15, 22]. Повышение проницаемости сосудистых стенок при алкогольной интоксикации можно связать с прямым токсическим действием этанола и его метаболитов на сосудистую стенку, вызывающим изменения ее морфофункциональной структуры. По-видимому, с этим связаны постоянная гомогенизация сосудистых стенок за счет отека и разволокнение образующих их структур, набухание, вакуолизация и слущивание эндотелия, приводящие к дистонии сосудов и накоплению кислых полисахаридов при алкогольной болезни [26].

Установлено, что структурные изменения в органах дыхания при острой алкогольной интоксикации связаны с двумя основными моментами. Первое — это способность легких выделять в неизмененном виде как сам этанол, так и его метаболит — ацетальдегид. Второе — это повышенная вероятность аспирации пищи и рвотных масс [2, 4, 20, 23, 29].

В настоящее время считается установленным патологическое воздействие этанола на дыхательный центр и защитный глоточный рефлекс [40]. Этанол вызывает угнетение кашлевого рефлекса, что играет особую роль в формировании обтурационно-аспирационных осложнений, возникающих как при коме, так и вне ее в состоянии сильной степени алкогольного опьянения [20]. Кроме того, этанол способствует угнетению мукоциллиарной активности бронхов, причем указано на зависимость нарушения подвижности ресничек от концентрации алкоголя [13].

Алкоголь разрушительно влияет на структурные элементы стенок альвеол [10, 25]. По мнению некоторых авторов, существенные изменения отмечаются в клетках альвеолярного эпителия. Причем, если при остром отравлении этанолом со стороны альвеолоцитов I и II типов отмечаются выраженные в той или иной степени явления интрацеллюлярного отека, то при хронической алкогольной интоксикации изменения в этих клетках носят характер выраженной жировой и вакуольной белковой дистрофии. Особенно ярко эти изменения проявляются в альвеолоцитах II типа, в которых отмечаются грубые изменения со стороны осмио-

ОБЗОРЫ / REVIEWS 69

фильных пластинчатых телец. Имеются некоторые данные о влиянии алкоголя на сурфактант легких, который стабилизирует поверхностное натяжение в альвеолах и оказывает противодействие транссудации жидкости в альвеолы [10, 25, 42].

Известно, что сурфактант, продуцируемый альвеолоцитами II типа, создавая поверхностное натяжение, обеспечивает поддержание формы и объема альвеол, участвует в процессах газообмена, а также обладает антибактериальным действием [41, 43, 44]. Экспериментально доказано, что при острой и хронической алкоголизации животных имеется прямое токсическое влияние алкоголя и его метаболитов на сурфактантный альвеолярный комплекс, на повреждение альвеолоцитов II типа, функциональную недостаточность легочных макрофагов и угнетение клеточного иммунитета [9, 10].

Алкоголь отрицательно влияет на функции альвеолярных макрофагов, которым принадлежит важная роль в защите легких [13, 39]. Альвеолярные макрофаги — многофункциональные клетки, их роль как иммунопротекторов и иммуномодуляторов сочетается с выраженной секреторной активностью. Они предохраняют от вдыхаемой органической и минеральной пыли, обезвреживают микроорганизмы и токсические вещества. С помощью макрофагов происходит первичная обработка ингалированных антигенов (контакт с ними резко усиливает утилизацию кислорода и глюкозы, липидный обмен и фагоцитарную активность макрофага), изоляция ингалированных частиц фагоцитозом, обезвреживание фагоцитированных веществ и удаление их из легкого его транспортной и мукоцилиарной системой. Кроме фагоцитоза и доставки антигена к иммунокомпетентным лимфоцитам альвеолярные макрофаги участвуют в стимуляции лимфоцитов, полиморфонуклеарных лейкоцитов, фибробластов, альвеолоцитов и регуляции их функции. Стимулированные макрофаги выделяют коллагеназу, эластазу, эстеразы, кислые гидролазы, компоненты комплемента (С2, С4, С5), пирогены, интерферон и факторы стимуляции гранулоцитов. Под действием алкоголя в макрофагах замедляются биохимические процессы, падает фагоцитарная активность, способность к передвижению. Микроорганизмы, проникшие в дыхательные пути, захватываются и перевариваются в основном альвеолярными макрофагами. Вместе с тем, экспериментально установлено угнетающее влияние этанола на фагоцитарную и протеолитическую активность альвеолярных макрофагов в связи с аккумуляцией в них промежуточных филаментов в сочетании с деструкцией клеточных органелл и лизосом [35]. Имеются данные о подавлении

алкоголем бактерицидных свойств нейтрофилов и ослаблении продукции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [1, 8].

Своеобразную форму легочной патологии представляет генуинная эмфизема легких, в основе развития которой лежит генетический дефект  $\alpha$ -1-антитрипсина, который, по литературным данным, может проявляться под воздействием алкогольной интоксикации [21]. В свою очередь, не исключается, что дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина может быть следствием алкогольного поражения печени, синтезирующей этот белок.

Совокупность всех вышеперечисленных факторов и обусловливает особенности течения острых и хронических легочных заболеваний у лиц, страдающих алкоголизмом или злоупотребляющих алкоголем [28, 39].

Анализ секционного материала показывает, что в 53,8 % случаев причиной смерти лиц, страдающих алкоголизмом, являются заболевания легких (острая очаговая и крупозная пневмония) [3, 32, 39]. У больных, злоупотребляющих алкоголем и поступивших в стационар по поводу травмы, инфекционные осложнения встречаются в 2,8 раз чаще, чем у не злоупотребляющих алкоголем, а при выполнении оперативных вмешательств в 4 раза чаще, чем у не злоупотребляющих алкоголем [45]. Эти больные нуждаются в более длительном пребывании в отделении интенсивной терапии в связи с развитием пневмонии, сепсиса, при этом, летальный исход наблюдается в несколько раз чаще, чем у непьющих [33, 34]. Так же отмечается обширность площади поражения ткани легкого, вплоть до целой доли или нескольких долей [16] и частое развитие осложнений, особенно в виде абсцедирования, гангрены легкого, сепсиса [27].

В литературе многократно подчеркивается связь алкоголизма с туберкулезом легких. Показатели заболеваемости, смертности от туберкулеза органов дыхания у больных, длительно злоупотребляющих алкоголем, во много раз превышают аналогичные показатели у всего взрослого населения. Туберкулезный процесс у алкозависимых людей протекает тяжелее, с преобладанием деструктивных форм, болезнь хуже поддается лечению [18, 37].

Таким образом, в легких под влиянием этанола возникают изменения, часть из которых является прямым следствием действия алкоголя, для других он является тем благоприятным фоном, на котором развиваются эти изменения. Возникает чрезвычайно пестрая картина, трактовка которой вызывает значительные трудности, особенно при микроскопическом исследовании. Многие авторы недостаточно четко дифференцируют последствия острой алкогольной интоксикации от изменений, вызванных

70 OF3OPBI/REVIEWS

длительным потреблением алкоголя, а также не всегда учитывают некоторые другие факторы, оказывающие влияние на легкие (например, действие ингаляционных наркотических средств или различных токсических веществ).

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что воздействие алкоголя на организм человека сопровождается выраженными структурно-функциональными изменениями в легочной ткани. Этанол и его метаболиты воздействуют на все структурные элементы дыхательной системы (компоненты гистогематического барьера, легочный сурфактант, систему общей и местной защиты легочной ткани и т. д.). Многочисленные негативные для легких последствия злоупотребления алкоголем обусловливают своеобразное течение многих легочных заболеваний на фоне алкогольной интоксикации.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. Учебное пособие. М.: Медицина, 2002. [Avtandilov GG. Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii. Uchebnoe posobie. Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ.)]
- 2. Алкогольная болезнь / Под ред. В.С. Моисеева. М.: Издательство УДН, 1990. [Alkogol'naya bolezn'. Ed. by V.S. Moiseev. Moscow: Izdatel'stvo UDN; 1990. (In Russ.)]
- 3. Белков С.А., Новоженов В.Г., Гордеев М.Н. Пневмонии у больных хроническим алкоголизмом. М.: Издательство Института психотерапии, 2001. [Belkov SA, Novozhenov VG, Gordeev MN. Pnevmonii u bol'nykh khronicheskim alkogolizmom. Moscow: Izdatel'stvo Instituta psikhoterapii; 2001. (In Russ.)]
- 4. Билибин Д.П., Дворников В.Е. Патофизиология алкогольной болезни и наркоманий. М.: УДН, 1991. [Bilibin DP, Dvornikov VE. Patofiziologiya alkogol'noy bolezni i narkomaniy. Moscow: UDN; 1991. (In Russ.)]
- 5. Богомолова И.Н. Поражения почек при смертельных отравлениях / VII Всероссийский съезд судебных медиков «Задачи и пути совершенствования судебно-медицинской науки и экспертной практики в современных условиях» с научно-практической конференцией с международным участием «Перспективы развития судебной медицины и экспертной практики»; Москва, 21–24 октября 2013 г. М., 2013. С. 187–188. [Bogomolova IN. Porazheniya pochek pri smertel'nykh otravleniyakh. In: Proceedings of the 7th All-Russian Congress of Forensic Physicians "Zadachi i puti sovershenstvovaniya sudebno-meditsinskoy nauki i ekspertnoy praktiki v sovremennykh usloviyakh" with a scientific and practical conference with international participation "Perspektivy razvitiya sudebnoy meditsiny

- i ekspertnoy praktiki"; Moscow; 21–24 Oct 2013. Moscow; 2013. P. 187-188. (In Russ.)]
- 6. Витер В.И., Кунгурова В.Н., Коротун В.Н. Судебно-медицинская гистология. Руководство для врачей. Ижевск; Пермь: Экспертиза, 2011. [Viter VI, Kungurova VN, Korotun VN. Sudebno-meditsinskaya gistologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Izhevsk-Perm': Ekspertiza; 2011. (In Russ.)]
- 7. Галеева Л.Ш. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений головного мозга и некоторых внутренних органов при алкогольной интоксикации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1973. [Galeeva LS. Sudebno-meditsinskaya otsenka morfologicheskikh izmeneniy golovnogo mozga i nekotorykh vnutrennikh organov pri alkogol'noy intoksikatsii. [dissertation] Novosibirsk; 1973. (In Russ.)]
- 8. Гордеев М.Н. Особенности течения пневмоний у больных хроническим алкоголизмом // Медицинская Помощь. 2002. № 2. С. 17–19. [Gordeev MN. Osobennosti techeniya pnevmoniy u bol'nykh khronicheskim alkogolizmom. *Meditsinskaya Pomoshch*'. 2002;(2):17-19. (In Russ.)]
- 9. Горст В.Р., Горст Н.А., Нестеров Ю.В. Действие холода и этанола на сурфактант легкого в эксперименте // Труды Астраханской государственной медицинской академии. 1996. Т. 6. С. 178–182. [Gorst VR, Gorst NA, Nesterov YuV. Deystvie kholoda i etanola na surfaktant legkogo v eksperimente. *Trudy Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 1996;6:178-182. (In Russ.)]
- 10. Зиновьева И.А. Морфогенез пневмонии при алкогольной интоксикации (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. [Zinovèva IA. Morfogenez pnevmonii pri alkogol'noy intoksikatsii (eksperimental'noe issledovanie). [dissertation] Moscow; 1992. (In Russ.)]
- 11. Зороастров О.М. Экспертиза острой смертельной алкогольной интоксикации при исследовании трупа. Тюмень, 2003. [Zoroastrov OM. Ekspertiza ostroy smertel'noy alkogol'noy intoksikatsii pri issledovanii trupa. Tyumen'; 2003. (In Russ.)]
- 12. Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011–2016 гг.) // Судебно-медицинская экспертиза. 2017. Т. 60. № 6. С. 4–8. [Kovalev AV, Morozov YuE, Samokhodskaya OV. 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.)]
- 13. Лебедев С.П., Виноградова А.Г., Сухова Г.К. Алкогольный гиалин и промежуточные филаменты как маркеры алкогольного поражения внутренних органов // Архив Патологии. 1984. № 11. С. 52 58. [Lebedev SP, Vinogradova AG, Sukhova GK. Alkogol'nyy gialin i promezhutochnye filamenty kak markery

- alkogol'nogo porazheniya vnutrennikh organov. *Arkh Patol.* 1984;(11):52-58. (In Russ.)]
- 14. Лебензон М.Л. Патологоанатомические изменения в легких под влиянием алкоголя: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб., 1901. [Lebenzon ML. Patologoanatomicheskie izmeneniya v legkikh pod vliyaniem alkoqolya. [dissertation] Saint Petersburg; 1901. (In Russ.)]
- 15. Мазикова О.Б. Морфологические доказательства нарушения проницаемости кровеносных сосудов при токсическом действии этилового спирта: Автореф. дис... канд. мед наук. М., 1954. [Mazikova OB. Morfologicheskie dokazateľstva narusheniya pronitsaemosti krovenosnykh sosudov pri toksicheskom deystvii etilovogo spirta. Moscow, 1954. (In Russ.)]
- 16. Макаревич А.Э. Заболевания органов дыхания. Минск: Вышэйшая школа, 2000. [Makarevich AE. Zabolevaniya organov dykhaniya. Minsk: Vysheyshaya shkola; 2000. (In Russ.)]
- 17. Мамедов В.К. Судебно-медицинская оценка механизмов смерти по изменениям внутренних органов при отравлении этиловым спиртом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. [Mamedov VK. Sudebno-meditsinskaya otsenka mekhanizmov smerti po izmeneniyam vnutrennikh organov pri otravlenii etilovym spirtom. [dissertation] Moscow; 2004. (In Russ.)]
- 18. Михеева Л.П. Клинические и экспериментальные исследования по фтизиатрии. М., 1981. [Mikheeva LP. Klinicheskie i eksperimental'nye issledovaniya po ftiziatrii. Moscow; 1981. (In Russ.)]
- 19. Морозов Ю.Е. Морфологические изменения крови при хронической алкогольной интоксикации // Современные вопросы судебной медицины и экспертной практики. 1998. № 10. С. 288–289. [Morozov YuE. Morfologicheskie izmeneniya krovi pri khronicheskoy alkogol'noy intoksikatsii. Sovremennye voprosy sudebnoy meditsiny i ekspertnoy praktiki. 1998;(10):288-289. (In Russ.)]
- 20. Мутой Г.Л. Судебно-медицинская характеристика и диагностика смерти от аспирации пищи и инородных тел: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Кишинев, 1971. [Mutoy GL. Sudebno-meditsinskaya kharakteristika i diagnostika smerti ot aspiratsii pishchi i inorodnykh tel. [dissertation] Kishinev; 1971. (In Russ.)]
- 21. Мухин А.С. Алкогольная болезнь печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1980. [Mukhin AS. Alkogol'naya bolezn' pecheni. [dissertation] Moscow; 1980. (In Russ.)]
- 22. Науменко В.Г., Митяева Н.А. Морфологические изменения в легких и сосудистых сплетениях головного мозга при острой алкогольной интоксикации // Судебно-медицинская экспертиза. 1984. Т. 27. № 3. С. 23–25. [Naumenko VG, Mityaeva NA. Morfologicheskie izmeneniya v legkikh i sosudistykh spleteniyakh golovno-

- go mozga pri ostroy alkogol'noy intoksikatsii. *Sud Med Ekspert*. 1984;27(3):23-25. (In Russ.)]
- 23. Наумова Е.Ю. Постмортальная микроморфология острого отравления алкоголем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2001. [NaumovaEYu. Postmortal'naya mikromorfologiya ostrogo otravleniya alkoqolem. [dissertation] Izhevsk; 2001. (In Russ.)]
- 24. Павлов А.Л. Изменения структур внутренних органов и головного мозга при терминальных состояниях, обусловленных интоксикацией алкоголем и его суррогатами, судебно-медицинское и клиническое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. [Pavlov AL. Izmeneniya struktur vnutrennikh organov i golovnogo mozga pri terminal'nykh sostoyaniyakh, obuslovlennykh intoksikatsiey alkogolem i ego surrogatami, sudebno-meditsinskoe i klinicheskoe znachenie. [dissertation] Moscow; 2004. (In Russ.)]
- 25. Патрушева В.Б. Клинико-патологоанатомическая характеристика острых и хронических неспецифических заболеваний легких при алкогольной болезни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2002. [Patrusheva VB. Kliniko-patologoanatomicheskaya kharakteristika ostrykh i khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevaniy legkikh pri alkogol'noy bolezni. [dissertation] Chelyabinsk; 2002. (In Russ.)]
- 26. Пауков В.С. Алкогольная болезнь // Архив патологии. 1994. Т. 56. № 1. С. 38–45. [Paukov B.C. Alkogol-naya bolezn'. *Arkh Patol*. 1994;56(1):38-45. (In Russ.)]
- 27. Пауков В.С., Угрюмов А.И. Патологоанатомическая диагностика алкоголизма // Архив патологии. 1985. Т. 47. № 8. С. 74–81. [Paukov BS, Ugryumov AI. Patologoanatomicheskaya diagnostika alkogolizma. *Arkh Patol.* 1985;47(8):74-81. (In Russ.)]
- 28. Пермяков Н.К., Витер В.И. Микроморфология и патогенез хронического алкоголизма // Современные вопросы судебной медицины и экспертной практики. 1997. № 9. С. 29–35. [Permyakov NK, Viter VI. Mikromorfologiya i patogenez khronicheskogo alkogolizma. Sovremennye voprosy sudebnoy meditsiny i ekspertnoy praktiki. 1997;(9):29-35. (In Russ.)]
- 29. Пиголкин Ю.И., Богомолова И.Н., Богомолов Д.В., и др. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. [Pigolkin Yul, Bogomolova IN, Bogomolov DV, et al. Sudebno-meditsinskaya diagnostika otravleniy spirtami. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006. (In Russ.)]
- 30. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Мамедов В.К. Судебно-медицинская диагностика острой и хронической алкогольной интоксикации // Судебно-медицинская экспертиза. 2012. № 1. С. 30 33. [Pigolkin Yul, Morozov YuE, Mamedov VK. Forensic medical diagnostics of acute and chronic alcohol intoxication. Sud Med Ekspert. 2012;(1):30-33. (In Russ.)]

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

- 31. Пятницкая Н.И., Карлов В.А., Элконин Б.Л. Терапевтические и неврологические проявления алкоголизма. М., 1997. [Pyatnitskaya NI, Karlov VA, Elkonin BL. Terapevticheskie i nevrologicheskie proyavleniya alkogolizma. Moscow; 1997. (In Russ.)]
- 32. Пушкина А.Л. Патоморфологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром отравлении алкоголем, алкогольном делирии и хронической алкогольной интоксикации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2006. [Pushkina AL. Patomorfologicheskie izmeneniya gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoy sistemy pri ostrom otravlenii alkogolem, alkogol'nom delirii i khronicheskoy alkogol'noy intoksikatsii. [dissertation] Vladivostok; 2006. (In Russ.)]
- 33. Сергеев О.В. Патогенез и течение эндотоксикоза у больных в критических состояниях с острыми тяжелыми отравлениями этанолом. Пути его предупреждения и коррекции: Автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 2004. [Sergeev OV. Patogenez i techenie endotoksikoza u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh s ostrymi tyazhelymi otravleniyami etanolom. Puti ego preduprezhdeniya i korrektsi. [dissertation] Saint Petersburg; 2004. (In Russ.)]
- 34. Сергеев О.В., Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., и др. Хроническая алкогольная патология как фактор повышенного риска у больных в реаниматологической практике. В кн.: Материалы конференции «Реаниматология. Ее роль в современной медицине» / Под ред. В.В. Мороза. М., 2004. С. 33–36. [Sergeev OV, Batotsyrenov BV, Livanov GA, et al. Khronicheskaya alkogol'naya patologiya kak faktor povyshennogo riska u bol'nykh v reanimatologicheskoy praktike. In: Materialy konferentsii "Reanimatologiya. Ee rol' v sovremennoy meditsine". Ed. by VV Moroz. Moscow; 2004. P. 33-36. (In Russ.)]
- 35. Серов В.В., Лебедев С.П. Клиническая морфология алкоголизма // Архив патологии. 1986. Т. 48. № 8. С. 3–4. [Serov VV, Lebedev SP. Klinicheskaya morfologiya alkogolizma. *Arkh Patol.* 1986;48(8):3-4. (In Russ.)]
- 36. Смертность от внешних причин в России с середины XX века / Под ред. А.Г. Вишневского. М.: Издательский дом НИУ ВШЭ, 2017. [Smertnost' ot vneshnikh prichin v Rossii s serediny XX veka. Ed. by AG Vishnevskiy. Moscow: Izdatel'skiy dom NIU VShE; 2017. (In Russ.)]

#### ◆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, кафедра судебной медицины с курсом правоведения. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zlata.davydova@rambler.ru.

- 37. Траянова Т.Г., Тарапата Н.П., Шелепин А.А. Проблема туберкулеза в практике терапевта в связи с алкоголизмом // Новости науки и техники. Серия медицина. Алкогольная болезнь. 2000. № 8. С. 4–6. [Trayanova TG, Tarapata NP, Shelepin AA. Problema tuberkuleza v praktike terapevta v svyazi s alkogolizmom. Novosti nauki i tekhniki. Seriya meditsina. Alkogol'naya bolezn'. 2000;(8):4-6. (In Russ.)]
- 38. Хамович О.В. Судебно-медицинская оценка патоморфологических изменений миокарда в различные стадии алкогольной интоксикации: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Барнаул, 2006. [Khamovich OV. Sudebnomeditsinskaya otsenka patomorfologicheskikh izmeneniy miokarda v razlichnye stadii alkogol'noy intoksikatsii. [dissertation] Barnaul; 2006. (In Russ.)]
- 39. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ, 1999. [Chuchalin AG. Khronicheskie obstruktivnye bolezni legkikh. Moscow: BINOM; 1999. (In Russ.)]
- 40. Cassiere H, Rodrigues JC, Fein AM. Delayed resolution of pneumonia. When is slow healing too slow? *Postgrad Med.* 1996;99(1):151-154, 157-158.
- 41. Gunther A, Ruppert C, Schmidt R, et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 2001;2(6):353-364. https://doi.org/10.1186/rr86.
- 42. Ideura T, Yoshimura A, Shirai M, et al. Endotoxin-induced acute tubular necrosis in cirrhotic rats. *Scand J Urol Nephrol*. 1993;27(4):433-439. https://doi.org/10.3109/00365599309182274.
- 43. Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(4):990-998. https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.4.990.
- 44. Sanders RL. The composition of pulmonary surfactant. Lung development: Biological and clinical perspectives. Ed. by Farrell P.M. New York: Academic Press; 1982. p. 193-210.
- 45. Spies CD, Herpell J, Beck O, et al. The Urinary Ratio of 5-Hydroxytryptophol to 5-Hydroxyindole-3-Acetic Acid in Surgical Patients with Chronic Alcohol Misuse. *Alcohol*. 1999;17(1):19-27. https://doi.org/10.1016/s0741-8329(98)00028-7.

#### ◆ Information about the authors

Zlata V. Davydova — 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, Department of Forensic Medicine and Law. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zlata.davydova@rambler.ru.

ОБЗОРЫ / REVIEWS 73

https://doi.org/10.17816/PED10573-78

# ПРОБЫ НА СКРЫТУЮ КРОВЬ — СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ И ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА РАННЕЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ

© В.П. Новикова, А.Н. Дрыгин

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

Для цитирования: Новикова В.П., Дрыгин А.Н. Пробы на скрытую кровь — скрининговые методы выявления предопухолевых образований и опухолей толстой кишки на ранней стадии развития // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 73–78. https://doi.org/10.17816/PED10573-78

Поступила: 20.08.2019 Одобрена: 10.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

В настоящее время во всех группах взрослого населения растет смертность по причине рака ректального отдела толстой кишки. Для выявления предопухолевых и ранних стадий развития опухолевой патологии толстой кишки применяются различные методы скрининга: тесты на скрытую кровь в кале, компьютерная колонография (виртуальная колоноскопия), колоноскопия, ДНК-тестирование стула, опухолевый маркер М2-РК (опухолевая пируваткиназа, фракции М2). Все эти методы скрининга колоректального рака дают хорошие результаты, но среди специалистов не достигнут консенсус в отношении выбора самого оптимального метода. Одними из первых тестов выявления скрытой крови в стуле были биохимические пробы: гваяковая проба (gFOBT - guaiac fecal occult-blood test), в которой гемоглобин в стуле обнаруживался биохимическим методом, эксплуатировавшим псевдопероксидазную активность гемоглобина, и реакция Грегерсена, представляющая собой бензидиновую пробу, в которой вместо гваяковой смолы использовался бензидин, а вместо перекиси водорода - пероксид бария. Иммуноферментные тесты, в отличие от биохимических, используют антитела, специфичные только к человеческому гемоглобину, что исключает ложноположительные результаты, получаемые при использовании биохимического метода. Тест FIT (Fecal Immunochemical Test, или иммунохимический тест кала на скрытую кровь) специфично определяет гемоглобин человека в каловых массах при более низких пороговых значениях (40-300 мкг НВ/1 г фекалий) по сравнению с q-FOBT. Благодаря высокой точности иммуноферментные тесты успешно используются для выявления скрытой крови при воспалительных заболеваниях кишечника, аллергических энтеропатиях, острых кишечных инфекциях, эрозивных гастритах.

**Ключевые слова:** выявление рака; рак толстой кишки; пробы на скрытую кровь в кале; биохимический скрининг проб на скрытую кровь; иммуноферментные скрининг-тесты на скрытую кровь в кале.

## FECAL BLOOD TESTS-SCREENING METHODS FOR IDENTIFICATION OF PRE-TUMOR CHANGES AND TUMORS AT THE EARLY STAGE

© V.P. Novikova, A.N. Drygin

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

For citation: Novikova VP, Drygin AN. Fecal blood tests-screening methods for identification of pre-tumor changes and tumors at the early stage. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):73-78. https://doi.org/10.17816/PED10573-78

Received: 20.08.2019 Revised: 10.09.2019 Accepted: 17.10.2019

Mortality due to cancer of the rectal colon is currently increasing in all groups of the adult population. Various screening methods are used to identify the pre-tumor and early stages of the development of tumor pathology of the colon: occult blood tests in feces, computer colonography (virtual colonoscopy), colonoscopy, DNA testing, tumor marker M2-PK (tumor fractional pyruvate kinase fraction M2). All of these colorectal cancer screening methods give good results, but there is no consensus among experts regarding the choice of the most optimal method. One of the first tests to detect hidden blood in the stool was biochemical tests: guaiac test (gFOBT – guaiac fecal occult-blood test), in which hemoglobin in the stool was detected by a biochemical method that exploited the pseudoperoxidase activity of hemoglobin and the Gregersen reaction, which is a benzidine test in which benzidi was used instead of guaiac resin And instead of a hydrogen peroxide – barium peroxide. Enzyme-linked immunosorbent assays, in contrast to biochemical ones, use antibodies specific only to human hemoglobin, which excludes false-positive results obtained using the biochemical method. The FIT test (Fecal Immunochemical Test or Immunochemical Fecal occult blood test) specifically determines human hemoglobin in feces at lower threshold values (40–300 µg HB/1 g feces) compared to g-FOBT. Due to its high accuracy, Enzyme-linked immunosorbent assays are successfully used to detect occult blood in inflammatory bowel diseases, allergic enteropathies, acute intestinal infections, and erosive gastritis.

**Keywords:** detection of cancer; colon cancer; blood in feces; fecal blood tests; enzyme-linked immunosorbent screening tests for hidden blood in feces.

**74** O 6 3 O P Ы / R E V I E W S

В настоящее время наиболее частой причиной смерти онкологических больных являются злокачественные опухоли прямой и ободочной кишок [20]. Заболеваемость колоректальным раком в Великобритании, например, составила 87 случаев на 100 тыс. мужчин и 52 случая на 100 тыс. женщин; возрастстандартизированный показатель заболеваемости составил у мужчин 54,4 %, что выше, чем у женщин, и увеличился для мужчин и женщин в течение последних 10 лет [36, 39]. В структуре онкологической заболеваемости населения России рак ободочного отдела толстой кишки (оба пола) составляет 6,5 %, рак прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — 5 %. Стандартные показатели заболеваемости в целом по России раком ободочной кишки составили 15,66 на 100 тыс. мужчин и 12,74 на 100 тыс. женщин в 2012 г. [3]. Прирост абсолютного числа заболевших мужчин раком ободочной кишки за период с 2002 по 2012 г. составил 16,55 %, женщин — 14,59 %, причем отмечается большой среднегодовой темп прироста — 1,52 % у мужчин и 1,35 % у женшин. Заболеваемость раком прямой кишки в 2012 г. достигла 14,29 на 100 тыс. мужчин и 8,84 на 100 тыс. женщин. В период с 2002 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 10,34 % у мужчин и 8,4 % у женщин. Среднегодовой темп прироста — 0,98 % у мужчин и 0,8 % у женщин [15, 29].

Смертность от рака ректального отдела растет; так, в 1960 г. она составляла 1 %, в конце 90-х годов XX в. этот показатель достиг 5 %, что связано с поздней диагностикой рака прямой кишки на заключительных стадиях развития онкологического процесса. При проведении медицинских профилактических осмотров выявляют лишь 1,5 % от всех новых случаев опухоли терминального отдела кишечника. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. от рака прямой кишки может умереть более 13 млн человек [11].

В настоящее время применяются различные методы скрининга для выявления предопухолевых и ранних стадий опухолевой патологии толстой кишки: тесты на скрытую кровь в кале; компьютерная колонография (виртуальная колоноскопия); колоноскопия; ДНК-тестирование стула; опухолевый маркер М2-РК (опухолевая пируваткиназа фракции М2). Все эти методы скрининга колоректального рака дают хорошие результаты, но консенсус в отношении выбора самого оптимального метода пока не достигнут [35, 36].

В настоящее время имеются убедительные доказательства, что скрининг колоректального рака при проведении проб на скрытую кровь коррелирует со снижением смертности от этого онкологического поражения на 15–33 %; при использовании гибкой сигмоидоскопии — от 25 до 50 % при левой локализации колоректального рака, при применении колоноскопии — от 60 до 70 % при левой локализации колоректального рака [31].

Тесты для выявления скрытой крови в стуле включены в Национальные скрининговые программы для активного раннего выявления колоректального рака в разных странах [8, 13, 22, 29, 30, 37, 42]. В 2015 г. двадцать четыре страны Европы уже внедрили общенациональные программы скрининга колоректального рака или находятся в процессе их развертывания. Так, в Финляндии, Франции, Словении и Великобритании полностью завершилось внедрение организованного скрининга колоректального рака: в Бельгии. Нидерландах. Дании, Ирландии, Италии, Мальте, Польше и Испании развертывание программы продолжается; в Норвегии, Португалии и Швеции внедрение скрининга находится на стадии пилотных проектов. В то же время Словакия, где отмечена самая высокая заболеваемость колоректальным раком в Европе, Болгария, Албания, Босния и Герцеговина, Косово, Македония, Черногория, Румыния, Сербия и Россия не имеют национальных программ скрининга [8, 37].

Основанием стратегии скрининга колоректального рака является тот факт, что колоректальные аденомы и карциномы задолго до выявления клинических симптомов могут быть источниками кровотечений, в том числе не очень выраженных и не сопровождающихся явными признаками гемоколита [17].

Одними из первых тестов выявления скрытой крови в стуле были биохимические пробы. Гваяковая проба (gFOBT — guaiac fecal occult-blood test), в которой гемоглобин в стуле обнаруживался биохимическим методом, эксплуатировавшим псевдопероксидазную активность гемоглобина [5]. Проба положительна при объеме кровопотери не менее 30 мл [14]. Исследователи из Германии, США, Японии использовали гваяковую пробу для выявления колоректального рака и получили у выявленных пациентов снижение смертности от этого заболевания на 15-33 % по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции [19, 25, 32, 34]. Простота использования и дешевизна гваяковой пробы позволили включить ее в стандартное обязательное массовое обследование людей в Германии с 1977 г. [29].

В Великобритании для многоступенчатого скринига колоректального рака используется около 1 млн gFOBT-наборов ежегодно, однако за длительный период эксплуатации большинство исследователей выявили низкую чувствительность и специфичность этого теста (чувствительность менее 30 % для колоректального рака и 15 % — для аденом) [23]; в 50–70 % случаев при скрининге относительно

ОБЗОРЫ / REVIEWS 75

здоровых людей gFOBT давала ложноположительный результат [29]. Недостаточная чувствительность и специфичность gFOBT, зависимость результатов от диеты пациента ограничивали широкое применение гваяковой пробы в рутинной клинической практике [27, 33]. Чтобы избежать ложноположительных результатов за счет выявления гемоглобина мясной пищи или псевдопероксидазной активности таких овощей, как редис, хрен, брокколи и др. предлагалось при положительном тесте проводить пробу еще 2 раза на фоне строгой диеты пациента [2, 41]. В ходе исследований было обнаружено, что тест выявляет кровь из любых отделов желудочно-кишечного тракта: при кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода, при эрозивных эзофагитах и язвах пищевода, язвенной болезни и эрозивных гастродуоденитах, опухолях и дивертикулах желудка, при дивертикулезе кишечника, воспалительных заболеваниях кишечника, гельминтозах, болезнях крови, при носовых кровотечениях, кровотечениях из десен и глотки [16]. Поскольку кровотечения из язв и эрозий непостоянны, отрицательные результаты теста не исключают возможность эрозивно-язвенного или опухолевого поражения органов желудочно-кишечного тракта [28].

Следующим биохимическим тестом для выявления скрытой крови в кале явилась реакция Грегерсена, представляющая собой бензидиновую пробу, в которой вместо гваяковой смолы использовался бензидин, а вместо перекиси водорода — пероксид бария [5, 12, 17].

Реактив Грегерсена — это приготовленная ех temporo смесь равных количеств 1 % раствора бензидина в 50 % уксусной кислоте и пероксида водорода. При нанесении его на предметное стекло, покрытое тонким слоем кала, бензидин окисляется пероксидом бария при каталитическом содействии гемоглобина с появлением синей или зеленой окраски [26]. Тест более чувствителен, чем гваяковая проба, он определяет даже небольшую кровопотерю в 2–5 мл [17, 30]. Полуколичественный вариант теста получил название Hemoccult SENSA [21, 26, 27], на основе обследования 339000 человек была продемонстрирована его 90 % чувствительность при выявлении колоректального рака у людей старше 50 лет [21, 26].

Несмотря на эффективность стратегии использования биохимических тестов для выявления скрытой крови в кале [8, 26, 32–34], потребовался поиск новых методик, основанных на иммунологических анализах особенности, поскольку биохимические тесты предполагали определенные условия при сборе биологического материала и повторные исследования из-за возможных ложноположительных результатов [18]. Иммуноферментные тесты, в отличие от биохимических, используют антитела, специфич-

ные только к человеческому гемоглобину — hHb (h — human), что исключает ложноположительные результаты, получаемые при использовании биохимического метода. Тест FIT (Fecal Immunochemical Test, или иммунохимический тест кала на скрытую кровь) специфично определяет гемоглобин человека в каловых массах при более низких пороговых значениях (40–300 мкг HB/1 г фекалий) по сравнению с g-FOBT. Есть еще одно важное преимущество: если при химическом тесте за 3 дня до исследования необходимо соблюдать строгую диету — не есть мясо, некоторые фрукты красного цвета, — то при данном тесте ограничений в питании не требуется. Тесты на основе иммуноферментного анализа могут быть:

- качественными, то есть экспресс-тестами,
- количественными,
- содержать антитела к различным эпитопам гемоглобина,
- использовать разные буферы для разведения кала. Все тесты на основе ИФА имеют унифицированные названия — FIT качественный (Qualitative FIT) и количественный (Quantitative FIT). Учитывая разную аналитическую чувствительность различных FIT-тестов рабочая экспертная группа (EWG) в Сан Диего в 2012 г. на съезде Всемирной организации эндоскопистов (WEO) рекомендовала указывать во всех качественных и количественных FIT-системах все лоты реагентов, количество использованного буфера для экстракции гемоглобина из образцов, условия хранения реагентов и образцов. Предложено использовать единую единицу измерения концентраций гемоглобина в кале — мкг (гемоглобина)/г (кала), что определяется формулой: (ng гемоглобина/ml) × (объем буфера в ml) / (масса образца, взятого в mg) [35]. Установлен стандарт для публикации проведенных исследований в журналах — STARD (Standarts the Reporting of Diagnostic Accuracy) [29].

По данным G. Binefa et al. [24], степень обнаружения аденом при использовании иммунохимического теста FIT по сравнению с g-FOBT составила 30,7 и 3,8 на 1 тыс. прошедших скрининг соответственно. Показатель выявления колоректального рака был также выше при применении иммунохимического теста, около 62 % опухолевых образований были выявлены на ранних стадиях. Благодаря точности данного метода можно отобрать участников программы, нуждающихся в проведении колоноскопии для дальнейшего подтверждения или опровержения диагноза. Приблизительно у половины пациентов при прохождении FIT-теста были обнаружены клинически значимые колоректальные неоплазии (аденома высокого риска или инвазивный колоректальный рак). При использовании теста, позволяющего определить пороговое значение гемоглобина в каловых массах 76 OF3OPBI/REVIEWS

50-150 мкг Нь/1 г фекалий, более чем в 2 раза чаще выявляются случаи колоректального рака и распространенных аденом в сравнении с g-FOBT. При проведении теста FIT ложноположительные результаты также присутствуют, но их число считается приемлемым. Тест FIT прост для обследуемого человека, поэтому увеличилось количество участников скрининговых программ. Исследователи подчеркивают эффективность иммунохимического теста, он широко применяется в странах Западной Европы. Данный тест обладает диагностической точностью. Чувствительность и специфичность тестов оценивались у 1766 участников скрининга в возрасте от 50 до 74 лет. Результаты FIT и химического теста g-FOBT были положительными у 143 (8.1 %) и у 62 (3.5 %) соответственно. І-FOBT и g-FOBT при значительных колоректальных образованиях показали чувствительность 61 % против 23,8 %, специфичность — на уровне 95,1 % против 97,7 %. Значительные образования проксимального отдела более часто выявлялись иммунохимическим тестом (85 % против 15 %) [4].

Иммунохимические тесты предлагают многие производители. Количественную оценку можно провести только в лаборатории, тесты для домашнего использования бывают только качественными, в том числе тест Colon View. Также существуют тесты, определяющие только свободный гемоглобин, и тесты, определяющие наличие гемоглобин-гаптоглобинового комплекса, Colon View относится к последним [40]. Молекула гемоглобина (Hb) состоит из двух пар пептидных (альфа- и бетаглобины) цепей и четырех групп гема, каждая из которых имеет один атом железа. При разрушении эритроцита эти молекулы достаточно быстро распадаются на альфа-бетамолекулы, которые связываются белком плазмы — гаптоглобином (Нр), с образованием гемоглобин-гаптоглобиновых комплексов. Эти комплексы являются относительно устойчивыми к воздействию кислоты и протеолитической деградации и могут быть обнаружены даже после достаточно продолжительного пассажа через кишечник, поэтому возможность определять наличие Нb/Hp-комплексов существенно улучшает диагностику заболеваний толстой кишки. По данным разных авторов, тест на фекальный гемоглобин/гаптоглобиновый комплекс превосходит иммунохимический анализ кала на человеческий гемоглобин, так как является более стабильным по сравнению с гемоглобином во время прохождения через желудочно-кишечный тракт [40].

Благодаря высокой точности тест Colon View успешно используется для выявления скрытой крови при воспалительных заболеваниях кишечника, аллергических энтеропатиях, острых кишечных инфекциях, эрозивных гастритах [1, 6, 7, 9, 10, 38].

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Бехтерева М.К., Комарова А.М., Новикова В.П., и др. Опыт использования экспресс-диагностики при острых кишечных инфекциях у детей. Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15. № 2. С. 62–63. [Bekhtereva MK, Komarova AM, Novikova VP, et al. Opyt ispol'zovaniya ekspress-diagnostiki pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh u detey. *Problems of pediatric nutritiology*. 2017;15(2):62-63. (In Russ.)]
- 2. Гиршберг Л. Техника исследования и клиническое значение скрытой крови в испражнениях // Врач. Газета. 1922. № 9. [Girshberg L. Tekhnika issledovaniya i klinicheskoe znachenie skrytoy krovi v isprazhneniyakh. Vrach. Gazeta. 1922;(9). (In Russ.)]
- 3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow; 2017. 250 p. (In Russ.)]
- 4. himedtech.ru [интернет-ресурс]. Комарова Л.Е. Колоректальный рак. Современное состояние скрининговых программ [доступ от 05.12.2019]. Доступ по ссылке: http://himedtech.ru/articles/ SECTION\_ID=128&ELEMENT\_ID=1743 [himedtech.ru [Internet]. Komarova LE. Kolorektal'nyy rak. Sovremennoe sostoyanie skriningovykh programm [cited 5 Dec 2019]. Available from: http://himedtech.ru/articles/SECTION\_ID=128&ELEMENT\_ID=1743. (In Russ.)]
- Кулибакин Б.В. Большая медицинская энциклопедия.
   Т. 3 / под ред. Б.В. Петровского. М., 1976. [Kulibakin BV. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Vol. 3. Ed. by B.V. Petrovskiy. Moscow; 1976. (In Russ.)]
- 6. Патент РФ на изобретение № 2574031 от 23.09.2014. Листопадова А.П., Новикова В.П., Мельникова И.Ю., Булгакова Т.В. Способ определения эрозивных поражений слизистой оболочки желудка у детей с ювенильным артритом. [Patent RUS N2574031/23.09.2014. Listopadova AP, Novikova VP, Meľnikova IYu, Bulgakova TV. Sposob opredeleniya erozivnykh porazheniy slizistoy obolochki zheludka u detey s yuveniľnym artritom. (In Russ.)]
- 7. Листопадова А.П., Новикова В.П., Мельникова И.Ю., и др. Прогнозирование эрозивного поражения слизистой оболочки желудка у детей, больных ювенильным артритом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 1. С. 17–20. [Listopadova AP, Novikova VP, Melnikova IY, et al. Method for determining erosive lesions of the gastric mucousa in children with juvenile arthritis. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;(1):17-20. (In Russ.)]
- 8. Никонов Е.Л., Аксенов В.А., Кашин С.В., Нехайкова Н.В. Международный опыт скрининга колоректального рака // Доказательная гастроэнтероло-

ОБЗОРЫ / REVIEWS

гия. – 2017. – Т. 6. –  $N^{\circ}$  3. – С. 30–35. [Nikonov EL, Aksenov VA, Kashin SV, Nekhaykova NV. The international colorectal cancer screening programs. *Evidence-based gastroenterology.* 2017;6(3):30-35(In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/dokgastro20176330-35.

- 9. Новикова В.П., Григорян Т.М., Фадеева Д.В., Панова Т.Ф. Опыт использования тестов «colonview» для определения гемоглобина и тестов «colonview» для определения комплекса гемоглобин/гаптоглобин в стуле при диагностике кишечных кровотечений у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. − 2011. − № 2 − 3. − C. M67−M68. [Novikova VP, Grigoryan TM, Fadeeva DV, Panova TF. Opyt ispol'zovaniya testov «colonview» dlya opredeleniya gemoglobina i testov «colonview» dlya opredeleniya kompleksa gemoglobin/gaptoglobin v stule pri diagnostike kishechnykh krovotecheniy u detey. Gastroenterologiia Sankt-Peterburga. 2011;(2-3): M67-M68. (In Russ.)]
- 10. Новикова В.П., Уразгалиева И.А., Шноль Е.В. Возможности теста «colonview» для определения гемоглобина в стуле у детей первого года жизни с атопическим дерматитом. В кн.: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии / под ред. В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. СПб., 2016. С. 274. [Novikova VP, Urazgalieva IA, Shnol' EV. Vozmozhnosti testa "colonview" dlya opredeleniya gemoglobina v stule u detey pervogo goda zhizni s atopicheskim dermatitom. In: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii. Ed. by V.P. Novikova, T.V. Kosenkova. Saint Petersburg; 2016. p. 274. (In Russ.)]
- 11. www.oncoforum.ru [интернет-ресурс]. Рак прямой и толстой кишки: статистические данные [доступ от 05.12.2019]. Доступ по ссылке: http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/rak-pryamoy-i-tolstoy-kishki-statisticheskie-dannye.html. [www.oncoforum.ru [Internet]. Rak pryamoy i tolstoy kishki: statisticheskie dannye [cited 5 Dec 2019]. Available from: http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/rak-pryamoy-i-tolstoy-kishki-statisticheskie-dannye.html. (In Russ.)]
- 12. Степанов Б.И. Большая медицинская энциклопедия. T. 8 / под ред. Б.В. Петровского. – М., 1976. [Stepanov Bl. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Vol. 8. Ed. by B.V. Petrovskiy. Moscow; 1976. (In Russ.)]
- 13. Тимофеев Ю.М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // РМЖ. 2004. Т. 12. № 11. С. 653–656. [Timofeev YM. Kolorektal'nyy rak: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya. *RMZh*. 2004;12(11):653-656. (In Russ.)]
- 14. www.e-tryphonov.narod.ru [интернет-ресурс]. Трифонов Е.В. Психофизиология человека. Русско-англорусская энциклопедия. 13-е изд.; 2009 [доступ от

05.12.2019]. Доступ по ссылке: http://www.e-tryphonov. narod.ru. [www.tryphonov.ru [Internet]. Trifonov EV. Psi-khofiziologiya cheloveka. Russko-anglo-russkaya entsiklopediya. 13-e izd.; 2009 [cited 5 Dec 2019]. Available from: www.e-tryphonov.narod.ru. (In Russ.)]

77

- 15. fedstat.ru [интернет-ресурс]. Федеральная служба государственной статистики РФ [доступ от 05.12.2019]. Доступно по ссылке http://www.fedstat.ru/indicator/data. [fedstat.ru [Internet]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki RF [cited 05 dec 2019]. Available from: http://www.fedstat.ru/indicator/data. (In Russ.)]
- 16. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: учебник. M., 2007. 560 с. [Chissov VI, Dar'yalova SL. Onkologiya: uchebnik. Moscow; 2007. 560 р. (In Russ.)]
- 17. Чиссов В.И., Сергеева Н.С., Зенкина Е.В., Маршутина Н.В. Эволюция копротестов в активном выявлении колоректального рака // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. − 2012. − Т. 22. − № 6. − С. 44−52. [Chissov VI, Sergeeva NS, Zenkina EV, Marshutina NV. Evolyutsiya koprotestov v aktivnom vyyavlenii kolorektal'nogo raka. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2012;22(6):44-52. (In Russ.)]
- 18. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Comparing fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. *Gastroenterology*. 2012;142(3):422-424. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.015.
- 19. Bertario L, Russo A, Crosignani P, et al. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study. *Eur J Cancer*. 1999;35(6):973-977. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00062-3.
- 20. globocan.iarc.fr [Internet-resource]. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC) [cited 5 Dec 2019]. Available from: http://globocan.iarc.fr.
- 21. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1440-8. https://doi.org/10.1093/jnci/89.19.1440.
- Cole SR, Lane JM, Tucker GR, et al. 354 Cancer Downstaging as a Consequence of the Australian National Bowel Cancer Screening Program. *Gastroenterology*. 2012;142(5): S-83. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(12)60315-1.
- 23. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med.* 2005;142(2):81-85. https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-2-200501180-00006.
- Binefa G, Garcia M, Mila N, et al. Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators After Five Rounds (2000-2012). Sci Rep. 2016;6:19532. https://doi.org/10.1038/srep19532.

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

- 25. Duffy MJ. Use of Biomarkers in Screening for Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:27-39. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0 3.
- 26. Ederer F, Church TR, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: role of chance detection of lesions. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1423-8. https://doi.org/10.1093/jnci/89.19.1423.
- 27. Faivre J, Tazi MA, El Mrini T, et al. Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study. *Br J Cancer*. 1999;79(3-4):680-683. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690107.
- 28. Gregersen T. Untersuchungen über okkulte Blutungen. *Arch f Ver-dauungskrankheiten.* 1919;(25).
- 29. Halloran S, Launoy G, Zappa M. Faecal occult blood testing. In: European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. Luxembourg; 2010.
- 30. Halloran S, Pearson S. OC-Sensor DIANA immunochemical faecal occult blood test analytical performance. WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting: 2012.
- 31. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541-1549. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x.
- 32. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348(9040):1467-1471. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03430-7.
- 33. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(5): 434-437. https://doi.org/10.1093/jnci/91.5.434.
- 34. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study.

- *N Engl J Med.* 1993;328(19):1365-1371. https://doi.org/10.1056/NEJM199305133281901.
- 35. nice.org.uk [Internet-resource]. National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C). Suspected Cancer: Recognition and Referral. NICE guideline 12. London: NCC-C; 2015.
- National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C). Suspected Cancer: Recognition and Management of Suspected Cancer in Children, Young People and Adults. Clinical guideline. Appendices A-E. London: NCC-C: 2015.
- 37. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3632-3642. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i20.3632.
- 38. Novikova VP, Bogdanova NM, Prokopyeva N, et al. Secondary lactose intolerance and cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2019;104(S3): A159-A160.
- 39. Office for National Statistics (ONS). Cancer Registration Statistics, England, 2013. London: ONS; 2015.
- 40. Vasilyev S, Smirnova E, Popov D, et al. A New-Generation Fecal Immunochemical Test (FIT) Is Superior to Quaiac-based Test in Detecting Colorectal Neoplasia Among Colonoscopy Referral Patients. *Anticancer Res.* 2015;35(5):2873-2880.
- 41. World Gastroenterology Organisation. WGO Practice Guidelines. WGO; 2008.
- 42. Zauber AG, Winawer SJ, Mills GM, et al. 351 Adherence to Screening in a Randomized Controlled Trial of a One-Time Screening Colonoscopy Versus Program of Annual Fecal Occult Blood Test (gFOBt): Implications of Lower gFOBt Adherence to Screening on Colorectal Cancer Mortality Reduction. *Gastroenterology*. 2012;142(5): S-82-S-83. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(12)60312-6.

#### ◆Информация об авторах

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

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

#### ◆ Information about the authors

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

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





https://doi.org/10.17816/PED10579-86

#### ГЛИКИРОВАННЫЕ ПРОТЕИНЫ

© Л.А. Данилова

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

Для цитирования: Данилова Л.А. Гликированные протеины // Педиатр. — 2019. — Т. 10. — № 5. — С. 79—86. https://doi.org/10.17816/ PED10579-86

Поступила: 12.08.2019 Одобрена: 11.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Гликирование — общебиологическая реакция, характерная для всех белков. У здоровых лиц реакция гликирования протекает медленно, а наиболее активно процесс гликирования идет при гипергликемиях. Гликированные белки не могут выполнять свои функции, что приводит к нарушению метаболизма в целом. В процессе гликирования образуются конечные продукты гликирования, их структура до сих пор недостаточно изучена. Определение гликированных белков имеет диагностическое и прогностическое значение не только у больных сахарным диабетом. В лекции представлены оценка определения показателей гликированных протеинов (гемоглобина и белков плазмы крови) как с целью диагностики сахарного диабета, так и для определения эффективности лечения, использование показателей гликопротеинов как предикторов распространенных заболеваний и их осложнений. Показатели гликированных гемоглобинов изучались у детей больных сахарным диабетом различной степени тяжести. Было показано, что данные гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови не всегда коррелируют с уровнем сахара в крови. Полученные результаты исследования гликированных белков при заболеваниях щитовидной железы позволили сделать заключение о том, что гликирование имеет место не только при сахарном диабете, но и при других заболеваниях, не сопровождающихся гипергликемией. Наблюдения за больными сахарным диабетом показали, что уровни гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови являются информативными более длительное время, чем уровень сахара в крови. Компенсация сахарного диабета у детей по уровню глюкозы не всегда совпадает с уровнями гликированных белков. Это положение позволяет сделать вывод о том, что только сочетание показателей — уровень сахара в крови, гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови дает возможность сделать обоснованное заключение о состоянии компенсации.

**Ключевые слова:** гликированный гемоглобин; гликированные белки плазмы крови; сахарный диабет; гипергликемия; конечные продукты гликирования.

#### **GLYCATED PROTEINS**

© L.A. Danilova

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

For citation: Danilova LA. Glycated proteins. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):79-86. https://doi.org/10.17816/PED10579-86

Received: 12.08.2019 Revised: 11.09.2019 Accepted: 17.10.2019

Glycation is a biological reaction that occurs in all proteins. This reaction proceeds more slowly in healthy subjects and more rapidly in patients suffering from a hyperglycemia. Glycated proteins cannot fulfill their functions that could lead to metabolic disorders. The process of glycation leads to building of advanced glycation end-products (AGEs). The structure of AGEs has not been fully researched yet. Glycated proteins have diagnostic meaning in different health conditions and not only in patients with diabetes mellitus. Determination of glycated proteins level (hemoglobin and plasma proteins) in diagnostics of diabetes mellitus and the effectiveness of its treatment; measurements of glycated proteins could be used as a predictor of different illnesses and their complications. Glycated hemoglobin was researched in children with diabetes mellitus of different severity. It has been shown that the level of glycated proteins does not always correlate with blood sugar level. Results of glycated proteins measurements in patients with thyroid disorders shows that the glycation takes place not only in patients with diabetes mellitus, but also with other illnesses without hyperglycemia. Our research in patients with diabetes mellitus has shown that the measured level of glycated proteins and plasma proteins could be more significant in the course of disease than the level of blood sugar. Compensation of diabetes mellitus in children in regard of the blood sugar level does not always correlate with the level of glycated

proteins. This assumption could lead to the conclusion that only the combination of measurements like blood sugar, glycated hemoglobin and glycated proteins could give a full picture of disease compensation.

Keywords: Glycated hemoglobin; glycated plasma proteins; diabetes; hyperglycemia; AGE.

Реакция гликирования давно известна, но до настоящего времени недостаточно изучена. Неферментативное гликозилирование впервые описано в 1955 г. [12]. Большое количество исследований посвящено изучению гликирования гемоглобина. Это связано с тем, что эти исследования начались раньше, чем изучение гликирования других белков.

В недостаточной мере исследовано влияние гликированных протеинов на процессы метаболизма не только при сахарном диабете, но и при других заболеваниях.

До определенного времени реакция гликирования рассматривалась как приспособительная, защитная, направленная на снижение уровня сахара в крови. Эта функция выполнялась путем активации транспорта глюкозы при образовании комплекса свободных аминных групп белков с глюкозой с возникновением нестойкой альдиминной связи, которая легко расщеплялась при достижении нормального уровня сахара в крови.

В настоящее время используются 3 вида терминологий процесса гликирования — неферментативное гликозилирование, гликирование, гликация. Под этими терминами понимают один и тот же процесс, представляющий посттрансляционную модификацию белков, протекающую без участия ферментов. Если гликозилирование является одной из стадий биосинтеза белков, в которой обязательным компонентом являются ферменты (например, гликозилтрансферазы в синтезе коллагена), тогда этот процесс называют гликозилированием.

На кафедре биохимии СПбГПМУ изучался процесс гликирования на примере гемоглобина. Научные исследования проводились на базе больницы им. К.А. Раухфуса. Определение гликированных протеинов проводили колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой [5]. Проверку чувствительности метода и его информативность оценивали путем сравнения с исследованиями гликированного гемоглобина методом жидкостной хроматографии на установке фирмы «Фармация». Для подтверждения неферментативной природы реакции гликирования и доказательства возможности гликирования различных белков нами проводились исследования in vitro по гликированию чистых препаратов отдельных аминокислот, очищенных и нативных препаратов гемоглобина, альбумина, некоторых ферментов (аминотрансфераз). Результаты гликирования аминокислот показали,

что гликируются все аминокислоты, но более активно это выражено для валина, гистидина, триптофана, треонина, то есть для незаменимых аминокислот.

Нами проведено определение гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови у 163 детей (700 проб) с инсулинзависимым сахарным диабетом и у 63 детей с другими соматическими заболеваниями, исключая наличие гипергликемии. У  $^{1}/_{4}$  части детей больных сахарным диабетом колебание гликированных гемоглобинов находилось в пределах от 3,5 до 18,3 %, гликированных белков плазмы крови — от 3,8 до 22,4 % (см. таблицу).

Проведенные исследования уровней гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови показали, что они являются более информативными, по сравнению с уровнем сахара в крови. Уровень сахара в крови является сиюминутным показателем, зависимым от многих факторов — приема пищи, физической нагрузки, эмоционального состояния [1]. Показатели гликированный гемоглобин (ГГ) и гликированные белки (ГБ) плазмы крови информативны на протяжении длительного времени. Снижение ГГ происходит более медленно, по сравнению с ГБ плазмы крови. Поэтому для оценки эффективности лечения наиболее показательными являются ГБ. Исследование ГГ является более информативным в оценке компенсации сахарного диабета и в прогнозе осложнений. Следует отметить, что высокий уровень гликемии при сахарном диабете запоминается клетками и тканями (сетчаткой, почками) и, несмотря на дальнейшую нормализацию уровня гликемии в этих тканях, патологические процессы в них продолжаются и могут вызывать осложнения. Речь идет о так называемой метаболической памяти. В связи с этим использование одного показателя о заключении стадии сахарного диабета может быть недостаточным.

Относительно гликированных белков при других заболеваниях у детей в литературе имеются ограниченные сведения.

Нами были исследованы ГГ и ГБ у детей, страдающих заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз и тиреотоксикоз). В том и другом случаях показатели ГГ и ГБ отличались от показателей здоровых детей соответствующего возраста. Полученные данные свидетельствуют о том, что не только

Таблица / Table

Содержание гликированных гемоглобинов и белков плазмы крови у детей с сахарным диабетом и нарушениями функции щитовидной железы

Glycated hemoglobin and plasma proteins levels in children with Diabetes mellitus and with thyroid disorders

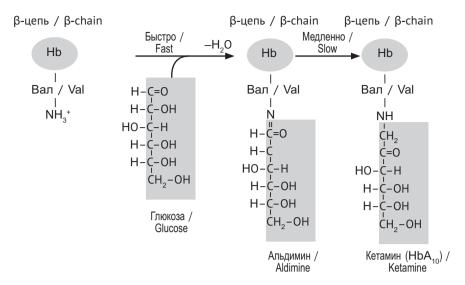
Исследуемая группа / Examined GROUP	Количество детей / Number of children	Гликированный гемоглобин / Glycated hemoglobin	<pre>p к здо- pовым / p value</pre>	Гликированные белки плазмы / Glycated plasma proteins	<pre>p к здо- pовым / p value</pre>
Сахарный диабет 1-го типа / Diabetes type 1					
декомпенсированный / decompensated	3	$7,20 \pm 0,71$	<0,001	$3,30 \pm 0,25$	<0,001
субкомпенсированный / subcompensated	10	$4,00 \pm 0,30$	<0,001	$2,20 \pm 0,60$	>0,5
Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes type 2					
декомпенсированный / decompensated	61	$5,20 \pm 0,45$	<0,001	$2,60 \pm 0,14$	<0,05
субкомпенсированный / subcompensated	27	$3,20 \pm 0,28$	<0,001	$1,19 \pm 0,27$	>0,5
Caxapный диабет 3-го типа декомпенсированный / Diabetes type 3 decompensated	19	$6,30 \pm 0,30$	<0,001	$7,30 \pm 0,30$	<0,001
Cахарный диабет впервые выявленный / Newly diagnosed diabetes					
декомпенсированный / decompensated	24	$4,50 \pm 0,40$	<0,001	$2,30 \pm 0,20$	>0,5
субкомпенсированный / subcompensated	7	$3,35 \pm 0,54$	<0,05	$1,70 \pm 0,70$	>0,5
Латентный сахарный диабет / Latent diabetes	15	5,40 ± 0,70	<0,001	$4,60 \pm 0,40$	<0,001
Тиреотоксикоз / Thyreotoxicosis:					
декомпенсированный / decompensated,	15	$6,56 \pm 0,6$	<0,001	$2,84 \pm 1.1$	<0,05
компенсирован / compensated	12	$1,75 \pm 0,22$	>0,5	$1,50 \pm 0,15$	<0,05
Гипотериоз / Hypothyreosis:					
декомпенсированный / decompensated,	8	$4,30 \pm 0,70$	<0,05	$2,3 \pm 0,09$	<0,05
компенсирован / compensated	2	$1,55 \pm 0,20$	<0,001	$1,55 \pm 0,12$	<0,05
Здоровые дети 7-12 лет / Healthy children	35	2,03±0,46	-	2,00±0,15	_

гипергликемия является причиной гликирования белков, но и другие факторы, такие как гипоксия тканей, особенности структуры белков и пр.

По результатам обследования были отмечены существенные различия содержания ГГ и ГБ в зависимости от состояния компенсации. При тиреотоксикозе у детей, находящихся в состоянии декомпенсации содержание ГГ и ГБ повышено в 2 раза. При наступлении компенсации эти показатели снижаются ниже нормы. Декомпенсация гипотиреоза также характеризуется повышенным содержанием ГГ и ГБ. Компенсация гипотиреоза характеризуется нормальными показателями гликированных протеинов. Результаты этих исследований также показали, что гликирование является не специфической реакцией для сахарного диабета, а общебиологической, лежащей в основе посттрансляционных модификаций многих белков [5].

Определение гликированных протеинов у различных представителей животного мира показало, что наиболее интенсивно этот процесс протекает у кроликов, морских свинок и норок. Высокий уровень ГП отмечается у рыб.

Гемоглобин человека имеет 3 типа — эмбриональный, фетальный и взрослый. Каждый из представленных типов может вступать в реакцию гликирования с различными углеводами — глюкозой, фруктозой, глюкозо-6-фосфатом и другими сахарами, образуя гетерогенную группу гликированных гемоглобинов HbA1a, HbA1b, HbA1c. Из представленной гетерогенной группы для диагностики и оценки течения сахарного диабета используется HbA1c, так как на его долю приходится большее количество, остальные фракции имеют минимальную концентрацию. В настоящее время под HbA1c понимают: гемоглобин A, необратимо гликированный по одному или двум N-концевым



Puc. 1. Гликирование гемоглобина Fig. 1. Hemoglobin glycation

валинам  $\beta$ -цепей HbA (рис. 1). Гликирование в любом другом участке  $\delta$ - или  $\beta$ -цепей не имеет диагностического значения.

Для получения более точных показателей ГГ необходимо учитывать наличие в крови аномальных типов гемоглобина (HbF, HbH и др.), так как это может привести к неточным данным, зависящим от изменения количества гемоглобина А и продолжительности его жизни [6]. Нормальное содержание HbA1c находится в пределах от 4 до 6,5 % от уровня общего гемоглобина.

Фруктозамин также является гликированным белком. Такое название получили белки плазмы крови (преимущественно альбумин), соединенные с молекулой глюкозы. В организме человека эти белки живут примерно 2—3 недели и в течение этого времени отражают состояние углеводного обмена [1, 6].

В норме уровень фруктозамина составляет 2–2,8 ммоль/л. Компенсация сахарного диабета считается удовлетворительной, если уровень фруктозамина не превышает 2,8–3,2 ммоль/л, при выраженной декомпенсации он превышает 3,7 ммоль/л.

При высоком содержании ГГ изменяется кривая диссоциации кислорода (сдвиг влево), нарушается КОС (кислотно-основное состояние). Генез гипоксии тканей связан с декомпенсированой гипоксией, способствующей повышению кислорода в венозной крови [8].

Гликированный гемоглобин обладает повышенным сродством к кислороду и, находясь в оксиформе, транспортировать его в ткани не может. Таким образом,  $^{1}/_{5}$ — $^{1}/_{6}$  часть гемоглобина не участвует в транспорте кислорода, что приводит к тканевой гипоксии.

Процесс гликирования — автономный процесс. Для осуществления этой реакции не нужны ферменты, которые могли бы блокировать эту реакцию. В основе гликирования лежит реакция Майяра (рис. 2).

Первый этап этой реакции — конденсация [3, 4], которая начинается с присоединения карбонильной группы альдозы (глюкозы) к свободной аминной группе аминокислот с образованием альдозлизиламина (рис. 2, шаг А). В процессе этой реакции происходит дегидратация углевода с выделением воды, далее образуется основание Шиффа, которое характеризуется двойной связью углерода с азотом, который в них связан с арильной или алкильной группой (H-C=N-R). Далее основание Шиффа приобретает кольцевую структуру. Эта перестройка называется перегруппировкой Амадори, в результате которой образуется кетозамин (рис. 2, шаг В). Если в реакцию вступают другие продукты (глюкоза, глицерин), то в результате перегруппировки Амадори также образуются и 1-амино-1-диокси-2фруктоза (рис. 2, шаг С) или монофруктозаглицерин. Перегруппировка Амадори является важным этапом реакции Майяра.

Второй этап — распад (разложение) продуктов реакции Амадори (рис. 2, шаги D, E, G). При этом аминокислоты выходят из оснований Шиффа и подвергаются декарбоксилированию. Новые основания Шиффа легко гидролизуются до аминов и альдегидов. В результате разложения Стреккера выделяется углекислый газ и образуются альдегиды, которые участвуют в формировании меланоидов.

**Третий этап полимеризация** — образование меланоидов путем полимеризации высокореактив-

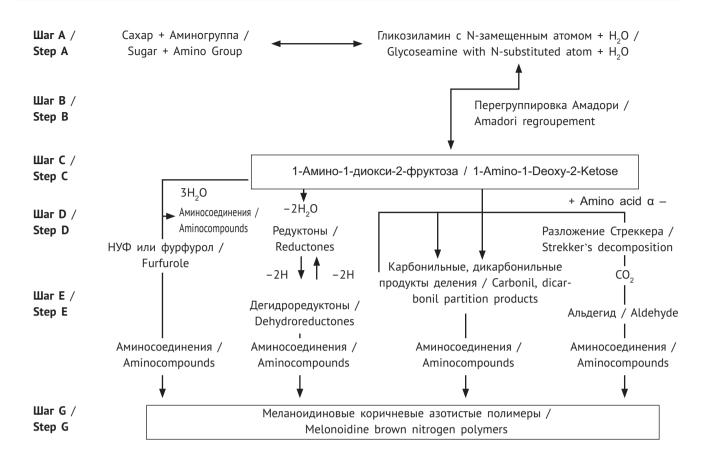


Рис. 2. Образование конечных продуктов гликирования Fig. 2. Formation of glycation end products (AGE)

ных компонентов, образующихся на поздней стадии реакции Майяра. Эти конечные продукты гликирования (КПГ) оказывают неблагоприятные эффекты и могут нарушать функции белков (рис. 2).

Самые распространенные карбонильные КПГ — глиоксаль и метилглиоксаль — образуются двумя путями (рис. 3).

Первый путь — это реакция Майяра. В этом случае образование КПГ идет под действием гликотоксинов, которые образуются при различных нарушениях метаболизма глюкозы: полиоловым и гесоаминовым [12]. Эти пути и ведут к образованию гликотоксинов: глиоксаля и метилглиоксаля. Гликотоксины могут разрушать цепочку или отдельные секции ДНК, усиливают процессы старения организма.

Полиоловый путь превращений глюкозы при гипергликемии приводит к образованию вторичных продуктов полиолов, которые вступают в биохимические реакции, нарушающие функции клеток, инициируют образование активных форм кислорода. Полиолы являются осмолитами, привлекают в клетку жидкости и нарушают функции

митохондрий, пероксисом, приводя даже к отеку головного мозга. Нарушение метаболизма глюкозы по гексоаминовому типу приводит к гликированию рецепторов инсулина и нарушению передачи гормонального сигнала в клетку.

В процессе гликолиза углеводов могут накапливаться триозофосфаты, которые, находясь в избы-

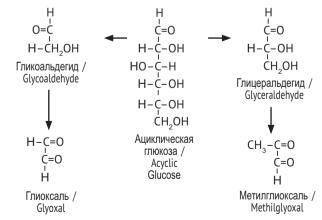


Рис. 3. Образование КПГконечного продукта гликирования без участия реакции Майяра

Fig. 3. Formation of AGE without Mayer reaction

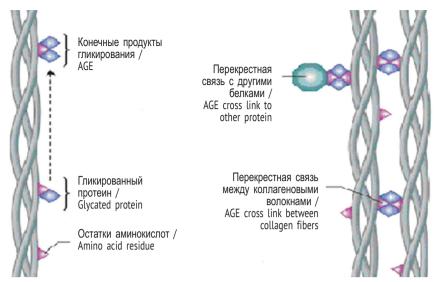


Рис. 4. Гликирование коллагена Fig. 4. Collagen glycation

точном количестве, перестраиваются и образовывают карбонильные соединения — диальдегид глиоксаля и метилглиоксаль. Эти токсические продукты далее могут формировать КПГ с белками, липидами и другими соединениями [1, 4, 5, 12]. Конечные продукты окисления жирных кислот — малоновый диальдегид вместе с метаболитами глюкозы (глиоксалем и метилглиоксалем) также образуют КПГ. До настоящего времени состав КПГ окончательно не выяснен, поэтому глиоксаль и метилглиоксаль можно рассматривать как промежуточные продукты, которые имеют большие возможности превращений с различными продуктами метаболизма, особенно при гипергликемиях и других нарушениях углеводного обмена. Степень гликирования зависит не столько от уровня глюкозы, сколько от времени жизни гликированного белка, то есть от периода его обновления. В долгоживущих белках накапливается большее количество модифицированных аминных групп (гемоглобин — 100–120 дней), в короткоживущих (альбумин — 20 дней) меньшее [5].

Наиболее частые осложнения при сахарном диабете — макро- и микрососудистые осложнения, ретинопатия, почечная недостаточность, нейропатии, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, в основе которых лежит процесс гликирования [1, 3, 11].

Гликированные белки изменяют свойства и часто не могут выполнять свои функции. Это связано с тем, что происходит изменение заряда белка, нарушение его конформации, блокирование активного центра ферментов, нарушение поперечных сшивок в белках [1, 2, 9].

Гликировние липопротеинов ведет к повышению уровня липопротеинов низкой плотности и снижению липопротеинов высокой плотности, повышению холестерина. Гликированию подвергается также и белковая часть липопротеинов.

Гликирование коллагена ведет к гликированию белков базальных мембран сосудов, что снижает мембранный транспорт.

Гликирование белков мембран клубочков в почках приводит к развитию нефропатии.

Коллаген и эластин, находясь в стенках сосудов, в результате гликирования приобретает другие свойства — фиброзирование [3, 9], что ведет к развитию атеросклероза. Сосуды теряют основные свойства — эластичность (расширения и сокращения), то есть становятся обездвиженными (рис. 4).

Реакция Майяра (Луи Майяр иначе Луи Камилл Майар или Л. Мейлард) хорошо знакома каждому — жареное мясо, золотая корочка на хлебе, вареная сгущенка и др. [7]. Это продукты, содержащие КПГ. В здоровых тканях лиц людей, не имеющих гипергликемии, также идут процессы как гликирования, так и очищения от КПГ путем обновления клеток. Это медленные процессы, которые могут ускоряться при нарушении диеты — избыточное употребление легкоусвояемых углеводов, жареной пищи и пр.

К отрицательным воздействиям на организм относится тот факт, что незаменимые аминокислоты, более подверженные гликированию, становятся не доступными для пищеварительных ферментов. При жарении образуются коричневые корочки, которые содержат гликированные белки. Наибольший коричневый цвет дает реакция Майяра с продуктами, содержащими лизин, благодаря наличию

є-аминогруппы. Поэтому продукты, содержащие много белков, в структуре которых находится лизин, быстро темнеют, например молоко при кипячении. На цвет продуктов также влияет соотношение углеводов и белков в рационе. Для уменьшения активности реакции Майяра необходимо в продуктах исключать одно из реактивных веществ: если пища богата углеводами, то уменьшать количество белков, и, напротив, из богатой белками пищи исключать углеводы.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенные нами исследования и анализ отечественной и зарубежной литературы позволяют сформулировать следующие положения.

- 1. Реакция гликирования посттрансляционная модификация, характерная для всех белков, всех особей животного мира, приводящая к образованию КПГ, которые оказывают негативное воздействие на процессы метаболизма.
- 2. Повышение уровня ГП наблюдается не только при сахарном диабете, но и в случае других заболеваний, сопровождающихся гипергликемией, гиперлипидемией, гипоксией. В связи с этим желательно более широко использовать эти показатели как предикторы или биомаркеры в диагностике заболеваний и возможных осложнений.
- 3. Конечные продукты гликирования в настоящее время изучены в недостаточной степени, кроме гемоглобина A1c.
- 4. Уровень гликемии при сахарном диабете не всегда соответствует степени гликирования. Для оценки течения СД, эффективности его лечения, заключения о компенсации необходимо использовать не только определение уровня сахара в крови, но и уровни ГГ и ГБ.
- В настоящее время нет достаточно эффективных препаратов по ингибированию процессов гликирования. Будущее в этом направлении, вероятно, будет принадлежать ферментативным ингибиторам процессов гликирования.

#### Пути профилактики процессов гликирования

- 1. Блокирование образования КПГ.
- 2. Использование ингибиторов ферментов, расщепляющих КПГ (альдозоредуктазы, альдегиддегидрогеназы и пр.).
- 3. Включение в план профилактики образования КПГ лизосомальных протеаз макрофагов, которые полностью уничтожают гликированные протеины.
- 4. Использование антиоксидантов, снижающих накопления КПГ и препятствующих взаимодействию их с рецепторами (витамины Е, С, полифенолы и пр.).

- Необходимость поддержания уровня сахара в крови в пределах нормы и определения гликемического индекса употребляемых углеводов. Гликемический индекс глюкозы — 100. Значения индекса в рационе более 70 — не рекомендуется.
- 6. С осторожностью использовать приготовление пищи путем жарения до коричневой корочки, содержащей вредные конечные продукты.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Ахметов А.С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа // Российский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 13. С. 832–837. [Akhmetov AS. Uroven' glikirovannogo gemoglobina kak znachimyy marker polnotsennogo glikemicheskogo kontrolya i prediktor pozdnikh sosudistykh oslozhneniy sakharnogo diabeta 2-go tipa. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;19(13):832-837. (In Russ.)]
- 2. Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета // Медицинский совет. 2017. № 3. С. 48–55. [Biryukova EV. The role of glycated hemoglobin in the diagnosis and improved prognosis of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(3):48-55. (In Russ.)]
- 3. Вальков В.В. Гликозилированные гемоглобины в диагностике диабета и в оценке рисков его осложнений. Пущино: ЗАО «Диакон», 2008. [Val'kov V.V. Glikozilirovannye gemoglobiny v diagnostike diabeta i v otsenke riskov ego oslozhneniy. Pushchino: ZAO "Diakon"; 2008. (In Russ.)]
- Галенок В.А., Ромашкин С.В. Гликированные гемоглобины. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1989. – 258 с. [Galenok VA, Romashkin SV. Glikirovannye gemoglobiny. Novosibirsk: Nauka, Sibirskoe otdelenie; 1989. 258 p. (In Russ.)]
- 5. Данилова Л.А. Система гемоглобина при некоторых (соматических, эндокринных) заболеваниях у детей. Л., 1988. 233 с. [Danilova LA. Sistema gemoglobina pri nekotorykh (somaticheskikh, endokrinnykh) zabolevaniyakh u detey. Leningrad; 1988. 233 р. (In Russ.)]
- 6. Егшатян Л.В., Бирюкова Е.В. Влияние железодефицитной анемии на значение гликированных гемоглобинов // Лечение и профилактика. 2015. № 2. С. 60–64. [Egshatyan LV, Biryukova EV. Vliyanie zhelezo-defitsitnoy anemii na znachenie glikirovannykh gemoglobinov. Lechenie i profilaktika. 2015;(2):60-64. (In Russ.)]
- 7. Космачевская О.В. Вездесущая реакция Майара // Химия и жизнь. 2012. № 2. С. 23–27.

- [Kosmachevskaya OV. Vezdesushchaya reaktsiya Mayara. *Khimiya i zhizn*'. 2012;(2):23-27. (In Russ.)]
- 8. Содирхаджаева А.А., Турсунова О.А., Шарипова З.У. Влияние  $O_2$ -транспортной системы крови на тканевую гипоксию у детей с сахарным диабетом 1 // Молодой ученый. 2018.  $N^{\circ}$  8. С. 48–51. [Sodirkhadzhaeva AA, Tursunova OA, Sharipova ZU. Vliyanie  $O_2$ -transportnoy sistemy krovi na tkanevuyu gipoksiyu u detey s sakharnym diabetom 1. *Molodoy uchenyy*. 2018;(8):48-51. (In Russ.)]
- 9. Спасаев А.А., Ращенко А.И. Терапевтический потенциал поперечных сшивок гликированных белков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 1. С. 12–15. [Spasaev AA, Rashchenko AI. Terapevticheskiy potentsial poperechnykh sshivok glikirovannykh belkov. *Vestnik*

- Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2016;(1):12-15. (In Russ.)]
- 10. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликировния протеинов: роль в патогенезе // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 3. С. 16–24. [Titov VN, Khokhlova NV, Shiryaeva YK. Glucose, glycotoxins, and protein glycation products: the role in pathogensis. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(3):16-24. (In Russ.)]
- 11. Ahmed N, Babaei-Jadidi R, Howell SK, et al. Degradation products of proteins damaged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(8):1590-1603. https://doi.org/10.1007/s00125-005-1810-7.
- 12. Kunkel H, Wallenius G. New hemoglobins in normal adult blood. *Science*. 1955;(122):288.

#### Информация об авторе

Любовь Андреевна Данилова — д-р мед. наук, заведующая кафедрой биохимии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lubodah@list.ru.

#### ◆ Information about the author

Lubov A. Danilova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Biochemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lubodah@list.ru.



## КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

https://doi.org/10.17816/PED10587-92

## СИСТЕМА ОТНОШЕНИЙ К СЕБЕ, ЗНАЧИМЫМ ЛЮДЯМ И МИРУ У ПОДРОСТКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ЖЕСТОКОМУ ОБРАЩЕНИЮ В СЕМЬЕ

© М.В. Земляных, М.Х. Изотова

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

Для цитирования: Земляных М.В., Изотова М.Х. Система отношений к себе, значимым людям и миру у подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье // Педиатр. − 2019. − Т. 10. − № 5. − С. 87–92. https://doi.org/10.17816/PED10587-92

Поступила: 07.08.2019 Одобрена: 11.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Статья посвящена исследованию самоотношения и отношения к значимым людям и миру подростков, подвергающихся таким видам жестокого обращения в семье, как физическое и эмоциональное насилие. Целью настоящего исследования стало выявление отношения подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье, к себе, миру и субъектам общения. Исследованы 172 подростка в возрасте 12-15 лет. Основную группу составили 86 подростков, находящихся на внутреннем школьном учете с формулировкой «нахождение в сложной жизненной ситуации» и подвергающиеся эмоциональному и физическому насилию в семье. Контрольная группа была сформирована из 86 подростков, не подвергавшихся эмоциональному насилию и физическим наказаниям в семье. Методы исследования: эмпирические (наблюдение, беседа, анкетирование, тестирование). В качестве психодиагностических методик были использованы тест-опросник МИС (Методика исследования самоотношения, С.Р. Пантилеев); методика «Диагностика уровня эмпатии» И.М. Юсупова; опросник агрессивности Басса - Дарки; методика «Незаконченные предложения» М. Сакса, С. Леви; проективная рисуночная методика «Мой мир» Е.С. Романовой, Т.И. Сытько. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрического *U*-критерия для двух независимых переменных Манна - Уитни. В качестве основных психологических последствий насилия выявлены высокая степень недовольства собой, негативное отношение к родителям, в большей степени к отцам. слабая выраженность эмпатии, высокие агрессивность, обидчивость и подозрительность, негативное видение окружающего мира.

**Ключевые слова:** жестокое обращение с детьми в семье; эмоциональное насилие; физическое насилие; подростки; самоотношение; недовольство собой; эмпатия; агрессия; подозрительность; негативное видение мира.

# THE SYSTEM OF SELF-ATTITUDE, ATTITUDE TOWARDS SIGNIFICANT PEOPLE AND THE WORLD OF ADOLESCENTS WHO ARE MALTREATED IN THE FAMILY

© M.V. Zemlianykh, M.H. Izotova

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

For citation: Zemlianykh MV, Izotova MH. The system of self-attitude, attitude towards significant people and the world of adolescents who are maltreated in the family. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):87-92. https://doi.org/10.17816/PED10587-92

Received: 07.08.2019 Revised: 11.09.2019 Accepted: 17.10.2019

The article is devoted to the study of self-attitude and the attitude towards significant people and the world of adolescents who are exposed to such types of abuse in the family as physical and emotional abuse. 172 adolescents of age 12–15 years were studied. The main group consisted of 86 adolescents who are under the school monitoring and defined as the "being in a difficult life situation" and also adolescents, who are exposed to emotional and physical violence in the family (the cases were registered by school social service). The control group was formed from 86 adolescents who were not exposed to emotional violence and physical punishment in the family. The following research methods were used: empirical (observation, conversation, questioning, testing), questionnaires – Self – attitude inventory (S.R. Pantileev); "Diagnostic of the level of empathy" inventory (I.M. Yusupova); aggression status inventory (Bass–Durkee Hostility inventory); projective method "Incomplete sentences" (M. Saks, S. Levy), projective drawing technique "My world" (E.S. Romanova, T.I. Cake). Statistical processing was performed using a non-parametric test for two independent variables, *U*-Mann–Whitney. As the main psychological consequences, a high degree of dissatisfaction with oneself, negative

attitude towards parents to a greater degree towards fathers, weak expression of empathy, high aggressiveness, sensitivity and suspiciousness, negative vision of the surrounding world were revealed.

**Keywords:** family abuse; emotional abuse; physical abuse; adolescents; self-attitude; self-dissatisfaction; empathy; aggression; suspicion; negative world view.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

По данным статистики в России от домашнего насилия ежегодно погибают от 2 до 2,5 тыс. детей, около 2 млн несовершеннолетних в возрасте до 14 лет избиваемы родителями, более 50 тыс. детей ежегодно убегают из дома, спасаясь от жестокого обращения [3, 5, 12]. Недопустимость жестокого обращения с детьми юридически закреплена как на международном, так и на всероссийском уровне [1, 6, 8–11, 13, 14].

В исследованиях по данной проблеме все больше формируется концепция комплексной модели жестокого обращения с ребенком, включающая психологические особенности родителей и ребенка, их взаимоотношения, уклад семьи и внутрисемейные проблемы, влияние социально-экономической среды и общественных условий [7, 8, 12]. К последствиям жестокого обращения с детьми относят нарушения физического и психического развития детей, различные соматические заболевания, личностные и эмоциональные нарушения, социальные последствия, депрессивные состояния, жестокость по отношению к младшим детям или домашним животным, посттравматическое стрессовое расстройство [1, 7, 8]. Замечено, что многие жертвы семейного насилия, став взрослыми, часто воспроизводят полученный опыт во взаимодействии с другими людьми, в том числе и с собственными детьми [10].

Физическое насилие, нередко сочетающееся и с эмоциональным насилием, влияет на структуру отношения детей и подростков, их отношение к миру, другим людям и себе [7, 10]. Систему взглядов на психологию отношений человека впервые разработал В.Н. Мясищев, а далее активно разрабатывали С.Л. Рубинштейн, А.В. Брушлинский, А.В. Петровский, Б.Г. Ананьев, Б.Ф. Ломов, А.А. Бодалев и др. [2, 4, 15, 16]. В данном исследовании мы опираемся также на определение, предложенное В.В. Столиным, который рассматривал самоотношение как интеграцию различных феноменов, отражающих специфику отношения к себе как личности [15].

Изучение структуры отношения к себе, значимым людям и миру подростков, подвергающихся физическому насилию со стороны членов семьи, является востребованным в психотерапевтической практике.

*Цель* — выявить отношение подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье, к себе, миру и субъектам общения. Задачи состояли в исследовании самоотношения, отношения к родителям, окружающему миру, агрессивности и эмпатии.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы 172 подростка в возрасте 12-15 лет. Основную группу составили 86 подростков, находящихся на внутреннем школьном учете с формулировкой «нахождение в сложной жизненной ситуации» и подвергающиеся эмоциональному и физическому насилию в семье. Контрольная группа была сформирована из 86 подростков, не подвергавшихся эмоциональному насилию и физическим наказаниям в семье. Методы исследования: эмпирические (наблюдение, беседа, анкетирование, тестирование). В качестве психодиагностических методик были использованы: тест опросник МИС (Методика исследования самоотношения, С.Р. Пантилеев); методика «Диагностика уровня эмпатии» И.М. Юсупова; опросник агрессивности Басса-Дарки; методика «Незаконченные предложения» М. Сакса, С. Леви; проективная рисуночная методика «Мой мир» Е.С. Романовой, Т.И. Сытько. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрического U-критерия для двух независимых переменных Манна-Уитни.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

На первом этапе мы исследовали особенности самоотношения подростков. Самоотношение подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье, составляет значимо низкие средние значения интегрального самоотношения и его компонентов по сравнению со сверстниками из условно благополучных семей ( $p \le 0.05$ ).

В эмоциональном компоненте самоотношения значительные различия между основной и контрольной группами выявлены по всем показателям ( $p \le 0.05$ ), таким как неудовлетворенность собой и своими возможностями, сомнения в собственной значимости и способности вызывать уважение. В оценочном (когнитивном) компоненте самоотношения общим для подростков обеих групп стало наличие внутреннего конфликта, который выражается в критическом отношении подростков к себе, переживании недовольства собой при вы-

раженной потребности в общем положительном отношении к себе как личности со стороны значимого для них окружения, потребностью в поддержке и внимании со стороны окружающих. При этом у подростков основной группы есть убежденность в том, что положительного отношения от окружающих они не заслуживают. Подростки, подвергающиеся жестокому обращению в семье, склонны считать, что их личность, характер и деятельность не способны вызвать в других уважение, симпатию, одобрение и понимание ( $p \le 0,05$ ).

Следующий этап исследования позволил уточнить отношение подростков обеих групп к значимым людям. Большинство подростков контрольной группы более позитивно относятся к семье (при  $p \le 0.05$ ). По результатам исследования по методике «Незаконченные предложения» М. Сакса, С. Леви у подростков контрольной группы преобладали ответы такого типа: «самое лучшее, что есть на свете», «защита от всего», «заботятся о своих детях», «готовы для детей на все». Лишь 3 человека отмечали, что в семье «хотят от них слишком многого». В высказываниях подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье, часто присутствовали отрицательные характеристики семьи, отражающие обиду, гнев, равнодушие по отношению к членам семьи («большинство семей несчастливые», «не принимает меня», «не помогает мне»). При этом 39 % подростков этой группы выразили свое отношение к семье как положительное. Многие из этих подростков считают физические наказания справедливыми, обоснованными, так как обвиняют в этом себя. По их мнению, после физических наказаний они «ведут себя лучше», «стараются учиться» («у меня плохой характер, родители стараются, воспитывают меня», «я сам виноват, мама не любит меня бить, но приходится», «по-другому я не понимаю»).

Наиболее важны для подростков обеих групп отношения с матерью. Большинство подростков контрольной группы имеют хорошие, доброжелательные, доверительные, эмоционально теплые отношения с матерью ( $p \le 0.05$ ). Данные контрольной группы, полученные с помощью анкеты, также указывают на отмечаемый подростками позитивный интерес со стороны матери к ним. Среди отрицательных высказываний подростков контрольной группы по отношению к матери наиболее часто встречались те, которые отражали непонимание, занятость, эмоциональное раздражение («не уделяют внимания», «очень нервная», «занята собой», «не поддерживает»). Большинство подростков, воспитывающихся в условно благополучной семье, уверены в способности матери оказать помощь и защитить в сложных жизненных ситуациях («поможет, когда плохо», «выслушает», «жалеет и сочувствует»). Лишь часть подростков (21 %) отмечает, что мать не воспринимает их как личность со своими чувствами, мыслями, представлениями и побуждениями.

Большинство подростков основной группы подчеркивали отсутствие доброжелательных, искренних отношений с родителями, построенных на взаимопонимании, доверии и любви. Многие их них обозначали свою любовь к матери, но при этом отмечали резкую смену воспитательного стиля матери, от очень строгого — к либеральному и, наоборот, переход от принятия подростка к эмоциональному отвержению его. В их высказываниях часто присутствовали такие: «не находим общий язык», «часто ссоримся», «не понимает меня», «не любит меня». Однако при этом некоторые из них отмечали, что мать заботится о них («кормит», «старается, чтобы все было», «работает для меня»).

Отношения с отцами у подростков контрольной группы в целом также можно назвать положительными, выражающимися в интересе и помощи. 47 % подростков этой группы отмечают теплые дружеские отношения с отцом. Для 27 % подростков контрольной группы отец представляется человеком, отгороженным от проблем семьи как бы невидимой стеной, существующей параллельно с остальными членами семьи, 26 % подростков отмечают в отношениях директивность, основанную на доминантном стиле общения. В их высказываниях часто присутствовали такие: «не находим общий язык», «часто ссоримся», «не понимает меня». Однако, несмотря на некоторую неудовлетворенность отношениями с отнами, подростки контрольной группы уверены в их способности защитить и поддержать в сложной ситуации.

Большинство подростков основной группы имеют сложные и неоднозначные отношения с отцом, больше определяемые как негативные. Для 61 % подростков отец представляется человеком, поведение которого зависит от настроения. Многие подростки этой группы отмечают равнодушие отцов к их интересам и психологическому состоянию. Взаимодействие с ребенком происходит только тогда, когда он что-нибудь натворил, они практически не поощряют детей, относительно редко хвалят. В их представлении отец отстранялся от воспитания («редко бывал дома», «редко спрашивал о моей жизни», «редко проявлял интерес ко мне и маме»), проявлял агрессию к членам семьи («обижал маму», «бил ремнем за плохие оценки», «орал на нас», «мог ударить маму»), вел асоциальный образ жизни («пил»). У 33 % подростков

родители применяют особо жестокие наказания: наносят раны, обливают кипятком, оказывают психологическое давление, издеваясь над животными: «папа выкинул кошку в окно», «сломал собаке лапу из-за меня», «кинул в меня кастрюлю с горячим молоком», «вылил на меня воду из чашки, а потом разбил ее». Некоторые из подростков этой группы даже отмечали, что они хотели бы, «чтобы отец умер». Лишь у 6 % отношения к отцу положительное. Они отмечают как проявления любви («любит нас», «проводил бы все время с нами». «рассказывает много интересного», «учил водить машину», «учил математике», «учил музыке»), так и использование физических наказаний. Эти подростки оправдывают физические наказания, применяемые отцом.

Таким образом, отношение к родителям у подростков, подвергающихся жестокому обращению, менее дифференцировано и более негативно по сравнению с их сверстниками из контрольной группы. По отношению к родителям подростки этой группы испытывают страх, тревогу, им сложно прогнозировать обусловленность наказания. Большинство из них отмечали, что степень и частота наказания во многом зависят о настроения родителей. Часто родители наносили детям телесные повреждения, когда теряли контроль над своим поведением, что было связано с бурными эмоциональными переживаниями, конфликтами между супругами или с алкогольным опьянением. Физическое наказание осуществляется в форме избиения ремнем или другими предметами, сотрясения, в виде ударов, пощечин. При этом физическое наказание сопровождается оскорблениями подростков, обвинениями в их адрес, угрозами отказаться от них, выгнать, усилить наказание. Следует отметить, что вне зависимости от модальности отношения к родителям, подростки, подвергающиеся жестокому обращению в семье, воспринимают родителей как не способных защитить, оберегать.

Для подростков обеих групп значимыми оказывались отношения с друзьями. По мнению большинства подростков, у них наблюдаются теплые отношения с друзьями, основанные на принятии («принимают со всеми недостатками», «думают обо мне», «могу быть собой»), понимании («поймет», «выслушает», «поддержит»), помощи («поможет», «поможет во всем»). Анализ субъектов общения подростков основной группы показал, что им важен сам факт общения, способность друзей выразить сочувствие и оказать помощь. В общении со сверстниками подростки контрольной группы в первую очередь ценят уважение к себе как к личности, сходство интересов.

В становлении отношения подростков к окружающему миру, и прежде всего отношения к миру людей, значительное место занимает эмпатия, которая рассматривается как необходимое условие успешного межличностного взаимодействия. Среднегрупповые показатели эмпатии у подростков основной группы по всем шкалам ниже, чем у подростков контрольной группы ( $p \le 0.05$ ). Наиболее значимые различия выявлены в направленности эмпатии по отношению к родителям ( $p \le 0.001$ ), которая у подростков основной группы выражена слабее.

В иерархии эмпатии подростков основной группы первые места занимают эмпатийные переживания по отношению к детям, животным и пожилым людям. Можно предположить, что подростки, пережившие жестокое обращение в семье, не ждут агрессии по отношению к себе от этих групп. Общим для подростков обеих групп стала выраженная эмпатия по отношению к сверстникам и сниженная способность к сопереживанию по отношению к героям художественных произведений.

Подростки, подвергающиеся жестокому обращению, чаще, чем их сверстники в контрольной группе, демонстрируют в своем поведении практически весь арсенал форм агрессии. Они более склонны к использованию физической силы против другого лица, а также к проявлениям косвенной агрессии ( $p \le 0.05$ ). У них сильнее, чем у подростков контрольной группы, выражена оппозиционная манера в поведении, а также зависть и ненависть к окружающим, выше уровень подозрительности. Это выражается в диапазоне от недоверия и осторожности по отношению к людям до убеждения, что другие люди планируют принести им вред или уже приносят ( $p \le 0.05$ ). Повышены в основной группе показатели физической и вербальной агрессии, а также обиды и подозрительности ( $p \le 0.05$ ). У подростков основной группы возникают эпизодически и приступы аутоагрессии в кризисных ситуациях. В основном, они царапают себя, бьются о стены, двери, в том числе головой, реже кусают себя, наносят порезы на внутреннюю сторону предплечья.

Для уточнения способов взаимодействия с окружающим миром подростков была применена проективная методика «Мой мир». С помощью контент-анализа были выделены образные конструкты, раскрывающие субъективные представления подростков о мире. Представления о мире подростков, подвергающихся насилию, обладали большей гомогенностью.

Конструкт «Социализация» отражает особенности взаимодействия с другими людьми. Подростки

обеих групп в своих рисунках с одинаковой частотой изображали людей. Однако в их рисунках чаще встречаются агрессивные люди  $(p \le 0.05)$  с зубами, ухмылкой, со сжатыми кулаками, пустыми глазами, красными глазами и т. п. Рисунки этих подростков передают деструктивные проявления в жизни: разрушения, драки. В ряде случаев люди изображались с агрессивными атрибутами — различное оружие, техника (20 %). Только в рисунках подростков этой группы изображены фантастические чудовища (15 %). Нередко в рисунках встречались люди, которые подвергались насилию (45 %). Например, избиваемый человек, застреленный, убегающий от чудовищ и т. п. Подростками этот человек изображался как маленький, подавляемый другими персонажами. В рисунках подростков основной группы часто встречаются такие детали, как бутылка спиртного в руке или сигарета.

На рисунках подростков, не подвергавшихся жестокому обращению, люди чаще улыбаются, играют, танцуют, общаются. Кроме того, подростки контрольной группы значимо чаще изображают себя расположенными среди других людей ( $p \le 0.05$ ), что считается выражением интенсивного стремления к активному действию и свидетельствует о включенности себя в мир. Также в рисунках подростков этой группы чаще присутствуют изображения природы, домов, ярких деталей.

На рисунках обеих групп достаточно часто были изображены компьютеры, телефоны, автомобили и т. п. Можно предположить, что для многих подростков блага цивилизации воспринимаются как неотъемлемая часть мира и представляют большую важность, в том числе и атрибуты материального достатка.

#### выводы

- 1. Самоотношение подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье, характеризуется недовольством собой, своими возможностями и уверенностью в собственной неспособности вызывать у других уважение, симпатию, одобрение и понимание по отношению к себе.
- 2. Отношение к родителям у подростков, подвергающихся насилию в семье, достоверно более негативное, чем у их сверстников, воспитывающихся без жестокого обращения. Отношение к матерям менее отрицательное, нежели к отцам.
- 3. Показатели эмпатии у подростков, подвергавшихся насилию, достоверно ниже, чем у подростков контрольной группы.
- 4. Подростки, подвергающиеся насилию в семье, достоверно более агрессивны, обидчивы и по-

- дозрительны, чем их сверстники, воспитывающиеся без насилия.
- 5. Результаты проективного тестирования демонстрируют значимо более негативное отношение к окружающему миру у подростков, подвергающихся жестокому обращению в семье.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенное исследование выявило значительные негативные тенденции как самоотношения, так и отношения к значимым близким людям и к окружающему миру у подростков, подвергающихся физическому насилию в семье. Наряду с этим, группа исследуемых подростков продемонстрировала высокий уровень агрессии и низкие показатели эмпатии. Полученные данные могут быть приняты во внимание при выборе психотерапевтических методов и подходов в работе с детьми, пострадавшими от физического насилия в семье.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. Алексеева И.А., Новосельский И.Г. Жестокое обращение с ребенком: Причины. Последствия. Помощь. М.: Генезис, 2005. [Alekseeva IA, Novosel'skiy IG. Zhestokoe obrashchenie s rebenkom: Prichiny. Posledstviya. Pomoshch'. Moscow: Genezis; 2005. (In Russ.)]
- 2. Арендачук И.В. Самоотношение в структуре самосознания подростков и юношей: динамика развития // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Философия. Психология. Педагогика. 2017. № 4. С. 434–438. [Arendachuk IV. Samootnoshenie v strukture samosoznaniya podrostkov i yunoshey: dinamika razvitiya. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Filosofiya. Psikhologiya. Pedagogika.* 2017;(4):434-438. (In Russ.)]
- 3. Барсуков А.В. Влияние типов семейного воспитания на формирование самоотношения у подростков с асоциальным поведением: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. Нижний Новгород, 2011. [Barsukov AV. Vliyanie tipov semeynogo vospitaniya na formirovanie samootnosheniya u podrostkov s asotsial'nym povedeniem. [dissertation] Nizhniy Novgorod; 2011. (In Russ.)]
- 4. Белова И.М., Парфенов Ю.А., Сологуб Д.В., Нехвядович Э.А. Структурные и динамические характеристики компонентов самосознания: системный подход // Фундаментальные исследования. 2014. № 3. С. 620–628. [Belova IM, Parfenov YA, Sologub DV, Nekhvyadovich EA. Structural and dynamic characteristics of the components of consciousness: a systematic approach. Fundamental research. 2014;(3):620-628. (In Russ.)]
- 5. Ильяменко А.Н. Криминологическая характеристика жертв насилия в семье // Российский следователь. –

- 2005.  $N^{\circ}$  5. C. 22–37. [Il'yamenko AN. Kriminologicheskaya kharakteristika zhertv nasiliya v sem'e. *Rossiyskiy sledovatel*'. 2005;(5):22-37. (In Russ.)]
- 6. Конвенция о правах ребенка от 20 ноября 1989 года. Международные акты о правах человека. Сборник документов. М.: Норма, 2000. [Konventsiya o pravakh rebenka ot 20 noyabrya 1989 goda. Mezhdunarodnye akty o pravakh cheloveka. Sbornik dokumentov. Moscow: Norma; 2000. (In Russ.)]
- 7. Коровина Т.Ю., Антипова Е.В. Актуальные проблемы социальной работы с семьей // Вестник Казанского технологического университета. 2010. № 3. С. 143–147. [Korovina TYu, Antipova EV. Aktual'nye problemy sotsial'noy raboty s sem'ey // Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta. 2010;(3):143-147. (In Russ.)]
- 8. Кошелева А.Д., Алексеева Л.С. Психологическое насилие над ребенком в семье, его причины и следствия. В кн.: Насилие в семье: с чего начинается семейное неблагополучие / Под ред. Л.С. Алексеевой. М.: ГосНИИ семьи и воспитания, 2000. С. 21–69. [Kosheleva AD, Alekseeva LC. Psikhologicheskoe nasilie nad rebenkom v sem'e, ego prichiny i sledstviya. In: Nasilie v sem'e: s chego nachinaetsya semeynoe neblagopoluchie. Ed. by L.S. Alekseeva. Moscow: GosNII sem'i i vospitaniya; 2000. P. 21-69. (In Russ.)]
- 9. Мельниченко С.А. Предотвращение жестокости по отношению к женщине и детям // Семья в России. 1996. № 2. С. 89. [Mel'nichenko SA. Predotvrashchenie zhestokosti po otnosheniyu k zhenshchine i detyam. Sem'ya v Rossii. 1996;(2):89. (In Russ.)]
- 10. Мильшин А.О. Насилие и жестокость в семье как актуальная социальная проблема современного общества. Брянск: Ладомир, 2009. [Mil'shin AO. Nasilie i zhestokost' v sem'e kak aktual'naya sotsial'naya prob-

- lema sovremennogo obshchestva. Bryansk: Ladomir; 2009. (In Russ.)]
- 11. Мусаев М. Правовая и социальная защита жертв преступности в России. Монография. М.: Человек, 2011. [Musaev M. Pravovaya i sotsial'naya zashchita zhertv prestupnosti v Rossii. Monografiya. Moscow: Chelovek; 2011. (In Russ.)]
- 12. Насилие и его влияние на здоровье. Доклад о ситуации в мире. Всемирная организация здравоохранения / Под ред. Э.Г. Круга. М.: Весь мир, 2003. [Nasilie i ego vliyanie na zdorov'e. Doklad o situatsii v mire. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Ed. by E.G. Krug. Moscow: Ves' mir; 2003. (In Russ.)]
- 13. Сердюк Л.В. О защите детей от семейного насилия и проблеме их правового воспитания // Вопросы ювенальной юстиции. 2014. № 3. С. 16–19. [Serdyuk LV. On protection of children against family violence and the problem of legal education thereof. *Voprosy yuvenal'noy yustitsii*. 2014;(3):16-19. (In Russ.)]
- 14. Скифский И.С. Социальные факторы насильственной преступности в России // Российский юридический журнал. 2011. № 6. С. 102–109. [Skifskiy IS. Social factors of violent crime in Russia. *Rossiyskiy yuridicheskiy zhurnal*. 2011;(6):102-109. (In Russ.)]
- 15. Столин В.В. Самосознание личности. М.: Изд-во МГУ, 1983. [Stolin VV. Samosoznanie lichnosti. Moscow: Izd-vo MGU; 1983. (In Russ.)]
- 16. Хватова М.В. Самоотношение в структуре психологически здоровой личности // Психолого-педагогический журнал Гаудеамус. 2015. № 1. С. 9–17. [Khvatova MV. Self-relation to the structure of psychologically strong person. *Psikhologo-pedagogicheskiy zhurnal Gaudeamus*. 2015;(1):9-17. (In Russ.)]

#### ◆Информация об авторах

Марина Веанировна Земляных — канд. мед. наук, доцент, Кафедра психосоматики и психотерапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mvz6@mail.ru.

Маргарита Хаджумаровна Изотова— старший преподаватель, кафедра логопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: izotova. margarita@gmail.com.

#### ◆ Information about the authors

Marina V. Zemlianykh — MD, PhD, Associate Professor, Department of Psychosomatic and Psychotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mvz6@mail.ru.

Margarita H. Izotova — Senior lecturer, Department of Logopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: izotova.margarita@gmail.com.



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

https://doi.org/10.17816/PED10593-99

#### ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ. ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

© Л.В. Тыртова, А.С. Оленев, Н.В. Паршина, К.В. Скобелева

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

Для цитирования: Тыртова Л.В., Оленев А.С., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Гипофизарный гигантизм. Возможности медикаментозного лечения // Педиатр. -2019. - Т. 10. - № 5. - С. 93-99. https://doi.org/10.17816/PED10593-99

Поступила: 07.08.2019 Одобрена: 12.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

Гипофизарный гигантизм — это заболевание, обусловленное избытком гормона роста и характеризующееся высокорослостью с пропорциональным увеличением всех частей тела. Почти всегда у больных гипофизарным гигантизмом обнаруживают аденому гипофиза, продуцирующую гормон роста (соматотропиному). В редких случаях имеется избыточная продукция соматолиберина гипоталамусом или опухолями вне головного мозга. Соматотропинома может быть спорадической или обусловлена заболеванием с генетическими дефектами: множественной эндокринной неоплазией 1-го типа, синдромом МакКьюна – Олбрайта, комплексом Карни, X-LAG-синдромом, AIP-мутацией. Все связанные с генетическими дефектами соматотропиномы более инвазивны и хуже поддаются медикаментозной терапии, чем спорадические. Клинических рекомендаций (протоколов) по лечению гипофизарного гигантизма у детей в настоящее время не существует. Не решен вопрос о предварительном медикаментозном лечении для улучшения исхода нейрохирургических вмешательств; для уточнения этого момента необходимы дальнейшие методологически обоснованные исследования. В статье представлен клинический случай гипофизарного гигантизма, обусловленного аденомой гипофиза, продуцирующей гормон роста у мальчика 12 лет. Диагноз установлен на основании клинико-анамнестических, лабораторных данных и магнитно-резонансной томографии. Клинических и лабораторных проявлений гипопитуитаризма и несахарного диабета, нарушений полей зрения, неврологической симптоматики, а также признаков генетических заболеваний у пациента не отмечалось. Лечение бромокриптином дало частичный положительный эффект: размеры образования в гипофизе уменьшились, однако целевые гормональные показатели не были достигнуты. Проведено пробное введение октреотида подкожно, в результате чего уровень гормона роста снизился до целевых показателей; побочных эффектов препарата не отмечалось, что обусловило выбор консервативного метода в качестве первой линии терапии. Принято решение проводить лечение бромокриптином в сочетании с октреотидом продленного действия. Динамика размеров опухоли на фоне консервативной терапии даст ответ на вопрос о необходимости последующего нейрохирургического лечения.

Ключевые слова: гипофизарный гигантизм; дети; соматотропинома; медикаментозная терапия; октреотид.

#### PITUITARY GIGANTISM. THE POSSIBILITY OF MEDICAL TREATMENT

© L.V. Tyrtova, A.S. Olenev, N.V. Parshina, K.V. Skobeleva

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

For citation: Tyrtova LV, Olenev AS, Parshina NV, Skobeleva KV. Pituitary gigantism. The possibility of medical treatment. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2019;10(5):93-99. https://doi.org/10.17816/PED10593-99

Received: 07.08.2019 Revised: 12.09.2019 Accepted: 17.10.2019

Pituitary gigantism is a disease caused by an excess of growth hormone and characterized by tallness with a proportional increase in all parts of the body. Almost always in patients with pituitary gigantism found pituitary adenoma, producing growth hormone (somatotropin). In rare cases, there is excess production of somatoliberin by the hypothalamus or tumors outside the brain. Somatotropinoma can be sporadic or caused by a disease with genetic defects: multiple endocrine neoplasia type 1, McCune–Albright syndrome, Carney complex, X-LAG syndrome, AIP-mutation. All associated with genetic defects somatotropinoma more invasive and less amenable to drug therapy than sporadic. Clinical recommendations (protocols) for the treatment of pituitary gigantism in children currently does not exist. The issue of preliminary medical treatment to improve the outcome of neurosurgical interventions has not been resolved, and further methodologically based studies are needed to clarify this point. The article presents a clinical case of pituitary gigantism caused by pituitary adenoma, which produces growth hormone in a 12-year-old boy. The diagnosis was

established on the basis of clinical and anamnestic, laboratory data and magnetic resonance imaging. Clinical and laboratory manifestations of hypopituitarism and diabetes insipidus, visual field disorders, neurological symptoms, as well as signs of genetic diseases in the patient were not noted. Treatment with bromocriptin gave a partial positive effect: the size of the formation in the pituitary gland decreased, but the target hormonal parameters were not achieved. A trial administration of octreotide subcutaneously was carried out, as a result of which the level of growth hormone decreased to the target values, no side effects of the drug were noted, which led to the choice of a conservative method as the first line of therapy. The decision to treat with bromocryptine in combination with octreotide extended action. The dynamics of tumor size on the background of conservative therapy will answer the question of the need for subsequent neurosurgical treatment.

Keywords: pituitary gigantism; children; somatotropinoma; drug therapy; octreotide.

Соматотропинома — аденома гипофиза (АГ), продуцирующая избыточное количество гормона роста (ГР) и приводящая у взрослых к развитию акромегалии. В детском возрасте для соматотропином характерно увеличение скорости роста, гипофизарный гигантизм. Хроническая гиперсекреция ГР приводит к развитию симптомов акромегалии, которые продолжают прогрессировать после закрытия зон роста [10]. У взрослых в Европе распространенность АГ составляет 94,7-77,6 случаев на 100 тыс. жителей, соматотропиномы составляют 13-11 % от всех аденом гипофиза [9]. Данные о распространенности аденом гипофиза у детей остаются ограниченными. Известно, что заболеваемость акромегалией составляет примерно 11 случаев на 1 млн человек в год, причем она увеличивается с возрастом. Так, для детей до 17 лет заболеваемость от 3 до 8 случаев, а среди взрослых старше 65 лет — от 9 до 18 случаев на 1 млн человек в год [8].

Описание случая. Пациент И. 12,6 года (06.09.2005 г. р.) поступил в эндокринологическое отделение клиники СПбГПМУ для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения и лечения гигантизма. Из анамнеза известно, мальчик родился от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза первой половины беременности и отеков. Масса тела при рождении на сроке 40–41 неделя беременности — 3790 г, длина тела — 57 см. Оценка по шкале Апгар <sup>8</sup>/<sub>9</sub> баллов. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, мезаденит, в 2007 г. — бурсит левого голеностопного сустава. Наблюдается специалистами по пово-

ду диагнозов синдрома дисплазии соединительной ткани, вегетососудистой дистонии пубертатного периода, плосковальгусных стоп, угревой болезни. Наследственность: мать здорова, рост 168 см, отец здоров, рост 169 см, у дяди по материнской линии рост 210 см. Впервые осмотрен эндокринологом по поводу высокорослости в возрасте 10,4 лет (динамика роста представлена в табл. 1).

Рентгенограмма черепа и лучезапястных суставов в прямой проекции (для определения костного возраста), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, исследование тиреоидного статуса и уровня гонадотропных гормонов патологических изменений не выявили (см. табл. 2). Кариотип нормальный мужской 46, ХҮ. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастным усилением выявлена картина кистозного образования аденогипофиза, размеры  $11 \times 11 \times 8$  мм.

Через 3 месяца (возраст 10,7 года) при повторном МРТ гипофиза — размеры образования  $11,2 \times 10,5 \times 11,3$  мм с четкими контурами, не накапливающего контрастное вещество. По заключению нейрохирурга в хирургическом лечении пациент не нуждался. В 11,7 лет начата терапия бромокриптином по 3,75 мг в сутки. МРТ головного мозга и гипофиза в 11,9 лет: размеры образования без динамики. В 12,4 лет по результатам обследования (см. табл. 2) доза бромокриптина увеличена до 5 мг в сутки.

**Данные осмотра.** Общее состояние удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Рост 184 см (+4,4CO), вес 81 кг, индекс массы тела 23,6 кг/м².

Таблица 1 / Table 1

Показатели длины тела пациента  $\mathsf{U}$ . Indicators of body length of the patient  $\mathsf{I}$ .

Параметр / Parameter	Новорожденный / Newborn	Возраст, года / Age, years					
		1,0	4,0	10,0	11,1	12,1	12,6
Poct, см / Height, cm	57	79	116	160	173	179,5	184
Коэффициент стандартного отклонения / Standard deviation score	+3,5	+2,0	+2,9	+3,2	+4,3	+5,6	+5,1

Таблица 2 / Table 2

Данные лабораторного обследования пациента И. Data of laboratory examination of the patient I.

Показатель / Indication	Возраст, года / Age, years						
Hokasatens / Indication	10,6	11,5	12,0	12,4	12,6		
Бромокриптин, суточная доза, мг / Bromocriptine, daily dosage, mg	_	_	3,75	5,0	5,0		
Гормон роста, нг/мл / Growth hormone, ng/ml	6,33	43,1	13,0	98	8,61		
ИФР-1, нг/мл (референтные значения 174–372) / IGF-1, ng/ml (reference values 174–372)	_	_	677,0	_	523,4		
Пролактин, мМЕ/мл (референтные значения $240\pm20$ ) / Prolactin, mME/ml (reference value $240\pm20$ )	458	418	22,77	590,14	149		

Примечание. ИФР-1 — Инсулиноподобный фактор роста 1.

*Note.* IGF-1 – insulin-like growth factor 1.

Кожные покровы обычной влажности и окраски, угревая сыпь на лице, груди, плечах, спине. Явления фолликулеза на коже передней брюшной стенки. На задней внутренней поверхности левого бедра посттравматические пигментированные элементы. Щитовидная железа не увеличена, однородной консистенции, эластичная. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 86 уд/мин, артериальное давление — 113/68 мм рт. ст. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Половое развитие по Таннеру: АЗ Р4, testis in scrotum dex = sin, V = 25 ml.

Лабораторное и инструментальное исследования. Отклонений в биохимическом анализе крови, уровне гормонов тиреоидной группы, гонадотропных гормонов и кортизола, нарушений углеводного обмена по диабетическому типу не выявлено. Результаты гормонального обследования на фоне лечения бромокриптином представлены в табл. 2. При проведении теста с подавлением глюкозой ГР достоверно не снизился и составил через 60 мин 6,68 нг/мл, через 120 мин 8,26 нг/мл. После введения каждые 8 ч в течении суток октреотида п/к по 100 мкг достигнуты целевые лабораторные показатели: инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) — 345,9 нг/мл (референсные значения 174-372), гормон роста — 1,95 нг/мл (целевые значения до 2,5 нг/мл), инсулин — 14,5 мкМЕ/мл (референсные значения 2,0-25,0).

На рентгенограмме кистей в прямой проекции костный возраст соответствует 13,5 годам. УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости и почек без эхоструктурных изменений. Ребенок осмотрен офтальмологом: глазное дно без патологии, сужение периферических полей зрения при периметрии по Фостеру не выявлено. На МРТ головного мозга и гипофиза после вве-

дения контрастного препарата в правых отделах аденогипофиза сохраняется зона задержки контрастирования, с четкими ровными контурами, размером  $9.3 \times 10.4 \times 10.2$  мм. В сравнении с данными предыдущего МР-исследования определяется уменьшение размеров образования (размеры на предыдущем исследовании  $11.2 \times 10.5 \times 11.3$  мм). Заключение нейрохирурга: «Учитывая наличие ГР-продуцирующей опухоли гипофиза, поддающейся консервативной терапии, в настоящее время от оперативного нейрохирургического лечения целесообразно воздержаться. При ухудшении состояния, появлении неврологической симптоматики, малоэффективности консервативной терапии необходима срочная консультация нейрохирурга с МРТ-контролем для решения вопроса о проведении оперативного вмешательства».

Пациенту рекомендовано продолжить прием бромокриптина по 5 мг в сутки и начать лечение препаратом октреотид в форме депо в/м по 10 мг 1 раз в 28 дней с контролем ИФР-1 и гормона роста через 3 мес., при необходимости — коррекция дозировки.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

У пациента диагностирована соматотропинома на основании клинической картины, данных МРТ, результатов гормонального исследования, в том числе показателей соматотропного гормона в ходе пробы с подавлением глюкозой. Соматотропиномы у взрослых в 95 % спорадические, но у детей почти в 50 % случаев связаны с генетическими изменениями [11]. К заболеваниям с генетическими дефектами можно отнести множественную эндокринную неоплазию (МЭН) первого типа, синдром МакКьюна—Олбрайта (мутации в гене GNASI),

комплекс Карни (мутации в гене *PRKR1A*), X-LAG-синдром (X-связанный акрогигантизм, X-linked acro-gigantism) (микродупликация Xq26.3), мутации в гене *AIP* (Aryl hydrocarbon receptor interacting protein) [6, 19, 20].

Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа характеризуется гиперпаратиреозом (сопряженным с гиперплазией паращитовидных желез), АГ, секретирующей ГР, а иногда адренокортикотропный гормон и пролактин, опухолью поджелудочной железы, секретирующей инсулин и другие гормоны. Для синдрома МакКьюна-Олбрайта характерны множественная фиброзная дисплазия, пигментация кожи в виде кофейного цвета пятен с неровными контурами, изосексуальное преждевременное половое развитие с ускорением роста. Комплекс Карни включает множественные опухоли: миксому сердца, пигментную опухоль кожи, пигментную узловую гиперплазию надпочечников, фиброаденомы молочных желез, опухоли яичек, соматотропиному [3]. Х-LAG — это генетический синдром из-за микродуплекации Хq26.3, охватывающей ген GPR101. Заболевание возникает в возрасте ло 5 лет во всех описанных на сеголняшний день случаях, что значительно моложе, чем в других формах гипофизарного гигантизма. Пациенты имеют смешанные ГР и пролактин-секретирующие аденомы и/или гиперплазию смешанных клеток и высокие уровни ГР, ИФР-1 и пролактина. Чаще страдают лица женского пола [7].

У нашего пациента отсутствовали клинико-лабораторные данные, указывающие на множественную эндокринную неоплазию 1-го типа, синдром МакКьюна—Олбрайта, синдром Карни, X-LAGсиндром.

Мутации в гене *AIP* встречаются в 20–25 % случаев соматотропином, причем аденомы характеризуются агрессивным ростом, наибольшим размером и резистентностью к терапии аналогами соматостатина (АС) [12]. Например, в выборке из одиннадцати детей с мутацией в гене *AIP* потребовалось, по меньшей мере, два хирургических вмешательства по поводу соматотропиномы в 36,4 % случаев, и послеоперационное назначение терапии АС оказалось эффективным только у 11 % пациентов [22].

Все связанные с генетическими дефектами соматотропиномы более инвазивны и хуже поддаются терапии АС, чем спорадические соматотропиномы [17].

В нашем случае АГ характеризуется относительно небольшим размером, отсутствием признаков агрессивного роста, чувствительностью к октеротиду (о чем свидетельствуют результаты пробного введения). Вероятнее всего, у нашего

пациента АГ носит спорадический характер, однако окончательная верификация возможна в ходе дальнейшего наблюдения и лечения.

В настоящее время в арсенале эндокринологов имеются три группы лекарственных препаратов: агонисты допамина (бромокриптин, каберголин), ингибитор рецепторов ГР (пегвисомант) и АС (октреотид, ланреотид, пасиреотид). Все эти соединения имеют свои терапевтические ниши и используются в качестве моно- или комбинированной терапии. Из группы агонистов допамина наиболее эффективным считается каберголин, оказывающий селективное влияние на D2-рецепторы аденоматозных клеток. При его назначении в дозе от 1 до 3,5 мг/нед. у 60-70 % больных смешанными аденомами наблюдают заметное снижение уровня ИРФ-1, а в 30-50 % случаев — его полную нормализацию. Уменьшение размеров аденомы гипофиза отмечено в 55 % случаев. Кроме того, данный препарат используют в комбинированной фармакотерапии как дополнительное средство в случае частичной резистентности к аналогам соматостатина [14, 16]. На фоне лечения адекватным биохимическим ответом считается достижение целевых критериев лечения акромегалии (ГР менее 2,5 нг/мл, нормализация ИФР-1) или снижение уровней ГР и/или ИФР-1 на 50 % и более; опухолевым ответом будет уменьшение объема соматотропиномы более чем на 20 % [1].

В случае пациента И. на фоне приема бромокриптина по 5 мг в сутки в течении 3 месяцев получена положительная динамика по результатам гормональных показателей (снижение ГР и ИФР-1), однако целевые показатели не достигнуты, хотя по данным МРТ размеры образования уменьшились.

Установлено, что величина снижения уровня ИРФ-1 на фоне пробы с октреотидом имеет прямую корреляцию с величиной снижения содержания ИРФ-1 на фоне продолжительного (двухлетнего) приема аналогов соматостатина. Это позволяет использовать пробу с октреотидом короткого действия в качестве предиктора эффективности длительной медикаментозной терапии [4].

В зависимости от процента снижения уровня ИРФ-1 на фоне пробы с октреотидом (>60, 31–60 и <30 %) предлагают выделять группы пациентов: а) чувствительных, б) частично резистентных и в) резистентных к аналогам соматостатина. Снижение уровня ИРФ-1 на фоне пробы более 60 % от исходного показателя указывает на хороший прогноз длительной медикаментозной терапии АС; в случае частичной резистентности к АС допустимым является увеличение стартовой дозы, дополнительное подключение к терапии АС каберголина

или перевод с октреотида на ланреотид, отличающийся более выгодными фармакокинетическими характеристиками; недостоверно снижение уровня ИРФ-1 на фоне пробы (<30 % от исходного), что характерно для опухолей, состоящих из слабогранулированных клеток, и коррелирует с низкой результативностью длительной терапии АС. Поэтому в таком случае следует рассматривать иные препараты, в частности пасиреотид ЛАР [4].

Проведено пробное введение октреотида: ИФР-1 снизился на 34 %, уровень ГР достиг целевых показателей; побочных эффектов препарата не отмечалось, уровень инсулина и глюкозы крови в пределах нормы. В связи с этим ребенку обосновано начало терапии октреотида в форме депо в сочетании с препаратом-агонистом допамином.

При использовании АС первого поколения большинство (60–70 %) пациентов с акромегалией демонстрируют частичную резистентность биохимического и/или опухолевого ответа. Из имеющихся в РФ возможностей преодоления резистентности к АС можно отнести высокодозовую терапию АС и комбинированную терапию максимальными дозами АС и каберголина, а также удаление до 75 % объема опухоли с последующим возобновлением лечения АС и облучением [1].

Рабочая группа международных экспертов в качестве первичного метода лечения акромегалии настоятельно рекомендует трансфеноидальную аденомэктомию. Медикаментозная терапия предлагается в качестве первой линии лечения аналогами соматостатина или пегвисомантом. При наличии заболевания тяжелой или средней степени тяжести без признаков масс-эффекта, при наличии незначительного повышения уровня ИФР-1 и наличии умеренных симптомов акромегалии может применяться терапия агонистами дофамина [13].

Следует отметить, что нейрохирургические вмешательства и лучевая терапия в хиазмально-селлярной области сопряжены с развитием в последующем гипопитуитаризма и несахарного диабета [5]. Причем подобный исход во многом зависит от размера образования и способа доступа к опухоли. Так, при больших размерах опухоли и возникновении потребности в переднем межполушарном подходе, после операции у 56,4 % пациентов отмечался несахарный диабет, транзиторный несахарный диабет у 72,4 %. Через месяц после операции неизмененные зрительные функции наблюдались в 92,4 % случаев, ухудшенное зрение — в 7,6 % [21]. При пересечении стебля гипофиза у 100 % пациентов развился пангипопитуитаризм, в 93 % случаев возник несахарный диабет [2]. После транссфеноидального нейрохирургического вмешательства по поводу аденом гипофиза несахарный диабет отмечался в 26 % и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона — в 14 % случаев [18].

Вопрос о предварительном медикаментозном лечении для улучшения хирургического исхода еще не решен, и для уточнения этого момента необходимы дальнейшие методологически обоснованные исследования [15]. Возможное уменьшение размеров аденомы гипофиза под влиянием медикаментозной терапии может позволить использовать нейрохирургам наименее травматичный оперативный подход и уменьшить вероятность послеоперационных осложнений, улучшить прогноз.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Данные о возможности консервативной терапии патологических образований гипоталамо-гипофизарной области увеличиваются по мере накопления информации и появления новых медикаментозных средств. Динамика размеров соматотропиномы у пациента И. на фоне консервативной терапии октреотидом даст ответ на вопрос о необходимости последующего нейрохирургического лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1. Иловайская И.А. Выявление и преодоление резистентности к аналогам соматостатина в реальной клинической практике // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. № 5. С. 338–345. [Ilovayskaya IA. Identification and overcoming of resistance to somatostatin analogues in real clinical practice. *Problems of endocrinology*. 2017;63(5):338-345. (In Russ.)] https://doi.org/10.14341/probl2017635338-345.
- 2. Кадашев Б.А., Коновалов А.Н., Астафьева Л.И., и др. Эндокринные расстройства до и после операции при различных поражениях стебля гипофиза супраселлярно растущими опухолями // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018. Т. 82. № 1. С. 13–21. [Kadashev BA, Konovalov AN, Astaf'eva LI, et al. Preoperative and postoperative endocrine disorders associated with pituitary stalk injuries caused by suprasellary growing tumors. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2018;82(1):13-21. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/neiro201882113-21.
- 3. Лисс В.Л., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. СПб.: МЕДпресс-информ, 2017. [Liss VL, Skorodok YL, Plotnikova EV, et al. Diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevaniy u detey i podrostkov. Saint Petersburg: MEDpress-inform; 2017. (In Russ.)
- 4. Пронин В.С., Чуброва Н.А., Жеребчикова К.Ю., и др. Проблемы и перспективы медикаментозного

- лечения акромегалии // Доктор. Ру. 2014. № 12. С. 56–61. [Pronin VS, Tchubrova NA, Zherebchikova KYu, et al. Medications for Acromegaly: Challenges and Perspectives. *Doctor.Ru*. 2014;(12):56-61. (In Russ.)]
- 5. Радулеску Г.Г., Матченкова Н.В., Белогурова М.Б. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте // Педиатр. 2016. Т. 7. № 1. С. 120–128. [Radulesku GG, Matchenkova NV, Belogurova MB. The endocrinologic complications in children after anticancer treatment. *Pediatrician* (*St. Petersburg*). 2016;7(1):120-128. (In Russ.)] https://doi.org/10.17816/PED71120-128.
- Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev.* 2013;34(2):239-277. https://doi. org/10.1210/er.2012-1013.
- 7. Beckers A, Rostomyan L, Potorac I, et al. X-LAG: How did they grow so tall? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(2):131-136. https://doi.org/10.1016/j. ando.2017.04.013.
- 8. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-267. https://doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2
- 9. Cecenarro LA, Rodrigo Fanton ET, et al. Pituitary tumors: 10 years of experience. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2015;72(1):32-38.
- 10. de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):7-17. https://doi.org/10.1159/000371808.
- 11. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):10-21. https://doi.org/10.1007/s11102-017-0789-7.
- 12. Joshi K, Daly AF, Beckers A, Zacharin M. Resistant Paediatric Somatotropinomas due to AIP Mutations: Role of Pegvisomant. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3): 196-202. https://doi.org/10.1159/000488856.
- 13. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2014;99(11):3933-3951. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700.
- 14. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):121-128. https://doi.org/10.1007/s11102-016-0782-6.
- 15. Losa M, Bollerslev J. Pros and cons in endocrine practice: pre-surgical treatment with somatostatin analogues in acromegaly. *Endocrine*. 2016;52(3):451-457. https://doi.org/10.1007/s12020-015-0853-x.
- Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Cabergoline treatment in acromegaly: pros. *Endocrine*. 2014;46(2):215-219. https://doi.org/ 10.1007/s12020-014-0206-1.
- 17. Nozieres C, Berlier P, Dupuis C, et al. Sporadic and genetic forms of paediatric somatotropinoma: a retrospective analysis of seven cases and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:67. https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-67.
- 18. Saldarriaga C, Lyssikatos C, Belyavskaya E, et al. Postoperative Diabetes Insipidus and Hyponatremia in Children after Transsphenoidal Surgery for Adrenocorticotropin Hormone and Growth Hormone Secreting Adenomas. *J Pediatr.* 2018;195:169-174 e161. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.042.
- 19. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1955-1969. https://doi.org/10.1210/jc.2013-3826.
- Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):85-91. https://doi.org/10.1016/j. mce.2013.08.022.
- 21. Feng SY, Zhou T, Sun ZH, et al. Anterior interhemispheric approach for removing large sellar region tumor. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24): e10840. https://doi.org/10.1097/MD.000000000010840.
- 22. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4): 509-515. https://doi.org/10.1530/EJE-11-0304.

#### ◆Информация об авторах

Людмила Викторовна Тыртова — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, заведующая эндокринологическим отделением клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dr-tyrtoya@yandex.ru.

#### ◆Information about the authors

Ljudmila V. Tyrtova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor Department of Faculty Pediatrics, Head of the Endocrinology Department of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

#### ◆Информация об авторах

Алексей Сергеевич Оленев — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, врач эндокринологического отделения клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: A.S.Olenev@qmail.com.

Наталия Васильевна Паршина — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dr-parshinany@yandex.ru.

Кристина Владимировна Скобелева — врач эндокринологического отделения клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: skobeleva\_kv@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

Aleksej S. Olenev — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, doctor of the Endocrinology Department of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: A.S.Olenev@qmail.com.

Natalja V. Parshina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr-parshinanv@yandex.ru.

Christina V. Skobeleva — Doctor of the Endocrinology Department of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: skobeleva\_kv@mail.ru.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

### САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

# ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. ОСОБЕННОСТИ МАНУАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ (СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС)

#### ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

#### ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- проводить мануальную диагностику патологии молочных желез;
- проводить пункцию узловых образований молочных желез под контролем УЗИ.





**Категория обучающихся:** врачи акушеры-гинекологи, онкологи, маммологи, хирурги, медицинские работники смотрового кабинета среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 12 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр

Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25 Электронная почта: gpmafpk@mail.ru Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

https://doi.org/10.17816/PED105101-104

# РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОЙ С ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД НА 23-Й НЕДЕЛЕ ПРИ СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ВТОРОГО ПЛОДА

© В.В. Ветров, Д.О. Иванов, В.А. Резник, Л.А. Романова, Т.В. Мелашенко, К.А. Шандренко, Т.А. Криволесова

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 у ВИЧ-инфицированной беременной с излитием околоплодных вод на 23-й неделе при синдроме задержки роста второго плода // Педиатр. − 2019. − Т. 10. − № 5. − С. 101–104. https://doi.org/10.17816/PED105101-104

Поступила: 05.08.2019 Одобрена: 11.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

В статье приводятся данные по ведению ВИЧ-инфицированной пациентки 48 лет с урогенитальной инфекцией, с наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения беременностью, с преждевременным излитием околоплодных вод на 23-й неделе беременности при синдроме задерждки роста второго плода в монохориальной диамниотической двойне. После отхождения околоплодных вод пациентка шесть дней лечилась в инфекционной больнице, затем была переведена в Перинатальный центр СПбГПМУ. В анализах крови отметили умеренные проявления эндотоксикоза, повышение уровней аминотрансфераз и воспалительную реакцию организма. В курс лечения были включены методы детоксикации (плазмаферез, гемосорбция, фотомодификация крови ультрафиолетовыми и лазерными лучами), способствовавшие нормализации анализов крови, пролонгированию беременности еще на три недели при отсутствии септических осложнений после оперативных родов у матери и у новорожденных девочек. При рождении у первого ребенка масса, длина тела и оценка по шкале Апгар составили 750 г, 29 см и  $^{3}$ <sub>5</sub> баллов соответственно, у второго ребенка — 590 г, 30 см и  $^{1}$ <sub>3</sub> балла соответственно. Дети потребовали лечения у реаниматологов, на втором этапе выхаживания — у реабилитологов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; монохориальная диамниотическая двойня; задержка роста плода; преждевременное излитие вод; воспаление; преждевременные роды; плазмаферез; фотомодификация крови.

## THE RESULTS OF EFFERENT THERAPY BY WOMAN WITH HIV INFECTION, WITH AMNIOTIC FLUID OUTFLOW AT 23 WEEKS WITH GROWTH RETARDATION SYNDROME OF 2 FETUS

© V.V. Vetrov, D.O. Ivanov, V.A. Reznik, L.A. Romanova, T.V. Melashenko K.A. Shandrenko, T.A. Krivolesova

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

For citation: Vetrov VV, Ivanov DO, Reznik VA, et al. The results of efferent therapy by woman with HIV infection, with amniotic fluid outflow at 23 weeks with growth retardation syndrome of 2 fetus. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):101-104. https://doi.org/10.17816/PED105101-104

Received: 05.08.2019 Revised: 11.09.2019 Accepted: 17.10.2019

In the article presents data on the management of a 48-year-old patient with HIV infection, urogenital infection with pregnancy, which occurred as a result of IVF, with premature effusion of amniotic fluid at 23 weeks of pregnancy with the syndrome of growth retardation of 2 fetus in monochoric diamniotic twins. After the discharge of the amniotic fluid, the patient was treated for six days in an infectious hospital, then transferred to the perinatal center, where blood tests noted moderatemanifestations of endotoxicosis, increased levels of aminotransferases and an inflammatory reaction of the body. The course of treatment included detoxification methods (plasmapheresis, hemosorption, photomodification of blood with ultraviolet, laser rays), which contributed to the normalization of blood tests, prolongation of pregnancy for another three weeks in the absence of septic complications after operative childbirth in the mother and in newborn girls. At birth, 1 child's weight, body length and Apgar score were 750 g., 29 sm. and  $^{3}/_{5}$  points, respectively, in 2 children – 590 g., 30 sm. and  $^{1}/_{3}$  points, respectively. The children required treatment from resuscitators, at the second stage of nursing, from rehabilitation specialists.

**Keywords:** HIV infection; twins monochorionic diamniotic twins; growth retardation of the fetus; premature effusion of amniotic fluid; inflammation; premature birth; plasmapheresis; photomodification blood.

Особенностью современного акушерства является увеличение среднего возраста беременных, наличие у них соматической и акушерской патологии,

наступление беременности в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с более частым рождением детей с экстремально и очень низкой массой тела (МТ), с высокой перинатальной, неонатальной заболеваемостью и летальностью от респираторного дистресс-синдрома, кровоизлияния в мозг, инфекции и др. При этом частота рождения детей с экстремально низкой массой тела самая минимальная (до 5 % от всех недоношенных), но потери потомства в этой когорте детей наибольшие и максимальная летальность, до 100 %, отмечается при массе тела от 500 до 750 г [1, 2].

Особым фактором риска наступления преждевременных родов и перинатальных потерь выступает ВИЧ-инфекция, особенно при сочетании ее с другими отягощающими осложнениями [3, 4].

Отмеченные закономерности определяют необходимость максимального пролонгирования беременности при угрозе очень ранних и ранних преждевременных родов. Этой цели при лечении больных беременных женщин с различной патологией (преэклампсия, синдром задержки роста плода и др.) отвечают современные методы эфферентной терапии (ЭТ): в виде плазмафереза (ПА), гемосорбции и фотомодификации крови ультрафиолетовыми и лазерными лучами, которые, согласно приказу Министерства здравоохранения «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» 1, должны применяться в каждом крупном родовспомогательном учреждении. На практике данные методы используются сравнительно редко: при анализе случаев перинатальной смертности в семи регионах России в 2014-2015 гг. ни в одном случае беременные эфферентной терапии не получали [1].

*Цель* настоящей работы — проанализировать результаты комплексного использования методов эфферентной терапии у женщины 48 лет с ВИЧ-инфекцией, с урогенитальной инфекцией, у которой беременность монохориальной диамниотической двойней (МДД) наступила в результате ЭКО и осложнилась угрозой очень ранних преждевременных родов при преждевременном излитии околоплодных вод.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Е. О., 48 лет, история родов № 20126. Поступила в перинатальный центр (ПЦ) СПбГПМУ 17.09.2018 с диагнозом: «Беременность 23 недели, 5 дней. МДД. ЭКО. Рубец на матке после миомэктомии. Миопия высокой степени. Хроническая герпетическая инфекция. Уреаплазмоз. ВИЧ-инфекция (2015 г., ст. 4А (В1 по СDС), ремиссия; с 2015 г. получает терапию — Амивирен, Калетра, Тенофовир). Анемия легкой степени. Варикозная болезнь

нижних конечностей. Преждевременное излитие вод первого плода. Маловодие обоих плодов». В анамнезе детские инфекции, аппендэктомия, эрозия шейки матки. Родов — 2, нормальные, дети живы, взрослые, имеют свои семьи. Медабортов — 2, самопроизвольный выкидыш — 1. Повторный брак, несколько лет лечилась от бесплодия, забеременела после первой попытки ЭКО.

Встала на учет по беременности в 11 недель, наблюдалась у акушера-гинеколога и инфекциониста. Была диагностирована МДД. Беременность, со слов женщины, протекала нормально. 11.09.2018 при сроке беременности 22 недели 6 дней внезапно отошли околоплодные воды, появились тянущие боли внизу живота. Была госпитализирована в инфекционную больницу, где проводили сохраняющую беременность терапию, профилактику респираторного дистресс-синдрома плода (Дексаметазоном), курс антибиотика Амоксиклав.

Через шесть дней, 17.09.2018, для подготовки к родам и родоразрешения переведена в ПЦ, где диагноз преждевременного излития околоплодных вод подтвердился. При поступлении жалоб пациентка не предъявляла, состояние было удовлетворительным, соматически компенсирована, признаков родовой деятельности не было.

В клиническом анализе крови отмечали анемию легкой степени (гемоглобин 102 г/л), лейкоцитоз 21 тыс., СОЭ 37 мм/ч, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) 3,8 усл. ед., С-реактивный белок 40 нг/л. В анализах мочи — протеинурия до 0,5 г/л в сутки. В биохимическом анализе крови отмечали повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ до 80, АСТ до 50; расценено как реакция печени на постоянный прием лекрств от ВИЧ), гипопротеинемию (общий белок 56 г), склонность к гиперкоагуляции (фибриноген 6,2 г/л, протромбиновый индекс 106 %, Д-димер 657 нг/мл). Прокальцитониновый тест — отрицательный, в выделениях из цервикального канала высеяны эпидермальный стафилококк, энтерококк, грибы кандида, чувствительные к антибиотикам. Тест на околоплодные воды в динамике положительный.

Данные кардиотокографии плодов — норма. Данные ультразвукового исследования (УЗИ) при поступлении в ПЦ: беременность 23 недели, 5 дней. Двойня монохориальная диамниотическая. Предполагаемая МТ 1-го и 2-го плодов 613 и 614 г соответственно. Амниотический индекс (АИ) 1-го плода — 13,4 мм, 2-го плода — 24,4 мм. Плацента располагается высоко по задней стенке матки, толщиной 28 мм, 2-й степени зрелости. Частота сердечных сокращений плодов 152 и 142 уд./мин соответственно. Цервикальный канал

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения России «Порядок оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» от 12.11.2012 № 572н.

33 мм, внутренний зев закрыт. Заключение по УЗИ: «Монохориальная, диамниотическая, недиссоциированная двойня. Маловодие 1-го и 2-го плодов. При доплерографическом исследовании (ДПИ) нарушений маточно-плацентарного кровотока (МПК) не выявлено.

Получала курс Цефотаксима по 1 г 3 раза в день в/м, для купирования нарушения функции печени и воспалительного ответа организма назначены сеансы ЭТ, получила две процедуры среднеобъемного мембранного ПА (эксфузии по 600 мл плазмы с заменой на кристаллоиды и аутоплазму, очищенную методом гепаринкриопреципитации — по 250 мл за сеанс), 1 гемосорбцию в объеме 1 объема циркулирующей крови, 12 сеансов фотомодификации крови ультрафиолетовыми и лазерными лучами (по № 6), без осложнений.

В динамике наблюдения и лечения анализы крови у пациентки нормализовались, отмечен рост плодов: 24.09.2018, по данным УЗИ, предполагаемая МТ 1-го и 2-го плодов — 710 и 696 г соответственно. Сохранялось маловодие — АИ 29 и 59 мм соответственно. Нарушений МПК при ДПИ не отмечали.

Через две недели от поступления в ПЦ (2.10.2018) предполагаемая МТ 1-го и 2-го плодов по данным УЗИ составила 819 и 719 г, АИ 30 и 50 мм соответственно. Нарушений МПК в/при ДПИ не отмечали.

Через три недели лечения в ПЦ при УЗИ (8.10.2018) предполагаемая МТ плодов составила 922 и 750 г, АИ 33 и 54 мм соответственно. Определялись мочевые пузыри: 1-го плода —  $38 \times 29$  мм, 2-го плода —  $7.4 \times 6.1$  мм. При ДПИ выявлено нарушение МПК 2-й степени (1-й плод) и 3-й степени (2-й плод).

Учитывая нарастание безводного промежутка, ухудшение МПК у обоих плодов, задержку роста 2-го плода, в этот же день было выполнено экстренное кесарево сечение.

Родились две живые девочки с МТ 750 г, длиной 29 см (1-й плод) и 590 г, 30 см (2-й плод). Оценка по шкале Апгар у 1-го плода на первой и пятой минутах составила  $^{3}/_{5}$  баллов, у 2-го плода —  $^{1}/_{3}$  баллов.

Патологической кровопотери при операции не было. После родов у пациентки отмечались умеренные проявления воспалительного ответа (лейкоцитоз 11 тыс., ЛИИ — 2,5 усл. ед.), поэтому на вторые сутки после родов был проведен еще один сеанс плазмафереза с возвратом гепаринкриопреципитированной аутоплазмы (250 мл), без осложнений. Выписана на пятые сутки после родов при анализах крови: гемоглобин 108 г/л, общий белок





Рис. 1. Новорожденные девочки пациентки Е. О. через пять месяцев после рождения

Fig. 1. Newborn patients E. O. five months after birth

61 г/л, число лейкоцитов 8,5 тыс., ЛИИ 1,6 усл. ед. Гистология плаценты: «Данные о герпетической, микоплазменной инфекциях, очаговый гнойный виллузит. Незрелость ткани ворсин с признаками умеренных компенсаторных процессов».

Новорожденные девочки лечились в отделении реанимации новорожденных (1-я — 15 дней, 2-я — 4 дня), получали искусственную вентиляцию легких (14 и 3 сут соответственно), затем — в отделении патологии новорожденных (59 и 50 дней соответственно). Диагноз ретинопатии сетчатки снят, анализы на ВИЧ отрицательные, подтвержден цитомегаловирус у обеих девочек, у 1-го плода подозревали возможную нейросенсорную тугоухость, проявления детского церебрального паралича легкой степени. После выписки получали реабилитационные мероприятия — с успехом (рис. 1).

Со слов матери, через шесть месяцев после рождения МТ детей 6100 и 6500 г, девочки хорошо держат головки, следят за игрушками, фокусируют взгляд, улыбаются, смеются, агукают. Первая девочка может брать рукой и вытаскивать соску, хватает кольцо игрушки (не совсем осознанно). Вторая — может подниматься в опоре на прямых руках. По заключению ортопеда, со слов матери, на этот возраст все, что требуется, дети умеют и делают. Девочки получают активную реабилитационную терапию, с хорошим, по мнению специалистов, для здоровья и жизни прогнозом.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациентки с ВИЧ-инфекцией, урогенитальной инфекцией в 48 лет после ЭКО наступила беременность МДД, которая осложнилась преждевременным излитием околоплодных вод, угрозой очень ранних преждевременных родов, что подтверждалось исследованиями, в том числе УЗИ (постоянное маловодие плодов, более выраженное у первого

плода). Несмотря на антибактериальную терапию, патология осложнилась эндотоксикозом, воспалительной реакцией организма в виде повышенного ЛИИ, С-реактивного белка, лейкоцитоза, ускоренного СОЭ. Одновременно отмечали ухудшение функции печени по данным уровня аминотрансфераз в крови, тенденцию к гиперкоагуляции. Проведением комплексной терапии, в том числе с использованием методов детоксикации, удалось купировать проявления воспаления в системе мать—плацента—плод, продлить беременность после излития вод на 27 дней (в ПЦ — на 21 день) при отсутствии септических осложнений после родов у матери и у новорожденных жизнеспособных девочек.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ветров В.В., Иванов Д.О. Плод как пациент трансфузиолога. – СПб: ИнформНавигатор, 2016. – 112 с.

#### ◆Информация об авторах

Владимир Васильевич Ветров — д-р мед. наук, заведующий кабинетом экстракорпоральных методов лечения перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Radiology@mail.ru.

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед. наук, доцент, главный врач по акушерству и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Лариса Анатольевна Романова — заведующая отделением патологии беременности перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: l\_romanova2011@mail.ru.

Татьяна Владимировна Мелашенко — канд. мед. наук, врач-невролог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии новорожденных ПЦ, врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики № 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: melashenkotat@mail. ru.

Ксения Анатольевна Шандренко— клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kshand@mail.ru.

Татьяна Александровна Криволесова — заведующая консультативно-диагностическим отделением перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: krivolesova.ta@mail.ru.

- [Vetrov VV, Ivanov DO. Plod kak patsient transfuziologa. Saint Petersburg: InformNavigator; 2016. 112 p. (In Russ.)]
- Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева А.Д. Патофизиология плода и плаценты. – М., 2015. – 176 c. [Strizhakov AN, Timokhina EV, Ignatko IV, Belotserkovtseva AD. Patofiziologiya ploda i platsenty. Moscow; 2015. 176 p. (In Russ.)]
- 3. Терехина Л.А. Беременность и перинатальные исходы у ВИЧ-инфицированных женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Terekhina LA. Beremennost' i perinatal'nye iskhody u VICh-infit-sirovannykh zhenshchin. [dissertation] Moscow; 2008. (In Russ.)]
- 4. Liem SM, van Baaren GJ, Delemarre FM, et al. Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):338-345. https://doi.org/10.1002/uog.13432.

#### ◆ 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, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetrovplasma@mail.ru.

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

Vitaly A. Reznik — MD, PhD, Associate Professor, Head Physician on Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vitaliyreznik@mail.ru.

Larisa A. Romanova — Head, Department of Pregnancy Pathology of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Lromanova2011@mail.ru.

Tat'yana V. Melashenko — MD, PhD, Neurologist, Anesthesiology and Intensive Care Neonatal Perinatal Center, Ultrasonic Diagnostic Doctor of Radiation Diagnostics Department No. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: melashenkotat@mail. ru.

Ksenia A. Shandrenko — Clinical Intern, Department of Obstetrics & Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kshand@mail.ru.

Tatiana A. Krivolesova — Head, Clinical-Diagnostic Department of Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: krivolesova.ta@mail.ru.





https://doi.org/10.17816/PED105105-108

#### К 80-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЭДУАРДА ВЕНИАМИНОВИЧА ЗЕМЦОВСКОГО

© Е.В. Тимофеев, С.В. Реева

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

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Реева С.В. К 80-летию профессора Эдуарда Вениаминовича Земцовского // Педиатр. — 2019. — Т. 10. — № 5. — С. 105—108. https://doi.org/10.17816/PED105105-108

Поступила: 09.08.2019 Одобрена: 12.09.2019 Принята к печати: 17.10.2019

В статье представлено краткое описание врачебной, научной и педагогической деятельности профессора Э.В. Земцовского. Эдуард Вениаминович является признанным в нашей стране авторитетом в вопросах диагностики и лечения наследственной патологии соединительной ткани. При его участии были разработаны первые российские рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани. В настоящее время Э.В. Земцовский продолжает активную научную и преподавательскую деятельность, являясь достойным примером высочайшего профессионализма и оптимистичного отношения к жизни.

Ключевые слова: юбилей; история; врачебная и педагогическая деятельность; научные достижения, Э.В. Земцовский.

#### ANNIVERSARY OF PROFESSOR OF INTERNAL MEDICINE EDUARD ZEMTSOVSKY

© E.V. Timofeev, S.V. Reeva

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

For citation: Timofeev E.V., Reeva S.V. Anniversary of professor of internal medicine Eduard Zemtsovsky. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):105-108. https://doi.org/10.17816/PED105105-108

Received: 09.08.2019 Revised: 12.09.2019 Accepted: 17.10.2019

The paper presents a short survey of medical, research and educational activity of professor Zemtsovsky. Edward Veniaminovich Zemtsovsky is an avowed authority in our country in diagnostics and treatment of congenital connective tissue disorders. He has coauthored the first Russian recommendations for congenital connective tissue disorders diagnostics and treatment. Nowadays professor Zemtsovsky continues active research and pedagogical activity. He is a merited example of outstanding professional course of life.

Keywords: anniversary; history; medical and educational activities; scientific achievements, E.V. Zemtsovsky.

Эдуард Вениаминович Земцовский родился 5 декабря 1939 г. в Ленинграде, его мать была врачом-рентгенологом, отец — механиком (рис. 1). В 1959 г. окончил медицинское училище и начал работать фельдшером в первой и единственной в то время кардиологической бригаде скорой помощи Ленинграда. После окончания в 1965 г. Ленинградского педиатрического медицинского института работал в отделении кардиологии больницы им. В.И. Ленина (ныне Покровская больница). В то время только формировался клинический подход к ведению больных острым инфарктом миокарда, и Покровская больница была первым учреждением в стране, где было создано специализированное отделение и палата интенсивного наблюдения для таких больных. Эдуард Вениаминович всегда с большим теплом вспоминает работу в коллективе больницы, называя этот период своей профессиональной биографии лучшим в жизни. С особой любовью Эдуард Вениаминович отзывается об организаторе и заведующей отделением — выдающемся советском кардиологе профессоре Ирине Ефимовне Ганелиной (1921–2010), вспоминая ее не только как высокопрофессионального врача, но и замечательного человека.

С 1969 по 1972 г. Э.В. Земцовский заведовал кардиологической службой скорой помощи Ленинграда. В это период Эдуард Вениаминович знакомится с Михаилом Борисовичем Тартаковским (1924—1981) — блестящем клиницистом, педагогом, ученым, а в последствии профессором и заведующим кафедрой госпитальной терапии

**106** ЮБИЛЕИ / ANNIVERSARIES



Рис. 1. Эдуард Вениаминович Земцовский Fig. 1. E.V. Zemtsovsky

медицинского института в Архангельске (рис. 2). Под руководством профессора М.Б. Тартаковского в 1973 г. Э.В. Земцовский защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нарушения атриовентрикулярной проводимости в остром периоде инфаркта миокарда».

М.Б. Тартаковский оказал большое влияние на становление Эдуарда Вениаминовича как врача и исследователя. В 1968 г. Михаил Борисович организовал и возглавил отдел медицинской техники в ЦНИИ «Гранит» (сейчас ЗАО «МИКАРД-ЛАНА») и привлек Э.В. Земцовского к созданию компьютерных анализаторов электрокардиографии (ЭКГ). При непосредственном участии Эдуарда Вениаминовича разработаны алгоритмы автоматической

оценки ЭКГ у детей и взрослых, позволяющие при невозможности непосредственной оценки записи ЭКГ врачом функциональной диагностики получить квалифицированное автоматическое заключение. Эти системы, использующие новейшие технологии, в том числе облачное хранение информации, активно применяются уже много лет врачами поликлиник и бригадами неотложной помощи во многих регионах России. Совместная работа с инженерами и программистами отражена в публикациях и диссертациях, выполненных под руководством Эдуарда Вениаминовича.

С 1974 по 1990 г. профессор Э.В. Земцовский работал в институте им. П.Ф. Лесгафта, занимался функциональной диагностикой сердечно-сосудистой системы под руководством видного исследователя профессора Александра Григорьевича Дембо (1908-1995) (рис. 2), при научном консультировании которого в 1984 г. им была защищена докторская диссертация на тему «Ритм сердца и его нарушения у лиц молодого возраста». Этот период работы ознаменовался также выходом в свет двух монографий по спортивной кардиологии, изданных в 1989 г. (совместно с А.Г. Дембо) и в 1995 г., уже после смерти Александра Григорьевича [5]. Одним из учеников профессора Э.В. Земцовского в этот период становится Елена Анатольевна Гаврилова, защитившая под его руководством кандидатскую и докторскую диссертации, сама ставшая впоследствии профессором и заведующей кафедрой лечебной физкультуры и спортивной медицины СЗГМУ им. И.И. Мечникова [1]. До настоящего времени Эдуард Вениаминович остается непререкаемым авторитетом в области спортивной кардиологии. В 2018 г. он отмечен грамотой и благодарностью



Рис. 2. Учителя Э.В. Земцовского— М.Б. Тартаковский (в центре), А.Г. Дембо (справа) и профессор Л.П. Голиков на Первом пленуме ВНОК СССР (Москва), 1964 г.

Fig. 2. Teachers E.V. Zemtsovsky – M.B. Tartakovsky (center), A.G. Dembo (right) and Professor L.P. Golikov at the First Plenum of the All-Union Scientific Society of Cardiology (Moscow), 1964

ЮБИЛЕИ / ANNIVERSARIES 107

Республиканского научно-практического центра спорта Республики Беларусь.

В конце 1980-х — начале 1990-х гг. профессор Э.В. Земцовский работал главным терапевтом Октябрьской железной дороги, с 1992 г. совмещая эту должность с деятельностью профессора на кафедре госпитальной терапии СПбГПМУ. Клиническая и научная работа Э.В. Земцовского в больнице Октябрьской железной дороги внесла существенный вклад в формирование современных представлений о возникновении так называемых стрессорных повреждений сердца у пациентов, подверженных воздействию хронического психоэмоционального стресса, связанного с профессиональной деятельностью.

С мая 1999 по июнь 2019 г. Э.В. Земповский заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ. Эдуард Вениаминович возглавил кафедру после скоропостижно ушедшего из жизни профессора Евгения Георгиевича Волгина (1934–1999). В этот период Э.В. Земцовский формирует молодой увлеченный коллектив и предлагает в качестве научной тематики изучение проблемы наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани. Это научное направление оказывается весьма интересным и перспективным — только за первые 5 лет заведования кафедрой Эдуард Вениаминович подготовил 10 кандидатов медицинских наук, из них 5 — по основной тематике кафедры. Результаты научной работы, проводимой на кафедре, позволили выделить научный коллектив во главе с Эдуардом Вениаминовичем в качестве ведущего по вопросам диагностики и лечения наследственной патологии соединительной ткани в нашей стране. Важными этапами понимания этой сложной проблемы являются выход в свет ряда монографий [2-4, 6, 7].

Успехи, достигнутые сотрудниками кафедры Э.В. Земцовского, были замечены и оценены по достоинству медицинским сообществом страны. В 2004 г. Эдуарду Вениаминовичу было предложено организовать и возглавить лабораторию соединительнотканных дисплазий в Федеральном Центре сердца крови и эндокринологии (сейчас ФГБУ НМИЦ) им. В.А. Алмазова. Результатом совместной работы сотрудников кафедры и лаборатории стала разработка первых российских рекомендаций по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани (2009, пересмотр 2012) [9]. Новизна концепции, предлагаемой профессором Э.В. Земцовским, заключалась в обосновании необходимости выделения отдельных диспластических синдромов и фенотипов, взамен использовавшихся ранее количественных и балльных подходов [8]. Это направление активно разрабатывается его учениками, показавшими вклад диспластических фенотипов в формирование сердечных аритмий, развитие склеро-дегенеративного аортального стеноза и вегетативной дисфункции [10–12].

Под руководством профессора Э.В. Земцовского подготовлено и защищено три докторских и более двух десятков кандидатских диссертаций по разным направлениям медицины. Наиболее многочисленные работы, посвященные функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы у детей и пациентов молодого возраста, в том числе с различными проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани. Кроме того, научные интересы Эдуарда Вениаминовича охватывали методы функциональной диагностики у пациентов с кардиальной патологией, активно занимался он и изучением пограничных состояний, в том числе у спортсменов.

Кроме научной и педагогической работы, Эдуард Вениаминович всегда выполнял большую общественную работу. Длительное время он был председателем Санкт-Петербургского кардиологического общества, членом правления Санкт-Петербургского терапевтического общества имени С.П. Боткина. Кроме того, профессор Э.В. Земцовский является членом Президиума и председателем секции дисплазии соединительной ткани Российского кардиологического общества. В течение многих лет он является членом Диссертационных советов по специальностям «внутренние болезни» и «кардиология». Высокий авторитет Эдуарда Вениаминовича как ученого и клинициста признается научным сообществом города — неоднократно профессор Э.В. Земцовский выступал в качестве официального оппонента и рецензента при защите кандидатских и докторских диссертаций. В 2008 г. Эдуард Вениаминович одним из первых в стране удостоен звания почетного кардиолога России.

В настоящее время Эдуард Вениаминович продолжает активную научную и преподавательскую деятельность, являясь достойным примером выдающегося профессионализма и оптимистичного отношения к жизни.

Коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ, сотрудники лаборатории соединительнотканных дисплазий ФГУП НМИЦ им. В.А. Алмазова, ученики и коллеги поздравляют Эдуарда Вениаминовича с юбилеем и желают ему здоровья!

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова Е.А. Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –

- СПб., 2002. 40 с. [Gavrilova EA. Stressornaya kardiomiopatiya u sportsmenov. [dissertation] Saint Petersburg; 2002. 40 р. (In Russ.)]
- 2. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. СПб.: Ольга, 2007. [Zemtsovsky EV. Displasticheskie fenotipy. Displasticheskoe serdtse. Analiticheskiy obzor. Saint Peterburg: Ol'ga; 2007. (In Russ.)]
- 3. Земцовский Э.В. Пролапс митрального клапана. СПб: Общество «Знание», 2010. 160 с. [Zemtsovsky EV. Prolaps mitral'nogo klapana. Saint Petersburg: Obshchestvo "Znanie"; 2010. 160 р. (In Russ.)]
- 4. Земцовский Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца. Издание 2-е. СПб: ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000. – 115 с. [Zemtsovsky EV. Soedinitel'notkannye displazii serdtsa. 2<sup>nd</sup> ed. Saint Petersburg: TOO "Politeks-Nord-Vest"; 2000. 115 р. (In Russ.)]
- 5. Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. СПб.: Гиппократ, 1995. 448 с. [Zemtsovsky EV. Sportivnaya kardiologiya. Saint Petersburg: Gippokrat; 1995. 448 p. (In Russ.)]
- 6. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб: «ИВЭСЭП», 2012. 160 с. [Zemtsovsky EV, Malev EG. Malye anomalii serdtsa i displasticheskie fenotipy. Saint Petersburg: IVESEP; 2012. 160 p. (In Russ.)]
- 7. Земцовский Э.В., Реева С.В., Тихоненко В.М. Исследование и оценка вегетативной регуляции сердца в процессе суточного мониторирования ЭКГ и АД. СПб., 2013. 96 с. [Zemtsovsky EV, Reeva SV, Tikhonenko VM. Issledovanie i otsenka vegetativnoy regulyatsii serdtsa v protsesse sutochnogo monitorirovaniya EKG i AD. Saint Petersburg; 2013. 96 p. (In Russ.)]
- 8. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? // Педиатр. –

- 2017. T. 8. № 4. C. 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.
- 9. 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. [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.)]
- 10. Реева С.В. Особенности вегетативной регуляции и нарушения ритма сердца у лиц молодого возраста с синдромом соединительнотканной дисплазии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004. 21 с. [Reeva SV. Osobennosti vegetativnoy regulyatsii i narusheniya ritma serdtsa u lits molodogo vozrasta s sindromom soedinitel'notkannoy displazii. [dissertation] Saint Petersburg; 2004. 21 p. (In Russ.)]
- 11. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2012. 22 с. [Timofeev EV. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ikh vzaimosvyaz's osobennostyami serdechnogo ritma u lits molodogo vozrasta. [dissertation] Saint Petersburg; 2012. 22 p. (In Russ.)]
- 12. Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2010. 20 с. [Khasanova SI. Rol' soedinitel'notkannoy displazii v formirovanii sklerodegenerativnykh porazheniy aortal'nogo klapana. [dissertation] Saint Petersburg; 2010. 20 p. (In Russ.)]

#### ◆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: 5119443@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: 5119443@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: 5119443@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: 5119443@mail.ru.



#### ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

#### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med. 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие

собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

#### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

#### СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным:
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающим-

- ся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

#### **АВТОРСКОЕ ПРАВО**

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого за-интересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать

- договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;
- 9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

#### ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

#### И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

#### ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «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 рt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).
- 1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).
- **2.** Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).
  - 2.1. Русскоязычная аннотация
  - Название статьи.
- **Авторы**. При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).
- Учреждения. Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.
- Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.
  - 2.2. Англоязычная аннотация
- Article title. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.
- Author names. И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN http://ru.translit.ru/?account=bgn.
- Affiliation. Необходимо указывать ОФИ-ЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.
- Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Matherials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США Medical Subject Headings (MeSH).
- 2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, n = 20, p < 0.05).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом. 2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

#### • Информация о конфликте интересов.

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- Информация о финансировании. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.
- 2.5. Список литературы. В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.
- В списке все работы перечисляются не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования.
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.
- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «..., и др.» или "..., et al."). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:
- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, http://www.amamanualofstyle.com) подробно на странице «Оформление библиографии»;
- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisin-og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23—31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВО-ДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице http://ru.translit.net/?account=bgn) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее — выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета І типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

#### СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

- Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 58. № 4. С. 91–103. [Shestakova MV. Moderm hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.
- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

#### КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

- Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]
- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

#### Материалы конференции

- Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медикосанитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchnoprakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128. Ссылка активна на 12.12.2014.
- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

#### Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

#### Диссертации

- Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. 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 е-mail. Адреса и телефоны, а также е-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой http://ru.translit.ru/?account=bgn.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

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

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

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая

должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

#### **РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ**

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

#### АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

#### **АДРЕС РЕДАКЦИИ**

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 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.