

2020

ТОМ 11 Volume

Выпуск 1 Issue

Педиатр

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

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р. А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю. С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М. А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

В. Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБОУ 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., ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ, (Москва).

В. А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

Е. Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

Е. И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Л. С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

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

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

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

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

Н. В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ 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. Awerin — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

A. V. Gubin — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Выходит 6 раз в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

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

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

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

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

<http://www.pediatr.gpma.ru>

<http://elibrary.ru>

<http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>

Печатная версия по каталогу агентства

«Роспечать» 70 479

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (генеральный директор)

Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)

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. 13,5.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106,
Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.
Заказ 20/2. Подписано в печать 28.02.2020.

На обложке — фрагмент скульптуры
«Доктор и больной», автор — академик
И.Я. Гинцбург (1859–1939), добрый друг
Юлии Ароновны Менделеевой (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. Горьковская — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

Д. С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю. В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (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. Сусллова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевян — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

Н. П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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 National 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. Bekhterev (Saint Petersburg, Russia).

P. J. J. Sauer — Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E. V. Zemtsovsky — Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N. R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D. S. Korostovtsev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu. V. Lobzin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

S. A. Lytaev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G. L. Mikirtichan — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. V. Miklaeva — Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsena (Saint Petersburg, Russia).

Yu. V. Natochin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai — Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G. A. Novik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. B. Pal'chik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F. P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N. D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. S. Simakhodskiy — Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I. G. Soldatova — Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S. L. Solovieva — Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M. V. Stolyarova — Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G. A. Suslova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian — Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*В.А. Резник, Д.О. Иванов, Н.Н. Рухляда,
Н.И. Тапильская, И.А. Ершов*

Значение антиангиогенных веществ эндоглина и sFLT-1,
а также эндогенного дигиталис-подобного фактора
маринобуфагенина в патогенезе преэклампсии 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*В.Н. Буряк, Т.И. Антонова, И.В. Малышева,
К.К. Шепеленко, М.В. Дудко, Ю.В. Пешехонова,
Н.В. Буряк*

Роль секреторно-моторных нарушений желудка в генезе
атопического дерматита у детей 13

*Т.Л. Настаушева, Е.Е. Боева, Г.Г. Волосовец,
О.В. Минакова*

Клинико-лабораторные особенности и артериальное
давление у детей дошкольного и младшего школьного
возраста с ожирением 19

*Е.В. Тимофеев, Б.И. Зарипов, Т.И. Белоусова,
Е.В. Вютрих, С.В. Реева, Н.Н. Парфенова,
Э.В. Земцовский*

Фенотипические особенности юношей и девушек
в зависимости от типа конституции и уровня питания 27

И.В. Вольхина, Е.Г. Бутолин

Влияние липоевой кислоты на обмен сиаловых кислот
в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом 37

*С.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, А.Г. Апресян,
С.В. Сердюков*

Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений
внутрипеченочного кровотока у пациентов с сердечно-
сосудистой патологией 43

*В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, А.В. Брега,
М.Д. Денисенко*

Патогенетическая роль изменения типа кровообращения
в динамике мозговых сосудистых катастроф 51

А.С. Барина, А.В. Налетов

Влияние родительской приверженности к проводимому
детям лечению хронической гастродуоденальной
патологии на показатели качества жизни пациента 59

◆ ОБЗОРЫ

*Е.В. Пшеничная, А.П. Дудчак,
Н.А. Усенко, В.В. Сосна*

Острый миокардит у детей: проблемы диагностики
и лечения 65

◆ EDITORIAL

*V.A. Reznik, D.O. Ivanov, N.N. Ruhlyada,
N.I. Tapilskaya, I.A. Ershov*

The importance of antiangiogenic substances endoglin
and sFLT-1, as well as endogenous digitalis-like factor
marinobufagenin in the pathogenesis of preeclampsia 5

◆ ORIGINAL STUDIES

*V.N. Buryak, T.I. Antonova, I.V. Malysheva,
K.K. Shepelenko, M.V. Dudko, Yu.V. Peshekhonova,
N.V. Buryak*

The role of secretory-motor stomach disorders in the genesis
of atopic dermatitis in children 13

*T.L. Nastausheva, E.E. Boeva, G.G. Volosovets,
O.V. Minakova*

Clinical-laboratory characteristic and arterial blood
pressure in children of under school and early school age
with obesity 19

*E.V. Timofeev, B.I. Zaripov, T.I. Belousova,
E.V. Vutrih, S.V. Reeva, N.N. Parfenova,
E.V. Zemtsovsky*

Phenotypic characteristics of young men and women depending
on the type of constitution and low body weight 27

I.V. Volkhina, E.G. Butolin

Influence of lipoic acid on the exchange of sialic acids in small
intestine of rats with alloxan diabetes 37

*S.G. Manasyan, S.Yu. Ermolov, A.G. Apresyan,
S.V. Serdyukov*

The relationship between endothelial dysfunction
and intrahepatic blood flow disorders in patients with
cardiovascular pathology 43

*V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, A.V. Brega,
M.D. Denisenko*

Pathogenetic role of changes in the type of blood circulation
in the dynamics of brain vascular disorders 51

A.S. Barinova, A.V. Nalyotov

The influence of parental compliance to treatment
of chronic gastroduodenal pathology in children
on patient's quality of life 59

◆ REVIEWS

*E.V. Pshenichnaya, A.P. Dudchak,
N.A. Usenko, V.V. Sosna*

Acute myocarditis in children: problems of diagnosis
and treatment 65

◆ **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

*М.Ю. Фомина, М.А. Ракова, Е.А. Ефет,
О.И. Павлова, Л.В. Лязина*

Злокачественные мигрирующие парциальные приступы
младенчества: описание клинических наблюдений 73

А.В. Казан, А.Н. Котин, С.А. Караваева, Т.В. Кесаева

Проблемы диагностики болезни Гиршпрунга
у новорожденных: клинические примеры 83

◆ **КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ**

Д.В. Антонова, В.В. Бочаров, Н.С. Хрусталева

Психологические особенности сексуальности
у ВИЧ-положительных лиц с наличием и отсутствием
зависимости от психоактивных веществ 91

◆ **ИНФОРМАЦИЯ**

Правила для авторов 102

◆ **CLINICAL OBSERVATION**

*M.Yu. Fomina, M.A. Rakova, E.A. Efet,
O.I. Pavlova, L.V. Lyazina*

Malignant migratory partial seizures of infancy:
description of clinical observations..... 73

A.V. Kagan, A.N. Kotin, S.A. Karavaeva, T.V. Kesaeva

Diagnostic problems of Hirschsprung's disease in neonates:
clinical examples 83

◆ **CLINICAL PSYCHOLOGY**

D.V. Antonova, V.V. Bocharov, N.S. Chrustaleva

Psychological sexuality features in people
living with HIV with the presence and the lack
of substance use 91

◆ **INFORMATION**

Rules for authors 102



ЗНАЧЕНИЕ АНТИАНГИОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЭНДОГЛИНА И sFLT-1, А ТАКЖЕ ЭНДОГЕННОГО ДИГИТАЛИС-ПОДОБНОГО ФАКТОРА МАРИНОБУФАГЕНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© В.А. Резник, Д.О. Иванов, Н.Н. Рухляда, Н.И. Тапильская, И.А. Ершов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Резник В.А., Иванов Д.О., Рухляда Н.Н., и др. Значение антиангиогенных веществ эндоглина и sFLT-1, а также эндогенного дигиталис-подобного фактора маринобуфагенина в патогенезе преэклампсии // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1115-12>

Поступила: 17.12.2019

Одобрена: 22.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Цель — установить взаимосвязь действия антиангиогенных факторов sFLT-1 и эндоглина, а также маринобуфагенина в формировании симптомов преэклампсии в клинике и эксперименте. **Материалы и методы.** На первой экспериментальной фазе у беременных крыс при моделировании преэклампсия-подобного состояния исследовали изменение содержания в тканях отраженных в цели веществ, а также влияние на их концентрации антимаринобуфагениновых антител. На второй (клинической) фазе произведено изучение изменения содержания sFLT-1 и эндоглина-1 в тканях плаценты, а также маринобуфагенина в плазме крови и активность Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов у беременных женщин с преэклампсией. **Результаты.** У крыс при формировании преэклампсия-подобного состояния отмечено увеличение систолического артериального давления, а также содержания в плазме крови маринобуфагенина. Введение антител к маринобуфагенину вызывало снижение артериального давления. Установлено, что при формировании преэклампсия-подобного состояния происходит повышение содержания sFLT-1 и эндоглина в плаценте и грудной аорте. У пациенток с проявлениями преэклампсии установлено, что повышение уровня артериального давления протекает на фоне повышения содержания в плазме крови маринобуфагенина, а также снижения активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов. Формирование преэклампсии сопровождается достоверным повышением уровня антиангиогенных факторов эндоглина и sFLT-1 в плаценте. **Выводы.** При преэклампсии у беременных развитие клинической симптоматики сопровождается увеличением в тканях плаценты содержания антиангиогенных факторов эндоглина и sFLT-1 и содержания в плазме крови маринобуфагенина. Полученные данные подтверждаются результатами эксперимента, выполненного на беременных крысах с моделированием преэклампсия-подобного состояния.

Ключевые слова: беременность; преэклампсия; маринобуфагенин; антиангиогенные факторы; эндоглин; ишемия.

THE IMPORTANCE OF ANTIANGIOGENIC SUBSTANCES ENDOGLIN AND sFLT-1, AS WELL AS ENDOGENOUS DIGITALIS-LIKE FACTOR MARINOBUFAGENIN IN THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

© V.A. Reznik, D.O. Ivanov, N.N. Ruhlyada, N.I. Tapilskaya, I.A. Ershov

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

For citation: Reznik VA, Ivanov DO, Ruhlyada NN., et al. The importance of antiangiogenic substances endoglin and sFLT-1, as well as endogenous digitalis-like factor marinobufagenin in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):5-12. <https://doi.org/10.17816/PED1115-12>

Received: 17.12.2019

Revised: 22.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Objective. Establish the relationship between the action of antiangiogenic factors sFLT-1 and endoglin, as well as marinobufagenin in the formation of symptoms of preeclampsia in the clinic and experiment. **Materials and methods.** In the first experimental phase, preeclampsia-like state was simulated in pregnant rats, the changes in the content of substances reflected in the target tissues were studied, as well as the effect on their concentrations of anti-marinobufagenin antibodies. In the second (clinical) phase, changes in the content of sFLT-1 and endoglin-1 in placental tissues, as well as mari-

nobufagenin in blood plasma and activity of Na^+/K^+ -ATPase of erythrocytes in pregnant women with preeclampsia were studied. **Results.** In rats, an increase in systolic blood pressure, and marinobufagenin plasma levels was observed during the formation of a preeclampsia-like condition. Administration of antibodies to marinobufagenin caused a decrease in blood pressure. Found that during the formation of a preeclampsia-like condition, there is an increase in the content of sFlt-1 in the placenta and thoracic aorta and endoglin in the placenta. In patients with preeclampsia, it was found that the increase in blood pressure occurs against the background of an increase in the content of marinobufagenin in blood plasma, as well as a decrease in the activity of Na^+/K^+ -ATPase of erythrocytes. The formation of preeclampsia is accompanied by a significant increase in the level of antiangiogenic factors endoglin and sFlt-1 in the placenta. **Summary.** In patients with preeclampsia, the development of clinical symptoms is accompanied by an increase in the placental tissues of the content of antiangiogenic factors endoglin and sFlt-1 and the content of marinobufagenin in blood plasma. The obtained data are confirmed by the results of an experiment performed on pregnant rats with modeling of preeclampsia-like condition.

Keywords: pregnancy; preeclampsia; marinobufagenin; antiangiogenic factors; endoglin; ischemia.

ВВЕДЕНИЕ

Среди важнейших инициирующих факторов, способствующих формированию преэклампсии, рассматриваются нарушения процессов инвазии трофобласта в материнские сосуды. Это приводит к отсутствию полноценного ремоделирования последних и создает условия для развития ишемической плацентарной недостаточности [3]. Весомая роль в этих процессах отводится нарушению соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов [13, 14]. Активность ангиогенных веществ в существенной степени определяется антиангиогенными факторами, такими как рецептор 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1), известный также как sFLT-1 [2, 4, 6–8]. Кроме того, к важнейшим антиангиогенным факторам относится мембранный протеин эндоглин. В качестве его функций рассматриваются способность оказывать влияние на формирование капилляров, регулировать проницаемость сосудистой стенки и участвовать в поддержании сосудистого тонуса [3]. При формировании преэклампсии возникает избыточная экспрессия антиангиогенных факторов, ведущая к запуску ишемического каскада. Также ключевую роль в развитии преэклампсии играют эндогенные дигиталис-подобные факторы, блокирующие работу Na^+/K^+ -АТФаза и способствующие формированию патологического спазма сосудов [1]. Одним из основных представителей данной группы является маринобуфагенин (МБГ).

Цель нашего исследования заключалась в установлении взаимосвязи действия антиангиогенных факторов sFLT-1 и эндоглина, а также МБГ в формировании симптомов преэклампсии в клинике и эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух фаз. В первой (экспериментальной) были использованы 36 беременных крыс линии Sprague-Dawley, весом от 225 до 250 г. Все животные случайным образом

были разделены на 3 группы. Первая группа (контрольная) состояла из 12 животных и получала обычную диету. У 24 крыс посредством введения в рацион 1,8 % раствора NaCl с 12-го по 19-й дни беременности моделировали формирование преэклампсия-подобного состояния. Затем 12 животным, составившим вторую группу, однократно внутрибрюшинно вводили преиммунную кроличью сыворотку в дозировке 50 мкг/кг. Еще 12 животным (третья группа) также однократно внутрибрюшинно применяли поликлональные антиМБГ антитела в дозировке 50 мкг/кг. Во всех группах с помощью хвостовой манжеты оценивали систолическое артериальное давление, уровень протеинурии, исследовали уровень МБГ в плазме крови. После проведения эвтаназии посредством обескровливания животных, находящихся под воздействием кетамина, вводимого в дозировке 100 мг/кг [5], оценивали уровень эндоглина в плаценте, а также sFlt-1 в плаценте и кольцах грудной аорты.

На второй фазе (клинической) изучены изменения содержания sFlt-1 и эндоглина-1 в тканях плаценты, а также МБГ в плазме крови у беременных женщин с преэклампсией. Нами были отобраны 16 пациенток с преэклампсией (первая группа) в возрасте 29 ± 2 года и сроком гестации 36 ± 1 нед. В группу сравнения (вторая группа) входили 14 женщин с физиологической беременностью в возрасте 26 ± 1 год и гестацией 37 ± 1 нед. Перед забором биологических образцов в обеих группах проводили оценку уровня систолического и диастолического артериального давления, кроме того, изучали уровень выделения белка с мочой. Затем в аликвотах плазмы крови определяли значения МБГ и активность Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов. После родоразрешения приготовленные гомогенаты плаценты, полученные от женщин обеих групп, подвергались заморозке и использовались для определения ангиогенных факторов — эндоглина и sFlt-1 — методом Вестерн-блоттинга. Подготовка образцов тканей плаценты как в первой,

так и во второй фазе, а также колец грудной аорты проводили по ранее отработанной методике [11]. С целью оценки количества МБГ в плазме крови были использованы моноклональные анти-МБГ антитела 4G4. Для определения количества эндоглина и sFlt-1 применяли вестерн-блоттинг с использованием коммерческих наборов специфических антител. Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрического анализа с использованием прикладных пакетов программ GraphPad InStat and GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США) и MS Office 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных на фоне введения в течение 1 недели 1,8 % раствора натрия хлорида (вторая и третья группы) отмечено статистически достоверное увеличение уровня систолического артериального давления. При этом в группе контроля (первая) на фоне обычной диеты оно составило 107 ± 2 мм рт. ст. Во второй группе при формировании экспериментального преэклампсия-подобного состояния его уровень увеличился и составил 117 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Установлено, что введение антител к МБГ (третья группа) обеспечивало значимое уменьшение систолического артериального давления до значения 93 ± 3 мм рт. ст., что достоверно отличалось от его уровня как у крыс первой группы ($p < 0,05$), так и второй ($p < 0,01$).

При изучении уровня протеинурии выявлено, что ее наименьшие показатели определяются у животных контрольной группы с обычной беременностью на фоне стандартной диеты. При этом она составила 15 ± 2 мг/сут. Во второй группе при использовании гиперсолевой диеты отмечалось существенное повышение уровня протеинурии до $24 \pm 1,5$ мг/сут ($p < 0,05$). Использование антител к МБГ (третья группа) не оказывает влияния на суточное выделение белка с мочой, которое достигает в данном случае 27 ± 2 мг/сут ($p < 0,05$).

Во второй группе при формировании экспериментального преэклампсия-подобного состояния уровень МБГ в плазме крови существенно увеличивался. Так, у животных первой контрольной группы на фоне потребления обычного количества соли он соответствовал $0,49 \pm 0,11$ нмоль/л, а во второй выборке с преэклампсия-подобным состоянием он увеличивался до $1,54 \pm 0,34$ нмоль/л ($p < 0,05$). При этом, проведенные нами ранее исследования указывают, что введение специфических антител к МБГ способно понизить этот показатель [10]. Общие данные исследованных показателей отображены на рис. 1.

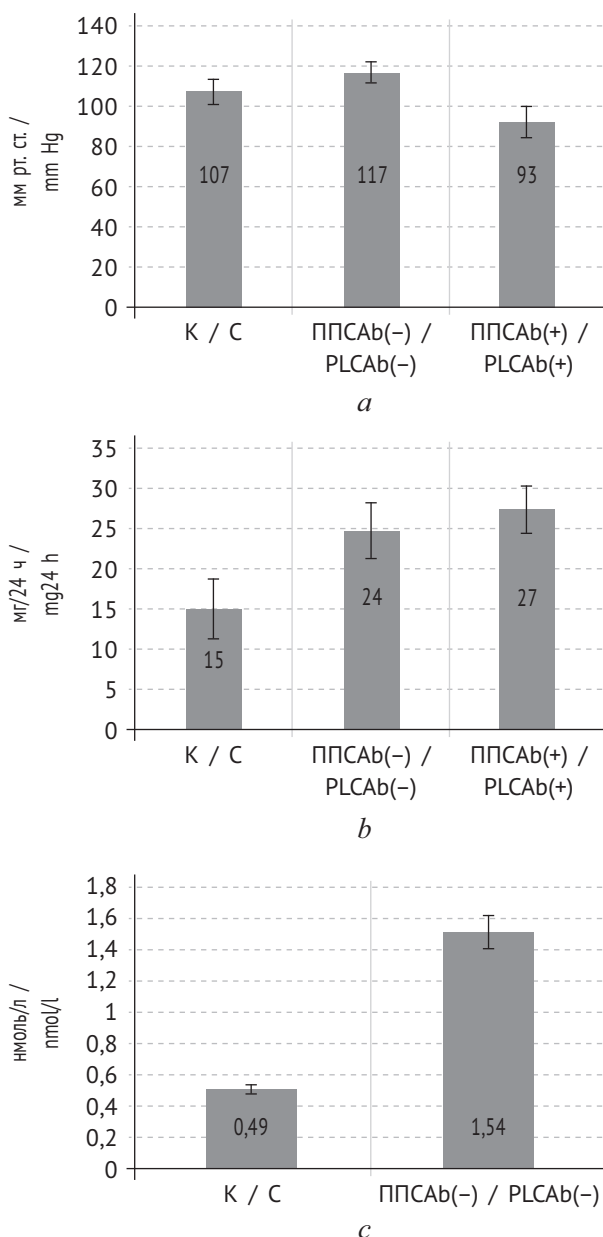


Рис. 1. Уровень систолического артериального давления (а), суточной протеинурии (б) и МБГ в плазме крови (с) в экспериментальных группах. К — группа крыс с обычной диетой (первая, контроль); ППСАб(-) — группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием (вторая), которым не вводили антитела к МБГ; ППСАб(+) — группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым вводили антитела к МБГ (третья)

Fig. 1. The level of systolic blood pressure (a), daily proteinuria (b) and MBG in blood plasma (c) in the experimental groups. C — group of rats with a normal diet (first, control); PLSAb(-) — group of rats with preeclampsia-like condition (second), which were not injected with antibodies to MBG; PLCAb(+) — group of rats with preeclampsia-like condition, which were injected with antibodies to MBG (third)

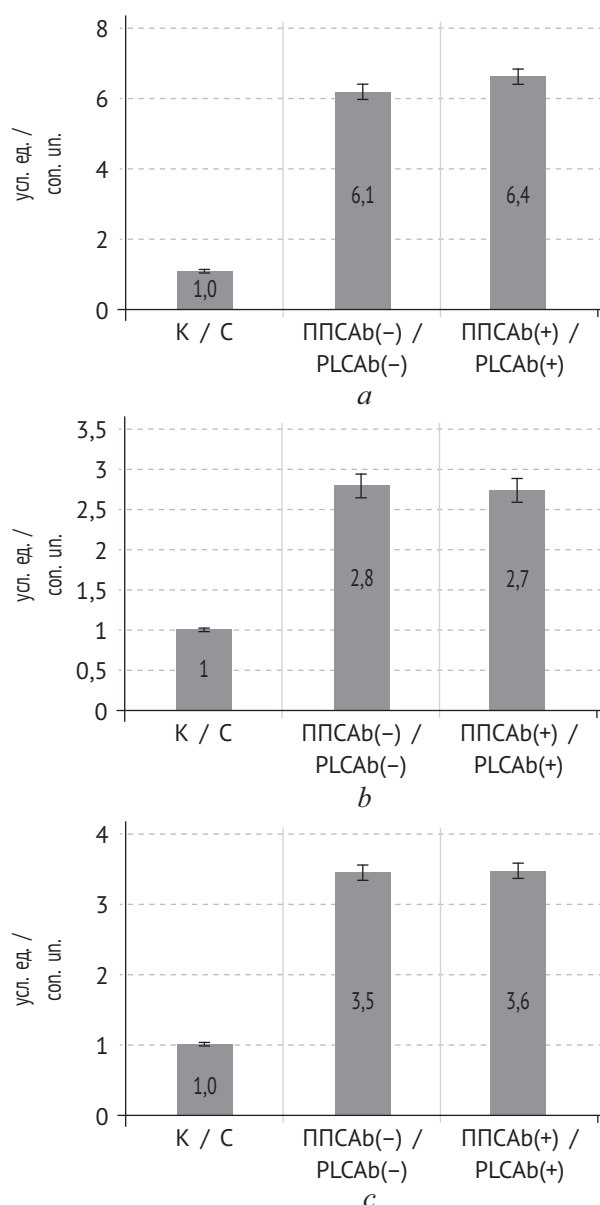


Рис. 2. Уровень биологических факторов в плаценте и грудной аорте: *a* – содержание эндоглина в плаценте; *b* – содержание sFlt-1 в плаценте; *c* – содержание sFlt-1 в грудной аорте. К – группа крыс с обычной диетой (контроль); ППСАб(-) – группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым не вводили антитела к МБГ; ППСАб(+) – группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым вводили антитела к МБГ

Fig. 2. The level of biological factors in the placenta and thoracic aorta: *a* – the content of endoglin in the placenta; *b* – the content of sFlt-1 in the placenta; *c* – the content of sFlt-1 in the thoracic aorta. C – group of rats with a normal diet (control); PLCAb(-) – group of rats with a preeclampsia-like condition that was not injected with antibodies to MBG; PLCAb(+) – group of rats with a preeclampsia-like condition that was injected with antibodies to MBG

При изучении выделенных образцов тканей плаценты было установлено, что при формировании преэклампсия-подобного состояния в них наблюдается значительное увеличение содержания ангиогенных факторов эндоглина и sFlt-1. В частности, в первой (контрольной) группе концентрация эндоглина составила $1,0 \pm 0,15$ у. е. Во второй группе в условиях гиперсолевой диеты его значение увеличивалось до $6,1 \pm 0,4$ у. е. ($p < 0,01$), а в третьей группе при введении антител к МБГ — до $6,4 \pm 0,3$ у. е. ($p < 0,01$). Изучение количества sFlt-1 позволило установить, что в контрольной (первой) группе его содержание составляет $1,0 \pm 0,15$ у. е. При индукции преэклампсия-подобного состояния оно увеличивается до $2,8 \pm 0,3$ у. е. ($p < 0,05$). Введение антител к МБГ также не оказывает влияния на данный показатель. Величина содержания sFlt-1 в третьей группе составила при этом $2,7 \pm 0,3$ у. е. ($p < 0,05$). Похожие данные были получены при исследовании образцов колец грудной аорты. Так, установлено, что уровень sFlt-1 в них в контрольной группе составил $1,0 \pm 0,15$ у. е. В группах на фоне развития экспериментального преэклампсия-подобного состояния он был значительно выше и соответствовал $3,5 \pm 0,3$ у. е. во второй группе ($p < 0,05$) и $3,6 \pm 0,4$ у. е. в третьей ($p < 0,05$). Общие данные представлены на рис. 2.

При выполнении второй фазы исследования у всех пациенток с преэклампсией было отмечено увеличение уровня артериального давления. При этом, в контрольной группе систолическое артериальное давление составило 112 ± 2 мм рт. ст. В то же время в основной выборке пациенток с преэклампсией этот показатель достигал 150 ± 4 мм рт. ст. Полученные различия были статистически достоверны ($p < 0,001$). Величина диастолического артериального давления при преэклампсии также повышалась и составила 99 ± 2 мм рт. ст. В контрольной группе женщин с нормальной беременностью его величина соответствовала 72 ± 2 мм рт. ст. Данные значения также имели достоверное различие ($p < 0,001$).

У пациенток с преэклампсией отмечен клинически значимый уровень протеинурии. Так, в данной группе средний уровень выделения белка с мочой в сутки составил $2,12 \pm 0,46$ г/л. В то же время в контрольной группе белок в моче у части пациенток не обнаруживался, либо его значения не достигали клинически значимых величин. Средний уровень протеинурии в выборке женщин с физиологической беременностью составил $0,08 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,01$).

Повышение уровня артериального давления и выделение белка с мочой у пациенток с пре-

эклампсией наблюдалось на фоне повышения концентрации МБГ в плазме крови. Так, его уровень у женщин с физиологической беременностью составил $0,9 \pm 0,06$ нмоль/л. В то же время при преэклампсии этот показатель был достоверно выше и достигал $1,7 \pm 0,07$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Повышение количества МБГ сопровождалось закономерным уменьшением активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов. Так, в случае физиологической беременности ее уровень составил $3,11 \pm 0,1$ мкмоль Фн/мл в час, а при развитии преэклампсии это значение соответствовало $1,44 \pm 0,08$ мкмоль Фн/мл в час или 46,3 % величины в группе контроля ($p < 0,001$). При этом обработка образцов плазмы крови, полученных от женщин с преэклампсией, антителами к МБГ 3Е9 mAbs приводила к существенному повышению уровня активности Na^+/K^+ -АТФазы до $2,31 \pm 0,19$ мкмоль Фн/мл в час или 74,3 % контрольного показателя. Это значение достоверно отличалось от величины, полученной из образцов плазмы пациенток, при отсутствии антител к МБГ ($p < 0,01$).

Корреляционный анализ, проведенный с применением непараметрического коэффициента Спирмена, позволил установить наличие сильной прямой достоверной связи между повышением уровня МБГ в плазме крови и увеличением уровня систолического артериального давления ($r_s = 0,84$, $p < 0,05$). Аналогичная корреляция установлена

при сравнении изменения уровня диастолического артериального давления и уровня МБГ ($r_s = 0,84$, $p < 0,05$). Увеличение как систолического, так и диастолического артериального давления коррелировало с изменением активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов ($r_s = -0,60$, $p < 0,05$). Между повышением уровня МБГ в плазме крови и падением активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов также существует сильная достоверная обратная корреляционная связь ($r_s = -0,72$, $p < 0,05$). Общие сведения исследованных показателей клинического исследования представлены в таблице.

Исследование содержания в плаценте двух ангиогенных факторов — эндоглина-1 и sFLT-1 позволило установить существенное нарастание содержания обоих веществ в исследованных образцах при формировании преэклампсии. В частности, при физиологической беременности концентрация эндоглина-1 составила $1,0 \pm 0,07$ у. е., а в группе с преэклампсией данный показатель был достоверно статистически выше и достигал $2,1 \pm 0,15$ у. е. ($p < 0,001$).

Такие же изменения были установлены и при исследовании содержания sFLT-1. При этом в группе женщин, имеющих физиологическую беременность, его содержание в плаценте составило $1,0 \pm 0,11$ у. е. В то же время при преэклампсии данный фактор наблюдался в более высокой концентрации — $2,3 \pm 0,15$ у. е. Полученные отли-

Изменение уровня исследованных клинико-лабораторных показателей в обследованных группах пациенток, $M \pm S$
Changes in the level of clinical and laboratory parameters studied in the examined groups of patients, $M \pm S$

Показатели / Indicators	Физиологическая беременность ($n = 14$) / Physiological pregnancy ($n = 14$)	Преэклампсия ($n = 16$) / Preeclampsia ($n = 16$)	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	112 ± 2	150 ± 4	
Диастолическое артериальное давление мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	72 ± 2	99 ± 2	
Уровень суточной протеинурии, г/л / The level of daily proteinuria, g/l	$0,08 \pm 0,04$	$2,12 \pm 0,46$	
Уровень МБГ в плазме крови, нмоль/л / MBG level in blood plasma, nmol/l	$0,9 \pm 0,06$	$1,7 \pm 0,07$	
Активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов мкмоль Фн/мл в час (% контрольной величины) / Activity of Na^+/K^+ -ATPase of erythrocytes mmol Fn/ml per hour (% control value)	$3,11 \pm 0,1$	Без 3Е9 mAbs / Without 3Е9 mAbs	С 3Е9 mAbs / With 3Е9 mAbs
		$1,44 \pm 0,08$ (46,3)	$2,31 \pm 0,19$ (74,3)

Примечание. МБГ — маринобуфагенин. Note. MBG – marinobufagenin

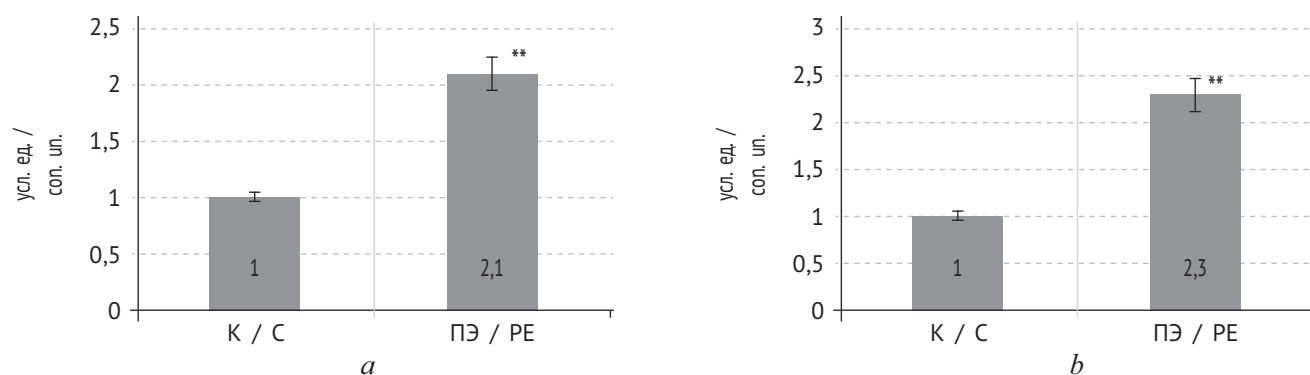


Рис. 3. Уровень содержания эндоглина-1 (а) и sFLT-1 (b) в плаценте обследованных групп пациенток. К – группа контроля, физиологическая беременность; ПЭ – основная группа, преэклампсия. ** Достоверные различия между группой К и ПЭ, $p < 0,001$

Fig. 3. The level of endothelin-1 (a) and sFLT-1 (b) in the placenta of the examined groups of patients. C – control group, physiological pregnancy; PE – main group, preeclampsia. ** Significant differences between group K and PE, $p < 0.001$

чия имели статистически достоверный характер ($p < 0,001$). Сведения о характере изменений антиангиогенных факторов представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при проведении экспериментальных исследований установлено, что формирование преэклампсия-подобного состояния сопровождается повышением уровня антиангиогенных факторов эндоглина-1 и sFLT-1 в тканях плаценты и в грудной аорте. Эти изменения возникают на фоне существенного повышения концентрации МБГ в плазме крови и сопровождаются развитием классических клинических проявлений этого синдрома, таких как повышение артериального давления и возникновение значимой протеинурии. Данные нарушения находят свое подтверждение и при проведении клинических исследований. В частности, у пациенток с преэклампсией выявлено значимое повышение содержания эндоглина-1 и sFLT-1 в плаценте. Уровень МБГ плазмы крови также существенно повышался. При этом установлены значимые корреляции между его изменением и повышением артериального давления. Повышение количества антиангиогенных факторов провоцирует развитие ишемической плацентарной недостаточности вследствие нарушения процесса инвазии трофобласта в материнские сосуды и невозможности полноценного ремоделирования последних в этих условиях. Эти нарушения усугубляются значимым повышением содержания в плазме крови МБГ, что приводит к снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы. Такой механизм подтвержден нами в клиническом исследовании. В результате наблюдается увеличение внутриклеточного содержания натрия и, как следствие, — активация $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -обмена и последующее усугубление ва-

зоконстрикции с нарастанием ишемизации тканей [9, 12]. По нашим данным, формирующиеся нарушения носят комплексный характер патогенеза, предусматривающий участие нескольких биохимических каскадов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне развития преэклампсии наблюдается сочетанное повышение содержания МБГ в плазме крови и антиангиогенных факторов эндоглина-1 и sFLT-1 в плаценте, что свидетельствует о комплексном характере патогенеза наблюдающихся симптомов. Полученные при клинических наблюдениях результаты полностью подтверждаются данными, установленными в ходе экспериментального исследования при моделировании преэклампсия-подобного состояния.

Работа была поддержана грантом № 18-15-00222 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами».

Авторы благодарят за методологическую поддержку исследования А.Я. Багрова и Н.И. Агалакову.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климанова Е.А. Связывание убаина и маринобуфагенина с Na , K -АТФазой: Дис... канд. биол. наук. – М., 2015. – 109 с. [Klimanova EA. Svyazyvanie uabaina i marinobufagenina s Na , K -ATFazoy. [dissertation] Moscow; 2015. 109 p. (In Russ.)]
2. Козлова А.В., Витковский Ю.А. Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости при длительном применении мягких контактных линз из различных материалов // Забайкальский медицин-

- ский вестник. – 2012. – № 2. – С. 101–105. [Kozlova AV, Vitkovsky YuA. Content of vascular endothelial growth factor and its type I, II soluble receptors in tear fluid conditioned by prolonged use of soft contact lenses made of different materials. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2012;(2):101-105. (In Russ.)]
3. Мурашко А.В., Файзуллин А.Л., Мурашко Л.Е. Ангиогенные факторы роста в патогенезе преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 4–7. [Murashko AV, Faizullin AL, Murashko LE. Angiogenic growth factors in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2015;2(3):4-7. (In Russ.)]
 4. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12. – № 1. – С. 22–31. [Reznik V. Vasoactive factors in the preeclampsia pathogenesis. *Arterial'naia gipertenziia*. 2006;12(1):22-31. (In Russ.)]
 5. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Методы эвтаназии лабораторных животных в соответствии с Европейской Директивой 2010/63 // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – № 2. – С. 96–107. [Rybakova AV, Makarova MN. Methods of euthanasia of laboratory animals, in accordance with European Directive 2010/63. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2015;(2):96-107. (In Russ.)]
 6. Соколов Д.И., Колобов А.В., Леснича М.В., и др. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 4–5. – С. 347–352. [Sokolov DI, Kolobov AV, Lesniycha MV, et al. Role of pro- and antiangiogenic factors in placental development. *Meditsinskaya immunologiya*. 2008;10(4-5):347-352. (In Russ.)]
 7. Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17. – № 2. – С. 30–34. [Khodzhaeva ZS, Musienko EV, Sukhikh GT. Secretion of pro- and anti-angiogenic factors during first trimester of pregnancy in women with habitual miscarriages in the past. *Modern reproductive technologies*. 2011;17(2):30-34. (In Russ.)]
 8. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – № 5. – С. 488–494. [Yakovleva NYu, Khazova EL, Vasil'eva EYu, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arterial'naia gipertenziia*. 2016;22(5):488-494. (In Russ.)]
 9. Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain like and marinobufagenin like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats. *Circulation*. 2000;102(24):3009-3014.
 10. Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI, et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(12):2414-2425. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328312c86a>.
 11. Fedorova OV, Ishkaraeva VV, Grigorova YN, et al. Antibody to Marinobufagenin Reverses Placenta-Induced Fibrosis of Umbilical Arteries in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2377. <https://doi.org/10.3390/ijms19082377>.
 12. Morton JS, Cooke CL, Davidge ST. In Utero Origins of Hypertension: Mechanisms and Targets for Therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):549-603. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2015>.
 13. Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):265-270. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.02.003>.
 14. Seki H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(10):959-964. <https://doi.org/10.1111/aogs.12473>.

◆ Информация об авторах

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед. наук, доцент, главный врач по акушерству и гинекологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doivanov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

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: vitaliy-reznik@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: doivanov@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Николай Николаевич Рухляда — д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nicolasr@mail.ru.

Наталья Игоревна Тапильская — д-р. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

Иван Александрович Ершов — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ershov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Nikolaj N. Ruhlyada — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nicolasr@mail.ru.

Natal'ya I. Tapil'skaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

Ivan A. Ershov — Resident Physician, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ershov@yandex.ru.



РОЛЬ СЕКРЕТОРНО-МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДКА В ГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

© В.Н. Буряк¹, Т.И. Антонова², И.В. Малышева², К.К. Шепеленко², М.В. Дудко²,
Ю.В. Пешехонова², Н.В. Буряк³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 35», Санкт-Петербург;

³ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Для цитирования: Буряк В.Н., Антонова Т.И., Малышева И.В., и др. Роль секреторно-моторных нарушений желудка в генезе atopического дерматита у детей // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 13–18. <https://doi.org/10.17816/PED11113-18>

Поступила: 09.12.2019

Одобрена: 17.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

С целью изучения взаимосвязи основных посредников атопии с клинико-морфологическими характеристиками поражения желудка при его секреторно-моторных нарушениях у детей с atopическим дерматитом обследовано 134 пациента в возрасте от 7 до 14 лет с atopическим дерматитом и 30 практически здоровых детей в качестве контрольной группы. Всем детям проводили общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследования. Кроме того, детям с проявлениями atopического дерматита на фоне секреторно-моторных нарушений желудка проводились фиброэзофагогастродуоденоскопия, топографическая внутрижелудочная рН-метрия с аспирационной биопсией слизистой оболочки желудка с последующим морфологическим исследованием в соответствии с Сиднейско-Хьюстонской системой. У больных детей выявлены повышение уровней общего IgE, гистамина и серотонина в крови, сочетавшиеся с тенденцией к снижению кислотообразующей функции, эндоскопическими и морфологическими изменениями слизистой желудка. Предположено, что сопутствующие atopическому дерматиту секреторно-моторные нарушения желудка представляют собой проявления гастроинтестинального синдрома, который может быть как вторичным, так и первичным по отношению к кожным проявлениям и в обоих случаях способствовать образованию эндоаллергенов и поддерживать порочный круг патологического процесса.

Ключевые слова: секреторно-моторные нарушения желудка; atopический дерматит; посредники атопии.

THE ROLE OF SECRETORY-MOTOR STOMACH DISORDERS IN THE GENESIS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

© V.N. Buryak¹, T.I. Antonova², I.V. Malysheva², K.K. Shepelenko², M.V. Dudko²,
Yu.V. Peshekhonova², N.V. Buryak³

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

² Children's City Polyclinic No. 35, Saint Petersburg, Russia;

³ Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

For citation: Buryak VN, Antonova TI, Malysheva IV, et al. The role of secretory-motor stomach disorders in the genesis of atopical dermatitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):13-18. <https://doi.org/10.17816/PED11113-18>

Received: 09.12.2019

Revised: 17.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Objective: to study the relationship of the main mediators of atopy and clinical and morphological characteristics lesions of the stomach with its secretory-motor disorders in children with atopical dermatitis. We study 134 patients aged 7 to 14 years with atopical dermatitis and 30 healthy children as control group. All children passed general clinical and laboratory instrumental investigations. In addition, children with manifestations of atopical dermatitis and secretory-motor disorders

of the stomach Fibroesophagogastroduodenoscopy, topographic intragastric pH-metry with aspiration biopsy of the gastric mucosa were performed, followed by morphological investigations. In sick children, an increase in the levels of total IgE, histamine and serotonin was detected in the blood, combined with a tendency to decrease acid-forming function, endoscopic and morphological changes in the gastric mucosa. It is assumed that concomitant atopic dermatitis secretory-motor disorders of the stomach are manifestations of gastrointestinal syndrome, which can be both secondary and primary in relation to skin manifestations and in both situations contribute the formation of endoallergens and maintain a vicious cycle of the pathological process.

Keywords: secretory motor disorders of the stomach; atopic dermatitis; atopy mediators.

ВВЕДЕНИЕ

Патология желудочно-кишечного тракта является одной из наиболее распространенных в детском возрасте [1]. Данный факт обусловлен во многом подверженностью пищеварительной системы различным неблагоприятным факторам внешней среды в сочетании с непрерывным ростом и дифференцировкой органов и тканей детского организма. По большей части в педиатрической практике патология пищеварительной системы представлена функциональными нарушениями, одними из которых являются секреторно-моторные нарушения желудка [8]. Последние нередко debutируют в раннем школьном возрасте, что вполне объяснимо в связи с кардинальными изменениями режима труда, отдыха и питания ребенка, предъявлением ему качественно новых физических, умственных, эмоциональных и социальных требований, обусловленными началом обучения в школе. Родители часто не придают должного значения возникшим нарушениям, и они закрепляются, создавая благоприятный фон для формирования органической патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, в свете последнего обстоятельства одну из нерешенных задач современной педиатрии представляет собой проблема атопического дерматита. Указанный патологический процесс приобрел в последние годы особую актуальность в связи с неуклонным ростом его распространенности и частоты встречаемости [3]. Если до сравнительно недавнего времени атопический дерматит был уделом детей по большей части раннего возраста, то последние годы ознаменованы его регулярным и частым выявлением у пациентов раннего школьного возраста, а также в препубертатном и пубертатном периодах [2].

Кроме того, из-за эстетических аспектов и выраженного кожного зуда атопический дерматит существенно снижает качество жизни, доказанным на сегодняшний день фактом является его значение как первого звена «атопического марша», конечным этапом которого является формирование бронхиальной астмы [4]. Немаловажным обстоятельством следует считать также имеющийся всегда риск трансформации атопического дерматита в инфицированную экзему [6].

Решение проблемы атопического дерматита во многом осложняется возрастающей с каждым годом аллергической настроенностью, а также поливалентностью сенсибилизации населения в целом и детской популяции в частности.

Отдельного внимания заслуживает возросшая в последнее время роль эндоаллергенов в генезе дерматита у детей [7]. Именно варианты рассматриваемого патологического процесса с эндоаллергенами в качестве этиологических факторов являются наиболее торпидными к терапии и склонными к хроническому, рецидивирующему течению с последующей трансформацией в бронхиальную астму [9]. Причиной же образования эндоаллергенов служит, прежде всего, различная хроническая патология желудочно-кишечного тракта, которая на начальном этапе представлена всевозможными функциональными нарушениями пищеварительной системы. К одним из таких нарушений относятся секреторно-моторные нарушения желудка.

Целью работы является изучение взаимосвязи основных посредников атопии с клинико-морфологическими характеристиками поражения желудка при его секреторно-моторных нарушениях у детей с атопическим дерматитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обследовании принимали участие 134 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет с проявлениями секреторно-моторных нарушений желудка и 30 практически здоровых детей, составивших контрольную группу. Все дети прошли общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Посредством метода иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Россия) на иммуноферментном фотометре-анализаторе SUNRISE (NECAN, Австрия) устанавливался уровень общего IgE в крови. С помощью метода Л.Я. Прошиной [5] определялись уровни гистамина и серотонина в плазме крови. Кроме того, детям с проявлениями атопического дерматита на фоне секреторно-моторных нарушений желудка проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию, топографическую внутрижелудочную pH-метрию с аспирационной биопсией слизистой оболочки желудка

с последующим морфологическим исследованием в соответствии с Сиднейско-Хьюстонской системой. Все исследования соответствовали этическим нормам, принятым Хельсинкской декларацией и Руководству по клинической практике (Good Clinical Practice, GCP) относительно медицинского исследования, которое проводится на людях. От родителей всех детей, которые принимали участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие. Полученные результаты регистрировали с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования у обследованных пациентов в 73,9 % случаев констатирована папулезная сыпь на коже туловища и конечностей, у 26,1 % больных atopический дерматит проявлялся гиперемией отдельных участков кожи лица и туловища, сухостью кожных покровов. Следует отметить, что у 30,6 % больных детей был зарегистрирован повторный эпизод atopического дерматита. При этом анализ тактики ведения данной группы детей при развитии предыдущих случаев позволил установить недостаточность обследования пациентов (что не давало возможности в ряде случаев выявить причины кожных аллергических проявлений и, соответственно, назначить адекватную терапию), неполный комплекс терапевтических мероприятий (использование в качестве антигистаминных средств только препаратов первого поколения). Немаловажные особенности обследованных детей с atopическим дерматитом удалось обнаружить при выяснении характера наследственности. У 61,1 % пациентов один или оба родителя страдали проявлениями atopического дерматита. В 19,4 % случаев у одного из родителей, а в 16,7 % наблюдений у ближайших родственников по отцовской либо материнской ли-

нии имела место бронхиальная астма. Кроме того, 69,4 % пациентов имели ближайших родственников с различными хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

При исследовании уровня основных посредников atopии у обследованных пациентов выявлено их достоверное повышение по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1). При этом содержание IgE превышало нормативные показатели у 80,6 % детей с atopическим дерматитом, концентрация гистамина — в 88,9 % наблюдений, уровень серотонина — в 86,1 % случаев.

Полученные результаты позволили констатировать у обследованных пациентов включение иммунных механизмов аллергического воспаления, следствием чего явилась дестабилизация клеточных мембран иммунокомпетентных клеток с высвобождением повышенных количеств гистамина и серотонина.

Клинические проявления секреторно-моторных нарушений желудка у детей с atopическим дерматитом сводились к кратковременной умеренной или слабой степени выраженности абдоминальной боли после приема пищи или натошак, или после физической нагрузки в сочетании с периодической тошнотой, отрыжкой воздухом. Желудочная секреция у обследованных пациентов характеризовалась повышением кислотообразующей функции в тощачовой и базальной фазах при снижении кислотности в стимулированную фазу с дисбалансом базального и стимулированного дебит-часа хлористоводородной кислоты. Нормализующая способность антрального отдела желудка была сохранена.

При эндоскопическом исследовании было выявлено, что у $15,7 \pm 3,1$ % детей отсутствовали изменения слизистой оболочки желудка, в $32,8 \pm 4,1$ % случаев отмечалась очаговая гиперемия антрального отдела, в $51,5 \pm 4,3$ % наблюдений регистрировалась пятнистая гиперемия слизистой оболочки желудка. У $27,6 \pm 4,0$ % пациентов был констатирован дуоденогастральный рефлюкс.

Таблица 1 / Table 1

Уровни IgE, гистамина и серотонина в крови детей с atopическим дерматитом ($M \pm m$)
Blood levels of IgE, histamine, and serotonin in children with atopic dermatitis ($M \pm m$)

Группа / Group	Показатель / Indicator		
	IgE (г/л) / IgE(g/l)	гистамин (нг/мл) / histamine (ng/ml)	серотонин (нг/мл) / serotonin (ng/ml)
Дети с atopическим дерматитом ($n = 134$) / Children with atopic dermatitis ($n = 134$)	$4,52 \pm 0,03^*$	$104,49 \pm 2,16^*$	$88,8 \pm 1,8^*$
Здоровые дети ($n = 30$) / Healthy children ($n = 30$)	$1,89 \pm 0,15$	$79,3 \pm 6,1$	$70,8 \pm 5,6$

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению со здоровыми детьми. Note. * $p < 0,05$ – reliability of differences compared to healthy children.

Гистологическая картина слизистой оболочки желудка при его секреторно-моторных нарушениях характеризовалась у $33,3 \pm 8,6$ % обследованных больных отсутствием изменений, в $66,6 \pm 8,6$ % случаев — слабой или умеренной степенью лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрации.

Оценка уровня в крови основных посредников атопии у детей с атопическим дерматитом, сочетающихся с секреторно-моторными нарушениями желудка при различных нарушениях кислотообразующей функции желудка, позволила констатировать достоверную ($p < 0,05$) гипергистаминемии при сниженной и при сохраненной секреции слизи (табл. 2), концентрация же серотонина достоверно ($p < 0,05$) повышалась только при со-

храненном слизиобразовании. При снижении секреции желудочной слизи как в поверхностном эпителии, так и в ямках содержание серотонина в крови находилось в пределах верхней границы нормы.

При сопоставлении данных фиброэзофагогастродуоденоскопии пациентов с содержанием в крови гистамина и серотонина установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня гистамина при всех вариантах гистологической картины, а серотонина — при неизменной слизистой и при дуоденогастральном рефлюксе (табл. 3).

Заслуживает внимания также связь концентрации исследуемых атопических маркеров с выраженностью морфологических изменений биоптатов слизистой оболочки желудка, выявленных при

Таблица 2 / Table 2

Уровень гистамина и серотонина у детей с атопическим дерматитом на фоне секреторно-моторных нарушений желудка при различных нарушениях кислотообразующей функции желудка ($M \pm m$)
The level of histamine and serotonin in children with atopic dermatitis on the background of secretory-motor disorders of the stomach in various disorders of the acid-forming function of the stomach ($M \pm m$)

Группа детей / Group of children	Показатель / Indicator	
	гистамин (нг/мл) / histamine (ng / mg)	серотонин (нг/мл) / serotonin (ng/mg)
Пациенты с сохраненной секрецией слизи ($n = 104$) / Patients with preserved mucus secretion ($n = 104$)	$104,4 \pm 8,4^*$	$101,6 \pm 6,1^*$
Пациенты со сниженной секрецией слизи ($n = 31$) / Patients with reduced mucus secretion ($n = 31$)	$100,3 \pm 11,0^*$	$81,8 \pm 8,0$
Здоровые дети ($n = 30$) / Healthy children ($n = 30$)	$79,3 \pm 6,1$	$70,8 \pm 5,6$

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению со здоровыми детьми. Note. * $p < 0.05$ – reliability of differences compared to healthy children.

Таблица 3 / Table 3

Содержание гистамина и серотонина при различных эндоскопических изменениях слизистой оболочки желудка у детей с атопическим дерматитом на фоне секреторно-моторных нарушений желудка ($M \pm m$)
The content of histamine and serotonin in various endoscopic changes of the gastric mucosa in children with atopic dermatitis on the background of secretory-motor disorders of the stomach ($M \pm m$)

Группа детей / Group of children	Показатель / Indicator	
	гистамин (нг/мл) / histamine (ng/mg)	серотонин (нг/мл) / serotonin (ng/mg)
Пациенты с нормальной слизистой ($n = 22$) / Patients with normal mucosa ($n = 22$)	$100,1 \pm 10,4^*$	$102,0 \pm 10,7^*$
Пациенты с патологически измененной слизистой ($n = 112$) / Patients with pathologically altered mucosa ($n = 112$)	$101,0 \pm 10,6^*$	$81,3 \pm 8,1$
Пациенты с дуоденогастральным рефлюксом ($n = 37$) / Patients with duodenogastric reflux ($n = 37$)	$109,6 \pm 11,0^*$	$101,2 \pm 10,4^*$
Здоровые дети ($n = 30$) / Healthy children ($n = 30$)	$79,3 \pm 6,1$	$70,8 \pm 5,6$

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению со здоровыми детьми. Note. * $p < 0.05$ – reliability of differences compared to healthy children.

Таблица 4 / Table 4

Концентрация гистамина и серотонина при различных морфологических изменениях слизистой оболочки желудка у детей с атопическим дерматитом на фоне секреторно-моторных нарушений желудка ($M \pm m$)
 The concentration of histamine and serotonin in various morphological changes of the gastric mucosa in children with atopic dermatitis on the background of secretory-motor disorders of the stomach ($M \pm m$)

Группа детей / Group of children	Показатель / Indicator	
	гистамин (нг/мл) / histamine (ng/ml)	серотонин (нг/мл) / serotonin (ng/ml)
Пациенты с построенным ямочным эпителием ($n = 45$) / Patients with built pit epithelium ($n = 45$)	$92,8 \pm 9,3^*$	$87,3 \pm 7,6^*$
Пациенты с лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрацией ($n = 89$) / Patients with lymphocytic-plasmocytic infiltration ($n = 89$)	$107,6 \pm 10,7^*$	$93,5 \pm 9,8^*$
Здоровые дети ($n = 30$) / Healthy children ($n = 30$)	$79,3 \pm 6,1$	$70,8 \pm 5,6$

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению со здоровыми детьми. Note. * $p < 0.05$ — reliability of differences compared to healthy children.

изучении обследованных пациентов (табл. 4). Если при лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрации определялось достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания в крови и гистамина и серотонина, то при типично построенном покровно-ямочном эпителии достоверно ($p < 0,05$) оказался повышенным только уровень серотонина.

ВЫВОДЫ

Таким образом, секреторно-моторные нарушения желудка у детей с атопическим дерматитом проявлялись тенденцией к снижению кислотообразующей функции, а также эндоскопически измененной слизистой желудка, чему в ряде случаев сопутствовала ее лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация. Указанные изменения развились на фоне гипергистамин- и гиперсеротонинемии, свидетельствовавших о текущей аллергической реакции, а также повышенного уровня общего и специфических IgE к основным пищевым аллергенам, являющегося критерием сенсибилизации организма обследованных пациентов. При этом гипергистаминемия сочеталась прежде всего с секреторными и эндоскопическими нарушениями, а гиперсеротонинемия — с морфологическими изменениями слизистой. По всей видимости, сопутствующие атопическому дерматиту секреторно-моторные нарушения желудка представляют собой следствие общей сенсибилизации и, возможно, являются проявлением гастроинтестинального синдрома, имеющего в своей основе аллергическое поражение слизистой желудка. Последнее, в свою очередь, способствует развитию мальдигестии и, таким образом, формированию и накоплению эндоаллергенов, которые поддерживают атопический дерматит и замыкают в результате порочный круг. Не исключен также первичный генез секреторно-

но-моторных нарушений желудка с образованием эндоаллергенов вследствие нарушения процессов переваривания и вторичное развитие кожных проявлений атопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Броева М.И., Сурков А.Н., Черников В.В. Современные проблемы диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14. – № 6. – С. 527–534. [Broeva MI, Surkov AN, Chernikov VV. Current Issues of Diagnosis and Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):527-534. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1837>.
2. Ксензова Л.Д. Атопический марш. Риск развития атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 4. – С. 25–30. [Ksenzova LD. Atopic March. Risk of developing of allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2018;(4):25-30. (In Russ.)]
3. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current pediatrics*. 2016;15(3): 279-294. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
4. Новоселов А.В., Новоселов В.С., Лебедева С.В. Патология желудочно-кишечного тракта у дерматологических пациентов // РМЖ. – 2016. – № 10. – С. 636–641. [Novoselov AV, Novoselov VS, Lebedeva SV.

- Gastrointestinal disorders in dermatological patents. *RMZh*. 2016;(10):636-641. (In Russ.)]
5. Прошина Л.Я. Определение гистамина и серотонина в одной пробе крови // Лабораторное дело. – 1981. – № 2. – С. 90–93. [Proshina LYa. Opredelenie gistamina i serotoninina v odnoy probe krovi. *Lab Delo*. 1981;(2):90-93. (In Russ.)]
 6. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 12. [Smirnova GI. Atopicheskiy dermatit u detey: novoe v patogeneze, diagnostike i lechenii. *Practitioner*. 2017;(4):12. (In Russ.)]
 7. Тамразова О.Б., Новосельцев М.В. Экзематозные поражения кистей рук // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 1. – С. 85–92. [Tamrazova OB, Novoseltsev MV. Hand microbial eczemas. *Vestn Dermatol Venerol*. 2016;(1):85-92. (In Russ.)]
 8. Яблокова Е.А., Горелов А.В. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей: диагностика и возможности спазмолитической терапии // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – № 21. – С. 1263–1267. [Yablokova EA, Gorelov AV. Funktsional'nye rasstroystva zheludochno-kishechnogo trakta u detey: diagnostika i vozmozhnosti spazmoliticheskoy terapii. *RMZh*. 2015;23(21):1263-1267. (In Russ.)]
 9. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723-1734. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.004>.

◆ Информация об авторах

Владимир Николаевич Буряк — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и детской кардиологии. ФГБОУ ВО СЗГМУ Минздрава России Санкт-Петербург. E-mail: vladimir.buryak@inbox.ru.

Татьяна Ивановна Антонова — канд. мед. наук, доцент, заведующая. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35», Санкт-Петербург. E-mail: antian@bk.ru.

Инна Владимировна Малышева — врач-аллерголог. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35», Санкт-Петербург. E-mail: inness6996@yandex.ru.

Кирилл Кириллович Шепеленко — врач-аллерголог. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35», Санкт-Петербург. E-mail: shess08@inbox.ru.

Мария Вячеславовна Дудко — врач-аллерголог. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35», Санкт-Петербург. E-mail: maria.dudko17@gmail.com.

Юлия Владимировна Пешехонова — канд. мед. наук, врач-аллерголог. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35», Санкт-Петербург. E-mail: peshekhonova@mail.ru.

Николай Владимирович Буряк — студент 3-го курса педиатрического факультета. ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького, Донецк. E-mail: vladimir.buryak@inbox.ru.

◆ Information about the authors

Vladimir N. Buryak — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vladimir.buryak@inbox.ru.

Tatyana I. Antonova — MD, PhD, Head. Children's City Clinic No. 35, Saint Petersburg, Russia. E-mail: antian@bk.ru.

Inna V. Malysheva — Allergologist. Children's City Clinic No. 35, Saint Petersburg, Russia. E-mail: inness6996@yandex.ru.

Kirill K. Shepelenko — Allergologist. Children's City Clinic No. 35, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shess08@inbox.ru.

Maria V. Dudko — Allergologist. Children's City Clinic No. 35, Saint Petersburg, Russia. E-mail: maria.dudko17@gmail.com.

Yulia V. Peshekhonova — MD, PhD, Allergologist. Children's City Clinic No. 35, Saint Petersburg, Russia. E-mail: peshekhonova@mail.ru.

Nikolay V. Buryak — Student, 3rd Year, Pediatric Faculty. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: vladimir.buryak@inbox.ru.

<https://doi.org/10.17816/PED11119-26>

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

© Т.Л. Настаушева¹, Е.Е. Боева², Г.Г. Волосовец¹, О.В. Минакова³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж;

² Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая городская больница», детская поликлиника № 3, Липецк;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Воронеж

Для цитирования: Настаушева Т.Л., Боева Е.Е., Волосовец Г.Г., Минакова О.В. Клинико-лабораторные особенности и артериальное давление у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ожирением // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 19–26. <https://doi.org/10.17816/PED11119-26>

Поступила: 16.12.2019

Одобрена: 21.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение, особенно в детском возрасте, стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира, в том числе для России. Имеются данные, что ожирение в раннем возрасте коррелирует с факторами риска развития хронических заболеваний у взрослых, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию и др. Целью настоящей работы было сравнение клинико-анамнестических данных и лабораторных показателей у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ожирением и без ожирения в одном из регионов России (Липецкой обл.). Для выявления различий между двумя группами использовались критерий Стьюдента и его аналог для независимых выборок – U-критерий Манна–Уитни – в случае, если дисперсии исследуемых значений были высоки. При сравнительном анализе получены данные о высоком индексе наследственной отягощенности у детей с ожирением, более высокой массе тела при рождении у них же, более раннем введении кефира в рацион, более высоких показателях холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте. Проведен анализ динамического измерения показателей артериального давления у детей с ожирением. Значения артериального давления (как систолического – САД, так и диастолического – ДАД) при трехкратных измерениях (утро, день, вечер) в течение недели достоверно возрастали ежедневно к вечеру и к концу недели; наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка с ожирением и его значениями САД и ДАД в течение дня.

Ключевые слова: дети; ожирение; артериальная гипертензия.

CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTIC AND ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN CHILDREN OF UNDER SCHOOL AND EARLY SCHOOL AGE WITH OBESITY

© T.L. Nastausheva¹, E.E. Boeva², G.G. Volosovets¹, O.V. Minakova³

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia;

² Lipetsk municipal hospital, children's polyclinic No. 3, Lipetsk, Russia;

³ Voronezh State Technical University, Voronezh, Russia

For citation: Nastausheva TL, Boeva EE, Volosovets GG, Minakova OV. Clinical-laboratory characteristic and arterial blood pressure in children of under school and early school age with obesity. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):19-26. <https://doi.org/10.17816/PED11119-26>

Received: 16.12.2019

Revised: 21.01.2020

Accepted: 17.02.2020

For the last 20 years obesity and overweight in childhood have become one of the most important healthcare problems for the vast majority of countries, including Russia. There is a data that obesity in early age correlates with the risk factors of chronic diseases in adulthood, including diabetes, cardio-vascular diseases, arterial hypertension and many others. That is why the main goal of our survey was to compare clinical-laboratory parameters and lab based indicators and to explore the details of arterial blood pressure indicators of pre-school and younger school children with and without obesity in one region of Russia (Lipetsk Region). We have analyzed those parameters in 2 groups of children: first group consisted of 50 children with obesity, and second – 50 children with normal body mass. For checking the differences between two

groups we have used Student's *t*-test or its counterpart for independent samples Mann–Whitney *U*-test in cases when the variances of the values were high. The results of survey have shown the high index of hereditary burden among children with obesity, more birth weight of those ones, higher levels of glucose, cholesterol, and low density triglycerids and index atherogenicity. The measurements of arterial blood pressure (systolic and diastolic) three times per day every day during a week showed significant increasing from mornings to evenings and from the beginning to the end of the week. The highest number of significant coefficients of correlation has been revealed between body mass of the children with obesity and arterial blood pressure (systolic and diastolic) during the day.

Keywords: children; obesity; arterial hypertension.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение, особенно в детском возрасте, стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 155 млн детей имеют избыточный вес, более 40 млн — клиническое ожирение, причем у 20 млн детей ожирение выявлено в возрасте младше 5 лет [12]. Согласно современным представлениям, избыточная масса тела у детей в период активного роста играет ключевую роль в развитии ожирения в зрелом возрасте. Имеются данные, что ожирение в раннем возрасте коррелирует с факторами риска развития хронических заболеваний у взрослых, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. [18, 19]. Наряду с этим в последнее время актуализирована проблема изучения механизмов формирования артериальной гипертензии (АГ) при ожирении у детей [3, 6, 8]. Это связано с тем, что АГ, особенно при ожирении, влечет за собой такие последствия, как хроническая патология сердечно-сосудистой системы, повреждение почек, больные подвергаются большому риску инвалидизации и смерти в молодом возрасте в результате развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий [9].

Целью данного исследования было сравнение клиничко-анамнестических данных у детей дошкольного и младшего школьного возраста одного из регионов России (Липецкой обл.), имеющих ожирение и не имеющих его, а также оценка параметров артериального давления (АД) в динамике у пациентов с ожирением.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Из детей, наблюдавшихся в 2016–2018 гг. в детской поликлинике № 3 Липецкой городской больницы, случайным образом были отобраны две группы. Основная группа включала детей с индексом массы тела (ИМТ) выше 97 центиля стандартного показателя для его возраста и пола и установленным диагнозом «ожирение». Вторую (контрольную) группу составили дети без ожирения — их значения ИМТ

находились в пределах от 25 до 75 перцентиля половозрастного стандарта. У каждого пациента проанализированы следующие анамнестические параметры: наследственная отягощенность, вскармливание на первом году жизни, динамика длины и массы тела от рождения до настоящего времени, наличие сопутствующей патологии. Также каждому пациенту, включенному в исследование, определена глюкоза крови натощак (неоднократно), проведен тест толерантности к глюкозе, сделан биохимический анализ крови, включавший показатели функции печени, почек, состояние белкового и жирового обмена: общий белок с фракциями, общие липиды, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды и индекс атерогенности. У детей с ожирением измерение АД проводили тонометром полуавтоматом фирмы OMRON на протяжении всей недели (с понедельника по воскресенье) трижды в день (утром, днем и вечером) после 5-минутного пребывания в покое, на левой руке трижды, с подбором манжеток согласно окружности плеча ребенка. Учитывались средние данные из трех измерений. Дети, не пришедшие вовремя на повторные исследования и имеющие какие-либо другие пропуски в данных по карте, были исключены из исследования.

Таким образом, в основную группу вошли 50 детей, страдающих ожирением, со средним возрастом $7,1 \pm 0,12$ года, среди которых мальчиков было 26 (52,0 %) и девочек — 24 (48,0 %). Контрольную группу (без ожирения) составили также 50 детей со средним возрастом $6,6 \pm 0,10$ года и в таком же половом составе — 26 (52,0 %) мальчиков и 24 (48,0 %) девочки. Проведен сравнительный и корреляционный анализ анамнестических и лабораторных данных у детей обеих групп; также были проанализированы динамические данные показателей систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) у детей с ожирением.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета Statistica 6.1. Частота встречаемости признака представлена вместе со стандартной ошибкой. Различия долей оценены по точному критерию Фишера. Среднее значение представлено совместно со стандартным или среднеквадратичным

отклонением, а в некоторых случаях в виде пределов изменения его в 95 % доверительном интервале. Для выявления различий между двумя группами использовались критерий Стьюдента и его аналог для независимых выборок — *U*-критерий Манна–Уитни — в случае, если дисперсии исследуемых значений высоки ($F > 2$). Для оценки наличия корреляционных связей использовали коэффициент корреляции Пирсона при подтвержденной гипотезе о нормальном распределении (тест Шапиро–Уилка), в остальных случаях — коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения показателей физического развития в виду высокой возрастной зависимости у детей использовали *Z*-оценки длины тела для возраста (HAZ), массы тела для возраста (WAZ) и ИМТ для возраста (BAZ), вычисленные по стандартной методике Всемирной организации здравоохранения с использованием программы WHO AntroPlus. При проверке статистических гипотез принимался 5 % уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ наследственной отягощенности в двух группах детей представлен

в табл. 1. Ожирение родителей в основной группе пациентов встречалось почти в 10 раз чаще, чем у родителей контрольной группы детей, ожирение бабушек и дедушек — в 2,5–3 раза чаще.

У родственников детей с ожирением значимо чаще встречались как гипертоническая болезнь, так и другие виды патологии, не характерные для родственников детей контрольной группы.

В табл. 2 приведены данные сравнения клинико-анамнестических и лабораторных показателей в двух группах детей. Отмечено, что масса тела при рождении была достоверно большей у детей с ожирением, у них были более ранними сроки введения в рацион кефира, а также отмечены достоверно более высокие значения некоторых биохимических показателей, преимущественно касающихся жирового и углеводного обмена: холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и в глюкозотолерантном тесте, и уровня мочевины крови.

При анализе показателей оценки трехкратных измерений САД и ДАД у детей с ожирением для устранения вариабельности значений САД и ДАД

Таблица 1 / Table 1

Наследственная отягощенность в основной и контрольной группах детей
Hereditary burden in children with and without obesity

Виды патологии у родственников / Pathology in relatives	Дети с ожирением (<i>n</i> = 50) / Children with obesity (<i>n</i> = 50)	Контрольная группа (<i>n</i> = 50) / Control group (<i>n</i> = 50)	Достоверность различий / Significance of differences
Ожирение матери, % / Obesity of mother, %	62,0 ± 7,0*	8,0 ± 3,8	$p < 0,00001$
Ожирение отца, % / Obesity of father, %	52,0 ± 7,1*	2,0 ± 2,0	$p < 0,00001$
Ожирение бабушек и дедушек, % / Obesity of grandmother and grandfather, %	96,0 ± 2,8*	36,0 ± 6,8	$p < 0,00001$
Гипертоническая болезнь, % / Hypertonic disease, %	76,0 ± 6,0*	44,0 ± 7,0	$p < 0,001$
Ишемическая болезнь сердца, % / Coronary artery disease, %	20,0 ± 5,7	0	$p < 0,00001$
Сахарный диабет, % / Diabetes mellitus, %	26,0 ± 6,2	0	$p < 0,00001$
Мочекаменная болезнь, желчнокаменная болезнь, % / Urolithiasis, Cholelithiasis, %	38,0 ± 6,9	0	$p < 0,00001$
Хронический пиелонефрит, % / Chronic pyelonephritis, %	42,0 ± 7,0	0	$p < 0,00001$
Бронхиальная астма, % / Bronchial astma, %	18,0 ± 5,4	0	$p < 0,001$
Патология щитовидной железы, % / Thyroid diseases, %	8,0 ± 3,8	0	$p < 0,001$

Примечание. * Статистически значимые различия. Note. * Statistically significant differences.

Таблица 2 / Table 2

Сравнение некоторых клинико-анамнестических и лабораторных показателей в основной и контрольной группах детей
Comparison some clinical-anamnesis and laboratory parameters in children with and without obesity

Показатели / Parameters	Дети с ожирением (n = 50) / Children with obesity (n = 50)	Контрольная группа (n = 50) / Control group (n = 50)	Статистическая значи- мость различий / p-level
Масса тела при рождении, г / Body mass after birth, gr	3605,2 ± 69,9*	3380 ± 64,4	0,049
Длина тела при рождении, см / Height after birth, cm	53,1 ± 2,4	52,5 ± 2,1	0,376
Длительность ЕВ, мес. / Duration of BF, months	4,5 ± 4,1	4,4 ± 4,1	0,875
Кефир, месяц введения / Kefir, month of beginning	7,3 ± 2,7*	9,5 ± 3,0	0,000
Общие липиды, ммоль/л / Common lipids, mmol/l	12,4 ± 2,6	12,0 ± 2,4	0,519
Холестерин, ммоль/л / Holesterol, mmol/l	4,6 ± 0,6*	4,2 ± 0,3	0,000
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerids, mmol/l	1,4 ± 0,5*	1,0 ± 0,3	0,010
ЛПВП, ммоль/л / LPHD, mmol/l	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,3	0,185
ЛПНП, ммоль/л / LPLD, mmol/l	2,5 ± 0,6*	2,2 ± 0,5	0,004
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	70,0 ± 11,3	72,4 ± 4,3	0,169
Мочевина ммоль/л / Urea, mmol/l	5,5 ± 1,3*	4,6 ± 0,6	0,000
ИА / IA	2,4 ± 0,8*	1,9 ± 0,5	0,001
Глюкоза крови, ммоль/л / Glucose of blood, mmol/l	5,8 ± 0,4*	5,1 ± 0,2	0,001
Глюкоза в ГТТ (максимальная), ммоль/л / Glucose of GTT (maximum), mmol/l	6,2 ± 1,0*	5,6 ± 0,6	0,000

Примечание. * Статистически значимые различия. ЕВ — естественное вскармливание, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ИА — индекс атерогенности, ГТТ — глюкозотолерантный тест.
Note. * Statistically significant differences. BF – breastfeeding, LPHD – high density lipoproteins, LPLD – low density lipoproteins, IA – atherogenic index, GTT – glucose tolerance test.

по дням недели нами было проведено усреднение утренних, дневных и вечерних измерений за 7 дней наблюдений (табл. 3, 4).

Непараметрический анализ измерений САД и ДАД в трех различных временных периодах наблюдений показал, что различия статистически значимы ($p < 0,05$, χ^2 ($n = 50$, $d_f = 2$)) и уровень их связанности низкий (Coeff. of Concordance = 0,39). Проведены также попарные сравнения усредненных результатов САД и ДАД (утро–день, день–вечер, утро–вечер). Они выявили статистически значимые различия между утренними и вечерними измерениями САД ($p = 0,00003$ по Ньюмену–Кейлсу), а также между дневными и вечерними его значениями ($p = 0,004$). Что касается ДАД, то попарные сравнения выявили статистически значимые различия

только между утренними и вечерними его измерениями ($p = 0,03$ по Ньюмену–Кейлсу), то есть у детей с ожирением как САД, так и ДАД достоверно возрастали к вечеру (рис. 1, 2).

Нами также проведен корреляционный анализ результатов измерения САД и ДАД утром, днем и вечером с Z-оценками массы, роста и ИМТ, который выявил, что наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между массой тела детей и значениями САД и ДАД в течение дня. Утренние и вечерние значения САД и ДАД коррелировали также с длиной тела детей, а значения ИМТ — с утренними измерениями САД и ДАД, и в меньшей степени — с вечерним измерением САД. Наибольшие значения достоверных коэффициентов корреляции отмечены при

Таблица 3 / Table 3

Усредненное систолическое артериальное давление у детей с ожирением за 7 дней наблюдений
Average SBP in children with obesity during week

Показатели АД / BP parameters	Среднее / Mean	СКО / SD	min	max	25-й процен- тиль / 25 per- centile	75-й процен- тиль / 75 per- centile
САД утром, мм рт. ст. / SBP, morning, mm Hg	103,8	4,2	96,9	120,9	101,3	105,7
САД днем, мм рт. ст. / SBP, afternoon, mm Hg	105,5	4,6	92,0	117,3	102,9	107,9
САД вечером, мм рт. ст. / SBP, evening, mm Hg	107,9	4,2	98,4	118,6	105,7	111,4

Примечание. АД — артериальное давление, СКО — среднеквадратичное отклонение, min — минимальное значение, max — максимальное значение, САД — систолическое артериальное давление. Note. BP – blood pressure, SD – standard deviation, min – minimum, max – maximum, SBP – систолическое артериальное давление.

Таблица 4 / Table 4

Усредненное диастолическое артериальное давление у детей с ожирением за 7 дней наблюдений
Average DBP in children with obesity during week

Показатели АД / BP parameters	Среднее / Mean	СКО / SD	min	max	25-й процен- тиль / 25 per- centile	75-й процен- тиль / 75 per- centile
ДАД утром, мм рт. ст. / DBP, morning, mm Hg	63,9	4,4	56,4	75,7	61,4	65,7
ДАД днем, мм рт. ст. / DBP afternoon, mm Hg	64,8	4,0	57,9	76,0	62,1	67,9
ДАД вечером, мм рт. ст. / DBP evening, mmHg	66,1	3,7	59,3	77,3	63,6	68,3

Примечание. АД — артериальное давление, СКО — среднеквадратичное отклонение, min — минимальное значение, max — максимальное значение, DBP — диастолическое артериальное давление. Note. BP – blood pressure, SD – standard deviation, min – minimum, max – maximum, DBP — diastolic blood pressure.

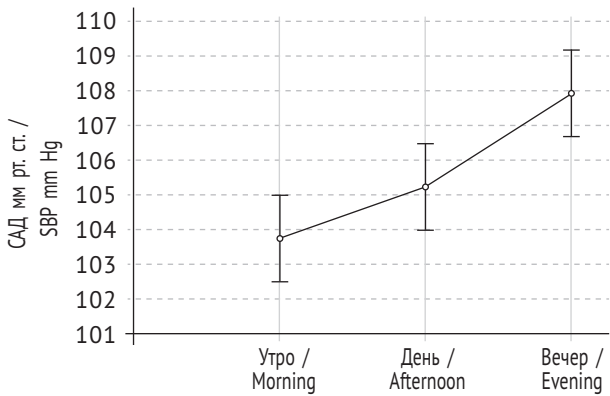


Рис. 1. Средние значения систолического артериального давления у детей с ожирением с 95 % доверительным интервалом
Fig. 1. Average SBP in children with obesity with 95% CI

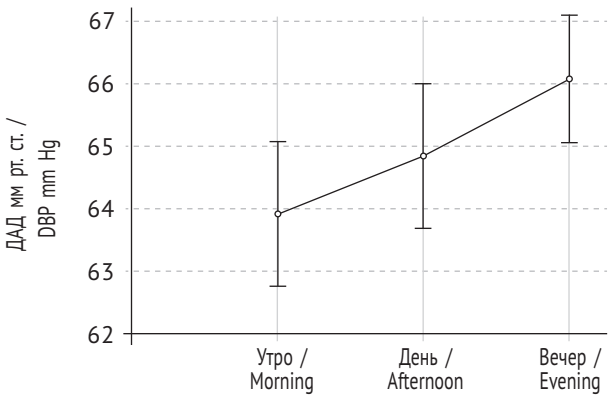


Рис. 2. Средние значения диастолического артериального давления у детей с ожирением с 95 % доверительным интервалом
Fig. 2. Average DBP in children with obesity with 95% CI

Таблица 5 / Table 5

Корреляционный анализ данных систолического и диастолического артериального давления с Z-оценками массы, роста и индекса массы тела у детей с ожирением

Correlation SBP and DBP with Z-score of body mass, height and BMI in children with obesity

Показатели АД / BP parameters	Z-оценка массы тела / WAZ	Z-оценка длины тела / HAZ	Z-оценка ИМТ / BAZ
САД утром, мм рт. ст. / SBP morning, mm Hg	0,61*	0,31*	0,54*
ДАД утром, мм рт. ст. / DBP morning, mm Hg	0,51*	0,31*	0,42*
САД днем, мм рт. ст. / SBP afternoon, mm Hg	0,29*	0,10	0,26
ДАД днем, мм рт. ст. / DBP afternoon, mm Hg	0,29*	0,23	0,22
САД вечером, мм рт. ст. / SBP evening, mm Hg	0,45*	0,34*	0,35*
ДАД вечером, мм рт. ст. / DBP evening, mm Hg	0,32*	0,31*	0,23

Примечание. * Указаны статистически значимые коэффициенты корреляции. ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление. Note. *Statistically significant correlation coefficients. DBP – diastolic blood pressure, SBP – systolic blood pressure, WAZ – Z-score of body mass, HAZ – Z-score of height, BAZ – Z-score of body mass index.

измерении САД и ДАД в утренние часы. Зависимость утренних, дневных и вечерних измерений САД и ДАД от веса показали и результаты ANOVA ($p = 0,003$) (табл. 5).

Нами также проанализирована динамика САД и ДАД по дням недели (в динамике от первого к седьмому дню), и выявлено, что значения всех измерений как САД, так и ДАД — утренних, дневных и вечерних — повышались от первого к седьмому дню, то есть к концу недели.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленные нами различия в наследственной отягощенности детей с ожирением и без него достаточно активно обсуждаются в литературе. Отмечается, что индукция ожирения у детей может иметь различные механизмы [10]. Например, повышенный ИМТ у беременных может служить строгим предиктором развития ожирения у родившихся детей: дети от матерей с ожирением уже в возрасте 2–4 лет в 2,5 раза чаще обычных детей имеют повышенную массу тела [13]. Кроме того, доказано, что у детей, родившихся от матерей с ожирением, развивается инсулинорезистентность, в крови плодов отмечено увеличение содержания кортизола [17, 20]. Дальнейшее развитие ИМТ у детей определяется совокупностью различных генетических, средовых (поведенческих), семейных и метаболических факторов. К основным средовым причинам ожирения относят нарушение пищевого поведения и недостаточную физическую активность. Эти стереотипы вырабатываются у детей в возрасте от 2 до 5 лет под влиянием традиций семьи и общества [14]. Что касается возрастных аспектов ожирения, то наиболее актуальной проблема его выявления и лечения представляется

у дошкольников [7]. Это связано с недооценкой опасности данного заболевания как педиатрами, так и родителями, гиподиагностикой ожирения в этом возрасте, а также стойким стереотипом, при котором избыточная масса тела ребенка ассоциируется с его здоровьем [5, 11]. Также актуальным является и рассматриваемый нами возраст детей — дошкольный и младший школьный. Возраст от 2 до 5 лет рассматривается как один из значимых периодов развития ожирения, так как он связан с выработкой и закреплением стереотипа пищевого поведения, определением уровня физической активности под влиянием традиций семьи и общества. Ожирение, появившееся до 9-летнего возраста и прогрессирующее в период пубертата, определяет в дальнейшем развитие морбидного варианта заболевания (ИМТ более 41 кг/м^2) по сравнению с ожирением, появившимся после 18 лет (ИМТ менее 35 кг/м^2) [15, 16].

Вторым аспектом нашего внимания явилось измерение АД у детей с ожирением, в процессе которого обнаружены следующие изменения: значения как САД, так и ДАД при трехкратных измерениях (утро, день, вечер) достоверно возрастали к вечеру; наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня; значения всех измерений САД и ДАД — утренних, дневных и вечерних — повышались к концу недели. По данным различных авторов, частота встречаемости АГ среди детей и подростков с избыточной массой тела варьирует от 1 до 18 % [2, 4, 15]. С другой стороны, ожирение является одним из самых частых факторов (57 %), способствующих развитию АГ у детей и подростков. По литературным данным, касающимся суточного мониторингова-

ния АД, лабильная АГ выявлена у 35,8 % детей, стойкая систолическая АГ — у 31,5 %, систоло-диастолический вариант АГ — у 5,0 % детей. Анализ циркадной организации суточного профиля АД позволил установить недостаточное снижение САД в ночные часы (суточный индекс САД от 0 до 10 %) у 41,8 % детей («нон-диперы»), доля «нон-диперов» по ДАД составила 3,7 % больных, тогда как «овер-диперов» (суточный индекс ДАД более 20 %) — 16,9 %. У 69,2 % пациентов отмечалось повышение среднесуточного пульсового давления. По мнению авторов, недостаточная степень снижения АД ночью является мощным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ассоциируется с гипертрофией миокарда левого желудочка, ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий. Кроме того, дети с данным профилем АД относятся к группе риска по синдрому внезапной смерти в ночное время [3, 6, 8]. Если у наших детей САД и ДАД к вечеру нарастает, то не исключена как раз недостаточная степень снижения АД ночью, о чем и предупреждают вышеупомянутые авторы.

ВЫВОДЫ

1. В группе детей с ожирением данное заболевание у матери встречалось в 62 % случаев, у отца — в 52 %, у бабушек и дедушек — в 96 %, в группе детей без ожирения данные показатели составили 8, 2 и 36 % соответственно, то есть у детей с ожирением была значимо отягощенная наследственность.
 2. У детей с ожирением отмечалась более высокая масса тела при рождении, на момент обследования дети имели более высокие показатели холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности, глюкозы крови натощак и максимальных показателей глюкозы в глюкозотолерантном тесте, по сравнению с детьми аналогичного возраста без ожирения.
 3. Значения АД (как систолического, так и диастолического) при трехкратных измерениях (утро, день, вечер) в течение недели у детей с ожирением достоверно возрастали ежедневно к вечеру и к концу недели; наибольшее количество значимых коэффициентов корреляции выявлено между весом ребенка и значениями САД и ДАД в течение дня.
2. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом, по данным суточного мониторирования артериального давления // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2006. – № 1. – С. 45–49. [Bekezin VV, Kozlova LV. Arterial hypertension in children and teenagers with obesity and metabolic syndrome according to the results of daily blood pressure monitoring. *Vestnik VolGМУ*. 2006;(1):45-49. (In Russ.)]
 3. Бокова Т.А., Котова Ю.В. Артериальная гипертензия у детей с ожирением и метаболическим синдромом: современные подходы к профилактике и лечению // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 30. [Bokova T.A., Kotova Yu.V. Arterial'naya gipertenziya u detey s ozhireniem i metabolicheskim sindromom: sovremennye podkhody k profilaktike i lecheniyu. *Practitioner*. 2013;(6):30. (In Russ.)]
 4. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Дронова Е.Г. Риск артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом в возрастном аспекте // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 32. [Bolotova NV, Posokhova NV, Dronova EG. Risk arterial'noy gipertenzii u detey s metabolicheskim sindromom v vozrastnom aspekte. *Practitioner*. 2013;(1):32. (In Russ.)]
 5. Душкина А.Е. Профилактика ожирения у детей младшего школьного возраста на амбулаторном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2011. [Dushkina AE. Profilaktika ozhireniya u detey mladshego shkol'nogo vozrasta na ambulatornom etape. [dissertation] Voronezh; 2011. (In Russ.)]
 6. Куличенко М.П. Клинико-метаболические предикторы формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2015. [Kulichenko MP. Kliniko-metabolicheskie prediktory formirovaniya arterial'noy gipertenzii u podrostkov s izbytkom massy tela i ozhireniem. [dissertation] Tyumen'; 2015. (In Russ.)]
 7. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58. – № 6. – С. 91–96. [Pavlovskaya EV, Strokov TV, Surkov AG. Metabolic disturbances in preschool children with obesity. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;58(6):91-96. (In Russ.)]
 8. Посохова Н.В., Болотова Н.В. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 5. – С. 127–131. [Posokhova NV, Bolotova NV. Obesity as a forming factor of arterial hypertension in children and adolescents. *Pediatriia*. 2015;94(5):127-131. (In Russ.)]

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Ожирение — эпидемия XXI века // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74. – № 10. – С. 5–7. [Ametov AS. Ozhirenie – epidemiya XXI veka. *Ter Arkh*. 2002;74(10):5-7. (In Russ.)]

9. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89. – № 4. – С. 111–115. [Rovda Yul, Minyaylova NN, Kazakova LM. Nekotorye aspekty metabolicheskogo sindroma u detey i podrostkov. *Pediatrriia*. 2010;89(4):111-115. (In Russ.)]
10. Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58. – № 5. – С. 8–14. [Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyreva GA. Mechanisms of fetal programming of obesity in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;58(5):8-14. (In Russ.)]
11. Binkin N, Spinelli A, Baglio G, Lamberti A. What is common becomes normal: the effect of obesity prevalence on maternal perception. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(5):410-416. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.09.006>.
12. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The problem of obesity in WHO European region and strategy of its solution. Copenhagen: World Health Organization; 2009. 408 p.
13. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1076-1080. <https://doi.org/10.2337/dc08-2077>.
14. Jones RA, Okely AD, Gregory P, Cliff DP. Relationships between weight status and child, parent and community characteristics in preschool children. *Int J Pediatr Obes*. 2009;4(1):54-60. <https://doi.org/10.1080/17477160802199984>.
15. Jones RA, Okely AD, Caputi P, Cliff DP. Relationships between child, parent and community characteristics and weight status among young children. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(3):256-264. <https://doi.org/10.3109/17477160903271971>.
16. Mikkila V, Rasanen L, Raitakari OT, et al. Consistent dietary patterns identified from childhood to adulthood: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Br J Nutr*. 2005;93(6):923-931. <https://doi.org/10.1079/bjn20051418>.
17. Mingrone G, Manco M, Mora ME, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1872-1876. <https://doi.org/10.2337/dc08-0432>.
18. Redsell SA, Atkinson PJ, Nathan D, et al. Preventing childhood obesity during infancy in UK primary care: a mixed-methods study of HCPs' knowledge, beliefs and practice. *BMC Fam Pract*. 2011;12:54. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-54>.
19. Reilly JJ. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgrad Med J*. 2006;82(969):429-437. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.043836>.
20. Shankar K, Kang P, Harrell A, et al. Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring. *Endocrinology*. 2010;151(6):2577-2589. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0017>.

◆ Информация об авторах

Татьяна Леонидовна Насташева — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии. ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж. E-mail: nastat53@mail.ru.

Екатерина Евгеньевна Боева — заведующая, детская поликлиника. ГУЗ «Липецкая городская больница № 3 „Свободный сокол“», Липецк. E-mail: ekat.gorcheva@yandex.ru.

Галина Геннадьевна Волосовец — канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии. ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж. E-mail: volga-6@mail.ru.

Ольга Владимировна Минакова — канд. тех. наук, доцент, кафедра систем управления и информационных технологий в строительстве. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет» Минобрнауки России, Воронеж. E-mail: olgmina@gmail.com.

◆ Information about the authors

Tatiana L. Nastausheva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital and Policlinic Pediatrics. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia. E-mail: nastat53@mail.ru.

Ekaterina Eu. Boeva — Chief, Children's polyclinic. Lipetsk Municipal Hospital No. 3 (Svobodnyi sokol). Lipetsk, Russia. E-mail: ekat.gorcheva@yandex.ru.

Galina G. Volosovets — MD, Associate Professor, Department of Hospital and Policlinic Pediatrics. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia. E-mail: volga-6@mail.ru.

Olga V. Minakova — PhD in Engineering, Associate Professor, Department of Control Systems and Information Technologies in Building. Voronezh State Technical University, Voronezh, Russia. E-mail: olgmina@gmail.com.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА КОНСТИТУЦИИ И УРОВНЯ ПИТАНИЯ

© Е.В. Тимофеев¹, Б.И. Зарипов², Т.И. Белоусова³, Е.В. Вютрих¹, С.В. Реева¹, Н.Н. Парфенова¹, Э.В. Земцовский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург;

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Белоусова Т.И., и др. Фенотипические особенности юношей и девушек в зависимости от типа конституции и уровня питания // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 27–35. <https://doi.org/10.17816/PED11127-35>

Поступила: 10.12.2019

Одобрена: 14.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Астенический тип конституции и дефицит массы тела традиционно принято ассоциировать с наследственными нарушениями (дисплазиями) соединительной ткани (ННСТ). Другим специфичным признаком ННСТ является долихостеномелия – диспропорции частей скелета. Распространенность отдельных признаков дизэмбриогенеза и скелетных диспропорций у юношей и девушек в зависимости от типа телосложения и дефицита массы тела ранее не оценивалась.

Материалы и методы. Обследовано 967 практически здоровых молодых людей в возрасте от 18 до 25 лет (330 юношей и 637 девушек), а также 119 юношей с диагнозом «недостаточность питания». Проводился общий осмотр, фенотипическое и антропометрическое обследования. **Результаты.** Большинство костных признаков дизэмбриогенеза существенно чаще выявлялись у юношей: килевидная (4 % vs 1 %, $p < 0,01$) и воронкообразная (19 % vs 9 %, $p < 0,01$) деформации грудной клетки, арковидное нёбо (39 % vs 28 %, $p < 0,01$), нарушение роста зубов (36 % vs 19 %, $p < 0,01$), долихостеномелия. Для девушек характерна большая распространенность гипермобильности суставов (50 % vs 24 %) и атрофических стрий (30 % vs 14 %, $p < 0,01$). У молодых людей с пониженным питанием чаще выявляются костные признаки (симптомы арахнодактилии и деформации грудной клетки), а кожные признаки и гипермобильность суставов – при нормотрофии. Выделение группы с астеническим типом конституции не позволило выявить фенотипических особенностей – все внешние признаки встречались с равной частотой при различных типах телосложения обследуемых. **Выводы.** Дефицит массы тела у юношей тесно связан с костными признаками дизэмбриогенеза, в то время как астенический тип конституции не является надежным маркером дефекта соединительной ткани.

Ключевые слова: антропометрия; признаки дизэмбриогенеза; дефицит массы тела; практически здоровые лица молодого возраста; астенический тип конституции.

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF YOUNG MEN AND WOMEN DEPENDING ON THE TYPE OF CONSTITUTION AND LOW BODY WEIGHT

© E.V. Timofeev¹, B.I. Zaripov², T.I. Belousova³, E.V. Vutrih¹, S.V. Reeva¹, N.N. Parfenova¹, E.V. Zemtsovsky¹

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

² Mariinsky City Hospital, Saint Petersburg, Russia;

³ City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia

For citation: Timofeev EV, Zaripov BI, Belousova TI, et al. Phenotypic characteristics of young men and women depending on the type of constitution and low body weight. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):27-35. <https://doi.org/10.17816/PED11127-35>

Received: 10.12.2019

Revised: 14.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Asthenic type of constitution and low body weight are traditionally associated with hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue (HDCT). Another specific signs of HDCT is dolichostenomelia (skeletal imbalances). The prevalence of signs of dysembryogenesis and skeletal imbalances in young people depending on sex, type of constitution and body mass deficiency have not been previously assessed. **Materials and methods.** We examined 967 practically healthy people aged 18 to 25 years (330 boys and 637 girls) and 119 boys with a diagnosis of “body weight deficiency” by help general examination,

phenotypic and anthropometric examinations. **Results.** Most bone signs of dysembryogenesis significantly often detected in young men: keel-shaped chest deformity (4% vs 1%, $p < 0.01$) and funnel chest deformity (19% vs 9%, $p < 0.01$) deformations of thorax, high palate (39% vs 28%, $p < 0.01$), the growth of teeth (36% vs 19%, $p < 0.01$) and dolichostenomelia. Girls are characterized by a high frequency of joint hypermobility (50% vs 24%) and atrophic striae (30% vs 14%, $p < 0.01$). The bone signs (symptoms of arachnodactyly and chest deformities) detected more often in people with body weight deficiency, and the skin signs and joint hypermobility revealed more often in young people with normotrophy. Comparison of the frequency of signs of dysembryogenesis and skeletal imbalances in groups with asthenic and normal constitution did not reveal differences. All of external signs were found with equal frequency in individuals with different types of physique. **Conclusions.** Body weight deficiency in young men is closely related to bone signs of dysembryogenesis, while the asthenic type of constitution is not a reliable marker of connective tissue defect.

Keywords: anthropometry; signs of dysembryogenesis; body mass deficiency; healthy young people; asthenic type of constitution.

Измерение основных антропометрических показателей является неотъемлемой частью медицинского обследования. В качестве определяющих показателей принято оценивать не только тип конституции и росто-весовые параметры, но и соотношение размеров различных частей тела [11]. Общеизвестна взаимосвязь течения соматической патологии с типом телосложения человека. Известно, что у лиц с астеническим типом конституции (АТК) чаще выявляются заболевания пищеварительного тракта — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и расстройства вегетативной нервной системы, а гиперстеники склонны к развитию сахарного диабета и заболеваниям желчевыводящих путей [3, 20]. С другой стороны диспропорции различных частей скелета также взаимосвязаны с различными патологическими состояниями. Например, показана связь значений трохантерного индекса с активностью вегетативной нервной системы и ее влиянием на сердечно-сосудистую систему [19].

Долхостеномелия является одним из наиболее специфичных признаков некоторых наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), таких как синдром Марфана и родственных ему ННСТ, в частности — марфаноидной внешности [2, 6, 7, 15], ассоциированных со структурными и функциональными изменениями со стороны различных систем организма, в первую очередь — сердечно-сосудистой [5, 12, 13, 16]. Доказана связь диспропорций скелета с активацией трансформирующего фактора роста- β , вносящего существенный вклад в процессы ремоделирования сердца и аорты у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью [17, 18]. Некоторые исследователи также относят к признакам ННСТ пониженную массу тела и АТК [10].

С дефицитом массы тела принято связывать и уменьшение минеральной плотности костной ткани [1]. В то же время ранее нами было показано, что в большей степени дефицит минеральной плот-

ности костной ткани ассоциирован с проявлениями дизэмбриогенеза со стороны скелета — деформациями грудной клетки, арахнодактилией и долхостеномелией [14]. Однако оценка распространенности отдельных признаков дизэмбриогенеза в зависимости от типа телосложения и дефицита массы тела ранее не проводилась. Остаются недостаточно изученными и различия распространенности внешних признаков дизэмбриогенеза в зависимости от пола обследуемых лиц. Стоит отметить, что ранее некоторые исследователи предлагали учитывать пол обследуемых при определении ННСТ [8]. В то же время существующие рекомендации, принятые комитетом экспертов РКО и РНМОТ, не предусматривают учет пола пациента в алгоритме выявления ННСТ [4, 9].

Цель работы — изучение антропометрических и фенотипических характеристик юношей и девушек в зависимости от типа телосложения и наличия дефицита массы тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 967 практически здоровых молодых людей (средний возраст $20,3 \pm 1,6$ года), из них 330 юношей и 637 девушек, а также 119 юношей, направленных в городскую Мариинскую больницу районными военкоматами Санкт-Петербурга с диагнозом «недостаточность питания». Общий осмотр, специальный осмотр частей тела и антропометрические измерения были направлены на выявление внешних стигм дизэмбриогенеза. Для выявления сколиотической деформации позвоночника проводился осмотр в положении стоя, сидя и лежа, в покое и при движении. Обращалось внимание на нарушение формы тела: уровень надплечий, положение лопаток, углов талии, линии остистых отростков позвонков. Учитывались также данные выполненных ранее рентгенографических обследований. Килевидная деформация грудной клетки определялась по увеличению ее переднезаднего размера и резкому выступанию грудины вперед,

воронкообразная деформация грудной клетки — по наличию воронкообразного углубления нижней части грудной и верхней части брюшной стенок с кратерообразным дефектом грудины и реберных сочленений. Арахнодактилия определялась у пациента при выявлении хотя бы одного из симптомов — запястья и большого пальца. Положительный симптом запястья диагностировали в случае, когда дистальные фаланги I и V пальцев частично перекрещивались при обхвате запястья противоположной руки. Положительный симптом большого пальца — если дистальная фаланга I пальца смещалась за ульнарный край ладони. Плоскостопие выявлялось при сборе анамнеза, а также визуально по уменьшению продольного или поперечного сводов стопы. АТК определялся визуально по величине реберного угла и форме грудной клетки. При величине реберного угла $<80^\circ$ (острый угол) верифицировался астенический тип. Признак высокого арковидного нёба считался положительным в случае увеличения его свода до 2,5 см и более, как наибольшего расстояния от поверхности в срединной плоскости до линии, соединяющей внутренние края альвеол двух больших коренных зубов. Гипермобильность суставов оценивалась по критериям Р. Beighton (1983). Растяжимость кожи считалась повышенной при ее безболезненном оттягивании на 2 см и более над латеральными концами клю-

щиц. Оценивалось также наличие атрофических рубцов и стрий. Визуально определяли неправильный прикус и рост зубов при непосредственном осмотре полости рта и при указании в анамнезе на ортодонтическое вмешательство, а также варикозное расширение вен нижних конечностей.

Для расчета коэффициентов долихостеномелии проводились антропометрические измерения в соответствии с общепринятыми стандартами [15]. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: масса тела, кг / рост, м².

Статистика: количественные данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи *t*-критерия Стьюдента, между качественными признаками — при помощи непараметрических методов (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$). Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Юношам свойственны большие значения роста, массы тела, длины отдельных частей тела — стопы, кисти, верхнего и нижнего сегментов (табл. 1). Кроме того, для юношей характерны и более значимые диспропорции скелета — три из четырех коэффициентов долихостеномелии встречались

Таблица 1 / Table 1

Различия антропометрических параметров и соотношений частей скелета у практически здоровых юношей и девушек
Differences of anthropometric parameters of healthy young men and women

Параметр / Indicator	Юноши / Men <i>n</i> = 330	Девушки / Women <i>n</i> = 637	<i>p</i>
Рост, см / Height, cm	179,2 $\pm$ 7,2	166,3 $\pm$ 6,0	0,00001
Масса тела, кг / Body mass, kg	67,5 $\pm$ 11,2	57,0 $\pm$ 7,8	0,00001
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	21,0 $\pm$ 3,1	20,6 $\pm$ 2,6	0,08
Размах рук, см / Arm span, cm	181,1 $\pm$ 8,3	165,9 $\pm$ 7,3	0,00001
Длина стопы, см / Foot length, cm	26,3 $\pm$ 1,5	23,8 $\pm$ 1,5	0,00001
Длина кисти, см / Brush length, cm	18,9 $\pm$ 1,1	17,6 $\pm$ 1,1	0,00001
Нижний сегмент тела, см / Lower body segment, cm	94,7 $\pm$ 5,9	86,2 $\pm$ 5,2	0,00001
Отношение размаха рук к росту / The ratio of the arm span to height	1,012 $\pm$ 0,028	0,999 $\pm$ 0,027	0,00001
Отношение верхнего сегмента тела к нижнему / The ratio of the upper segment of the body to the lower of the body	0,889 $\pm$ 0,083	0,929 $\pm$ 0,084	0,00001
Отношение длины стопы к росту / The ratio of foot length to height	0,148 $\pm$ 0,008	0,143 $\pm$ 0,011	0,00001
Отношение длины кисти к росту / The ratio of brush length to height	0,106 $\pm$ 0,006	0,105 $\pm$ 0,009	0,76

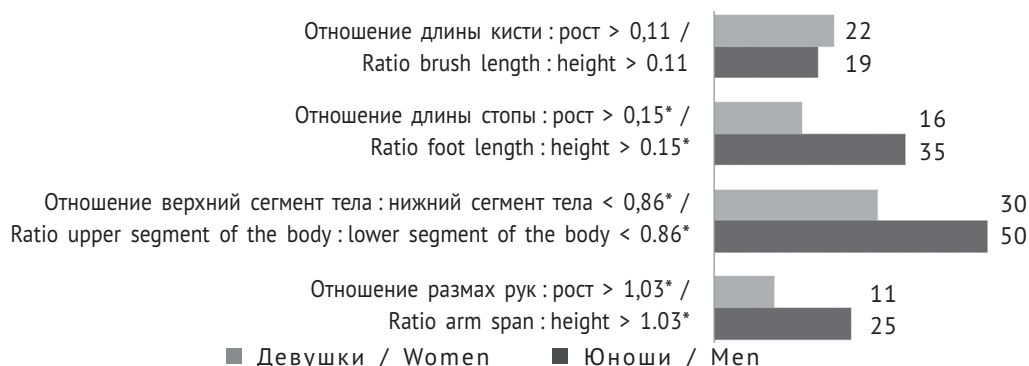


Рис. 1. Распространенность долихостеномелии среди практически здоровых юношей и девушек (%), * $p < 0,00001$
 Fig. 1. Prevalence of dolichostenomelia in the healthy men and women (%), * $p < 0.00001$

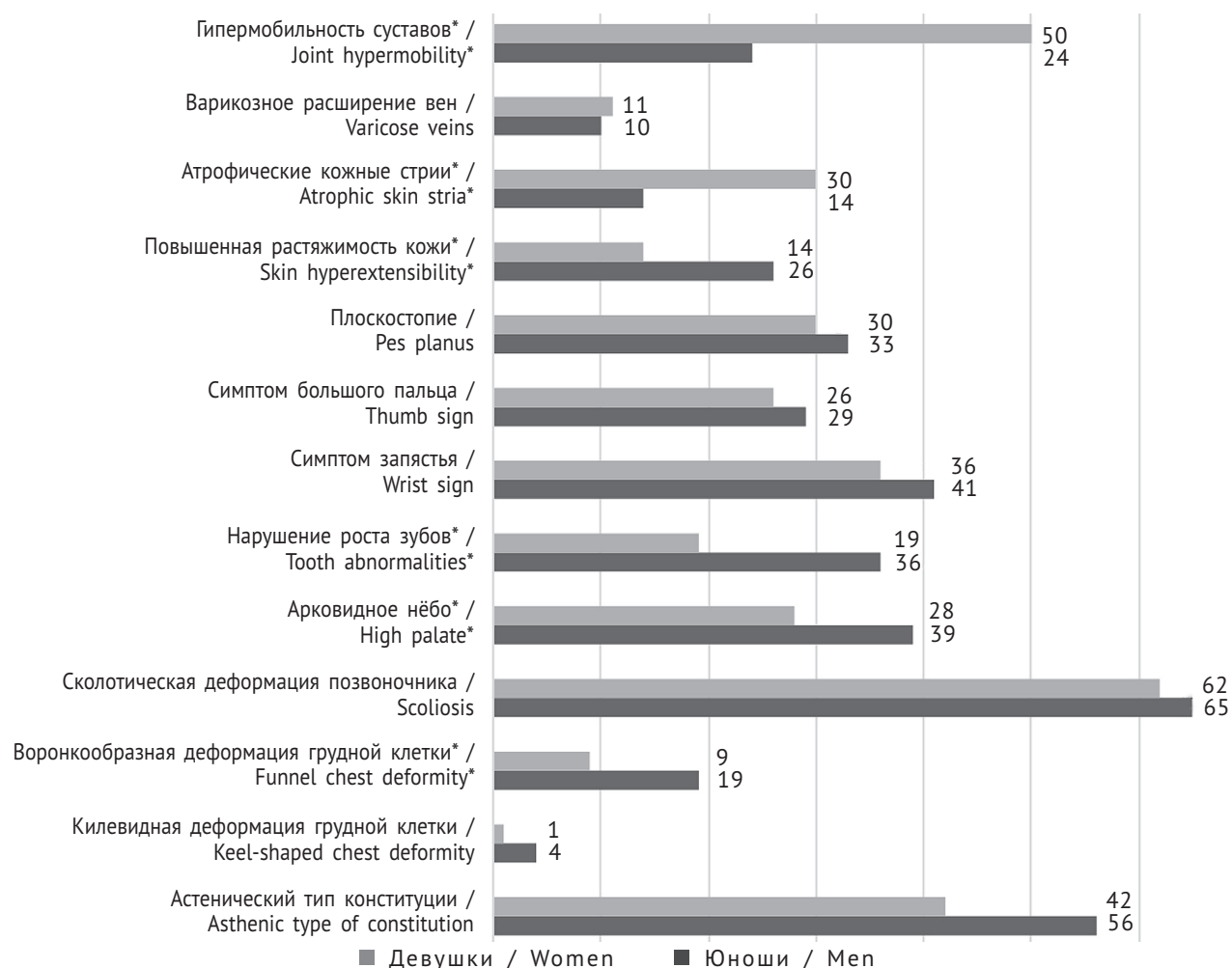


Рис. 2. Распространенность астенического типа конституции и признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых юношей и девушек (%). * $p < 0,01$
 Fig. 2. Prevalence of asthenic type of constitution and signs of dysembryogenesis in healthy men and women (%). * $p < 0.01$

у юношей практически в два раза чаще, чем у девушек (рис. 1).

Далее была оценена распространенность костных и кожных признаков дизэмбриогенеза, а также гипермобильности суставов среди практически здоровых юношей и девушек (рис. 2).

У юношей чаще выявлялись костные признаки дизэмбриогенеза — деформации грудной клетки, неправильный рост зубов, а также арковидное нёбо. Астенический тип конституции, предлагаемый как один из основных признаков в алгоритме диагностики ННСТ [10], также значительно чаще выявлялся

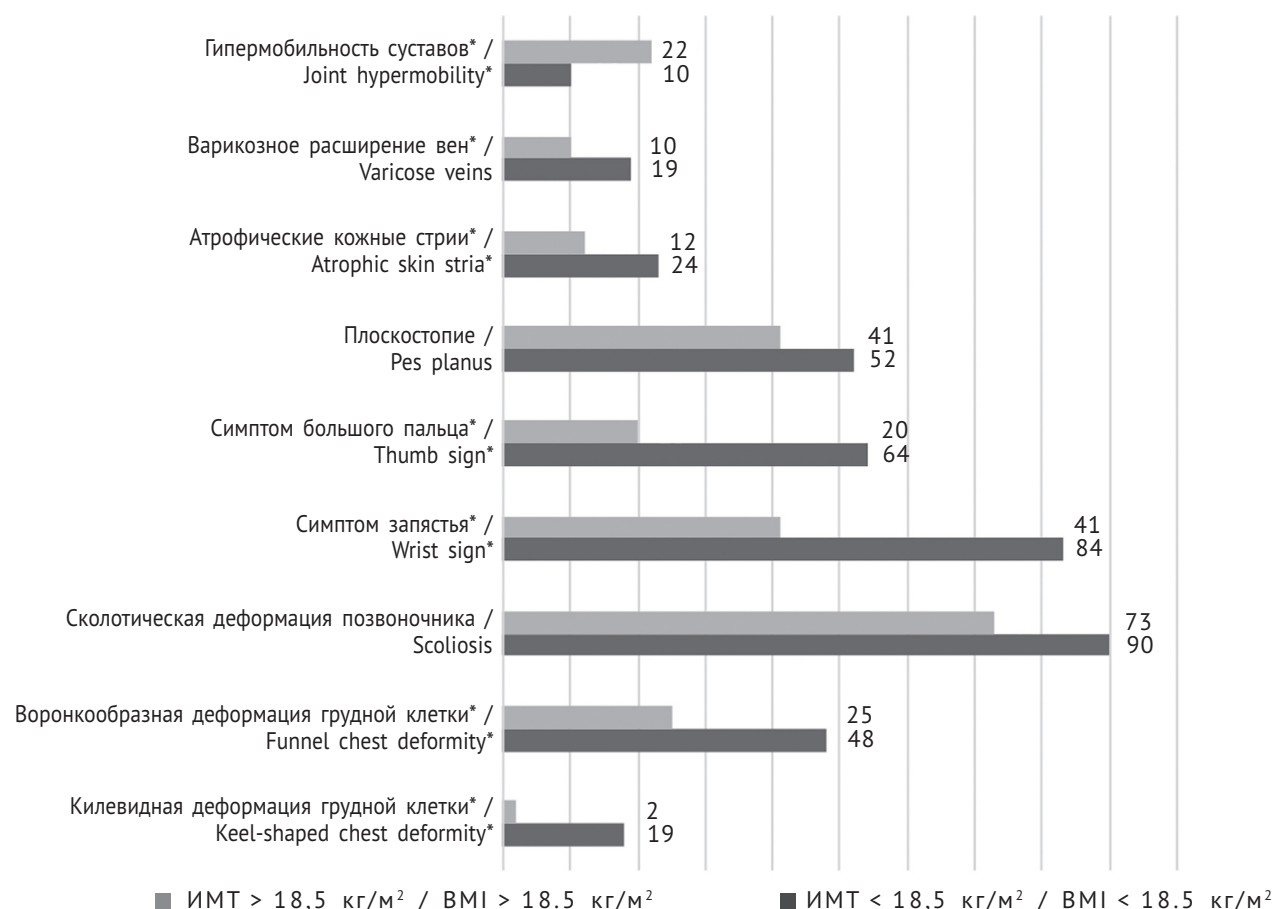


Рис. 3. Фенотипическая характеристика юношей в зависимости от уровня питания. ИМТ — индекс массы тела (%). * $p < 0,01$
Fig. 3. Phenotypic characteristics of young men with low and normal body weight. BMI – body mass index (%). * $p < 0.01$

у юношей. Необходимо отметить, что такие костные признаки дизэмбриогенеза, как сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие среди юношей и девушек регистрировались с одинаковой частотой. Хотя среднее количество кожных признаков дизэмбриогенеза было одинаковым у юношей и девушек, распространенность отдельных признаков существенно различалась. Так, атрофические стрии встречались значимо чаще у девушек, а повышенная растяжимость кожи в два раза чаще определялась у юношей. Гипермобильность суставов (4 и более баллов по шкале Beighton) выявлялась у половины девушек и лишь у четверти юношей, что необходимо учитывать при разработке критериев этого состояния для людей молодого возраста. В то же время распространенность варикозного расширения вен нижних конечностей существенно не зависит от пола.

Как уже отмечалось, пониженное питание рассматривается как важный маркер ННСТ. Уровень питания обычно оценивается по значению индекса массы тела (ИМТ). По нашим данным, нормотрофия (ИМТ 18,5–24,0 кг/м²) определялась более

чем у двух третей практически здоровых молодых людей, а пониженное питание выявлялось практически с такой же частотой, как и повышенное. При проведении анализа уровня питания практически здоровых обследуемых молодых людей, выявлена равная доля юношей и девушек с нормальным значением ИМТ. Интересно, что пониженное питание чаще выявлялось у девушек, чем у юношей (18,8 % vs 5,6 % соответственно, $p = 0,0002$), в то время как более высокие значения ИМТ, наоборот, характерны для юношей (22,5 % vs 10,0 %, $p = 0,0002$).

Для оценки связи уровня питания с частотой выявления отдельных признаков дизэмбриогенеза были сформированы две группы. В основную группу вошли юноши с ИМТ < 18,5 кг/м², в контрольную — юноши с ИМТ > 18,5 кг/м². Обследованные с избыточной массой тела в анализ не включались. Для увеличения репрезентативности обе группы были дополнены юношами, проходившими обследование в городской Мариинской больнице с диагнозом «недостаточность питания» (рис. 3).

Для юношей с пониженным питанием характерна более высокая частота выявления отдельных

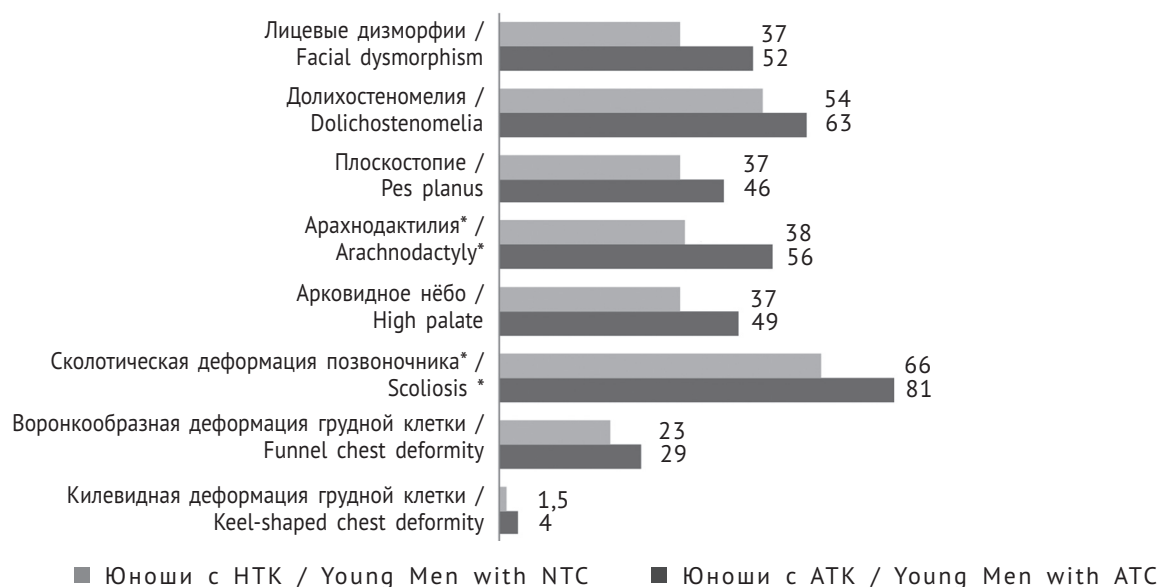


Рис. 4. Частота выявления костных признаков дизэмбриогенеза у юношей с астеническим типом конституции. НТК — нормостенический тип конституции, АТК — астенический тип конституции (%). * $p < 0,05$

Fig. 4. The frequency of detection of bone signs of dysembryogenesis in young men with asthenic constitution. NTC – normostenic type of constitution, ATC – asthenic type of constitution (%). * $p < 0.05$

внешних признаков дизэмбриогенеза: деформаций грудной клетки, арахнодактилии, сколиотической деформации позвоночника, атрофических кожных стрий. В то же время распространенность плоскостопия не связана с уровнем питания. Гипермобильность суставов регистрировалась у юношей значимо реже при пониженном уровне питания, чем при нормальном.

Аналогичный анализ был проведен и среди девушек. Основную группу (пониженное питание) составили 79 человек, группу с нормальным питанием — 341. Получены в целом аналогичные данные о преобладании костных и кожных признаков в группе лиц с пониженным питанием. Между тем перечень признаков, для которых удалось выявить достоверные различия распространенности, оказался гораздо меньшим. Из костных признаков дизэмбриогенеза лишь воронкообразная деформация грудной клетки и симптомы арахнодактилии значимо чаще выявлялись в группе девушек с пониженным питанием. Атрофические стрии достоверно чаще выявлялись у девушек с нормальным питанием (111 человек — 32,5 % контрольной группы против 15 человек — 19,0 % основной группы, $p = 0,02$). Частота выявления гипермобильности суставов у девушек также не зависела от уровня питания (46,8 % vs 50,7 %, $p = 0,53$).

Далее был проведен анализ распространенности костных признаков дизэмбриогенеза у юношей с АТК (рис. 4) в сравнении с нормостениками.

У юношей с астеническим типом конституции большинство костных признаков выявляется несколько чаще, нежели у нормостеников. Лишь сколиотическая деформация позвоночника и симптомы арахнодактилии (хотя бы один из симптомов) значимо чаще встречаются у астеников.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о наличии существенных различий в распространенности отдельных внешних признаков дизэмбриогенеза, характеризующих вовлечение костной, кожной и суставной систем организма в диспластический процесс, у юношей и девушек. Так, у юношей значимо выше среднее число костных признаков дизэмбриогенеза и существенно чаще выявляются такие стигмы, как долихостеномелия, деформации грудной клетки, арковидное нёбо, лицевые дизморфии, симптомы арахнодактилии, а у девушек более часто выявляется гипермобильность суставов. Этот факт обуславливает необходимость разработки дифференцированных подходов к оценке различных признаков и диагностике ННСТ у юношей и девушек. Между тем используемые в настоящее время Гентские критерии диагностики синдрома Марфана [21] и рекомендации по выявлению ряда диспластических фенотипов, характеризующихся признаками вовлечения костной системы в диспластический процесс [4], не учитывают пол обследуемого.

Необходимо отметить также выявленное нами преобладание среди девушек пониженного, а среди

юношей повышенного питания. Следует признать правоту авторов, связывающих дефицит массы тела с признаками дизэмбриогенеза. Действительно, для юношей с пониженным питанием характерно более частое присутствие некоторых костных признаков дизэмбриогенеза, таких как деформация грудной клетки, арковидное нёбо, симптомы арахнодактилии, сколиотическая деформация позвоночника. В то же время, лицевые дизморфии (неправильный рост зубов и нарушения прикуса), долихостеномелия, плоскостопие выявляются с одинаковой частотой у лиц с нормальным и пониженным питанием. Кожные признаки дизэмбриогенеза чаще встречаются у юношей и девушек с пониженным питанием, в то время как гипермобильность суставов выявляется у таких обследуемых в два раза реже, чем у нормотрофов. При этом, разумеется, первичен дефект соединительной ткани, проявляющийся костными и кожными дизморфиями, а пониженная масса тела является следствием конституциональных особенностей при астеническом телосложении с большим количеством костных признаков дизэмбриогенеза.

В то же время АТК, встречающийся у половины практически здоровых юношей и девушек, не связан с системным дефектом соединительной ткани — различные внешние проявления дизэмбриогенеза выявлялись практически с одинаковой частотой и при астеническом и при нормостеническом типе конституции. Это позволяет поставить под сомнение выводы некоторых исследователей, выделяющих АТК в качестве облигатного признака ННСТ [10].

Таким образом, полученные данные обуславливают необходимость разработки алгоритмов диагностики диспластических фенотипов у молодых людей с учетом пола обследуемых. Наиболее специфичные костные признаки, входящие в алгоритм диагностики ряда диспластических фенотипов, характеризующихся вовлечением костной системы в диспластический процесс (марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип) — деформации грудной клетки, арахнодактилия, долихостеномелия и высокое арковидное нёбо, существенно чаще выявляются у юношей. При обследовании пациентов с низкой массой тела целесообразно выполнение фенотипического обследования для исключения диспластических фенотипов, характеризующихся вовлечением костной системы.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность внешних признаков дизэмбриогенеза у юношей и девушек имеет существенные различия: большинство костных

признаков дизэмбриогенеза значимо чаще выявляются у юношей, а кожные признаки дизэмбриогенеза и гипермобильность суставов — у девушек.

2. Дефицит массы тела в молодом возрасте может рассматриваться как проявление наследственных нарушений соединительной ткани, характеризующихся вовлечением в диспластический процесс костной системы — марфаноидной внешности и марфаноподобного фенотипа.
3. Астенический тип конституции, определяемый по величине реберного угла $<80^\circ$, встречается у половины здоровых молодых людей и не является надежным маркером дефекта соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). — СПб.: Ольга, 1998. — 67 с. [Avrunin AS. Formirovanie osteoporoticheskikh sdvigo v strukture kostnoy tkani (kostnye organy, struktura kostnoy tkani i ee remodelirovanie, kontseptsiya patogeneza osteoporoza, ego diagnostiki i lecheniya). Saint Petersburg: Ol'ga; 1998. 67 p. (In Russ.)]
2. 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.)]
3. Григорович О.А. Желудочная секреция у людей разных типов телосложения в условиях ее стимулирования и ингибирования // Физиология человека. — 1998. — Т. 24. — № 2. — 117–121. [Grigorovich OA. Zheludochnaya sekretiya u lyudey raznykh tipov teloslozheniya v usloviyakh ee stimulirovaniya i ingibirovaniya. *Fiziol Cheloveka*. 1998;24(2):117-121. (In Russ.)]
4. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Березовская Г.А., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рекомендации (первый пересмотр) Российского кардиологического общества // Российский кардиологический журнал. — 2013. — Т. 99. — № 1S1. — С. 1–32. [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Berезovskaya GA, et al. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani

- v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rekomendatsii (pervyy peresmotr) Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva. *Russian journal of cardiology*. 2013;99(1S1):1-32. (In Russ.)]
5. 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. [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Reeva SV. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian journal of cardiology*. 2013;18(4):38-44. (In Russ.)]
 6. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В., и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – № 2S-2. – С. 63–68. [Zemtsovskiy EV, Parfenova NN, Reeva SV, et al. Vozrastnye aspekty problemy diagnostiki nasledstvennykh narusheniy struktury i funktsii soedinitel'noy tkani. *Arterial'naya gipertenziya*. 2008;14(2S-2):63-68. (In Russ.)]
 7. 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. [Zemtsovskiy EV, Timofeev EV, Malev EG. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noy tkani. kakaya iz dvukh deystvuyushchikh natsional'nykh rekomendatsiy predpochtitel'na? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):6-18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED846-18>.
 8. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. – М., 2005. – 136 с. [Klemenov AV. Nedifferentsirovannye displazii soedinitel'noy tkani. Moscow; 2005. 136 p. (In Russ.)]
 9. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., и др. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 2–76. [Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. Natsional'nye rekomendatsii rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsientov s displaziymi soedinitel'noy tkani. *Medical news of North Caucasus*. 2016;11(1):2-76. (In Russ.)]
 10. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. – Омск: Типография БЛАНКОМ, 2007. – 188 с. [Nechaeva GI, Viktorova IA. Displaziya soedinitel'noy tkani: terminologiya, diagnostika, takтика vedeniya patsientov. Omsk: Tipografiya BLANKOM; 2007. 188 p. (In Russ.)]
 11. Панасюк Т.В. Конституция и здоровье человека / Под ред. Т.В. Панасюк. – Ленинград, 1991. – 50 с. [Panasyuk TV. Konstitutsiya i zdorov'e cheloveka. Ed. by T.V. Panasyuk. Leningrad; 1991. 50 p. (In Russ.)]
 12. 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.)]
 13. 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., 2011. [Timofeev EV. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ikh vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lits molodogo vozrasta. [dissertation] Saint Petersburg, 2011. (In Russ.)]
 14. 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, Vyutrikh 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>.
 15. 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, Lobanov MYu, et al. Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus. *Biulleten' FTSSKE im. V.A. Almazova*. 2013;(4):62-69. (In Russ.)]
 16. 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, Zemtsovskiy EV. A Marfanoid Habitus Dyagnostics' Algorithm and Morfo-Functional Heart Singularities Relevant to this Dysplastic Phenotype. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2):24-31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED8224-31>.
 17. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. Активность трансформирующего фактора

- роста- β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 49–56. [Timofeev EV, Malev EG, Luneva EB, Zemtsovskiy 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>.
18. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 54. – С. 29–36. [Timofeev EV, Malev EG, Zemtsovskiy EV. Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus. *Cardiology*. 2018;58(54):29-36. (In Russ.)) <https://doi.org/10.18087/cardio.2435>.
19. Филатова О.В., Третьякова И.П., Выдра З.А. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у девушек с различными эволютивными типами конституции // *Acta Biologica Sibirica*. – 2016. – Т. 2. – № 1. – С. 92–106. [Filatova OV, Tret'yakova IP, Vydra ZA. Peculiarities of vegetative regulation of cardio-vascular system in girls with various evolutionary types of constitution. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):92-106. (In Russ.))
20. Шорова Т.В. Конституция человека и хронические заболевания внутренних органов. В кн.: Антропология медицины. – М.: Издательство Московского университета, 1989. – С. 109–125. [Shorova TV. Konstitutsiya cheloveka i khronicheskie zabolevaniya vnutrennikh organov. In: *Antropologiya meditsine*. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1989. p. 109-125. (In Russ.))
21. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>.

◆ Информация об авторах

Евгений Владимирович Тимофеев — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Баязит Ильнурович Зарипов — врач-нефролог. СПбГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Татьяна Игоревна Белоусова — врач-терапевт. СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Елена Валентиновна Вютрих — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Светлана Вениаминовна Реева — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Нина Николаевна Парфенова — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 5119443@mail.ru.

Эдуард Вениаминович Земцовский — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zemtsovsky@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.

Bayazit I. Zaripov — Nephrologist. Mariinsky City Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5119443@mail.ru.

Tatiana I. Belousova — Physician Therapeutic. City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5119443@mail.ru.

Elena V. Vutrih — 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.

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.

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



НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются острой развитием, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинко-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинко-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

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

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfprk@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/PED11137-42>

ВЛИЯНИЕ ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОБМЕН СИАЛОВЫХ КИСЛОТ В СТЕНКЕ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

© И.В. Вольхина¹, Е.Г. Бутолин²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск

Для цитирования: Вольхина И.В., Бутолин Е.Г. Влияние липоевой кислоты на обмен сиаловых кислот в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 37–42. <https://doi.org/10.17816/PED11137-42>

Поступила: 11.12.2019

Одобрена: 16.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Несмотря на всестороннее изучение особенностей причин и патогенеза сахарного диабета, его своевременная диагностика, профилактика и лечение остаются в числе наиболее актуальных проблем медицины. У больных, страдающих сахарным диабетом длительное время, появляются различные патологии желудочно-кишечного тракта, формирующие картину гастроэнтерологической формы автономной нейропатии. При диабетической полиневропатии широко применяют препараты α-липоевой кислоты, которая является универсальным антиоксидантом, функционирующим как кофактор в мультиферментных комплексах, катализирующих окислительное декарбоксилирование α-кетокислот, и поэтому играющим важную роль в процессе получения энергии в аэробных условиях, принимая участие в регенерации других антиоксидантов. В состав муцинов защитного слоя стенки тонкой кишки входят сиаловые кислоты, которые относятся к полифункциональным соединениям и являются компонентами гликопротеинов и гликолипидов. Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния липоевой кислоты на показатели обмена сиаловых кислот стенки тонкой кишки крыс при аллоксановом диабете. Обнаружено повышение скорости обмена сиаловых кислот в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом, что может свидетельствовать о перестройке метаболизма энтероцитов для адаптации к условиям недостатка инсулина и гипергликемии. Введение липоевой кислоты экспериментальным животным не уменьшало сиалидазную активность и содержание всех фракций сиаловых кислот в стенке тонкой кишки, хотя, по данным литературы, снижало степень развития оксидативного стресса в организме, в том числе в исследуемом отделе желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: липоевая кислота; аллоксановый диабет; сиалогликопротеины; сиаловые кислоты; тонкая кишка.

INFLUENCE OF LIPOIC ACID ON THE EXCHANGE OF SIALIC ACIDS IN SMALL INTESTINE OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES

© I.V. Volkhina¹, E.G. Butolin²

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

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

For citation: Volkhina IV, Butolin EG. Influence of lipoic acid on the exchange of sialic acids in small intestine of rats with alloxan diabetes. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):37-42. <https://doi.org/10.17816/PED11137-42>

Received: 11.12.2019

Revised: 16.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Despite comprehensive study of features of the reasons and a pathogeny of a diabetes mellitus, its timely diagnostics, prevention and treatment remain among the most current problems of medicine. The patients suffering from the diabetes mellitus a long time have various forms of pathology of a digestive tract forming a picture of a gastroenterological form of autonomous neuropathy. At a diabetic polyneuropathy widely use drugs of α-lipoic acid of acid which is the universal antioxidant functioning as a cofactor in the multifermental complexes catalyzing oxidizing decarboxylation of α-keto acids, and therefore playing an important role in the course of obtaining energy in aerobic conditions taking part in regeneration of other antioxidants. Sialic acids which belong to multifunctional connections, being components various the glycoproteins and glycolipids of connections are a part of mucins of a blanket of a wall of a small bowel. The composition of mucins of the protective layer of the wall of the small intestine includes sialic acids, which are multifunctional compounds that are components of glycoproteins and glycolipids. The purpose of this study was a comparative study of the effect of lipoic acid on the indicators of sialic acid metabolism of rat small intestine wall compounds in alloxan diabetes. An increase in the rate of sialic acid metabolism in the wall of the small intestine of rats with alloxan diabetes was found, which may indicate a restructuring of the metabolism of enterocytes to adapt

to conditions of insulin deficiency and hyperglycemia. The introduction of lipoic acid to experimental animals did not reduce sialidase activity and the content of all fractions of sialic acids in the wall of the small intestine, although, according to the literature, it reduced the degree of development of oxidative stress in the body, including in the studied section of the gastrointestinal tract.

Keywords: lipoic acid; alloxan diabetes; sialoglycoproteins; sialic acid; small intestine.

Несмотря на всестороннее изучение особенностей причин и патогенеза сахарного диабета (СД), его своевременная диагностика, профилактика и лечение остаются в числе наиболее актуальных проблем медицины.

У пациентов, страдающих СД длительное время, появляются различные патологии желудочно-кишечного тракта, формирующие картину гастроэнтерологической формы автономной нейропатии [1, 5, 9, 17].

Диабетическая энтеропатия проявляется нарушением перистальтической активности, развитием синдрома избыточного бактериального роста, диареи и стеатореи [13, 14]. Важную роль в развитии диабетической энтеропатии играют диабетическая микроангиопатия сосудов кишечника, оксидативный стресс, изменения профиля гастроинтестинальных гормонов, а также электролитные изменения и нарушения иммунитета [13, 17, 20].

При диабетической полиневропатии широко применяют препараты α -липоевой кислоты (ЛК), которая является универсальным антиоксидантом. ЛК функционирует как кофактор в мультиферментных комплексах, катализирующих окислительное декарбоксилирование α -кетокислот. Она играет важную роль в процессе получения энергии в аэробных условиях, принимает участие в регенерации других антиоксидантов [1, 4, 16].

На поверхности эпителиальных клеток барьерных органов, в том числе кишечника, находятся муцины, являющиеся крупными высокогликозилированными гликопротеинами. Кислые муцины содержат остатки сиаловых кислот (СК) или сульфатные группы. Одни муцины секретируются бокаловидными клетками и участвуют в образовании слоя слизи на поверхности эпителиальной выстилки органа, другие имеют трансмембранный домен и входят в состав гликокаликса. Муцины создают защитный барьер, способствуют прохождению веществ по желудочно-кишечному тракту, участвуют во взаимодействии эпителиальных клеток с окружающей их средой и в передаче клеточных сигналов, оказывая влияние на процессы пролиферации и иммунологические реакции [6, 8].

Основной секретируемый гелеобразующий муцин тонкой кишки MUC2 устойчив к эндогенным протеазам, так как его центральные домены за-

щищены углеводами, на долю которых приходится более 80 % массы. На концах углеводных цепей MUC2 располагаются остатки сиаловых кислот [18].

Сиаловые кислоты, занимающие терминальное положение в олиго- и полисахаридных цепях гликопротеинов и гликолипидов, обуславливают их отрицательный заряд. Наличие и количество этих моносахаридных остатков определяют структуру, физико-химические свойства и выполняемые функции углеводосодержащих соединений.

Литературные данные свидетельствуют об участии соединений, содержащих СК, и ферментов их обмена в регуляции действий различных сигнальных систем и поверхностных клеточных рецепторов [8, 11].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния липоевой кислоты на показатели обмена сиалосодержащих соединений тонкой кишки крыс при аллоксановом диабете.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на беспородных крысах-самцах альбиносах *Rattus norvegicus* массой 180–220 г в осенне-зимний период. При проведении опытов соблюдались положения Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Крысы содержались на стандартном рационе питания со свободным доступом к воде и корму.

Животные были разделены на три группы: в первую вошли интактные крысы, у животных второй и третьей групп вызывали СД однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата (Fluka Chemica, Швеция) в дозе 170 мг/кг массы тела животного. В каждой группе было от 6 до 12 животных. После индукции диабета, начиная с 4-го по 40-й дни эксперимента, крысы третьей группы (СД + ЛК) ежедневно получали липоевую кислоту в дозе 5 мг/100 г массы внутримышечно. В плазме крови определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом (Humap, Германия). Содержание свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот (ССК, ОСК и БСК соответственно) в стенке тонкой кишки определяли с помощью набора реагентов «СиалоТест» (НПЦ «Эко-Сервис», Россия) по методу П.Н. Шарая и др. Сиалидазная активность (СА) в стенке тонкой кишки изучалась

на основе метода И.В. Цветковой и др. в модификации П.Н. Шараева. Все вышеперечисленные показатели исследовали на 5, 10, 20, 30 и 40-й дни экспериментов.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета Statistica 6.0 фирмы StatSoft. Оценку значимости полученных данных (p) в сравниваемых выборках осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с критическим уровнем 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение аллоксана животным приводило к развитию гипергликемии. Согласно полученным данным (см. таблицу), концентрация глюкозы

в плазме крови крыс 2-й и 3-й групп статистически значимо превышала контрольные значения на протяжении всего эксперимента. При этом на фоне введения липоевой кислоты уровень гликемии у крыс был ниже, чем у животных 2-й группы на 5, 30 и 40-й дни опытов ($p < 0,05$). Максимальные значения данного показателя наблюдались на 30-й день у крыс с аллоксановым диабетом, составляя $21,53 \pm 3,61$ ммоль/л ($p < 0,05$).

У животных 2-й группы уровень ССК, ОСК и БСК в стенке тонкой кишки статистически значимо превышал контрольные значения на протяжении всего опыта. Максимальные значения содержания ССК наблюдали на 30-й день, составляя $0,93 \pm 0,08$ ммоль/кг ($p < 0,05$).

Показатели уровня гликемии, содержания фракций сиаловых кислот и сиалидазная активность в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом и после коррекции липоевой кислотой

Indicators of glycemia, sialic acid fractions and sialidase activity in the small intestine wall of rats with alloxan diabetes and after correction with lipioic acid

Показатель, серия эксперимента / Indicator, a series of experiment	Дни эксперимента / Days of experiment					
	Контроль / Control	5-й / 5 th	10-й / 10 th	20-й / 20 th	30-й / 30 th	40-й / 40 th
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	$6,05 \pm 0,12$	–	–	–	–	–
СД / D	–	$13,05 \pm 1,86^*$	$14,34 \pm 1,16^*$	$8,84 \pm 0,73^*$	$21,53 \pm 3,61^*$	$11,98 \pm 1,15^*$
СД + ЛК / D + LA	–	$7,73 \pm 0,59^*$	$14,16 \pm 1,9^*$	$7,49 \pm 0,29^*$	$9,73 \pm 0,33^*$	$8,44 \pm 0,38^*$
ССК, ммоль/кг / FSA mmol/kg	$0,17 \pm 0,01$	–	–	–	–	–
СД / D	–	$0,49 \pm 0,05^*$	$0,51 \pm 0,03^*$	$0,53 \pm 0,06^*$	$0,62 \pm 0,06^*$	$0,93 \pm 0,08^*$
СД + ЛК / D + LA	–	$1,06 \pm 0,1^*$	$0,64 \pm 0,04^*$	$0,87 \pm 0,18^*$	$0,77 \pm 0,06^*$	$0,48 \pm 0,04^*$
ОСК, ммоль/кг / OSA mmol/kg	$1,63 \pm 0,12$	–	–	–	–	–
СД / D	–	$4,45 \pm 0,5^*$	$4,06 \pm 0,28^*$	$4,13 \pm 0,51^*$	$5,17 \pm 0,54^*$	$8,67 \pm 0,89^*$
СД + ЛК / D + LA	–	$10,33 \pm 1,36^*$	$5,93 \pm 0,51^*$	$7,76 \pm 1,7^*$	$6,35 \pm 0,45^*$	$4,1 \pm 0,35^*$
БСК, ммоль/кг / PSA, mmol/kg	$8,29 \pm 0,22$	–	–	–	–	–
СД / D	–	$17,4 \pm 0,84^*$	$18,67 \pm 0,73^*$	$27,58 \pm 1,73^*$	$30,45 \pm 1,48^*$	$30,84 \pm 1,1^*$
СД + ЛК / D + LA	–	$34,51 \pm 2,17^*$	$38,99 \pm 0,6^*$	$28,07 \pm 2,38^*$	$42,19 \pm 1,36^*$	$31,17 \pm 1,39^*$
СА, ммоль/кг в час / SA, mmol/kg/o'clock	$0,22 \pm 0,02$	–	–	–	–	–
СД / D	–	$0,27 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,08^*$	$0,61 \pm 0,12^*$
СД + ЛК / D + LA	–	$0,89 \pm 0,1^*$	$0,73 \pm 0,16^*$	$0,93 \pm 0,13^*$	$0,67 \pm 0,07^*$	$0,79 \pm 0,26$

Примечание. * Различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$). СД — сахарный диабет, ЛК — α -липоевая кислота, ССК — свободные сиаловые кислоты, ОСК — олигосвязанные сиаловые кислоты, БСК — белоксвязанные сиаловые кислоты, СА — сиалидазная активность. Notes. * The difference with control is statistically significant ($p < 0.05$). D – diabetes, LA – lipioic acid, FSA – free sialic acids, OSA – oligosilicate sialic acids, PSA – protein bound sialic acids, SA – sialidase activity

Уровень СА у крыс с аллоксановым диабетом достоверно увеличивался на 30-й и 40-й дни эксперимента ($p < 0,05$). Отмечалась положительная корреляционная связь между содержанием ССК и БСК в стенке тонкой кишки ($r = 0,87$), а также уровнем ССК и СА ($r = 0,91$).

По данным Е.А. Скворцовой и др. [12] в стенке тонкого кишечника у крыс с аллоксановым диабетом на фоне гипергликемии наблюдались разнонаправленные сдвиги показателей прооксидантной и антиоксидантной систем, то есть увеличение концентрации активных продуктов тиобарбитуровой кислоты и снижение каталазной активности, что свидетельствует о развитии оксидативного стресса. При этом отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем гипергликемии и каталазной активности во все сроки эксперимента ($r = 0,9$; $p = 0,001$).

У крыс, получающих ЛК на фоне СД, содержания ССК, ОСК и БСК в стенке тонкой кишки также статистически значимо превышали контрольные значения на протяжении всего опыта. Отмечалась положительная корреляционная связь между содержанием ССК и СА ($r = 0,85$). По сравнению с соответствующими показателями животных 2-й группы, уровень ССК и ОСК при введении ЛК был выше во все исследуемые дни, кроме 20-го. Уровень БСК в стенке тонкой кишки у крыс 3-й группы был статистически значимо выше по сравнению с животными 2-й группы на 5, 10 и 30-й дни экспериментов, а СА соответственно была выше на 5, 10 и 20-й дни опытов.

Результаты проведенных исследований и литературных данных [2, 12] свидетельствуют о снижении уровня гликемии и показателей окислительного стресса в плазме крови животных с аллоксановым диабетом на фоне введения ЛК.

При этом содержания всех фракций СК и СА в стенке кишечника у крыс 2-й и 3-й групп были выше контрольных значений на протяжении всего эксперимента.

Во внутреннюю среду организма из кишечника вещества поступают по двум путям: через энтероциты и через межклеточные пространства. Через энтероциты всосавшиеся молекулы проникают сначала внутрь клетки, преодолевая апикальную мембрану, а затем поступают во внутренние среды организма через базальную или базолатеральную мембрану. С помощью белка SGLT1 обеспечивается сопряженный с переносом Na^+ вторичный активный транспорт глюкозы и галактозы через апикальную мембрану энтероцита. Транспорт сахаров через базальную мембрану происходит с помощью белка GLUT2 путем пассивной диффузии независимо от действия инсулина [3, 15].

Помимо всасывания пищевых веществ из просвета кишки в кровь, одновременно с ним идет значительный транспортный поток различных веществ (пищеварительных ферментов, гликопротеинов слизи, бикарбонатов и электролитов, субстрат-связывающих белков и секреторных иммуноглобулинов) и в обратном направлении, связанный с процессами секреции, экскреции и физиологической регенерации слизистой оболочки тонкой кишки [7].

В энтероцитах происходят интенсивные превращения всасывающихся продуктов переваривания. Например, продукты гидролиза липидов в желудочно-кишечном тракте вступают в реакции, связанные с ресинтезом триацилглицеринов и формированием транспортных комплексов (хиломикронов). Экзогенные моносахариды подвергаются процессам изомеризации. По мощности отдельных ферментных систем метаболизма и биотрансформации веществ эпителий тонкой кишки может превосходить печень [19]. В результате происходит обновление содержимого клеток слизистой кишечника с высокой скоростью (выделение веществ из эпителиоцитов в просвет кишечника и в кровь, поступление в клетки слизистой из просвета кишечника в процессе всасывания, активное превращение веществ внутри самих клеток слизистой).

Тонкая кишка, в отличие от желудка и толстой кишки, имеет только один слой поверхностной слизи, которая не прикреплена и легко удаляется. Ограничение бактериального воздействия в данном отделе желудочно-кишечного тракта происходит путем выделения слизи, координируемого с интенсивной двигательной активностью, которая перемещает свободную слизь и связанные с ней бактерии в толстую кишку [18].

По данным литературы, повреждения стенки кишечника наблюдаются только при длительном сроке развития сахарного диабета. При гистологическом исследовании тонкой кишки у больных диабетической диареей часто не удается обнаружить изменений слизистой оболочки [1]. При стрептозомициновом диабете у крыс через 3 недели отмечалось увеличение массы слизистой оболочки в подвздошной кишке, содержание SGLT1 в апикальной мембране усредненного энтероцита (средний показатель вдоль ворсинки) в тощей кишке у крыс с диабетом увеличивалось, а количество GLUT2 снижалось по сравнению с контролем [10].

Таким образом, изменения скорости обмена сигнальных соединений в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом может свидетельствовать о перестройке метаболизма энтероцитов для адаптации к условиям недостатка инсулина и гипергликемии. Введение ЛК экспериментальным

животным не уменьшало сиалидазную активность и содержание всех фракций СК в стенке тонкой кишки, хотя снижало степень развития оксидативного стресса в организме, в том числе в исследуемом отделе желудочно-кишечного тракта [2, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев В.Г. Диабетическая энтеропатия // Фарматека. – 2010. – № 3. – С. 46–49. [Avdeev VG. Diabetic enteropathy. *Farmateka*. 2010;(3):46-49. (In Russ.)]
2. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г., Скворцова Е.А. Влияние липоевой кислоты на обмен сиалосодержащих соединений в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 36–40. [Vol'khina IV, Butolin EG, Skvortsova EA. Effect of lipoic acid on the exchange of sialo-containing compounds in rats blood plasma with alloxan diabet. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):36-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED9536-40>.
3. Галевская Л.В., Соловцова И.Л., Рюмина Е.В. Биохимия специализированных клеток. – СПб.: СПбГМУ, 2003. [Galebskaya LV, Solovtsova IL, Ryumina EV. *Biokhimiya spetsializirovannykh kletok*. Saint Petersburg: SPbGMU; 2003. (In Russ.)]
4. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. Перекисное окисление липидов и его значение в патогенезе сахарного диабета и его осложнений: Пособие для врачей. – М., 2004. [Dedov II, Balabolkin MI, Mamaeva GG. *Perekisnoe okislenie lipidov i ego znachenie v patogeneze sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy: Posobie dlya vrachev*. Moscow; 2004. (In Russ.)]
5. Дорофеев А.Э., Супрун О.Е., Пархоменко Т.А., и др. Поражения кишечника у больных сахарным диабетом 2-го типа // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 3. – С. 17–19. [Dorofeev AE, Suprun OE, Parkhomenko TA, et al. Porazheniya kishechnika u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2012;(3):17-19. (In Russ.)]
6. Золотова Н.А. Структурная и функциональная характеристика муцинов // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. – № 1. – С. 66–72. [Zolotova NA. Structural and functional characteristics of mucins. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2014;(1):66-72. (In Russ.)]
7. Лысиков Ю.А. Фундаментальные механизмы пищеварения // Медицинский алфавит. – 2015. – № 16. – С. 17–27. [Lysikov YuA. Fundamental'nye mekhanizmy pishchevareniya. *Meditsinskii alfavit*. 2015;(16):17-27. (In Russ.)]
8. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Апчел А.В., Цыган В.Н. Роль сиаловых кислот в поддержании иммунного гомеостаза // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 3. – С. 233–237. [Moskalev AV, Sboychakov VB, Apchel AV, Tsygan VN. Role sialic acids in maintenance of an immune homeostasis. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2018;(3):233-237. (In Russ.)]
9. Мясина Ю.Н., Тихонова Т.А. Синдром раздраженной кишки или кишечные проявления диабетической нейропатии // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 12. – С. 1393–1395. [Myalina YuN, Tikhonova TA. Sindrom razdrazhennoy kishki ili kishechnye proyavleniya diabeticheskoy neyropatii. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy*. 2014;4(12):1393-1395. (In Russ.)]
10. Полозов А.С., Груздков А.А., Грефнер Н.М., и др. Участие различных механизмов во всасывании глюкозы в тонкой кишке крыс при сахарном диабете типа 2 / Материалы Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Современные аспекты интегративной физиологии»; Санкт-Петербург, 9–11 октября 2018 г. – СПб.; 2018. – С. 80–81. [Polozov AS, Gruzdkov AA, Grefner NM, et al. Uchastie razlichnykh mekhanizmov vo vsasyvanii glyukozy v tonkoy kishke kryv pri sakharnom diabete tipa 2. In: *Proceedings of the All-Russian Youth Conference with International Participation "Sovremennye aspekty integrativnoy fiziologii"*; Saint Petersburg, 9–11 Oct 2018. Saint Petersburg; 2018. p. 80-81. (In Russ.)]
11. Пшежецкий А.В., Ашмарина Л.И. Десалирование поверхностных рецепторов: новое направление в регуляции клеточных сигнальных систем // Биохимия. – 2013. – Т. 78. – № 7. – С. 949–961. [Pshezhetskiy AV, Ashmarina LI. Desialylation of surface receptors as a new dimension in cell signaling. *Biokhimiya*. 2013;78(7):949-961. (In Russ.)]
12. Скворцова Е.А., Вольхина И.В., Бутолин Е.Г. Влияние липоевой кислоты и токоферола на показатели окислительного стресса в тканях тонкого кишечника крыс с аллоксановым диабетом // Вестник УдГУ. Сер. Биология, науки о Земле. – 2014. – № 1. – С. 166–169. [Skvortsova EA, Vol'khina IV, Butolin EG. Vliyanie lipoevoy kisloty i tokoferola na pokazateli okislitel'nogo stressa v tkanyakh tonkogo kishechnika kryv s alloksanovym diabetom. *Vestnik UdGU. Seriya biologiya, nauki o Zemle*. 2014;(1):166-169. (In Russ.)]
13. Шулпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии // РМЖ. – 2011. – Т. 19. – № 17. – С. 1111–1116. [Shul'pekova YuO. Gastroenterologicheskie proyavleniya avtonomnoy diabeticheskoy neyropatii. *RMZh*. 2011;19(17):1111-1116. (In Russ.)]
14. Ярмоленко О.А., Малаева Е.Г., Худяков И.А., и др. Диабетическая энтеропатия // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 3. – С. 70–74. [Yarmolenko OA, Malaeva EG, Khudyakov IA, et al. Diabetic enteropathy. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2018;(3):70-74. (In Russ.)]

15. Baud G, Raverdy V, Bonner C, et al. Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(6): 1206-1212. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.04.022>.
16. Dincer Y, Telci A, Kayali R, et al. Effect of alpha-lipoic acid on lipid peroxidation and anti-oxidant enzyme activities in diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(4):281-284. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03642.x>.
17. Garcia JJ, Del Olmo GD, Gallego RS, et al. Enteral nutrition for management of diabetic enteropathy: a case report. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(9):499-501. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.02.017>.
18. Johansson ME, Sjoval H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):352-361. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.35>.
19. Magot T, Chevallier F. Measurement of the rate of cholesterol synthesis in various organs of the rat *in vivo*. *Ann Anim Biochim Biophys*. 1979;19(6): 1757-1770.
20. Thomas H. Diabetes: Circulating factors implicated in diabetic enteropathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):688. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.184>.

◆ Информация об авторах

Ирина Витальевна Вольхина — канд. биол. наук, доцент, кафедра биологической химии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: volchinaiv@gmail.com.

Евгений Германович Бутولين — д-р мед. наук, профессор, кафедра биологической химии. ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск. E-mail: butoline@mail.ru.

◆ Information about the authors

Irina V. Volkhina — PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: volchinaiv@gmail.com.

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

<https://doi.org/10.17816/PED11143-49>

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАРУШЕНИЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© С.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, А.Г. Апресян, С.В. Сердюков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Апресян А.Г., Сердюков С.В. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений внутрипеченочного кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 43–49. <https://doi.org/10.17816/PED11143-49>

Поступила: 18.12.2019

Одобрена: 14.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Проведено исследование внутрипеченочного кровотока методом полигепатографии и оценка эндотелиальной функции методом периферической артериальной тонометрии у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. В исследование включено 105 человек. Обследуемые были разделены на три группы: пациенты с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью и группа здоровых. Во всех наблюдаемых случаях, кроме группы здоровых, выявлены гемодинамические изменения. Особенности нарушения внутрипеченочного кровотока зафиксированы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Характер нарушений кровотока во многом зависел от этиологического фактора. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией обнаружена дисфункция эндотелия. У больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца или без нее установлена взаимосвязь дисфункции эндотелия и нарушений внутрипеченочной гемодинамики. Следовательно, вне зависимости от характера поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии печень закономерно вовлекается в патологический процесс, что сопровождается разной степенью выраженности нарушений внутрипеченочной микроциркуляции и дисфункции эндотелия периферического сосудистого русла, что может являться следствием универсальной реакции эндотелия на реализовавшееся воздействие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи можно рассматривать печень как один из органов-мишеней у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: внутрипеченочная гемодинамика; полигепатография; дисфункция эндотелия; периферическая артериальная тонометрия; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца.

THE RELATIONSHIP BETWEEN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INTRAHEPATIC BLOOD FLOW DISORDERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

© S.G. Manasyan, S.Yu. Ermolov, A.G. Apresyan, S.V. Serdyukov

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

For citation: Manasyan SG, Ermolov SYu, Apresyan AG, Serdyukov SV. The relationship between endothelial dysfunction and intrahepatic blood flow disorders in patients with cardiovascular pathology. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):43-49. <https://doi.org/10.17816/PED11143-49>

Received: 18.12.2019

Revised: 14.01.2020

Accepted: 17.02.2020

A study of intrahepatic blood flow by polyhepatography and evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry in patients with essential hypertension and coronary heart disease was conducted. The study included 105 people. The subjects were divided into three groups: patients with hypertension, coronary heart disease in combination with hypertension, and a group of healthy people. In all observed cases, except for the healthy group, hemodynamic changes were detected. The features of impaired intrahepatic blood flow in patients with cardiovascular pathology were revealed. The nature of blood flow disorders largely depended on the etiologic factor. The endothelial dysfunction revealed in patients with cardiovascular disease. In patients with arterial hypertension in combination with or without coronary heart disease, a relationship was found between endothelial dysfunction and intrahepatic hemodynamic disorders. The relationship of endothelial dysfunction and intrahepatic hemodynamic disorders was established, in patients with hypertension in combination with coronary heart disease or without it. Therefore, the liver is involved in the pathological process, regardless of the form of myocardial damage in cardiovascular pathology. It is accompanied by varying degrees of severity of intrahepatic microcirculation disorders and endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed. This may be a consequence of the universal reaction of the endothelium due to realized effect of risk factors for the development of cardiovascular diseases. In this regard, the liver can be considered as one of the target organs in patients with cardiovascular pathology.

Keywords: intrahepatic hemodynamics; polyhepatography; endothelial dysfunction; peripheral arterial tonometry; arterial hypertension; ischemic heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных проблем здравоохранения большинства стран мира является заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистой патологии [1]. В России данная проблема является не менее актуальной.

Известно, что важнейшая функция сердечно-сосудистой системы — обеспечение кровообращения, в том числе на микроциркуляторном уровне [3, 4]. Доказано, что дисфункция эндотелия и микроциркуляторные нарушения являются важным фактором в формировании и прогрессировании разных патологий сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) [9, 11, 14, 15].

В данном контексте роль печени зачастую остается недооцененной. Тем не менее известно, что печень обладает развитой микроциркуляторной сосудистой сетью с площадью эндотелия порядка 400 м², благодаря которой она является важным звеном в интегративных процессах гемодинамики. Функциональное состояние печени существенно зависит от особенностей внутрипеченочного кровотока, нарушения которого, в свою очередь, могут привести к изменениям на уровне центральной гемодинамики. Однако при всей очевидности указанной взаимосвязи имеются лишь единичные публикации, посвященные состоянию внутрипеченочной микроциркуляции у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [8]. Во многом это обусловлено сложностью объективной оценки внутрипеченочного кровотока, а также гемодинамическими особенностями печени. Большая часть печеночного кровотока поступает из портальной вены в нижнюю полую вену, то есть из вен в вены, следовательно, градиент давления между ними минимален. В связи с этим даже небольшие изменения градиента давления значимо меняют форму волн кровенаполнения печени. Основная роль артериального притока заключается в увлечении за собой в синусоиды печени крови из бассейна портальной вены (эффект артериовенной инъекции) [2]. Небольшое повышение центрального венозного давления, затруднения венозного оттока или тем более артериального притока приводят к существенным специфическим изменениям внутрипеченочного кровотока и нарушению функции печени. Поэтому оценка состояния внутрипеченочного кровотока, а также взаимосвязь печени с функциональным состоянием эндотелия важны для персонализированного подхода к проведению стандартной терапии.

Цель исследования — оценить взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений внутрипеченочного кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 105 человек, разделенных на три группы. Первую группу составили 35 пациентов (мужчин — 19, женщин — 16) с ГБ, средний возраст $58 \pm 8,4$ года, длительность заболевания $8,9 \pm 3,2$ года. У пациентов данной группы была II стадия ГБ, риск сердечно-сосудистых осложнений соответствовал умеренному и высокому (2–3), хроническая сердечная недостаточность не выше I–II ФК (по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности). Все пациенты первой группы, согласно рекомендациям по ведению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2013 [6], получали комбинированную терапию двумя и более антигипертензивными препаратами. Следует отметить, что 15 пациентов (43 % исследуемых) по показаниям принимали статины.

Во вторую группу были включены 40 больных (мужчин — 30, женщин — 10), средний возраст $57 \pm 8,2$ года, с постинфарктным кардиосклерозом (документально верифицированным инфарктом миокарда в анамнезе со сроком давности от 2 до 5 лет). Q-инфаркт миокарда был зарегистрирован у 25 пациентов (62 % обследуемых), не-Q-инфаркт миокарда — у 15 (38 %) пациентов. В качестве фоновой патологии все пациенты с ИБС имели ГБ с длительностью $7,2 \pm 3,3$ года. Выраженность хронической сердечной недостаточности не превышала I–II ФК (по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности). Все пациенты данной группы получали стандартную терапию, рекомендованную для больных ИБС [7]: дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы.

Третью (контрольную) группу составили 30 условно здоровых людей, средний возраст $49,1 \pm 5,2$ года, без анамнестических и объективных данных о наличии патологии.

Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие подписанного информированного согласия на участие в обследовании.

Критериями исключения являлись: наличие у пациентов с ГБ и ИБС хронических заболеваний печени и/или хронического злоупотребления алкоголем, сахарный диабет 1-го или 2-го типа, ожирение, хроническая болезнь почек выше 2-й стадии, острые инфекционные заболевания. Всем обследуемым были проведены общепринятые в кардиологии клиничко-лабораторные методы исследования.

Для оценки внутрипеченочного кровотока использовали полигепатографию. Исследование проводили с помощью аппаратно-программного комплекса

Валента+ (НЕО, Санкт-Петербург) с использованием модифицированного комплекта устройств и программ. Полигепатография осуществляется методом электроимпедансометрии (реографии) в области проекции правой, левой долей печени и селезенки. В ходе обследования производится запись кривых кровенаполнения (реограммы) в долях печени и селезенки, оценивается центральная гемодинамика. Для выявления фаз сердечного цикла регистрируются фоно- и электрокардиограммы. На основании оценки величины базового сопротивления, амплитуды, формы кривых и их изменений при проведении функциональных проб (на высоте вдоха, проба с нитроглицерином) формируется заключение о состоянии внутрипеченочного кровотока у пациентов с ГБ и ИБС.

Исследование внутрипеченочного кровотока проводилось в положении пациентов лежа на спине, с задержкой дыхания на полувыдохе (после обычного вдоха); выполняли не менее трех записей: фоновую и 2 пробы — с задержкой на вдохе и с нитроглицерином. Проба с задержкой на вдохе проводилась после нескольких (до 5) максимально глубоких вдохов и выдохов, а далее на высоте вдоха пациент на несколько секунд задерживал дыхание. Таким образом, оценивали нарушение венозного оттока крови из печени. Проба с нитроглицерином проводилась на полувыдохе (после обычного вдоха), по истечении 1,5–2 мин после применения спрея Нитроминт в дозе 400 мкг (1 доза) сублингвально. Данная проба оценивала нарушение венозного притока в синусоидах печени. Результаты проб расценивались как положительные, если после их проведения происходила нормализация форм реографических кривых, отрицательные — при отсутствии нормализации.

С целью количественной оценки нарушений внутрипеченочного кровотока нами была предложена шкала оценки степени выраженности нарушений, определенная в баллах. Согласно данной шкале отсутствие нарушений внутрипеченочной гемодинамики соответствовало 1–2 баллам; минимальные нарушения — 3–5; умеренно-выраженные нарушения — 6–7; выраженные нарушения гемодинамики печени — 8–10 баллам.

Трансторакальную эхокардиографию проводили с использованием датчика с переменной частотой 1,5–3,6 МГц на аппарате Vivid 7 (General Electrics, США) по стандартному протоколу [13].

Функцию эндотелия оценивали при проведении пробы с реактивной гиперемией с использованием устройства Endo-PAT 2000 (Itamar Medical, Израиль) по стандартной методике [12]. Оценивали индексы реактивной гиперемии (RHI) и аугмен-

тации (AI). При значениях индекса RHI меньше 1,67 диагностировали дисфункцию эндотелия, при AI больше +10 % — снижение эластичности сосудов.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. Полученные данные представлены в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m) с использованием t -критерия Стьюдента и в виде медианы (Me), нижнего (Q_{25}) и верхнего (Q_{75}) квартилей с использованием U -критерия Манна–Уитни или H -критерия Крускала–Уоллиса. С целью выявления связей между показателями проводился корреляционный анализ [5, 10]. Достоверными считались значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что достоверное ($p < 0,05$) повышение индексов объема левого предсердия и массы миокарда левого желудочка характерно для групп пациентов с сердечно-сосудистой патологией (I и II группы), по сравнению с III группой. Данные изменения являются следствием ремоделирования миокарда на фоне длительного течения артериальной гипертензии и ИБС. При этом показатель конечно-систолического объема левого желудочка был достоверно ($p < 0,05$) выше во II группе в сравнении с I и III, как проявление более выраженных морфологических изменений левых отделов сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией было выявлено нарушение функции эндотелия (рис. 1). У пациентов I группы (табл. 2) в 34 % случаев выявлена дисфункция эндотелия ($RHI < 1,67$), в 71 % — отмечено снижение эластичности сосудов ($AI > +10$ %). Индекс RHI составил 1,84 [1,4; 2,3], а индекс аугментации AI +17,2 [+5,8; +29,1] %. Во II группе преобладали пациенты с дисфункцией эндотелия (67 % обследуемых, $RHI < 1,67$) и сниженной эластичностью сосудов (71 % обследуемых, $AI > +10$ %). В данной группе RHI составил 1,53 [1,4; 1,74], а индекс AI +16,9 [+7,8; +29,9] %. В контрольной (III) группе нарушений функции эндотелия и снижения эластичности сосудов не выявлено. Значение индекса RHI в группе составило 2,4 [1,8; 2,5], а индекса AI –12,5 [–18,4; –8,3] %.

При анализе результатов полигепатографии (рис. 2) у пациентов I группы выявлено затруднение притока (43 % случаев, 95 % ДИ от 27 до 64 %) и оттока (31 % случаев, 95 % ДИ от 16 до 51 %) в синусоидах печени. Кроме того, проба с нитроглицерином была положительна

Таблица 1 / Table 1

Показатели эхокардиографии в исследуемых группах,* Me [Q_{25} ; Q_{75}]
 Echocardiographic parameters in study groups,* Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Показатель / Parameter	I группа / Group I (n = 35)	II группа / Group II (n = 40)	III группа / Group III (n = 30)
1	2	3	4
Индекс объема ЛП, мл/м ² / LA volume index, ml/m ²	31 [28; 37] ^{3,4}	37 [31; 39] ^{2,4}	22 [20; 23] ^{2,3}
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, ml	95 [87; 115] ³	116 [102; 137] ^{2,4}	90,5 [87; 93] ³
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, ml	30 [23; 38] ³	43 [28; 58] ^{2,4}	30 [27; 32] ³
ИММ ЛЖ, г/м ² / LVMI, g/m ²	111,15 [91; 121,4] ⁴	112 [107; 122] ⁴	75 [71; 80] ^{2,3}
ФВ ЛЖ, % (по Симпсону) / LVEF, % (Simpson's method)	70 [65; 74]	64,5 [59; 70]	74,5 [72; 75]

Примечание. * В таблице представлены только показатели, имеющие значимые различия между группами; верхний индекс обозначает номера столбцов, в которых различия между показателями достоверны при $p < 0,05$. ЛП — левое предсердие, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. Note. * The table shows only indicators that have significant differences between groups; the superscript indicates the column numbers in which the differences between the indicators are significant at $p < 0.05$. LA — left atrium, LV EDV — left ventricular end-diastolic volume, LV ESV — left ventricular end-systolic volume, LVMI — left ventricular mass index, LVEF — left ventricular ejection fraction.

Таблица 2 / Table 2

Значения эндотелий-зависимой вазодилатации в исследуемых группах
 Values of endothelium-dependent vasodilation in the study groups

Показатель / Parameter	I группа, % (абс.) / Group I, % (abs.) (n = 35)	II группа, % (абс.) / Group II, % (abs.) (n = 40)	III группа, % (абс.) / Group III, abs % (n = 30)
Дисфункция эндотелия (RHI < 1,67) / Endothelial dysfunction (RHI < 1.67)	34 (n = 12)	67 (n = 27)	—
Нормальная функция эндотелия (RHI > 1,67) / Normal endothelial func- tion (RHI > 1.67)	66 (n = 23)	33 (n = 13)	100 (n = 30)
Эластичность сосудов сохранена (AI < +10 %) / Preserved vascular elas- ticity (AI < +10 %)	29 % (n = 10)	29 (n = 13)	100 (n = 30)
Эластичность сосудов снижена (AI > +10 %) / Reduced vascular elas- ticity (AI > +10 %)	71 % (n = 25)	71 (n = 32)	—

в 77 % случаев, а проба на высоте вдоха — в 42,5 % случаях. Из полученных данных следует, что в I группе преобладали пациенты со стойким нарушением оттока из печени.

Во II группе большую часть составили пациенты с затруднением притока крови в синусоиды печени на фоне нарушений пассажа желчи (85 % случаев, 95 % ДИ от 69 до 94 %). Функциональная проба на вдохе имела положительную динамику в 40 % случаев, а с нитроглицерином — в 67,5 %. Таким образом, во II группе у части обследуемых были выявлены стойкие нарушения притока и оттока крови в печени.

В контрольной группе нарушений внутрипеченочной микроциркуляции по данным полигепатографии не выявлено.

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией (I и II группы) при проведении корреляционного анализа показателей дисфункции эндотелия и нарушений внутрипеченочной гемодинамики выявлена отрицательная достоверная связь ($r = -0,35$, $p < 0,001$). Таким образом, выраженность нарушений внутрипеченочной гемодинамики сопровождается нарастанием эндотелиальной дисфункции.

Из полученных данных следует, что в отличие от пациентов с изолированной ГБ, при сочетании

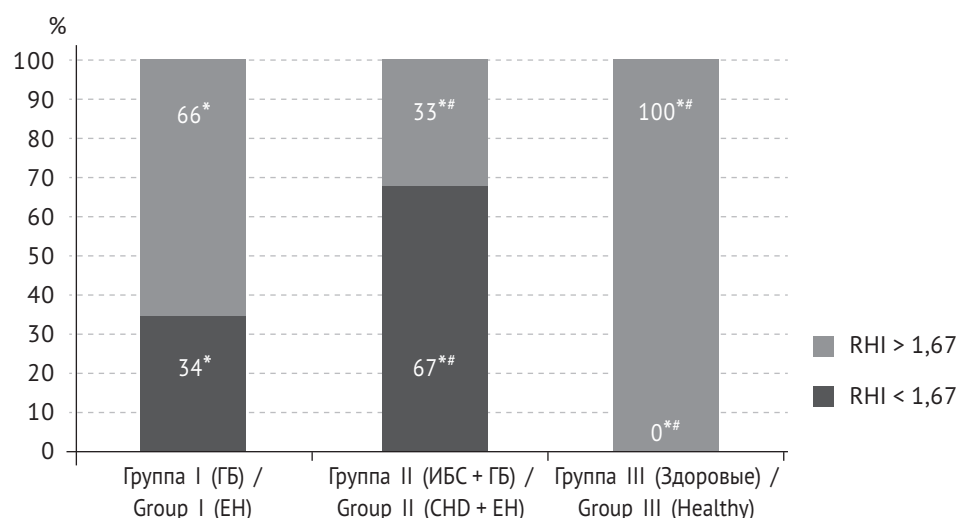


Рис. 1. Значения эндотелий-зависимой вазодилатации в исследуемых группах. * — различия достоверны при $p < 0,05$ между I и II группами. # — различия достоверны при $p < 0,0001$ между II и III группой. ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца

Fig. 1. Values of endothelium-dependent vasodilation in the study groups. * — the differences are significant at $p < 0.05$ between group I and group II. # — the differences are significant at $p < 0.0001$ between group II and group III. EH — essential hypertension, CHD — coronary heart disease

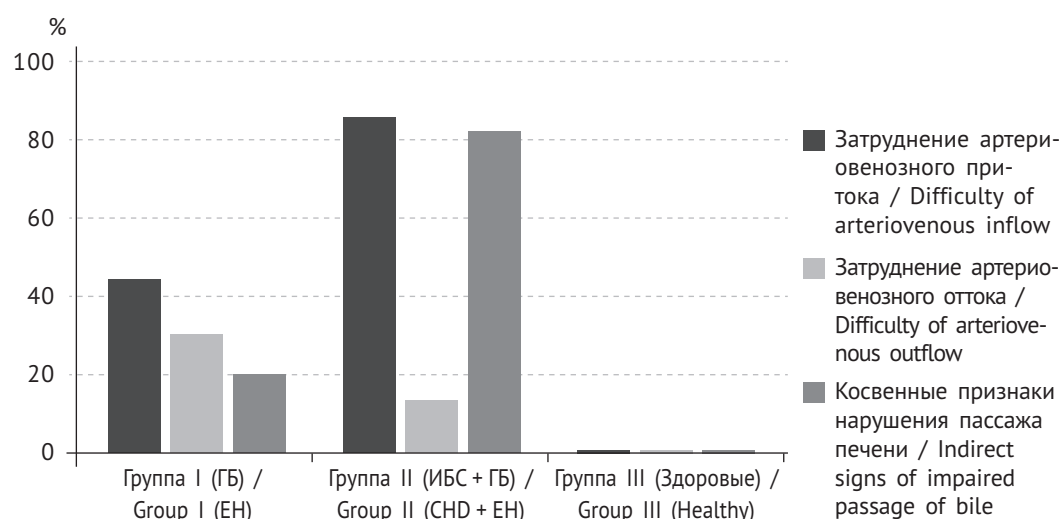


Рис. 2. Сравнительная характеристика внутрипеченочной микроциркуляции в исследуемых группах

Fig. 2. Comparative characteristics of intrahepatic microcirculation in the study groups

ГБ с перенесенным инфарктом миокарда дисфункция эндотелия наблюдается в большем проценте случаев, а степень выраженности эндотелиальных нарушений по значению индекса RHI — выше.

Процессы ремоделирования миокарда характерны для пациентов обеих групп с сердечно-сосудистой патологией, однако более выраженные изменения имеют место у пациентов II группы.

Таким образом, вне зависимости от характера поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии печень закономерно вовлекается в патологический процесс, что сопровождается разной степенью выраженности нарушений внутрипеченочной микроциркуляции.

Параллельно нарушениям внутрипеченочного кровотока нарастает дисфункция эндотелия периферического сосудистого русла, что может являться следствием универсальной реакции эндотелия на реализовавшееся воздействие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи можно рассматривать печень как один из органов-мишеней у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

ВЫВОДЫ

1. У большинства исследованных больных ГБ и ИБС выявлено нарушение внутрипеченочной

микроциркуляции. При сочетании ИБС с ГБ внутрипеченочная гемодинамика в 85 % случаев характеризуется нарушением артериовенозного притока, в то время как в группе пациентов с изолированной ГБ характер нарушений портоспеченочной гемодинамики был разнонаправленный и в 43 % случаев характеризовался нарушением артериовенозного притока, а в 31 % — нарушением венозного оттока из печени.

2. Нарушения функции эндотелия преобладают в группе пациентов с сочетанием ИБС и ГБ — 67 %, в группе больных изолированной ГБ указанные нарушения наблюдаются в 34 % случаев.
3. Снижение эластичности сосудов в одинаковом проценте случаев (71 %) было выявлено у пациентов с изолированной ГБ и при ее сочетании с ИБС.
4. У больных ГБ в сочетании с ИБС или без нее выявлена взаимосвязь дисфункции эндотелия и нарушений внутрипеченочной гемодинамики, что свидетельствует о вовлеченности печени в микроциркуляторные нарушения, происходящие при сердечно-сосудистых заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3. – № 1. – С. 7–11. [Belenkov YuN, Mareev VYu. Serdechno-sosudisty kontinuum. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2002;3(1):7-11. (In Russ.)]
2. Ермолов С.Ю., Добкес А.Л., Шабров А.В. Полигепатология. Гемодинамика. Гепатит. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. [Ermolov SYu, Dobkes AL, Shabrov AV. Poligepatografiya. Gemodinamika. Gepatit. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. (In Russ.)]
3. Манасян А.Г., Ермолов С.Ю., Добкес А.Л., и др. Особенности внутрипеченочной микроциркуляции крови у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7. – № 1. – С. 58–63. [Manasyan AG, Ermolov SYu, Dobkes AL, et al. Features of intrahepatic microcirculation in patients with ischemic heart disease and essential hypertension. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2015;7(1):58-63. (In Russ.)]
4. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Копченков И.И. От выбора антигипертензивного препарата — к выбору фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: смена парадигм // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12. – № 4. – С. 23–29. [Ostroumova OD, Bondarets OV, Kopchenov II. From the choice of antihypertensive drug to the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: a paradigm shift. *Sistemnye gipertenzii*. 2015;12(4):23-29. (In Russ.)]
5. Реброва О.В. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с. [Rebrova OV. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. *Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moscow: Media Sfera; 2002. 312 p. (In Russ.)]
6. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 1. – С. 7–94. [Rekomendatsii po lecheniyu arterial'noy gipertenzii ESH/ESC2013. *Russian journal of cardiology*. 2014;19(1):7-94. (In Russ.)]
7. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 7. – С. 7–79. [Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S. Rekomendatsii po lecheniyu stabil'noy ishemicheskoy bolezni serdtsa. ESC2013. *Russian journal of cardiology*. 2014;19(7):7-79. (In Russ.)]
8. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Никифоров В.С., и др. Особенности венозного печеночного кровотока при ишемической болезни сердца и диффузных заболеваниях печени // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 62–67. [Serdyukov DYU, Gordienko AV, Nikiforov VS, et al. Osobennosti venoznogo pechenochnogo krovoтока pri ishemicheskoy bolezni serdtsa i diffuznykh zabolevaniyakh pecheni. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiya*. 2012;11(1):62-67. (In Russ.)]
9. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., и др. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17. – № 1. – С. 7–23. [Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Role and methods of endothelial estimation dysfunction in the practical medicine. *Med Akad Z*. 2017;17(1):7-23. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/MAJ1717-23>.
10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов. – СПб.: ВмедА, 2005. – 266 с. [Yunkero V I, Grigor'ev SG. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy. *Lektsii dlya ad'yunktov i aspirantov*. Saint Petersburg: VmedA; 2005. 266 p. (In Russ.)]
11. Edwards G, Feletou M, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):863-879. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0817-1>.
12. EndoPAT 2000 Device User Manual. Caesarea Ind. Park: Itamar Medical Ltd; 2017. 100 p.

13. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1086-1119. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.07.013>.
14. Roca F, Iacob M, Remy-Jouet I, et al. Evidence for a Role of Vascular Endothelium in the Control of Arterial Wall Viscosity in Humans. *Hypertension.* 2018;71(1):143-150. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09870>.
15. Zhang X, Sun D, Song JW, et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biol.* 2018;71-72:421-431. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.026>.

◆ Информация об авторах

Софья Григорьевна Манасян — врач-кардиолог, терапевтическое отделение № 1. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sestr4ki@yandex.ru.

Сергей Юрьевич Ермолов — д-р мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: s.jermolov@mail.ru.

Анна Григорьевна Апресян — канд. мед. наук, ассистент, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: asestr4ki@yandex.ru.

Сергей Викторович Сердюков — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: serdyukovsv@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Sofya G. Manasyan — Cardiologist, Therapeutic Department No. 1. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sestr4ki@yandex.ru.

Sergey Yu. Ermolov — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.jermolov@mail.ru.

Anna G. Apresyan — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: asestr4ki@yandex.ru.

Sergey V. Serdyukov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: serdyukovsv@yandex.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/PED11151-57>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ТИПА КРОВООБРАЩЕНИЯ В ДИНАМИКЕ МОЗГОВЫХ СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ

© В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, А.В. Брега, М.Д. Денисенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Николаев В.И., Денисенко Н.П., Брега А.В., Денисенко М.Д. Патогенетическая роль изменения типа кровообращения в динамике мозговых сосудистых катастроф // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 51–57. <https://doi.org/10.17816/PED11151-57>

Поступила: 10.12.2019

Одобрена: 15.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Изучены особенности variability сердечного ритма (BCP) у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в зависимости от типа гемодинамики в 1-е сутки развития заболевания и на 7-й день после сосудистой катастрофы. Обследуемые (121 пациент, мужчины и женщины, от 30 до 55 лет) при поступлении в стационар были разделены на 3 группы: пациенты с ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения, с ОНМК и нормодинамическим типом кровообращения и с ОНМК и гиподинамическим типом гемодинамики. На 7-й день от начала заболевания всем пациентам была повторно проведена интегральная реография тела и в зависимости от вновь сформированного типа гемодинамики пациенты каждой группы были разделены на подгруппы: в каждой группе были выделены исследуемые с гипердинамическим, гиподинамическим и нормодинамическим типами кровообращения. Оценка показателей BCP в 1-е сутки нахождения пациента в стационаре выявила существенное повышение активности симпатического звена регуляции у больных с ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения: низкие значения стандартного отклонения NN-интервалов (SDNN), индекса напряжения регуляторных систем (ИН) и индекса вегетативного равновесия (ИВР). На 7-й день пребывания в стационаре пациенты с ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения характеризовались повышением показателей среднеквадратичного различия между длительностью соседних R-R-интервалов (RMSSD) и снижением ИН и ИВР. При обследовании пациентов через неделю от момента госпитализации у многих из них было обнаружено изменение типа гемодинамики. У пациентов с ОНМК и исходно гипердинамическим типом кровообращения ИВР и ИН были ниже, чем у пациентов с вновь сформированным гиподинамическим типом гемодинамики. Установлено, что у пациентов с ОНМК и стабильно гипердинамическим типом гемодинамики (и в 1-е сутки, и на 7-е сутки) наблюдается максимальная напряженность работы регуляторных систем.

Ключевые слова: стресс; адаптация; типы гемодинамики; острое нарушение мозгового кровообращения; variability сердечного ритма; вегетативная регуляция.

PATHOGENETIC ROLE OF CHANGES IN THE TYPE OF BLOOD CIRCULATION IN THE DYNAMICS OF BRAIN VASCULAR DISORDERS

© V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, A.V. Brega, M.D. Denisenko

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

For citation: Nikolaev VI, Denisenko NP, Brega AV, Denisenko MD. Pathogenetic role of changes in the type of blood circulation in the dynamics of brain vascular disorders. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):51-57. <https://doi.org/10.17816/PED11151-57>

Received: 10.12.2019

Revised: 15.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Features of the heart rate variability at patients with acute disorder of cerebral circulation depending on the type of hemodynamics were studied in acute period of disease and in a condition of relative functional rest. Surveyed men and women (121 patients, 30–55 years old) were divided into 3 groups according to the type of hemodynamics that was defined at the first day of their disease: the groups of patients with hyper-, hypo- and normodynamic types of hemodynamics were selected. The integral rheography of the body was carried out again on the 7th day of hospitalization of the patients. And according to the received data all examined individuals were divided into subgroups. The evaluation of indicators of the heart rate variability at patients during acute period of disease showed the significant increase of activity of the sympathetic link of regulation among people with hyperdynamic type of hemodynamics: the indices of tension and vegetative balance also as the standard deviation of NN intervals (SDNN) were rather low. The same patients examined on the 7th day of their disease demonstrated the reduction of the indices of tension and vegetative balance and the increase of the mean square difference between the duration of adjacent R-R intervals (RMSSD). These changes were regarded as gradual weakening of the sympathetic influences on cardio-vascular system in stabilization period. At examination of patients in a week from the moment of their hospitalization transformation of the type of hemodynamics was revealed among many of the

surveyed. The indices of tension and vegetative balance were the lowest among patients with acute disorder of cerebral circulation and initially hyperdynamic type of hemodynamics and newly formed hypodynamic type of blood circulation. While patients with acute disorder of cerebral circulation and constantly hyperdynamic type of blood circulation showed the maximal tension in operation of the regulatory systems.

Keywords: stress; adaptation; type of hemodynamics; acute violation of cerebral circulation; heart rate variability; autonomic regulation.

Современные представления о механизмах острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) неразрывно связаны с понятием «эмоциональный стресс», который рассматривают как один из наиболее значимых факторов риска развития сосудистой патологии, особенно у лиц молодого возраста [2, 8]. Доказано, что при нарушении мозговой гемодинамики происходит перенапряжение и срыв регуляции как на центральном, так и на периферическом уровнях, дискоординация стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, что приводит к развитию повреждения [3, 6]. Выраженность вегетативного компонента стресс-реакции при развитии ОНМК имеет большое значение для течения заболевания, что позволяет использовать метод оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) для прогнозирования рисков возможных осложнений и неблагоприятных исходов [7]. Так, известно, что риск ишемического повреждения головного мозга выше у пациентов с низкой активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 5].

Особенности системной гемодинамики как отражение центральных влияний на эффекторные системы организма также следует учитывать при оценке тяжести повреждения при развитии ОНМК, составлении прогнозов для пациента и разработке профилактических мероприятий, нацеленных на предупреждение данного заболевания [4]. Однако взаимосвязь между механизмами гемодинамики, особенностями ее регуляции в остром и подостром периодах сосудистых нарушений и характером повреждения головного мозга у пациентов с нарушением мозгового кровообращения изучены не полностью.

Цель — установить динамику изменений типа кровообращения в процессе развития ОНМК и определить ее роль в формировании повреждения.

Был обследован 121 пациент в возрасте от 30 до 55 лет (31,8 % женщин, 68,2 % мужчин). С помощью комплекса кардиореспираторной системы и гидратации тканей КМ-АР-01-«Диамант» проводили интегральную реографию тела (ИРГТ); с помощью пакета программ КардиоКит (сертификат

Госстандарта РФ № 2335 и сертификат МЗ РФ № РОСС RU ИМ02.АО3991) оценивали ВСР. Пациенты были обследованы в 1-е сутки после ОНМК и через 7 дней от момента госпитализации. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона–Уайта, Шапиро–Уилкса) методов.

В зависимости от типа гемодинамики все пациенты при поступлении в стационар были разделены на три группы: с ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения — 76 человек, с нормодинамическим — 28, с гиподинамическим — 17 человек.

Оценка показателей вариабельности сердечного ритма выявила существенное повышение активности симпатического звена регуляции среди пациентов с ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения, о чем свидетельствовало снижение значений стандартного отклонения NN-интервалов (SDNN) на 50 % по сравнению со стандартизированными общепопуляционными показателями. Значения среднеквадратичного различия между длительностью соседних R-R-интервалов (RMSSD) у пациентов данной группы были ниже нормальных и не превышали 16 [11; 35] мс (рис. 1). У пациентов с ОНМК и нормо- и гиподинамическими типами кровообращения величина RMSSD не превышала нормальных значений и была равна в среднем 20 мс. В группе пациентов с гиподинамическим типом кровообращения показатель SDNN был достоверно выше показателей в группах с гипер- и нормодинамическим типами кровообращения и составлял 41 [16; 82] мс, что дает основание предположить усиление звена парасимпатической регуляции, обеспечивающее гиподинамический тип кровообращения.

Активацию симпатического звена регуляции у пациентов с ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения подтверждали высокие значения индекса напряжения регуляторных систем (ИН) и индекса вегетативного равновесия (ИВР): 286,5 [153,5; 532] и 431,5 [228; 805] у. е. соответственно. Среди пациентов с ОНМК и гиподинамическим типом кровообращения данные показатели были ниже, чем в других группах исследования:

ИВР — 262 [84; 776] у. е., ИН — 154 [87; 554] у. е. (рис. 2).

Анализ данных variability сердечного ритма пациентов с ОНМК, полученных на 7-й день после сосудистой катастрофы, выявил повышение показателей SDNN и RMSSD (на 33 и 31 % соответственно) и снижение ИН (на 15 %) и ИВР (на 18 %) у больных ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения. Высокие значения данных показателей у таких пациентов при госпитализа-

ции и снижение вышеперечисленных индексов на 7-й день нахождения в стационаре свидетельствуют о выраженной активности симпатического отдела регуляции в остром периоде и постепенном уменьшении симпатических влияний на работу сердечно-сосудистой системы при стабилизации состояния пациентов.

У пациентов с ОНМК и нормодинамическим типом кровообращения было отмечено незначительное повышение показателей SDNN и RMSSD и вы-

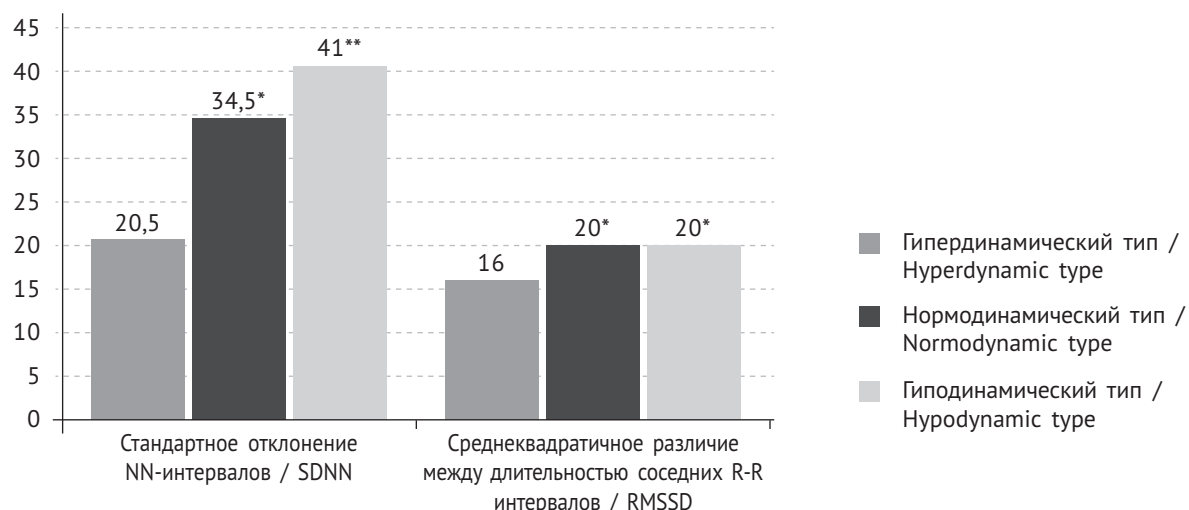


Рис. 1. Значения показателей SDNN и RMSSD у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и разными типами кровообращения в 1-е сутки после сосудистой катастрофы. * — достоверно при сравнении показателей группы гипер- и нормодинамического типа кровообращения, $p < 0,05$; ** — достоверно при сравнении показателей группы гипер- и гиподинамического типа кровообращения, $p < 0,05$

Fig. 1. Indicators of SDNN and RMSSD in patients with acute cerebrovascular accidents and different types of haemodynamics in the first days after vascular catastrophe. * — reliably when comparing indicators of the groups of hyperdynamic and normodynamic types of blood circulation, $p < 0.05$; ** — reliably when comparing indicators of the groups of hyperdynamic and hypodynamic types of blood circulation, $p < 0.05$

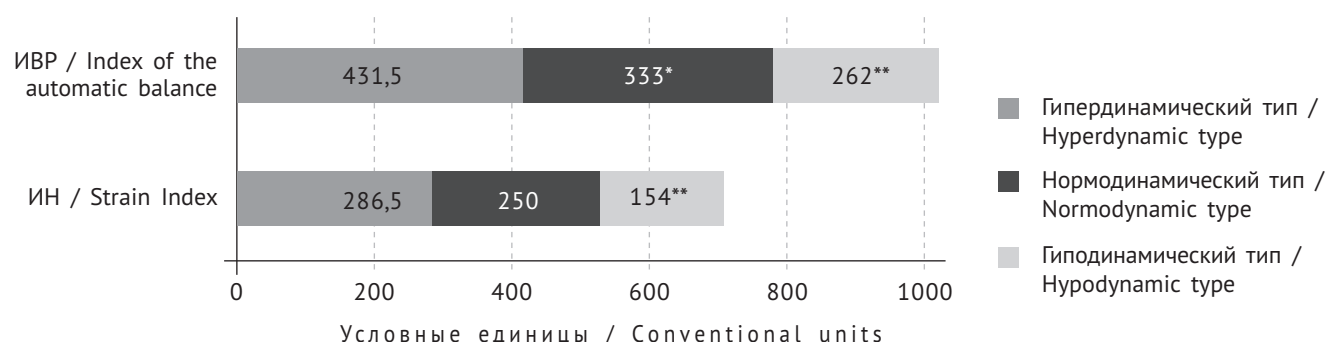


Рис. 2. Показатели индекса вегетативного равновесия (ИВР) и индекса напряжения регуляторных систем (ИН) у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и разными его типами в 1-е сутки после сосудистой катастрофы. * — достоверно при сравнении показателей группы гипер- и нормодинамического типов кровообращения, $p < 0,05$; ** — достоверно при сравнении показателей группы гипер- и гиподинамического типов кровообращения, $p < 0,05$

Fig. 2. Indicators of the autonomic balance and strain index in patients with acute cerebrovascular accidents and different types of haemodynamics in the first days after vascular catastrophe. * — reliably when comparing indicators of the groups of hyperdynamic and normodynamic types of blood circulation, $p < 0.05$; ** — reliably when comparing indicators of the groups of hyperdynamic and hypodynamic types of blood circulation, $p < 0.05$

раженное снижение ИВР (на 22 %) и ИН (на 35 %) по сравнению с сходными величинами (табл. 1).

При исследовании ВСР, проведенном на 7-й день нахождения пациентов в стационаре, было выявлено, что у больных ОНМК и гиподинамическим типом кровообращения показатель SDNN был на 35 % выше, чем у пациентов с ОНМК и нормодинамическим типом кровообращения, и более чем на 70 % выше, чем у пациентов с ОНМК и гипердинамическим типом. Значения RMSSD у пациентов с ОНМК и гиподинамическим типом кровообращения в два и более раз превышали величины RMSSD среди пациентов с ОНМК и нормо- и гипердинамическими типами. Данная динамика мо-

жет быть расценена как нарастающее повышение активности парасимпатического звена регуляции у пациентов с ОНМК и гиподинамическим типом кровообращения.

Через 7 дней от момента госпитализации в стационар все группы пациентов с ОНМК были разделены на подгруппы с учетом вновь сформированных типов гемодинамики. Так, из 76 человек с ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения в 1-е сутки после сосудистой катастрофы только у 50 тип гемодинамики остался прежним через неделю. У 11 человек тип кровообращения изменился на нормодинамический, а у 15 — на гиподинамический.

Таблица 1 / Table 1

Изменения показателей variability сердечного ритма у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в зависимости от типа кровообращения

Changes in HRV in patients with acute cerebrovascular accidents depending on the type of haemodynamics

Показатель / Index	Тип кровообращения / Type of haemodynamics					
	гипердинамический / hyperdynamic (n = 76)		нормодинамический / normodynamic (n = 28)		гиподинамический / hypodynamic (n = 17)	
	1-й день / 1 st day	7-й день / 7 th day	1-й день / 1 st day	7-й день / 7 th day	1-й день / 1 st day	7-й день / 7 th day
SDNN, мс / ms	21 [13; 51]	28 [19; 49]	35 [19; 77]	36 [21; 42]	41 [16; 82]	48 [43; 86]
<i>p</i>	0,29		0,070		0,91	
RMSSD, мс / ms	16 [11; 35]	21 [14; 38]	20 [14; 51]	24 [16; 36]	20 [10; 40]	47 [26; 51]
<i>p</i>	0,11		0,66		0,74	
ИВР, у. е. / Index of the autonomic balance, conventional units	459 [130; 974]	295 [173; 681]	333 [97; 793]	262 [176; 703]	262 [84; 776]	174 [66; 212]
<i>p</i>	0,013		0,92		0,26	
ВПР, у. е. / Index of the autonomic rhythm, conventional units	9,63 [4,56; 19,42]	7,52 [4,66; 11,92]	8,28 [2,82; 14,80]	5,92 [4,13; 10,85]	5,95 [2,93; 18,80]	5,25 [2,24; 6,04]
<i>p</i>	<0,001		0,35		0,15	
ПАПР, у. е. / Indicator of adequacy of regulation processes, conventional units	87 [52; 111]	85 [50; 108]	78 [40; 92]	64 [48; 93]	60 [47; 95]	45 [37; 77]
<i>p</i>	0,87		0,60		0,48	
ИН, у. е. / Strain index, conventional units	330 [82; 722]	229 [97; 457]	211 [47; 521]	163 [102; 429]	154 [53; 554]	102 [36; 152]
<i>p</i>	0,0066		0,58		0,28	
ПАРС / Indicator of the activity of regulatory systems, conventional units	7 [5; 0]	5 [3; 6]	6 [5; 0]	4 [2; 5]	5 [4; 0]	4 [2; 5]
<i>p</i>	<0,001		<0,001		0,0035	

Примечание: *p* — значимость различий при сравнении показателей у пациентов на 1-й и 7-й день при выполнении теста Вилкоксона (для связанных выборок). ИВР — индекс вегетативного равновесия, ВПР — вегетативный показатель ритма, ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции, ИН — индекс напряжения, ПАРС — показатель активности регуляторных систем. Note. *p* — significance of differences in comparison of indicators in patients on the 1st and 7th day when performing the Wilcoxon test (for related samples).

Таблица 2 / Table 2

Количество пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и разными типами кровообращения в 1-е и 7-е сутки исследования

Number of patients with acute cerebrovascular accidents in the 1st and 7th days of the study

Тип кровообращения в 1-й день / Type of haemodynamics on the 1 st day of study	Тип кровообращения на 7-й день / Type of haemodynamics on the 7 th day of study			Общий итог / General result
	гипердинамический / hyperdynamic	нормодинамический / normodynamic	гиподинамический / hypodynamic	
Гипердинамический / Hyperdynamic	50	11	15	76
Нормодинамический / Normodynamic	4	19	5	28
Гиподинамический / Hypodynamic	2	2	13	17
Общий итог / General result	56	32	33	121

Таблица 3 / Table 3

Изменение показателей variability сердечного ритма у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и изначально гипердинамическим типом гемодинамики в зависимости от вновь сформированного на 7-е сутки от начала заболевания типа кровообращения $Me [Q_1; Q_3]$

Changes in HRV in patients with acute cerebrovascular accidents and initially hyperdynamic type of haemodynamics depending on the newly formed (on the 7th day) type of blood circulation $Me [Q_1; Q_3]$

Тип кровообращения / Type of haemodynamics		Сутки / Day	SDNN, мс / ms	RMSSD, мс / ms	ИБР, у. е. / Index of the autonomic balance, conventional units	ИН, у. е. / Strain index, conven- tional units
Исходно гипердинамический / Initially hyperdynamic		1-е сутки / 1 st day	20,5 [13; 51]	16 [11; 35]	431,5 [228; 805]	286,5 [153,5; 532]
Вновь сформированные типы кровообращения / The newly formed types	гипер- / hyper-	7-е сутки / 7 th day	41,18 [28,17; 54,18]	27,98 [21,30; 34,65]	493,2 [382,4; 603,9]	335,58 [251,57; 419,58]
	нормо- / normo-	7-е сутки / 7 th day	41,72 [23,45; 59,99]	31,63 [12,55; 50,71]	485,09 [202,84; 767,33]	302,9 [124,4; 481,32]
	гипо- / hypo-	7-е сутки / 7 th day	43,57 [31,95; 55,19]	29,64 [21,88; 37,4]	344,71 [205,27; 84,15]*	211,5 [121,75; 301,24]*

Примечание. * Относительная достоверность различий при межгрупповом сравнении в группах с вновь сформированными типами кровообращения, $p < 0,05$, ИБР — индекс вегетативного равновесия, ИН — индекс напряжения. Note. * The relative significance of differences in inter-group comparison in groups with the newly formed types of haemodynamics, $p < 0.05$.

Из 28 пациентов с ОНМК и нормодинамическим типом кровообращения при поступлении в стационар 19 человек не изменили тип гемодинамики через неделю, у 5 человек сформировался гипердинамический тип.

Среди пациентов с ОНМК и гиподинамическим типом кровообращения (17 человек) в 1-е сутки после сосудистой катастрофы гиподинамический тип гемодинамики остался у 13 человек, у 2 — тип кровообращения изменился на гипердинамический, у 2 — на нормодинамический (табл. 2).

При повторном (на 7-й день) исследовании показателей ВСР у пациентов с ОНМК и гипердинамическим типом гемодинамики при поступлении

было выявлена тенденция к повышению SDNN и RMSSD у всех пациентов.

Было обнаружено, что у пациентов с ОНМК и исходно гипердинамическим типом кровообращения ИБР был ниже у пациентов с вновь сформированным гиподинамическим типом гемодинамики: на 28 % меньше по сравнению с пациентами с вновь сформированным нормодинамическим типом кровообращения и на 30 % меньше, чем у пациентов с вновь сформированным гипердинамическим типом. ИН был также ниже (на 30 %) у пациентов с вновь сформированным гиподинамическим типом гемодинамики (табл. 3).

Таблица 4 / Table 4

Изменение показателей variability сердечного ритма у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и изначально нормодинамическим типом гемодинамики в зависимости от вновь сформированного на 7-е сутки от начала заболевания типа кровообращения $Me [Q_1; Q_3]$

Changes in HRV in patients with acute cerebrovascular accidents and initially normodynamic type of haemodynamics depending on the newly formed (on the 7th day) type of blood circulation $Me [Q_1; Q_3]$

Тип кровообращения / Type of haemodynamics		Сутки / Day	SDNN, мс / ms	RMSSD, мс / ms	ИБР, у. е. / Index of the autonomic balance, conventional units	ИН, у. е. / Strain index, conven- tional units
Исходно нормодинамический / Initially hyperdynamic		1-е сутки / 1 st day	34,5 [18,5; 77]	20 [14; 51]	333 [96,5; 793]	250 [62; 521]
Вновь сфор- мированные типы крово- обращения / The newly formed types	гипер- / hyper-	7-е сутки / 7 th day	30,0 [20,01; 39,98]	23,25 [9,06; 37,43]	392,0 [146,8; 637,1]	239,75 [65,18; 414,31]
	нормо- / normo-	7-е сутки / 7 th day	40,21 [25,75; 54,66]	29,31 [16,1; 42,52]	316,47 [218,42; 414,52]	196,10 [128,67; 263,53]
	гипо- / hypo-	7-е сутки / 7 th day	45,25 [20,07; 70,42]*	31,25 [20,34; 2,15]*	299,5 [104,89; 94,10]*	154,75 [118,32; 327,82]*

Примечание. * Относительная достоверность различий при межгрупповом сравнении в группах с вновь сформированными типами кровообращения, $p < 0,05$. Note. *The relative significance of differences in inter-group comparison in groups with the newly formed types of haemodynamics, $p < 0.05$.

Среди пациентов с ОНМК и нормодинамическим типом кровообращения в 1-е сутки после сосудистой катастрофы также были выявлены отличия в подгруппах, образованных в соответствии со сформированными на 7-й день нахождения в стационаре типами кровообращения. Так, пациенты с вновь сформированным гиподинамическим типом гемодинамики характеризовались более высокими значениями SDNN (выше на 50,8 %) и RMSSD (выше на 34,3 %) по сравнению с ними пациенты, у которых тип гемодинамики изменился на гипердинамический. В сравнении с данными пациентами больные с вновь сформированным гиподинамическим типом кровообращения отличались более низкими показателями ИБР (на 23,6 %) и ИН (на 35 %) (табл. 4).

Изменения показателей ВСР на 7-й день у пациентов с ОНМК и исходно гиподинамическим типом кровообращения не оценивались в связи с малым количеством человек во вновь сформированных группах и трудностью статистической обработки данных малой выборки.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее эффективная регуляция работы эффекторных систем наблюдалась у пациентов с ОНМК и нормо- и гиподинамическим типами кровообращения, постоянными в течение всего срока исследования.
2. Наибольшая напряженность работы регуляторных систем наблюдалась у пациентов с ОНМК и гипердинамическим типом кровообращения,

в особенности у лиц, тип гемодинамики которых не претерпевал изменений в последующие 7 суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блеклов С.В., Ярченкова Л.Л., Козлова М.В., и др. Особенности вегетативной регуляции у больных с различными формами ишемического поражения мозга // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 2. – С. 96. [Bleklov SV, Yarchenkova LL, Kozlova MV, et al. Osobennosti vegetativnoy regulyatsii u bol'nykh s razlichnymi formami ishemicheskogo porazheniya mozga. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014;4(2):96. (In Russ.)]
2. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Особенности нарушения мозгового кровообращения (инсультов) в молодом возрасте // Новые медицинские технологии. – 2010. – № 4. – С. 11–16. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Features of cerebral circulation (stroke) disorders in young-aged patients. 2010;(4):11-16. (In Russ.)]
3. Николаев В.И., Денисенко М.Д., Денисенко Н.П., Исакова А.В. Тип гемодинамики как фактор чувствительности организма человека к эмоциональному стрессу // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 2. – С. 164–167. [Nikolaev VI, Denisenko MD., Denisenko NP, Isakova AV. Type of haemodynamics as a factor of sensitivity of an organism to emotional stress. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2011;(2):164-167. (In Russ.)]
4. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д., Исакова А.В. Роль психофизиологических ха-

- рактик человека в развитии эмоционального стресса // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6. – № 2. – С. 43–47. [Nikolaev VI, Denisenko NP, Denisenko MD, Isakova AV. Role of human's psychophysiological characteristics in the development of emotional stress. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2014;6(2):43-47. (In Russ.)]
5. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. – М.: МИА, 2012. – 312 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskiy insul't*. Moscow: MIA; 2012. 312 p. (In Russ.)]
 6. Пуршев В.Ю. Цереброваскулярная патология с позиции психосоматической медицины // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 182–185. [Purshhev VYu. Cerebrovascular pathology from the position of psychosomatic medicine. *Meditsinskiy al'manakh*. 2009;(4):182-185. (In Russ.)]
 7. Binici Z, Mouridsen MR, Kober L, et al. Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk. *Stroke*. 2011;42(11):3196-3201. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.607697>.
 8. Hamer M. Psychosocial stress and cardiovascular disease risk: the role of physical activity. *Psychosom Med*. 2012;74(9):896-903. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e31827457f4>.

◆ Информация об авторах

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

Наталия Петровна Денисенко — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: nataliya_denisen@mail.ru.

Анастасия Вячеславовна Брега — канд. мед. наук, ассистент, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sonata-luna@mail.ru.

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

◆ Information about the authors

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

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

Anastasiya V. Brega — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sonata-luna@mail.ru.

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



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: grmafpk@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/PED11159-64>

ВЛИЯНИЕ РОДИТЕЛЬСКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ПРОВОДИМОМУ ДЕТЯМ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА

© А.С. Барина, А.В. Налетов

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Для цитирования: Барина А.С., Налетов А.В. Влияние родительской приверженности к проводимому детям лечению хронической гастродуоденальной патологии на показатели качества жизни пациента // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 59–64. <https://doi.org/10.17816/PED11159-64>

Поступила: 05.12.2019

Одобрена: 17.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Эффективность терапии хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, заключается не только в успешной эрадикации патогенного микроорганизма, но и устранении выраженного диспепсического и абдоминального болевого синдрома, как основных клинических критериев данной патологии. Среди главных причин, влияющих на успешный исход терапии, можно выделить строгое соблюдение назначенных медикаментозных схем. Целью нашей работы было оценить влияние родительской приверженности к проводимому их ребенку, страдающему хронической гастродуоденальной патологией, лечению на показатели качества жизни пациента. Обследовано 80 детей старшего школьного возраста с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*. Всем пациентам была проведена антихеликобактерная терапия в амбулаторных условиях с использованием кларитромицина, амоксициллина, омепразола длительностью 14 дней. Перед началом терапии пациентам группы сравнения был проведен тренинг родительской комплаентности в отношении терапии, проводимой их ребенку. Для оценки уровня родительской комплаентности был использован разработанный нами специальный опросник. Также у всех пациентов были изучены показатели качества жизни при помощи опросника SF-36 исходно и через месяц после начала терапии. Выявлено, что исходно у детей с хронической гастродуоденальной патологией показатели по всем шкалам качества жизни были статистически значимо ниже относительно детей группы контроля. Установлено, что большая приверженность родителей к назначенной их ребенку терапии приводит не только к успешной эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, но и к положительной динамике как физического, так и психологического аспектов здоровья.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; дети; хроническая гастродуоденальная патология; качество жизни; комплаентность.

THE INFLUENCE OF PARENTAL COMPLIANCE TO TREATMENT OF CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN ON PATIENT'S QUALITY OF LIFE

© A.S. Barinova, A.V. Nalyotov

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

For citation: Barinova AS, Nalyotov AV. The influence of parental compliance to treatment of chronic gastroduodenal pathology in children on patient's quality of life. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):59-64. <https://doi.org/10.17816/PED11159-64>

Received: 05.12.2019

Revised: 17.01.2020

Accepted: 17.02.2020

The effectiveness of the treatment of chronic gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* infection consists not only in the successful eradication of the pathogenic microorganism, but also in eliminating dyspeptic and abdominal pain syndrome, as the main clinical criteria for this pathology. Among the main reasons that affect the successful outcome of therapy, it can be distinguished strict adherence to the prescribed drug regimens. The aim of the work was to assess the effect of parental adherence to their child suffering from chronic gastroduodenal pathology, treatment on the patient's quality of life. 80 children of high school age suffering from chronic gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* were examined. Anti-*Helicobacter* therapy using clarithromycin, amoxicillin, omeprazole for 14 days was held in all patients. The training of parental compliance in relation to ongoing therapy for their child was conducted before therapy in patients of the comparison group. The special questionnaire developed by us was used to assess the level of parental compliance. In addition, in all patients, the quality of life indices were studied using the SF-36 questionnaire at baseline and one month after the start of therapy. It was revealed that in children with chronic gastroduodenal pathology the initial indicators on all scales of quality of life were significantly lower compared to the children of the control group. It was found that the greater compliance of parents to their child's prescribed therapy leads not only to the successful eradication of *Helicobacter pylori* infection, but also to positive dynamics, both physical and psychological aspects of health.

Keywords: *Helicobacter pylori*; children; chronic gastroduodenal pathology; quality of life; compliance.

Наиболее распространенной среди хронических воспалительных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта является патология желудка и двенадцатиперстной кишки. Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) играет ведущую роль в формировании хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) среди пациентов всех возрастов. По данным ряда авторов, инфицирование НР детей старше 7 лет с болевым абдоминальным и(или) диспепсическим синдромом достигает 80 % [2]. Целью лечения ХГДП, ассоциированной с инфекцией НР, является полная эрадикация микроорганизма и купирование основных симптомов заболевания.

В настоящее время, несмотря на внедрение высоких технологий в медицину, до сих пор эффективность лечения многих заболеваний в амбулаторных условиях остается низкой, причиной этого является несоблюдение пациентами назначений лечащего врача [5]. Степень приверженности больного к лечению принято обозначать термином «комплаентность». Напротив, некомплаентность (низкий комплаенс) определяют как любое отклонение от рекомендаций врача [6]. В педиатрической практике в амбулаторных условиях контроль за соблюдением назначений лечащего врача ложится в первую очередь на родителей детей [7, 8]. Установлено, что среди родителей пациентов детского возраста с ХГДП, ассоциированной с НР, отмечается низкий уровень приверженности к проводимой их ребенку антихеликобактерной терапии [3]. Прямым следствием несоблюдения рекомендаций и указаний лечащего врача являются недостаточная эффективность терапии, ухудшение состояния больного, развитие осложнений, учащение рецидивов, развитие резистентности к препаратам и в том числе антибиотикорезистентности микроорганизмов, обострение основного заболевания и повышенный риск развития побочных эффектов. Все указанные причины могут снижать качество жизни (КЖ) пациента как интегральной характеристики его состояния, состоящего из физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, в основе которого лежит субъективное восприятие [4]. Важным результатом любого лечебного процесса является не только выздоровление, но и улучшение состояния пациента применительно ко всем сферам его деятельности по окончании лечения. Оценка КЖ пациента используется и в педиатрической практике и может быть завершающим этапом в анализе эффективности медицинских вмешательств, в профилактике, лечении и реабилитации различных хронических заболеваний [2].

Цель работы — изучить влияние уровня родительской приверженности в отношении проводимой терапии детям, страдающим ХГДП, на показатели КЖ пациента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр „Гастро-лайн“ г. Донецка» обследовано 80 детей старшего школьного возраста (12–17 лет) с ХГДП (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки), ассоциированной с НР. Диагностику инфекции НР проводили с помощью быстрого уреазного теста с биопсийным материалом с использованием тест-системы «Хелпил» (ООО «АМА», Россия), а также уреазным дыхательным тестом с помощью тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками (ООО «АМА», Россия).

Всем пациентам проведена антихеликобактерная терапия курсом 14 дней в амбулаторных условиях с использованием кларитромицина, амоксициллина и омепразола в возрастных дозировках. Дети были разделены на две группы (основную и группу сравнения) по 40 пациентов в каждой. В качестве контроля были изучены показатели КЖ у группы здоровых детей (25 человек). Пациенты основной группы проконсультированы на базе Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» на консультативном приеме детского гастроэнтеролога. Пациенты группы сравнения проконсультированы в ООО «Медицинский центр „Гастро-лайн“ г. Донецка» в условиях центра повышения родительской комплаентности, где во время 20–30-минутного приема с целью повышения уровня приверженности родителям пациента проведен «тренинг комплаентности», на котором были разъяснены причины, механизмы развития и возможные осложнения заболевания, диагностированного у ребенка. Акцент делался на объяснении необходимости соблюдения двухнедельного курса антибактериальной терапии, возможных побочных эффектах от приема назначенных препаратов, вероятности возобновления клинической симптоматики при преждевременном завершении терапии, режиме приема препаратов, предполагаемой стоимости лечения, коррекции распорядка дня пациента с учетом назначений.

Оценку эффективности эрадикации НР проводили через 4–6 недель после завершения терапии при помощи уреазного дыхательного теста.

У родителей всех пациентов основной группы и группы сравнения при контрольном визите был определен уровень приверженности к проведен-

ному их ребенку лечению с использованием разработанного нами опросника для оценки уровня родительской комплаентности, который включает 6 вопросов.

1. Забывали ли Вы когда-либо дать ребенку препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств ребенком?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если ребенок чувствует себя хорошо?
4. Если ребенок чувствует себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием препарата?
5. Можете ли Вы в связи с негативной реакцией ребенка на прием лекарства отказаться от следующего приема препарата?
6. Можете ли Вы без консультации с лечащим врачом самостоятельно заменить назначенный препарат в лечении Вашего ребенка на «более эффективный и безопасный» по Вашему мнению?

Положительный ответ в анкете оценивали в 0 баллов, отрицательный ответ — в 1 балл. При получении 6 баллов говорили о комплаентности родителей, при 45 баллах — частичной комплаентности, 3 и менее баллов — полной некомплаентности родителей.

Опросник признан высоко валидным (тест Кронбаха более 0,8). Чувствительность опросника — 92,8 %, специфичность — 82,4 %, ложноотрицательные значения — 7,2 %, ложноположительные значения — 17,6 %.

Перед началом лечения и после его окончания у всех пациентов было изучено КЖ при помощи адаптированного опросника SF-36, который имеет 8 шкал, оценивающих физические и психологические составляющие здоровья. Полученные ответы оценивались в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов соответствует более высокому КЖ.

Для оценки результатов количественных характеристик в работе приводится значение среднего арифметического (M) оцениваемого параметра и значение ошибки среднего (m), медианы (Me), минимума ($\min$) и максимума ($\max$) значений. Перед началом анализа выборки проверялись на нормальный закон распределения. Для проведения сравнения в более чем двух группах был использован критерий Крускала–Уоллиса. Для некоторых анализируемых показателей рассчитывали 95 % ДИ (доверительный интервал).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные показатели по уровню родительской приверженности к лечению ребенка не имели статистически значимого отличия между основной группой и группой сравнения ($p > 0,05$). В обеих группах лишь у $1/3$ пациентов родители исходно были комплаентными к терапии, проводимой ребенку.

Перед началом исследования средние значения показателей физического и психологического аспектов КЖ по всем шкалам не имели статистически значимого уровня отличия ($p > 0,05$) между группами пациентов с ХГДП (табл. 1). При этом

Таблица 1 / Table 1

Оценка показателей качества жизни согласно протоколу SF-36 среди обследованных групп перед началом лечения, баллы
The evaluation of indicators of QOL according to the SF-36 protocol in the examined groups before treatment, scores

Шкала / Scale	Основная группа, абс. ($n = 40$) / Basic group, abs. ($n = 40$)			Группа сравнения, абс. ($n = 40$) / Comparison group, abs. ($n = 40$)			Группа контроля, абс. ($n = 25$) / Control group, abs. ($n = 25$)		
	$M \pm m$	Me	min–max	$M \pm m$	Me	min–max	$M \pm m$	Me	min–max
Физическое функционирование / Physical functioning	75,1 $\pm$ 1,1*	70	60,0–90,0	75,5 $\pm$ 1,1*	72,5	60,0–90,0	89,2 $\pm$ 1,1	90	80,0–100,0
Ролевое физическое функционирование / Role-playing physical functioning	68,1 $\pm$ 1,8*	75	50,0–75,0	67,5 $\pm$ 1,8*	75	50,0–75,0	92,0 $\pm$ 2,4	100	75,0–100,0
Интенсивность боли / Pain intensity	40,5 $\pm$ 2,6*	40	20,0–70,0	40,3 $\pm$ 2,6*	40	20,0–70,0	91,6 $\pm$ 1,0	90	80,0–100,0
Общее состояние здоровья / General health	31,3 $\pm$ 1,0*	30	20,0–40,0	30,9 $\pm$ 1,0*	30	20,0–40,0	81,4 $\pm$ 0,5	80	80,0–85,0
Жизненная активность / Life activity	49,1 $\pm$ 1,0*	50	40,0–60,0	48,9 $\pm$ 1,0*	50	40,0–60,0	72,2 $\pm$ 0,6	70	65,0–75,0
Социальное функционирование / Social functioning	59,6 $\pm$ 1,3*	63	50,0–75,0	59,4 $\pm$ 1,3*	63	50,0–75,0	81,8 $\pm$ 1,3	88	75,0–88,0
Ролевое эмоциональное функционирование / Role-playing emotional functioning	59,6 $\pm$ 2,8*	67	80,0–100,0	60,4 $\pm$ 2,7*	67	34,0–100,0	92,1 $\pm$ 2,9	100	67,0–100,0
Психическое здоровье / Mental health	75,7 $\pm$ 0,6*	76	72,0–84,0	75,5 $\pm$ 0,6*	76	72,0–84,0	84,6 $\pm$ 0,7	84	80,0–88,0

Примечание. * Отличие от группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$). Note. * Difference from the control group is statistically significant ($p < 0,05$).

у детей с ХГДП показатели по всем шкалам КЖ были статистически значимо ниже относительно детей группы контроля ($p < 0,05$).

Наличие и выраженность абдоминального болевого синдрома у всех пациентов как основного клинического критерия ХГДП находило отражение в снижении показателя по шкале «интенсивности боли». У всех обследованных детей установлены самые низкие баллы по шкале «общего состояния здоровья», характеризующей оценку больным своего состояния здоровья в настоящий момент. Также у пациентов с ХГДП выявлена четкая тенденция

снижения психологических аспектов здоровья, что свидетельствует о значительном снижении социальной активности детей, ухудшении их эмоционального статуса и возможности выполнения своих повседневных социальных обязанностей.

После проведения двухнедельного курса антихеликобактерной терапии среди пациентов основной группы и группы сравнения была установлена высокая эффективность проведенного «тренинга комплаентности» с родителями пациентов в отношении повышения уровня приверженности к лечению ребенка (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Распределение пациентов в группах согласно уровню родительской комплаентности при контрольном визите
The distribution of patients in groups according to the level of parental compliance during the control visit

Уровень родительской комплаентности / The level of parental compliance	Основная группа ($n = 40$) абс. % ($M \pm m$) / Basic group ($n = 40$), abs. % ($M \pm m$)	Группа сравнения ($n = 40$) абс. % ($M \pm m$) / Comparison group ($n = 40$), abs. % ($M \pm m$)	Уровень значимости различия, p / The level of significance of differences, p
Некомплаентны / Non-compliant	13 (32,5 $\pm$ 7,4)	2 (5,0 $\pm$ 3,4)	<0,001
Частично комплаентны / Partially compliant	15 (37,5 $\pm$ 7,7)	8 (20,0 $\pm$ 6,3)	
Комплаентны / Complaint	12 (30,0 $\pm$ 7,2)	30 (75,0 $\pm$ 6,8)	

Таблица 3 / Table 3

Оценка показателей качества жизни согласно протоколу SF-36 среди обследованных групп на контрольном визите, баллы
The evaluation of indicators of QOL according to the SF-36 protocol in the examined groups at the control visit, points

Шкала / Scale	Основная группа, абс. ($n = 40$) / Basic group, abs. ($n = 40$)			Группа сравнения, абс. ($n = 40$) / Comparison group, abs. ($n = 40$)			Группа контроля, абс. ($n = 25$) / Control group, abs. ($n = 25$)		
	$M \pm m$	Me	min-max	$M \pm m$	Me	min-max	$M \pm m$	Me	min-max
Рольное физическое функционирование / Role-playing physical functioning	76,9 $\pm$ 2,1 ^{2,3}	75	50,0–100,0	88,8 $\pm$ 2,0 ^{1,4}	100	75,0–100,0	92,0 $\pm$ 2,4 ¹	100	75,0–100,0
Интенсивность боли / Pain intensity	78,3 $\pm$ 1,3 ^{2,3,4}	80	60,0–90,0	88,0 $\pm$ 1,0 ^{1,3,4}	90	70,0–100,0	91,6 $\pm$ 1,0 ^{1,2}	90	80,0–100,0
Общее состояние здоровья / General health	71,0 $\pm$ 0,6 ^{2,3,4}	70	60,0–80,0	78,8 $\pm$ 0,9 ^{1,3,4}	80	70,0–85,0	81,4 $\pm$ 0,5 ^{1,2}	80	80,0–85,0
Жизненная активность / Life activity	64,8 $\pm$ 0,8 ^{2,3,4}	65	60,0–75,0	70,8 $\pm$ 0,6 ^{1,4}	70	60,0–75,0	72,2 $\pm$ 0,6 ¹	70	65,0–75,0
Социальное функционирование / Social functioning	66,0 $\pm$ 1,4 ^{2,3,4}	63	50,0–88,0	78,5 $\pm$ 1,5 ^{1,4}	75	63,0–88,0	81,8 $\pm$ 1,3 ¹	88	75,0–88,0
Рольное эмоциональное функционирование / Role-playing emotional functioning	74,4 $\pm$ 2,2 ^{2,3,4}	67	67,0–100,0	87,6 $\pm$ 2,6 ^{1,4}	100	67,0–100,0	92,1 $\pm$ 2,9 ¹	100	67,0–100,0
Психическое здоровье / Mental health	78,0 $\pm$ 0,4 ³	76	76,0–84,0	79,1 $\pm$ 0,7 ^{3,4}	80	72,0–88,0	84,6 $\pm$ 0,7 ^{1,2}	84	80,0–88,0

Примечание. ¹ Отличие от основной группы статистически значимо ($p < 0,05$); ² отличие от группы сравнения статистически значимо ($p < 0,05$); ³ отличие от группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$); ⁴ отличие от исходных показателей соответствующей группы статистически значимо ($p < 0,05$). Note. ¹ Difference from the main group is statistically significant ($p < 0.05$); ² difference from the comparison group is statistically significant ($p < 0.05$); ³ difference from the control group is statistically significant ($p < 0.05$); ⁴ difference from the initial indicators in the relevant group is statistically significant ($p < 0.05$).

В группе сравнения преобладали пациенты, родители которых были полностью привержены к проведенному их ребенку курсу эрадикационной терапии — 30 (75,0 ± 6,8 %) детей, в отличие от основной группы, где данные показатели не имели статистически значимого ($p > 0,05$) отличия относительно исходных значений.

При изучении эффективности эрадикации инфекции НР между основной группой и группой сравнения были установлены статистически значимые различия по данному показателю ($p < 0,001$). Среди пациентов основной группы эрадикация НР была достигнута лишь у 47,5 % (95 % ДИ 31,9–63,3 %). В группе сравнения доля пациентов с эффективной эрадикацией была значимо выше — 87,5 % (95 % ДИ 75,2–96,0 %).

При контрольном исследовании у пациентов были выявлены значимые отличия между группами по показателям КЖ (табл. 3).

Установлено, что в обеих группах пациентов на фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика показателей КЖ. Среди пациентов группы сравнения показатели КЖ по всем шкалам на контрольном приеме были статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно исходных значений. В основной группе лишь по пяти шкалам: интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование показатели на фоне терапии имели статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие значения относительно исходного уровня. Установлено, что в группе сравнения средние значения по шкалам: ролевое физическое функционирование, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$) от соответствующих показателей группы контроля. Среди пациентов основной группы все показатели по шкалам, отражающим как физическое, так и психологическое здоровье, были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно пациентов группы контроля.

ВЫВОДЫ

Таким образом, установлено, что мероприятия по повышению уровня комплаентности родителей («тренинг комплаентности») к проводимому лечению их детей, страдающих хронической гастродуоденальной патологией, являются эффективными в отношении улучшения уровня приверженности родителей к лечению их ребенка, что находит отражение в повышении уровня эффективной эради-

кации *Helicobacter pylori*, а также в положительной динамике показателей КЖ как интегрального показателя здоровья пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бовбель И.Э., Малюгин В.Ю. Оценка эффективности эрадикационной терапии первой линии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей // Медицинские новости. – 2008. – № 2. – С. 62–64. [Bovbel' IE, Malyugin VYu. Otsenka effektivnosti eradikatsionnoy terapii pervoy linii pri infektsii *Helicobacter pylori* u detey. *Meditsinskie novosti*. 2008;(2):62-64. (In Russ.)]
2. Гурова М.М., Хмелевская И.Г. Качество жизни у детей с хроническим гастродуоденитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 11. – С. 16–22. [Gurova MM, Khmelevskaya IG. Kachestvo zhizni u detey s khronicheskim gastroduodenitom. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(11):16-22. (In Russ.)]
3. Налетов А.В., Барина А.С., Гуз Н.П. Родительская комплаентность и влияющие на нее факторы при лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2018. – № 1. – С. 69–72. [Naletov AV, Barinova AS, Guz NP. Roditel'skaya komplaentnost' i vliyayushchie na nee faktory pri lechenii detey s khronicheskoy gastroduodenal'noy patologiei, assotsiirovannoy s infektsiei *H. pylori*. *Problemy ekologicheskoy i meditsinskoy genetiki i klinicheskoy immunologii*. 2018;(1):69-72. (In Russ.)]
4. Налетов А.В., Вьюниченко Ю.С., Коктышев И.В. Оценка качества жизни детей с синдромом раздраженного кишечника, проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе // Университетская клиника. – 2018. – № 2. – С. 12–16. [Naletov AV, V'yunichenko YuS, Koktyshhev IV. Assessment of quality of life of children with irritable bowel syndrome, living in conditions of military conflict in Donbass. *Universitetskaya klinika*. 2018;(2):12-16. (In Russ.)]
5. Новикова И.А., Попов В.В. Комплаентность и качество жизни психосоматических больных // Медицинская психология в России. – 2015. – № 6. – С. 3. [Novikova IA, Popov VV. Komplaentnost' i kachestvo zhizni psikhosomaticheskikh bol'nykh. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2015;(6):3. (In Russ.)]
6. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10. – № 1. – С. 50–59. [Sinopal'nikov AI, Zaytsev AA. Patient Compliance with Antimicrobial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2008;10(1):15-23. (In Russ.)]

7. Al-Hassany L, et al. Assessing methods of measuring medication adherence in chronically ill children-a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13: 1175-89. <https://doi.org/10.2147/PPA.S200058>.
8. Dawood OT, Izham M, Ibrahim M, Palaian S. Medication compliance among children. *World J Pediatr*. 2010;6(3):200-202. <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0218-8>.

◆ Информация об авторах

Анна Сергеевна Барина — ассистент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова. ГОУ ВПО ДНМУ им. М. Горького, Донецк. E-mail: a_barinova86@mail.ru.

Андрей Васильевич Налетов — д-р мед. наук, доцент, заведующий, кафедра педиатрии № 2. ГОУ ВПО ДНМУ им. М. Горького, Донецк. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

◆ Information about the authors

Anna S. Barinova — Assistant Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after prof. I.V. Komissarov. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: a_barinova86@mail.ru.

Andrew V. Nalyotov — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Pediatrics No. 2. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.



ОСТРЫЙ МИОКАРДИТ У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

© Е.В. Пшеничная, А.П. Дудчак, Н.А. Усенко, В.В. Сосна

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Для цитирования: Пшеничная Е.В., Дудчак А.П., Усенко Н.А., Сосна В.В. Острый миокардит у детей: проблемы диагностики и лечения // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 65–72. <https://doi.org/10.17816/PED11165-72>

Поступила: 10.12.2019

Одобрена: 15.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, острый миокардит – это воспалительное поражение миокарда, подтвержденное гистологически, иммунологически и иммуногистохимически. Вопрос диагностики острого миокардита у детей по-прежнему остается нерешенным. Затрудняет диагностику миокардита у детей разнообразие клинических проявлений и неспецифическая симптоматика заболевания, а также ограниченность применения некоторых методов исследования, в частности, эндомикардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии сердца. В настоящее время продолжается поиск дифференциально-диагностических алгоритмов заболевания. По данным современной литературы, большое внимание уделяется неинвазивным методам диагностики острого миокардита у детей, течение которого может осложняться жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма и проводимости: желудочковой экстрасистолцией, удлинением скорректированного интервала QT, атриовентрикулярной блокадой. В свою очередь, появление вышеуказанных нарушений ритма сердца повышает риск внезапной сердечной смерти. Рекомендации по лечению миокарда у детей часто претерпевают изменения ввиду небольшого количества многоцентровых и контролируемых исследований в детской популяции. В статье представлен обзор современных подходов к лечению острого миокардита у детей: применение противовирусных препаратов, внутривенного иммуноглобулина, иммуносупрессивной терапии, особенности лечения сердечной недостаточности.

Ключевые слова: миокардит; дети; диагностика; лечение.

ACUTE MYOCARDITIS IN CHILDREN: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

© E.V. Pshenichnaya, A.P. Dudchak, N.A. Usenko, V.V. Sosna

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

For citation: Pshenichnaya EV, Dudchak AP, Usenko NA, Sosna VV. Acute myocarditis in children: problems of diagnosis and treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):65-72. <https://doi.org/10.17816/PED11165-72>

Received: 10.12.2019

Revised: 15.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Acute myocarditis by the World Health Organization is an inflammatory disease of the heart muscle, confirmed by histologically, immunologically and immunohistochemically. The diagnosis of acute myocarditis in children remains open due to the presence of a number of reasons. First of all, it is difficult to diagnose myocarditis in children due to the variety of clinical manifestations and the presence of nonspecific symptoms of the disease. What matters is the lack of accessibility in the routine practice of a doctor of certain research methods and a sharp limitation in the use of endomyocardial biopsy. The search for differential diagnostic algorithms of the disease continues. According to modern literature, much attention is paid to non-invasive methods for the diagnosis of acute myocarditis in children. The course of acute myocarditis can be complicated by life-threatening cardiac arrhythmias: ventricular extrasystole, lengthening of the corrected QT interval, atrioventricular block. The appearance of cardiac arrhythmias increases the risk of sudden cardiac death. Recommendations for the treatment of myocardium in children often undergo changes due to the small number of multicenter and controlled studies in the pediatric population. The article provides an overview of modern approaches to the treatment of acute myocarditis in children: the use of antiviral drugs, intravenous immunoglobulin, immunosuppressive therapy, especially the treatment of heart failure in acute myocarditis in children.

Keywords: myocarditis; children; diagnosis; treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Миокардит — это воспалительное заболевание миокарда, диагностируемое по установленным гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям. Существует также понятие воспалительной кардиомиопатии, которая определяется как миокардит с наличием сердечной недостаточности [8, 23]. Согласно рекомендациям Союза педиатров России, миокардит — это воспалительное поражение миокарда инфекционной, токсико-инфекционной, инфекционно-аллергической, аутоиммунной или токсической этиологии [2].

Клинически острый миокардит имеет множественные неспецифические проявления, что затрудняет диагностику и лечение заболевания [8, 17, 18, 23]. При изучении проблемы внезапной сердечной смерти у молодых людей была выявлена значительная вариабельность распространения миокардита по данным аутопсии с диапазоном от 2 до 42 % [1, 6, 8, 14]. Среди пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) доказанный биопсией миокардит встречается у 46 % детей и 9–16 % взрослых. В 30 % случаев миокардит осложняется ДКМП и имеет неблагоприятное течение [8, 11, 19]. Проблема миокардита также заключается в дифференциальной диагностике с дилатационной кардиомиопатией другой этиологии, что важно для определения тактики ведения и обеспечения пациентов и их семей как можно более точным прогнозом [25].

ЭТИОЛОГИЯ

Острый миокардит, вызванный бактериальными агентами, встречается реже, чем вирусный. Тем не менее в Центральной и Южной Америке наиболее частой причиной ОМ является *Trypanosoma cruzi*, возбудитель болезни Чагаса. В странах, где широко не проводится иммунизация, основным этиологическим фактором ОМ выступает *Corynebacterium diphtheriae*, вызывающая один из наиболее опасных бактериальных миокардитов. К последним также относят миокардиты при скарлатине, генерализованных стрептококковых и стафилококковых инфекциях, туберкулезе, брюшном тифе, сальмонеллезах, иерсиниозах [2, 5, 9, 17].

Ранее основным вирусным агентом острого миокардита у детей считалась энтеровирусная инфекция. В настоящее время методом полимеразной цепной реакции при проведении эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) из миокарда выделяют аденовирус, парвовирус В19, вирус герпеса человека VI типа, вирус гепатита С, вирус Эпштейна–Барр,

цитомегаловирус. За последние 20 лет спектр наиболее часто встречаемых вирусов при ОМ перешел от классических энтеровирусов и аденовирусов к парвовирусу В19 и герпесвирусу человека VI типа. [5, 8, 9, 17]. Важную этиологическую роль в развитии острого миокардита играет вирус иммунодефицита человека. У пациентов с ВИЧ миокардит констатируют в 50–67 % проведенных ЭМБ [2, 17].

У новорожденных и детей раннего возраста инфекционные миокардиты наиболее часто вызываются энтеровирусами, эховирусами (англ. ECHO — Enteric Cytopathic Human Orphan), аденовирусами, цитомегаловирусами, вирусами полиомиелита, вирусами простого герпеса I и II типов. В данной возрастной группе встречаются миокардиты при Эпштейн–Барр-вирусной инфекции, краснухе, ветряной оспе, эпидемическом паротите. Основные причины врожденных миокардитов представлены инфекционными агентами группы TORCH-инфекций (ТО — токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), R — краснуха (*Rubella*), С — цитомегаловирусная инфекция (*Cytomegalovirus*), Н — герпетическая инфекция (*Herpes simplex virus*)), включая хламидиоз, гонококковую инфекцию, листериоз, ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С, сифилис [2].

Иммуноопосредованный острый миокардит может встречаться при различных системных заболеваниях соединительной ткани: склеродермии, системной красной волчанке, ювенильном ревматоидном артрите и др. Выделяют гигантоклеточный миокардит, который считается идиопатическим или аутоиммунным, если при проведении ЭМБ не был выделен геном возбудителя [5, 8, 9, 17]. Гиперчувствительный миокардит могут вызывать некоторые фармакологические препараты: антибиотики (пенициллины, ампициллин, цефалоспорины, тетрациклины), антиконвульсанты, антипсихотические средства, метилдопа, столбнячный анатоксин, трициклические антидепрессанты и др. [5, 9].

Среди причин токсического миокардита выделяют некоторые медикаменты (амфетамины, антиретровирусные препараты, литий, аминофиллин, кокаин, циклофосфамид), токсические химикаты, гиперпродукцию гормонов (при гипертиреозе, феохромоцитоме), соединения тяжелых металлов и др. [5, 9].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В литературе нет единой общепринятой классификации ОМ. Классификация рабочей группы Японского кардиологического общества (2009) учитывает этиологический фактор (вирус, бакте-

рия, грибок, риккетсия, спирохета, простейшие, паразиты, другие инфекционные причины, лекарства, химические вещества, аллергия, аутоиммунные процессы, коллагенозы, болезнь Кавасаки, саркоидоз, радиация, тепловой удар, неизвестные причины, идиопатический), гистологическую картину (лимфоцитарный, гигантоклеточный, эозинофильный, гранулематозный миокардит) и клинический вариант течения (острый, фульминантный, хронический).

В педиатрической практике используют классификацию миокардитов у детей рабочей группы Ассоциации детских кардиологов России (2010), где, кроме этиологического фактора и клинического течения, указаны следующие классифицируемые признаки:

- период возникновения заболевания (врожденный и приобретенный);
- форма миокардита по локализации (очаговый, диффузный);
- тяжесть кардита (легкий, среднетяжелый, тяжелый);
- стадия сердечной недостаточности (I, II А, II Б, III стадии);
- функциональный класс (I, II, III, IV);
- исходы и осложнения (выздоровление, кардиосклероз, гипертрофия миокарда, нарушение ритма и проводимости, легочная гипертензия, поражение клапанов, миоперикардит, тромбоэмболический синдром, дилатационная кардиомиопатия, кардиогенный шок, летальный исход) [2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Особенностью клинической картины ОМ у детей является наличие разнообразных и неспецифических симптомов, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики. В анамнезе часто прослеживается связь с возникшими за 1–2 недели до острого миокардита эпизодами инфекции, аллергическими реакциями или вакцинацией [2].

У детей раннего возраста родители предъявляют жалобы на одышку у ребенка, быструю утомляемость при кормлении, стонущее дыхание, потливость. У старших детей возможно появление кардиалгий, ощущения «перебоев» в работе сердца, учащенного сердцебиения, артериальной гипотензии, синкопе. При тяжелом течении и развитии сердечной недостаточности у детей всех возрастов появляются жалобы на снижение аппетита, тошноту, боли в животе, наличие отеков [2, 5, 9, 26].

Данные объективного осмотра разнообразны: от минимальных проявлений до развития неот-

ложных состояний. При осмотре ребенка с ОМ может обратить внимание раздувание крыльев носа, напряжение яремных вен, одышка, тахикардия с несоответствием частоты сердечных сокращений (ЧСС) общему состоянию ребенка, расширение границ относительной сердечной тупости влево, глухость сердечных тонов, аритмия, гепатомегалия, отеки [9, 15, 26]. У некоторых пациентов ОМ имитирует острый коронарный синдром, проявляясь болью за грудиной, элевацией сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышением уровня сердечного тропонина I в крови [16].

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов, выделяют следующие клинические формы:

- 1) псевдокоронарная — с имитацией инфаркта миокарда;
- 2) декомпенсационная — с выраженной клиникой прогрессирующей сердечной недостаточности вплоть до развития кардиогенного шока;
- 3) аритмическая — с возникновением жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (желудочковых аритмий и атриовентрикулярной блокады 3-й степени);
- 4) смешанная — с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, множественными и неспецифическими ЭКГ-паттернами [4, 9].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ОМ затрудняется ввиду отсутствия возможности проведения в рутинной практике магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ), не говоря уже о золотом стандарте диагностики — эндомиокардиальной биопсии. Ребенку с предполагаемым миокардитом проводят дополнительное лабораторно-инструментальное обследование [26]. Из наиболее часто используемых и доступных в практике врача методов можно отметить ЭКГ, исследование уровней тропонина Т и I, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и эхокардиографию (ЭхоКГ).

Общеклинические анализы крови, биохимические маркеры воспаления и миокардиоцитолита не являются информативными в диагностике миокардита у детей. Они лишь подтверждают разрушение кардиомицитов. Чаще при миокардите повышаются уровни тропонина Т и I [9, 17, 26]. Повышение тропонина Т более выражено при сердечной недостаточности (СН) на фоне миокардита, но не имеет связи с исходом заболевания [15]. Их определение включено в критерии диагностики миокардита [3, 8]. При этом нормальные биомаркеры не исключают наличия миокардита у ребенка [17, 26].

Чувствительность тропонина I в диагностике ОМ составляет 34 % при специфичности 89 %. Чувствительность тропонина T приравнивается к 53 % при специфичности 94 %, а чувствительность КФК-МВ — 5,7 %. Определение уровня аминокислотного фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) является важным для диагностики СН, своевременного лечения и определения прогноза заболевания [15]. Определение кардиоспецифических аутоантител рекомендуется для диагностики иммунного компонента воспаления при остром миокардите, имеет большое значение для прогноза и тактики лечения больного. К отрицательным предикторам прогноза относят антитела к β_1 -адренорецепторам и адениннуклеотидному транслокатору [5].

ЭКГ-картина при миокардите у детей разнообразна. Отмечаются нарушения сердечного ритма и проводимости в виде синусовой тахикардии, атриовентрикулярной блокады, блокады ножек пучка Гиса, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолы, удлинения корригированного интервала QT (QT_c). Возможно появление патологического зубца Q, элевация сегмента ST, инверсия зубца T, снижение вольтажа зубцов R, наджелудочковая тахикардия и др. [2, 4, 8, 9, 17, 26]. Аномалия зубца Q, расширение комплекса QRS, желудочковая экстрасистолия, удлинение QT_c свыше 440 мс имеет неблагоприятный прогноз, в том числе является предиктором внезапной сердечной смерти [3, 17, 26].

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки можно определить кардиомегалию, венозный застой в легких и плевральный выпот [2, 26].

Эхокардиография с доплерографией, как и три предыдущих исследования, не является специфичной в диагностике миокардита. Однако исследование наиболее часто используется в качестве метода визуализации ОМ. ЭхоКГ позволяет оценить размеры камер сердца, толщину стенок, систолическую и диастолическую функции, наличие выпота в перикарде. С помощью ЭхоКГ возможно провести дифференциальную диагностику ОМ с другими заболеваниями: врожденными пороками сердца, гипертрофической, рестриктивной кардиомиопатией [4, 17, 26]. При легком течении острого миокардита эхографические изменения могут отсутствовать или имеет место небольшая дилатация и дисфункция левого желудочка. При тяжелом течении отмечается резкое снижение фракции выброса, обратимая гипертрофия стенок левого желудочка вследствие отека, пристеночные тромбы в полости левого желудочка

на фоне гипокинезии миокарда. Резко сниженную сократимость на фоне незначительной дилатации левого желудочка при ОМ следует использовать в качестве дифференциальной диагностики с ДКМП [5].

Последние годы большое внимание в диагностике миокардита у детей уделяется методу МРТ, который уже стал для некоторых клиник и центров рутинным неинвазивным исследованием. Международная консенсусная группа по МРТ рекомендует проводить исследование в тех случаях, когда его результат будет влиять на ход лечения пациента [26]. Многочисленные исследования показали высокую способность МРТ, усиленной контрастом, диагностировать различные воспалительные заболевания сердца. Региональный гипо-/дискинез с фокальным усилением МР сигнала, выявленное с помощью МРТ с гадолинием, считается достоверным признаком миокардита [2]. При МРТ-диагностике острого миокардита используют критерии Лейка–Льюиса, включающие 3 основных маркера повреждения ткани миокарда: внутриклеточный и интерстициальный отек; гиперемию и «капиллярную утечку»; некроз и фиброз. При наличии двух и более критериев точность диагноза миокардита составляет 78 % [3, 7, 13, 26]. Использование в практике мультимодальной визуализации (например, ЭхоКГ и МРТ) становится более распространенным, позволяет улучшить диагностику, дать оценку состоянию пациента и прогнозу течения его заболевания [20]. У маленьких детей метод МРТ усложняется необходимостью проведения анестезии, особенно для детей с тяжелым течением миокардита. А если еще и учитывать тот факт, что после проведения МРТ план лечения не изменяется, то данный метод визуализации имеет ограниченное применение [26]. Данные МРТ показывают лишь повреждение миокарда, невозможно различить острый или хронический процессы. Поэтому для оценки стадии процесса необходим тщательный сбор анамнеза и объективный осмотр пациента [17].

Радионуклидные методы исследования не несут значимой диагностической ценности для диагностики ОМ [8, 15]. Сцинтиграфия миокарда с технецием позволяет выявить зоны гипоперфузии, с таллием — признаки воспалительного повреждения миокарда, на основании чего можно лишь предположить текущий миокардит [2]. Проведение данного исследования рекомендуется для дифференциальной диагностики саркоидоза или фиброзно-рубцовых изменений [3].

Инвазивный метод исследования — эндомиокардиальная биопсия — является золотым стан-

дартном диагностику миокардита [1, 3–5, 7–9, 15, 17, 18, 26]. Существует 2 показания с рекомендацией класса I для проведения эндомиокардиальной биопсии. Первое — быстрое (менее двух недель) прогрессирование симптомов сердечной недостаточности на фоне нормальных или увеличенных размеров левого желудочка. Второе — появление сердечной недостаточности в сроке от двух недель до трех месяцев на фоне дилатации левого желудочка, желудочковых аритмий, АВ-блокады 3-й степени, отсутствии эффекта от лечения в течение 1–2 недель [3, 7]. Согласно Далласким критериям (1986), определяется гистологическая основа острого миокардита — наличие лимфоцитарного инфильтрата с некрозом (или без некроза) миоцитов [3, 5, 7, 17, 26]. При ЭМБ проводится иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител, позволяющих охарактеризовать и локализовать инфильтраты мононуклеарных клеток. При обнаружении мононуклеарных инфильтратов (Т-лимфоцитов и макрофагов) более 14 клеток/мм², миокард считается воспаленным. Также проводится прицельное исследование генома возбудителя методом полимеразной цепной реакции [3, 5, 7, 17].

Несмотря на то что проведенные ранее мультицентровые исследования доказывают прогностическую и терапевтическую эффективность ЭМБ, инвазивность процедуры и риск возникновения осложнений не ставят данный метод на первые ступени диагностического поиска при подозрении на миокардит, особенно у детей [26].

Некоторые авторы наиболее эффективной в диагностике острого миокардита описывают комбинацию МРТ с ЭМБ [17]. Однако в последнее время все больше внимания уделяется неинвазивным методам. Так, было проведено исследование, при котором идентифицировали существенные различия между острым миокардитом и дилатационной кардиомиопатией при неинвазивной визуализации (МРТ с ЭхоКГ) без проведения ЭМБ. Авторы считают возможным разработку прогностической модели для дифференциальной диагностики миокардита и ДКМП [25].

ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по лечению миокарда у детей часто претерпевают изменения ввиду небольшого количества многоцентровых и контролируемых исследований в детской популяции. Кроме того, проблема ведения пациента связана с трудностями в диагностике острого миокардита, особенно в выделении этиотропных факторов с помощью эндомиокардиальной биопсии.

Лечение ОМ зависит от клинического состояния пациента. При развитии у ребенка кардиогенного шока, прогрессирующей сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма лечение следует проводить в отделении интенсивной терапии и реанимации. В терапии гемодинамически нестабильных пациентов применяется внутривенная инотропная поддержка, вазопрессоры, диуретики. При неэффективном медикаментозном лечении используется механическая поддержка кровообращения с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации или вентрикулярных вспомогательных устройств [3, 5, 7–9, 17, 26].

У стабильных пациентов применяются стандартные протоколы и рекомендации по лечению СН у детей. При бессимптомном течении заболевания могут быть использованы ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы ангиотензиновых рецепторов. У пациентов с наличием клинической симптоматики СН к выше перечисленным препаратам присоединяют диуретики. Дигоксин при остром миокардите не применяют из-за усиления повреждения миокарда. При рефрактерной СН, требующей специализированного лечения, в терапию включают инотропы, внутривенные вазодилататоры, желудочковое вспомогательное устройство [3, 5, 7, 9, 15, 17, 22, 26].

Противовирусная терапия эффективна при ее использовании на ранних стадиях заболевания. Учитывая, что миокардит развивается после двух недель от перенесенной инфекции, назначение противовирусных препаратов при уже имеющихся симптомах миокардита может быть не эффективным [9]. Но многие исследователи сходятся во мнении, что при выявлении вирусной этиологии, для которой существует специфическое лечение (цитомегаловирус, герпесвирусы, вирусы гриппа), показана противовирусная терапия [3, 5, 26]. Одночленные исследования продемонстрировали эффективность применения бета-интерферона при аденовирусной и энтеровирусной инфекции. [3, 9].

Данные об использовании внутривенного иммуноглобулина противоречивы. По результатам исследований его эффективность не была достоверно значимой [9, 10, 26]. Учитывая высокую роль Т-клеток при вирусном миокардите, впервые проведено лечение у ребенка с применением антилимфоцитарного иммуноглобулина. Авторами исследования представлен случай острого вирусного миокардита с молниеносным течением, требовавший механической поддержки кровообращения. После начала курса антилимфоцитарным иммуноглобулином, начала улучшаться систолическая функция миокарда [21].

Иммуносупрессивная терапия заключается в применении глюкокортикостероидов, азатиоприна или циклоспорина. Рандомизированные исследования у взрослых пациентов не показали существенных различий по уровню смертности или улучшению систолической функции левого желудочка в группах [19, 26]. Проведение иммуносупрессии не показано при инфекционных миокардитах. Доказать или опровергнуть наличие инфекционного агента в кардиомиоцитах возможно лишь при ЭМБ, показания к проведению которой крайне ограничены [5, 9, 26]. Некоторые авторы полагают, что в указанных исследованиях глюкокортикостероиды применялись в комбинациях с цитостатиками, что могло приводить к кардиотоксическому эффекту и дать ложноотрицательные результаты [5]. Применение иммуносупрессивной терапии показано при миокардите на фоне аутоиммунных системных заболеваний, при идиопатическом гигантоклеточном и эозинофильном миокардите [3, 5, 17, 26].

Согласно многочисленным исследованиям, нестероидные противовоспалительные препараты для лечения ОМ у детей в настоящее время не применяются, учитывая активацию воспаления и нарушения репарации в миокарде. Возможно их назначение при ОМ средней тяжести, с вовлечением перикарда, при системных заболеваниях.

С целью коррекции нарушений микроциркуляции и агрегации тромбоцитов рекомендуется применение антиагрегантов, а при выраженной дилатации полостей сердца, высокой клинико-лабораторной активности, дисфункции левого желудочка — назначение антикоагулянтов [5].

Метаболическая терапия при ОМ у детей широко применяется в детской кардиологической практике. Воспалительный процесс приводит к дистрофическим и дисметаболическим процессам в кардиомиоцитах, что подтверждается многими исследованиями. Но доказательной базы эффективности аденозинтрифосфата, Рибоксина, Мексикора, Милдроната, витаминов группы В и др. по-прежнему нет [2, 5].

Появились новые данные в применении мелатонина при ОМ. Лечение мелатонином мышинной модели острого вирусного миокардита оказало сильный терапевтический эффект, значительно уменьшив повреждение миокарда. Авторы полагают, что мелатонин может стать одним из препаратов в лечении острого вирусного миокардита [24].

ПРОГНОЗ

Прогноз течения ОМ зависит от клинических проявлений и этиопатогенетического фактора. При ОМ без сердечной недостаточности и сохра-

ненной фракцией выброса левого желудочка прогноз благоприятный, с высокой частотой отсутствия осложнений. Положительный исход острого миокардита отмечается и при молниеносном течении ОМ, но на фоне адекватной фармакологической и, если необходимо, механической поддержки кровообращения. Дилатационный синдром с этиологией острого миокардита также имеет более благоприятное течение, чем при идиопатической ДКМП [7, 12, 17, 26]. Сравнивая острый и хронический вирусные миокардиты, в первом случае прогноз лучше, чем во втором, из-за особенностей иммунного ответа [5].

Среди факторов риска, отягощающих прогноз ОМ, можно выделить: низкое артериальное давление; наличие выраженной тахикардии; тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости; расширение комплекса QRS более 120 мс; низкую фракцию выброса левого желудочка. Неблагоприятный характер течения имеет гигантоклеточный миокардит, дифтерийный миокардит и ОМ при болезни Чагаса [5, 7, 17, 26].

У некоторых детей, перенесших ОМ, могут сохраняться электрокардиографические изменения вследствие развития очагового кардиофиброза, что в дальнейшем может стать причиной возникновения нарушений сердечного ритма и проводимости. К отсроченным осложнениям также относят дилатацию полостей сердца, снижение фракции выброса левого желудочка, СН [2, 5, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутый прогресс в диагностике, понимании патофизиологических механизмов и лечении острого миокардита у детей, существует ряд причин, по которым данное заболевание по-прежнему остается труднокурабельным: неспецифичность и многообразие клинической симптоматики; невозможность на всех уровнях оказания медицинской помощи проведения оптимального диагностического поиска; необходимость усовершенствования неинвазивных методов диагностики; отсутствие единых рекомендаций и алгоритмов лечения. Стандартные стратегии лечения ОМ в большинстве случаев остаются ограниченными доказательной терапией сердечной недостаточности.

Ввиду разнообразия клинической симптоматики, острый миокардит следует включать в дифференциально-диагностический алгоритм при любой кардиальной патологии у детей. На сегодняшний день необходимы постоянные усилия по созданию целенаправленных методов лечения для предотвращения краткосрочных и долгосрочных последствий этого заболевания.

Исследования в отношении диагностики и лечения ОМ продолжаются, что дает надежду на решение множества открытых вопросов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васичкина Е.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Эндомиокардиальная биопсия из правых камер сердца у детей с нарушениями ритма сердца // Вестник аритмологии. – 2014. – № 76. – С. 17–23. [Vasichkina ES, Mitrofanova LB, Tatarsky RB, Lebedev DS. Endomyocardial biopsy from the right cardiac chambers in peridiatric patient with cardiac arrhythmias. *Journal of arrhythmology*. 2014;(76):17-23. (In Russ.)]
2. Союз педиатров России. Миокардит у детей: клинические рекомендации. – М., 2016. [Soyuz pediatrov Rossii. Miokardit u detey: klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2016. (In Russ.)]
3. Никитина И.Л., Вершинина Т.Л. Миокардит у детей: проблемы и решения // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 238–245. [Nikitina IL, Vershinina TL. Myocarditis in children: problems and solutions. *Medit-sinskiy sovet*. 2017;(1):238-245. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-238-245>.
4. Ратманова А.В., Талапов С.В., Поротикова Е.В., и др. Миокардиты: обзор современной зарубежной литературы // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 94–99. [Ratmanova AV, Talapov SV, Porotikova EV, et al. Myocarditis: a review of contemporary foreign literature. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2018;(3):94-99. (In Russ.)]
5. Ушаков А.В., Кожанова Т.А., Горянская И.Я., и др. Миокардиты (учебное пособие для врачей, ординаторов, студентов). – Симферополь: Антика, 2018. [Ushakov AV, Kozhanova TA, Goryanskaya IYa, et al. Miokardity (uchebnoe posobie dlya vrachey, ordinatov, studentov). Simferopol': Antikva; 2018. (In Russ.)]
6. Basso C. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):290-300. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00261-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00261-9).
7. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):274-288. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.006>.
8. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-2648, 2648a-2648d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>.
9. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115-128. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372>.
10. English RF, Janosky JE, Ettedgui JA, Webber SA. Outcomes for children with acute myocarditis. *Cardiol Young*. 2004;14(5):488-493. <https://doi.org/10.1017/S1047951104005049>.
11. Felker GM, Hu W, Hare JM, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(4):270-83. <https://doi.org/10.1097/00005792-199907000-00005>.
12. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):689-697. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.902833>.
13. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>.
14. Gore I, Saphir O. Myocarditis. *Am Heart J*. 1947;34(6):827-830. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(47\)90147-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(47)90147-6).
15. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1535-1552. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.08.008>.
16. Kern J, Modi R, Atalay MK, Kochilas LK. Clinical myocarditis masquerading as acute coronary syndrome. *J Pediatr*. 2009;154(4):612-615. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.10.018>.
17. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-792. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074>.
18. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245-274. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.10.001>.
19. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333(5):269-275. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508033330501>.
20. O'Connor MJ. Imaging the itis: endocarditis, myocarditis, and pericarditis. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(1):57-64. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000577>.
21. Piccininni JA, Richmond ME, Cheung EW, et al. Influenza Myocarditis Treated With Antithymocyte Globulin. *Pediatrics*. 2018;142(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0884>.
22. Price JF. Congestive Heart Failure in Children. *Pediatr Rev*. 2019;40(2):60-70. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0168>.

23. Richardson P, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5): 841-2. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.841>.
24. Sang Y, Gu X, Pan L, et al. Melatonin Ameliorates Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis by Regulating Apoptosis and Autophagy. *Front Pharmacol*. 2018;9:1384. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01384>.
25. Suthar D, Dodd DA, Godown J. Identifying Non-invasive Tools to Distinguish Acute Myocarditis from Dilated Cardiomyopathy in Children. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(6):1134-1138. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1867-y>.
26. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute Myocarditis and Pericarditis in Children. *Pediatr Rev*. 2019;40(1):14-25. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0044>.

◆ Информация об авторах

Елена Владимировна Пшеничная — канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования. ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького, Донецк. E-mail: doneck.pediatrics-fipo@list.ru.

Александра Петровна Дудчак — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования. ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького, Донецк. E-mail: doneck.pediatrics-fipo@list.ru.

Надежда Алексеевна Усенко — ассистент, кафедра педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования. ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького, Донецк. E-mail: usenkonadia@mail.ru.

Виктория Викторовна Сосна — ассистент, кафедра педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования. ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького, Донецк. E-mail: doneck.pediatrics-fipo@list.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Pshenichnaya — MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pediatrics of Faculty of an Internship and Postdegree Education. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: doneck.pediatrics-fipo@list.ru.

Alexandra P. Dudchak — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics of Faculty of an Internship and Postdegree Education. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: doneck.pediatrics-fipo@list.ru.

Nadezhda A. Usenko — Assistant Professor, Department of Pediatrics of Faculty of an Internship and Postdegree Education. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: usenkonadia@mail.ru.

Viktoriya V. Sosna — Assistant Professor, Department of Pediatrics of Faculty of an Internship and Postdegree Education. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: doneck.pediatrics-fipo@list.ru.



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ МИГРИРУЮЩИЕ ПАРЦИАЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ МЛАДЕНЧЕСТВА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

© М.Ю. Фомина¹, М.А. Ракова¹, Е.А. Ефет¹, О.И. Павлова¹, Л.В. Лязина²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург

Для цитирования: Фомина М.Ю., Ракова М.А., Ефет Е.А., и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества: описание клинических наблюдений // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 73–81. <https://doi.org/10.17816/PED11173-81>

Поступила: 17.12.2019

Одобрена: 20.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Эпилептические энцефалопатии младенчества – труднокурабельные разрушительные случаи эпилепсии у младенцев и детей раннего возраста, к которым относятся приведенные в данной статье два клинических наблюдения синдрома Коппола – Дюлака (злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества). Эпилептические энцефалопатии – генетически гетерогенная группа расстройств, которые характеризуются наличием судорожного синдрома и сопровождаются выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. В результате интенсивного развития методов молекулярно-генетического исследования стали меняться представления о причинах эпилепсий у детей, данное обстоятельство привело к тому, что Международная лига против эпилепсии заменила термин «идиопатическая эпилепсия» на «генетическая эпилепсия». К настоящему времени зарегистрировано около 60 фенотипических вариантов ранних эпилептических энцефалопатий у детей, в том числе связанных с мутациями генов, регулирующих функции вольтаж-зависимых кальциевых и натриевых каналов. В нашей работе рассматриваются клинические наблюдения генетических эпилептических энцефалопатий, обусловленных мутациями в генах *CACNA1A* и *SCN8A* соответственно, являющихся каналопатиями. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами, синдром Коппола – Дюлака) проявляется в раннем возрасте, с первых дней до 6 мес. жизни, характеризуется типичными мультифокальными приступами с тенденцией к смене полушарий и вовлечением противоположных конечностей. На основании анализа клинических наблюдений в 1995 г. описан новый возрастзависимый эпилептический синдром, для которого введена дефиниция – «мигрирующие парциальные приступы младенчества». В настоящее время рекомендуется употреблять термин «младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами». Мы приводим собственные клинико-нейрофизиологические наблюдения данного редкого синдрома.

Ключевые слова: эпилепсия; эпилептическая энцефалопатия; синдром Коппола – Дюлака; злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества.

MALIGNANT MIGRATORY PARTIAL SEIZURES OF INFANCY: DESCRIPTION OF CLINICAL OBSERVATIONS

© M.Yu. Fomina¹, M.A. Rakova¹, E.A. Efet¹, O.I. Pavlova¹, L.V. Lyazina²

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

²Diagnostic Medical Genetic Center, Saint Petersburg Russia

For citation: Fomina MYu, Rakova MA, Efet EA, et al. Malignant migratory partial seizures of infancy: description of clinical observations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):73-81. <https://doi.org/10.17816/PED11173-81>

Received: 17.12.2019

Revised: 20.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Epileptic encephalopathies of infancy are difficult-to-treat destructive cases of epilepsy in infants and young children, which include the two clinical observations of Coppola – Dulac syndrome (malignant migrating partial attacks of infancy) given in this article. Epileptic encephalopathies are a genetically heterogeneous group of disorders that are characterized

by the presence of a convulsive syndrome and are accompanied by cognitive and behavioral disorders. As a result of intensive development of methods of molecular genetic research, ideas about the causes of epilepsy in children began to change, this fact led to the fact that the international League against epilepsy replaced the term "idiopathic epilepsy" with "genetic epilepsy". To date, about 60 phenotypic variants of early epileptic encephalopathies have been registered in children, including those associated with mutations of genes that regulate the functions of voltage-dependent calcium and sodium channels. In our work, we consider clinical observations of genetic epileptic encephalopathies caused by mutations in the *CACNA1A* and *SCN8A* genes, respectively, which are channelopathy. Malignant migrating partial attacks of infancy (infant epilepsy with migrating focal attacks, Coppola – Dulac syndrome) are manifested at an early age, from the first days to 6 months of life, and are characterized by typical multifocal attacks with a tendency to change hemispheres and involve opposite limbs. G. Coppola based on the analysis of their own observations, described in 1995 a new age – dependent epileptic syndrome, introducing a definition for it – "migrating partial attacks of infancy". Currently, it is recommended to use the term "infant epilepsy with migrating focal seizures". We present our own clinical and neurophysiological observations of this rare syndrome.

Keywords: epilepsy; epileptic encephalopathy; Coppola – Dulac syndrome; malignant migrating partial seizures in infancy.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилептические энцефалопатии младенчества — труднокурабельные, в основном, разрушительные случаи эпилепсии у младенцев и детей раннего возраста, к которым относятся описанные в данной статье клинические случаи синдрома Коппола–Дюлака (злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества) [5]. В настоящее время в результате интенсивного развития методов молекулярно-генетического исследования стали экспоненциально увеличиваться знания о причинах эпилепсий у детей. Данное обстоятельство привело к тому, что Международная лига против эпилепсии (ILAE, International League Against Epilepsy) заменила термин «идиопатическая эпилепсия» на «генетическая эпилепсия» [3]. Кроме того, появляется все больше доказательств генетической природы эпилепсии вследствие структурных аномалий, таких как фокальная корковая дисплазия, гиппокампальный склероз [8]. Эпилептическая энцефалопатия (ЭЭ) — генетически гетерогенная группа тяжелых расстройств, которые характеризуются наличием судорожного синдрома и сопровождаются выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. К настоящему времени выявлено около 60 фенотипических вариантов ранних ЭЭ у детей, в том числе и связанных с мутациями генов, регулирующих функции вольтаж-зависимых кальциевых и натриевых каналов, описанных нами в данной работе. В клинической практике с целью поиска молекулярного дефекта все чаще используются полноэкзомное и таргетное секвенирование панелей генов [11], секвенирование генома, что и было проведено в нашем исследовании.

Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами, синдром Коппола–Дюлака) проявляется в раннем возрасте,

с первых дней до 6 мес. жизни, и первоначально характеризуется типичными мультифокальными приступами (как правило, вовлекая мускулатуру лица или кистей рук) с тенденцией к смене полушарий и вовлечением противоположных конечностей. В 1995 г. Д. Коппола и соавторы на основании анализа собственных наблюдений (14 случаев) описали новый возрастзависимый эпилептический синдром, введя для него дефиницию — «мигрирующие парциальные приступы младенчества» [4]. В настоящее время рекомендуется употреблять термин «младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами» (МЭМФП) [6]. В новой классификации эпилепсии синдром отнесен в раздел «симптоматических фокальных неокортикальных эпилепсий». Нозологическая самостоятельность синдрома не вызывает сомнений, что подтверждается не только клиническими, но и молекулярно-генетическими данными. В оригинальном описании были определены основные критерии эпилептического синдрома, которые впоследствии были дополнены другими авторами [7, 9].

1. Этиология заболевания неизвестна.
2. Дебют эпилепсии в первые 6 месяцев жизни.
3. Нормальное психомоторное развитие детей до дебюта пароксизмов.
4. Эпилептические приступы — фокальные, мигрирующие с одной стороны тела на другую, имеют тенденцию к статусному течению.
5. Быстрое прогрессирование эпилептического процесса с формированием у ребенка грубого неврологического дефицита или летального исхода.
6. Фармакорезистентность.
7. Электроэнцефалографический (ЭЭГ) паттерн — независимые, мигрирующие фокусы эпилептиформной активности в пределах одного или обоих полушариях мозга.
8. При нейровизуализации отсутствуют структурно-морфологические изменения.

По характеру течения выделяют два варианта синдрома Коппола–Дюлака:

1) мягкое (*Mild phenom*en), только с фокальными и мигрирующими судорогами;

2) тяжелое течение синдрома МЭМФП с появлением на ЭЭГ феномена «вспышка–угнетение». Частота приступов достигает 50–100 в сутки со сменой полушарий, быстро формируется эпилептическая энцефалопатия, высок риск фармакорезистентности. [1]

Частота встречаемости синдрома в популяции в настоящее время не установлена. Это редкая форма младенческой эпилепсии. Гендерные различия при синдроме не прослеживаются, приводятся единичные описания семейных случаев заболевания. Этиология синдрома в настоящее время уточняется. Учитывая неонатальный дебют, мультифокальный характер приступов, прогрессирующее отставание в развитии детей, отсутствие структурно-морфологических изменений, предполагается, что в генезе могут играть роль метаболические и митохондриальные нарушения, генетические факторы, нейрональные каналопатии, нарушение созревания ГАМК-эргической системы. Ведутся поиски возможных генных мутаций как причины развития заболевания. Имеются сообщения, указывающие на роль мутации некоторых генов в возникновении синдрома Коппола–Дюлака. Например, удалось идентифицировать мутацию в гене *SLC25A22* и мутацию в гене *PLCB1*, ранее обнаруженную при криптогенном варианте синдромов Веста и Отахара. Имеются сообщения о мутации в генах *SCN1A*, *TBC1D24* при МЭМФП [3].

Вне зависимости от лечения заболевание проходит три фазы: дебют и первые клинические симптомы; период разгара клинических проявлений (стадия «эпилептического шторма»); период относительной стабилизации и исходов. Дебют клинических проявлений приходится на первые 6 мес. жизни детей (чаще до 3 мес.). Известны случаи начала заболевания на 2–4-й нед. и даже с первых суток жизни. Перинатальный и семейный анамнезы по эпилепсии не отягощены. На начальной стадии заболевания у детей преобладают относительно редкие фокальные эпилептические приступы, имеющие склонность к затяжному течению. В дальнейшем приступы учащаются и становятся ежедневными. В структуре синдрома отмечается полиморфизм клинических проявлений и неуклонно прогрессирующее течение. В период «разгара» эпилептические приступы у детей представлены полиморфными фокальными моторными феноменами, которые в пределах одного ик-

тального события могут встречаться в различных сочетаниях, при этом зачастую мигрируя по сторонам (мультифокальные клонические судороги; альтернирующие гемиклонии; адверсивные приступы; тремороподобные, мигательные движения век; орофациальные автоматизмы; глазные феномены; гипо- или гипермоторные приступы; атипичные абсансы и др.), сопровождаясь при этом вегетативными феноменами. В литературе проанализировано около 100 случаев заболевания, при этом отмечено, что эпилептические спазмы и миоклонические судороги не встречаются в дебюте заболевания, однако иногда (2–3 % случаев) могут регистрироваться в процессе прогрессирования болезни [6]. В дебюте эпилептические приступы относительно кратковременны и случаются не каждый день. Достаточно быстро их частота и длительность увеличивается, и в течение нескольких недель/месяцев приступы становятся практически постоянными, при этом характерно затяжное, статусное течение — стадия «разгара клинических проявлений». По мнению А.А. Холина, представившего наиболее полное описание синдрома МЭМФП в отечественной литературе, период «разгара» является, по сути, своеобразной формой младенческого эпилептического статуса [2]. Время начала третьей стадии (период «относительной стабилизации») колеблется в широких пределах — от одного до пяти и более лет жизни. В этот период частота эпилептических приступов снижается. Однако могут развиваться отдельные кластерные серии или эпилептические статусы. Электроэнцефалографические изменения при синдроме МЭМФП соответствуют клиническим проявлениям. В начале заболевания на межприступной ЭЭГ могут отсутствовать типичные эпилептиформные изменения, регистрируется диффузное замедление активности. Могут регистрироваться вспышки высокоамплитудных медленных θ - δ -волн. Затем на фоне замедления основной активности регулярно регистрируются фокально-/мультифокальные разряды острых волн и спайков. В приступном периоде на ЭЭГ отмечается ритмичная эпилептиформная активность различной морфологии и локализации со склонностью к распространению и миграции («перемещению») в другие отделы мозга одного или противоположного полушария — паттерн мультифокальной мигрирующей эпилептиформной активности. На начальных этапах болезни мультифокальный паттерн может отсутствовать, то есть отмечается вовлечение только одной области полушария мозга. Иктальный паттерн преимущественно представлен мономорфной, ритмичной

активностью в диапазоне α -/ θ -/ δ -частот, максимально регистрирующейся над темпоро-роландическими регионами. В периоде разгара клинических проявлений, когда эпилептические приступы приобретают перманентное, нередко статусное течение, на ЭЭГ регистрируется практически постоянная иктально-/интериктальная мультифокальная эпилептиформная активность, независимо вовлекающая различные отделы мозга. При этом в некоторых случаях практически невозможно выделить электрографическую картину фоновой ЭЭГ [2]. После нескольких лет течения заболевания фоновая ЭЭГ представлена низкоамплитудной недифференцированной активностью с субклиническими эпилептиформными разрядами. Нейровизуализация в дебюте заболевания не обнаруживает структурных изменений мозга. При этом в резидуальном периоде характерно формирование неспецифической кортикально-субкортикальной атрофии, проявляющейся вентрикуломегалией, расширением субарахноидальных пространств, гипоплазией мозолистого тела, гипомиелинизацией и уменьшением объема мозговой паренхимы и изменений МР-сигнала от подкорковых ганглиев. Стандартные антиконвульсанты, гормональная терапия и их комбинации в подавляющем большинстве случаев неэффективны при МЭМФП. Имеются наблюдения, указывающие на относительную эффективность комбинации стирипентола и высоких доз клоназепама. В ряде случаев положительные результаты получены при использовании в монотерапии высоких доз леветирацетама, использовании комбинации бромистого калия, стирипентола и леветирацетама. Показана эффективность кетогенной диеты при МЭМФП. Хирургическое лечение не рекомендовано [10]. Прогноз заболевания неблагоприятный. После дебюта приступов у детей отмечается катастрофический регресс психического и моторного развития. На первом году жизни по мере прогрессирования клинических проявлений формируется микроцефалия, спастичность с экстрапирамидными симптомами, псевдобульбарные расстройства, страбизм, грубая задержка психического и моторного развития. В последующем дети самостоятельно не передвигаются, у них отсутствуют навыки социализации и самообслуживания. В тех редких случаях, когда удается контролировать судорожные приступы, восстановления неврологических функций у ребенка не происходит. Большой процент пациентов погибает в первые годы жизни от интеркуррентных заболеваний или в состоянии эпилептического статуса [4].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Ребенок, девочка Р., осмотрена неврологом в возрасте 8 дней в консультативном отделении Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в связи с пароксизмальными состояниями. С первых дней жизни мама отметила стереотипные эпизоды следующего характера: ребенок замирает, поднимает глаза вверх, взор фиксирован, не реагирует на окружающих. Пароксизмы ежедневные, частота до нескольких раз в день в момент бодрствования, иногда также могут отмечаться эпизоды вскидывания рук с последующим напряжением, несколько раз в день. Ребенок направлен на госпитализацию в психоневрологическое отделение Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ).

Из анамнеза известно, что девочка родилась от 2-й беременности (первый ребенок — здоровый мальчик), протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета; мать резус-отрицательна (резус-отрицательный плод). Роды 2-е срочные, стремительные (до 3 ч) на 39-й (6/7) недели гестации. Масса при рождении 3850 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, мама отмечала множественные петехии на лице ребенка после рождения. В связи с развитием пароксизмальных состояний на третьи сутки жизни в роддоме проводилось обследование. При нейросонографии, компьютерной томографии головного мозга признаков церебральной патологии не обнаружено. При выполнении ЭЭГ эпилептиформных изменений не зафиксировано.

Неврологический статус при поступлении: в сознании. На осмотр реагирует негативно. Неоднократно отмечаются эпизоды поворота головы вправо, адверсия глазных яблок вверх, расходящееся косоглазие с мелкоамплитудным нистагмом. Длительность эпизодов до 15–20 с. В межприступный период ребенок взгляд фиксирует кратковременно, пытается следить за предметом, улыбается. Глазные щели D = S (в приступный период глазные щели S < D), зрачки D = S, фотореакция (+), симметричная. Лицо симметрично. Язык по средней линии в полости рта. Глубокие рефлексy D = S, оживлены. Мышечный тонус изменен по пирамидному типу, в нижних конечностях выше. Менингеальные симптомы отрицательные. Проведена МРТ головного мозга — выявленные изменения белого вещества в области лучистого венца более вероятно соответствуют последствиям гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Ультразвуковое исследование внутренних органов: признаков патологии внутренних органов

не выявлено. Ребенок консультирован генетиком. Выполнялись диагностические тесты для исключения наследственных заболеваний обмена веществ: применение тандемной масс-спектрометрии, исследование органических кислот мочи, определение уровней очень длинноцепочечных жирных кислот, гомоцистеина, биотинидазы. По результатам проведенных исследований исключены аминокислотопатии, органические ацидурии, нарушения бета-окисления жирных кислот, пероксисомные болезни, биотинидазная недостаточность, кобаламин-зависимая форма гомоцистинурии. Семье было рекомендовано пройти исследование ДНК методом таргетного секвенирования (NGS): панель «Наследственные эпилепсии». В гене *CACNA1A* выявлена мутация c.1055T>G с неизвестным клиническим значением. Клиническая картина у девочки соответствовала характерным проявлениям, описанным при мутациях в этом гене. Для подтверждения мутации, выявленной при NGS-исследовании, и определения патогенности выявленного варианта ребенку и родителям проведено прямое секвенирование по Сэнгеру. Подтверждение наличия мутации c.1055T>G в гене *CACNA1A* у девочки и отсутствие данного варианта у родителей однозначно позволяет связать имеющуюся клиническую симптоматику у ребенка с мутацией в данном гене. Тип наследования — аутосомно-доминантный. У девочки вновь возникшая мутация. Известно, что ген *CACNA1A* кодирует кальций-зависимый канал, локализованный в нейрональных клетках. Патогенные варианты в этом гене приводят к широкому клиническому спектру неврологических расстройств, включая эпизодическую атаксию типа 2, спинocerebellарную атаксию типа 6, семейную гемиплегическую мигрень и эпилептическую энцефалопатию. В международной базе наследственных заболеваний (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man) мутации в гене *CACNA1A* приводят к развитию ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии 42 (EIEE42). Ребенку был подтвержден диагноз: синдром Коппола–Дюлака (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами).

Проводилось ЭЭГ-исследование в динамике. Данные ЭЭГ при поступлении в клинику (4 нед. от момента развития заболевания) представлены на рис. 1. Зарегистрирована региональная эпилептиформная активность интериктально.

Проводилось мониторирование ЭЭГ в динамике, в возрасте 5 нед. отмечалось распространение эпилептиформных паттернов в левое полушарие (рис. 2)

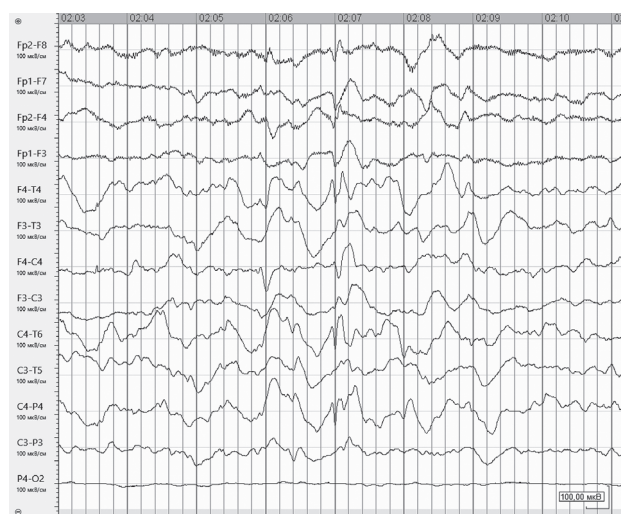


Рис. 1. Региональная эпилептиформная активность, комплексы «острая – медленная» волна в правых центрови-сочных отведениях. Иктальных паттернов не зарегистрировано

Fig. 1. Regional epileptiform activity of the acute-slow wave complexes in the right center-temporal leads. Ictal patterns are not registered

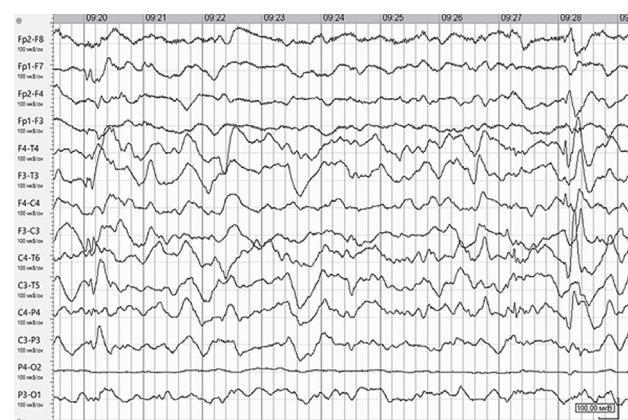


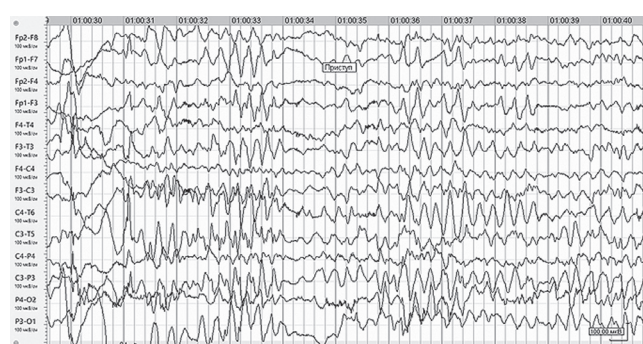
Рис. 2. Фрагмент электроэнцефалограммы пациентки Р., возраст 5 нед. Мультирегиональная эпилептиформная активность

Fig. 2. A fragment of the EEG of the patient R., age 5 weeks. Multiregional epileptiform activity

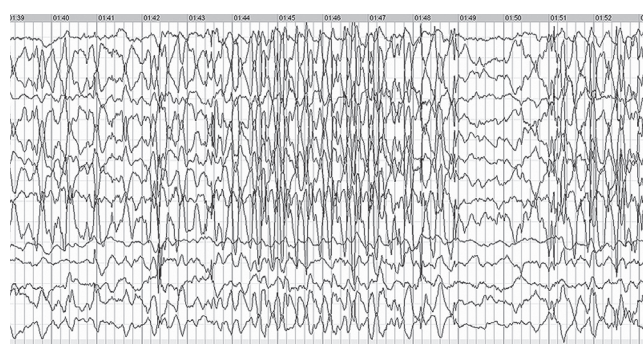
С целью регистрации иктальных паттернов проведено холтеровское мониторирование ЭЭГ во время бодрствования и сна. При пробуждении зарегистрирован приступ — девиация глазных яблок вверх, подергивания мускулатуры рук, сопровождался эпилептической активностью с амплитудным преобладанием в отведениях правого полушария, после приступа — региональное замедление частоты дельта в теменно-затылочных отведениях обоих полушарий с преобладанием по амплитуде в отведениях правого полушария с диффузным распространением. Продолжительность



a



b



c

Рис. 3. Электроэнцефалограмма пациентки Р. Иctalный паттерн: *a* — начало приступа. Региональное замедление ритма в лобно-височных областях правого полушария; *b* — продолжение приступа. Диффузное распространение эпилептиформной активности; *c* — продолжение приступа. Генерализованная эпилептиформная активность с супрессией паттерна

Fig. 3. EEG of the patient R. Ictal pattern: *a* — the onset of the attack. Regional slowing of the rhythm in the frontal-temporal regions of the right hemisphere; *b* — continuation of the attack. Diffuse distribution of epileptiform activity; *c* — continuation of the attack. Generalized epileptiform activity with pattern suppression

пароксизма 50 с. Данные ЭЭГ-картины во время приступа (иктальные паттерны) представлены на рис. 3, *a–c*.

За время нахождения в клинике приступы повторялись, в связи с развитием некупируемых приступов с нарушением дыхания девочка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Ребенку проводился подбор противосудорожной терапии, ее коррекция. При попытке введения препаратов вальпроевой кислоты отмечались выраженные побочные эффекты в виде гиперферментемии и нарушения питания, в связи с чем выполнен постепенный переход на левитирацетам и барбитураты с положительным эффектом. Уменьшилось количество приступов в течение суток, появились навыки в виде четкой фиксации взгляда и слежение за предметом в межприступный период. Сохранились единичные приступы в течение дня, снизилась представленность эпилептиформной активности на ЭЭГ, достигнут положительный результат в психомоторном развитии. Пациентка осматривалась неоднократно после выписки из стационара в течение последующих 4 мес. Приступы отмечаются единичные в течение дня в виде заведения глазных яблок, не сопровождающиеся патологическим паттерном на ЭЭГ. Ребенок постепенно приобретал моторные и предречевые навыки (к 4-му месяцу появилось гуление, к 5-му — освоила повороты на бок и с живота на спину). В настоящее время получает постоянную антиэпилептическую терапию, отмечается положительная клинико-энцефалографическая динамика, однако в неврологическом статусе значительное отставание в психическом и моторном развитии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Б., 3 мес., осмотрена неврологом СПбГПМУ впервые в возрасте 1 мес. в условиях ОРИТ. Из анамнеза известно, что девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей без патологии, первых срочных родов, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На 7-е сутки жизни у ребенка развился эпизод апное, генерализованный тонический приступ, в связи с чем госпитализирована в отделение патологии новорожденных. В стационаре отмечались ежедневные, не поддающиеся подсчету фокальные моторные приступы, миоклонии. Выполнено МРТ головного мозга — при исследовании патологических изменений не выявлено. При выполнении электроэнцефалографии эпилептиформных изменений не выявлено. Проводилась терапия пиридоксином, препаратами вальпроевой кислоты, с возраста 1 мес. введен

леветирацетам. Приступы не купированы, отмечалась тенденция к статусному течению, развилась анемия тяжелой степени. Состояние расценено как тяжелое, пациентка переведена в ОРИТ. К терапии добавлен клоназепам с незначительным положительным эффектом. Ребенок доставлен в ОРИТ СПбГПМУ в возрасте 3 мес. в тяжелом состоянии на аппарат искусственной вентиляции легких. Неврологический статус при поступлении в состоянии медикаментозной седации: на осмотр реагирует усилением миоклоний. Отмечаются эпизоды поворота головы влево, адверсии глазных яблок. Мигрирующие сокращения мускулатуры лица, конечностей и туловища. В межприступный период ребенок кратковременно открывает глаза. Зрачки D = S, фотореакция (+), симметричная. Лицо симметрично. Язык по средней линии в полости рта. Глубокие рефлексy D < S, оживлены. Мышечный тонус диффузно снижен. Менингеальные симптомы отрицательные. МРТ головного мозга — выявлены кортикальные атрофии. Ребенок консультирован генетиком. Выполнялись диагностические тесты для исключения наследственных заболеваний обмена веществ: применение тандемной масс-спектрометрии, исследование органических кислот мочи, аминокислотный спектр плазмы. По результатам проведенных исследований исключены аминокислoпатии, органические ацидурии, нарушения бета-окисления жирных кислот. По месту жительства проведено исследование ДНК методом таргетного секвенирования (NGS): панель «Наследственные эпилепсии». В гене *SCN8A* выявлена мутация. Клиническая картина у девочки соответствовала характерным проявлениям, описанным при мутациях в этом гене — ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия. Ген *SCN8A* обеспечивает работу натриевых каналов. Эти каналы позволяют положительно заряженным атомам натрия проходить в клетки; они играют ключевую роль в способности клетки генерировать и передавать электрические сигналы. Ассоциированная с мутацией в гене *SCN8A* эпилептическая энцефалопатия характеризуется неонатальным дебютом, полиморфными приступами (миоклонии, фокальные моторные, тоникоклонические и инфантильные спазмы), частотой приступов, обычно не поддается подсчету, рефрактерными судорогами, не отвечают на терапию противосудорожными препаратами. Формируется умственная отсталость, тяжелой степени моторные нарушения. В дальнейшем проведено секвенирование генома, подтвердившее наличие мутации. Выявлен вариант с.4934C>T, с неизвестным клиническим значением. Для подтверждения

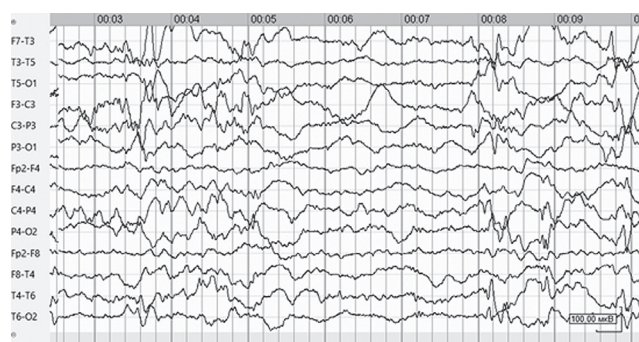


Рис. 4. Электроэнцефалограмма пациентки Б., 3 мес. Регистрируется паттерн «вспышка – угнетение». Эпилептиформная активность в структуре вспышек: спайки, острые волны, деформированные комплексы «острая – медленная» волна

Fig. 4. EEG of patient B., age 3 months. The flash-oppression pattern is recorded. Epileptiform activity in the structure of outbreaks: adhesions, sharp waves, deformed SSW complexes

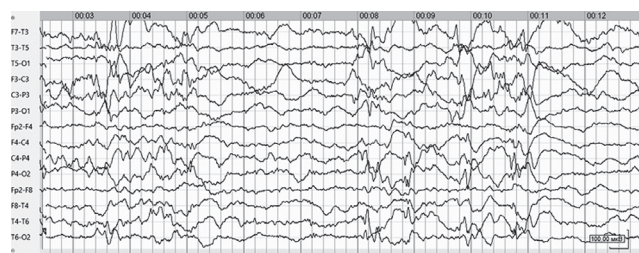


Рис. 5. Электроэнцефалограмма пациентки Б., 3 мес. Регистрируется паттерн «вспышка – угнетение». Интериктальная активность

Fig. 5. EEG of patient B., age 3 months. The flash-oppression pattern is recorded. Interictal activity

патогенности требуется обследование родителей. Клиническая картина полностью соответствует описанию фенотипа при мутации в этом гене.

Проведено ЭЭГ-исследование в динамике. Региональное замедление ритма сменилось мультифокальной эпилептиформной активностью, к 3 мес. сформировался паттерн «вспышка – угнетение». При тактильном раздражении и фотостимуляции отмечается усиление подергиваний верхних и нижних конечностей, мышц грудной клетки, мышц живота. Данные ЭЭГ на фоне внутривенного струйного введения Реланиума представлены на рис. 4, 5.

В динамике (введение Реланиума прекращено) на ЭЭГ отмечается увеличение представленности паттерна «вспышка – угнетение» (рис. 6), формирование модифицированной гипсаритмии (рис. 7).

На основании клинко-электрофизиологических данных и результатов генетического тестирования установлен диагноз: синдром Коппола – Дюлака (младенческая эпилепсия с мигрирующими

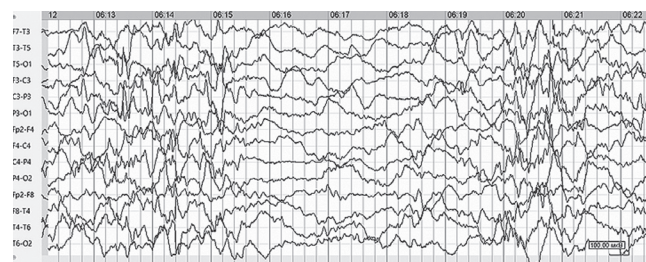


Рис. 6. Электроэнцефалограмма пациентки Б., 4 мес. Паттерн «вспышка – угнетение»

Fig. 6. EEG of patient B, age 4 months. Flash-oppression pattern

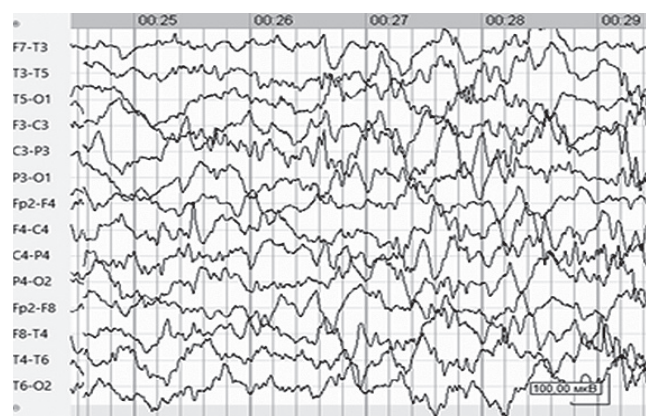


Рис. 7. Электроэнцефалограмма пациентки Б., 4 мес. Синдром Коппола – Дюлака (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами). Паттерн модифицированной гипсаритмии

Fig. 7. EEG of patient B, age 4 months. Coppola – Dulac syndrome (malignant migratory partial seizures of infancy). Pattern of modified hypsarrhythmia

фокальными приступами). В данном случае, купирования приступов при применении комбинированной антиэпилептической и гормональной терапии не произошло, ребенок значительно отстает в психомоторном развитии (к 6 мес. моторных и предречевых навыков нет), в настоящее время нуждается в паллиативной помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества являются труднокурабельным эпилептическим синдромом, с дебютом в неонатальном периоде. У пациенток, чьи истории болезни описаны в данной работе, приступы дебютировали на первой неделе жизни. Наиболее часто встречаются тонические спазмы, тонические версивные приступы, миоклонии и эпизоды апное, генерализованные тонические приступы. Единичные пароксизмы в дебюте заболевания трансформируются в состояние младенческого эпилептического статуса, что и наблюдалось в представленных

клинических случаях. Приступы характеризовались полиморфизмом, сохраняя фокальные черты, высокой частотой, тенденцией к кластерному течению и резистентностью к проводимой терапии. Базовые антиэпилептические препараты, в различных комбинациях, стероидные гормоны оказываются неэффективными, кратковременный положительный эффект отмечен при применении высоких доз клоназепама, что и отмечено во втором наблюдении. Синдром является возрастзависимым, имеет четкие клинко-нейрофизиологические характеристики. В интериктальной записи наряду с диффузным замедлением основной активности отмечаются региональные или мультирегиональные эпилептиформные разряды с формированием в итоге паттерна множественных независимых фокусов спайков, реже — наложение паттерна продолженного мигрирующего мультирегионального эпилептического статуса на «супрессивно-взрывной» тип ЭЭГ с диффузными полипик-волновыми разрядами. При нейровизуализации в большинстве случаев, описанных в литературе и наших наблюдениях, отмечались лишь негрубые атрофические изменения.

Данный синдром, относящийся к группе младенческих эпилептических энцефалопатий, характеризуется выраженным нарушением психомоторного развития, формированием тетрапареза, тяжелой умственной отсталости. Подтверждение наличия мутаций с.1055T>G в генах *CACNA1A* и *SCN8A* позволило диагностировать генетические эпилепсии (каналопатии) у младенцев. Учитывая этиопатогенетический полиморфизм синдрома Коппола – Дюлака, генетическое исследование считаем необходимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Понятишин А.Е. Возрастзависимые эпилептические синдромы у детей первого года жизни: принципы диагностики и лечения. – СПб: Коста, 2012. [Ponyatishin AE. Vozrastzavisimye epilepticheskie sindromy u detey pervogo goda zhizni: printsipy diagnostiki i lecheniya. Saint Petersburg: Kosta, 2012. (In Russ.)]
2. Холин АА. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, или синдром Коппола – Дюлака // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 3. – С. 21–27. [Kholin AA. The syndrome of malignant partial seizures in infancy or Coppola-Dulac syndrome. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2013;113(3):21-27. (In Russ.)]
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*.

- 2010;51(4):676-685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>.
4. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 5:49-51. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02121.x>.
 5. Dulac O, Chiron C. Malignant epileptic encephalopathies in children. *Baillieres Clin Neurol*. 1996;5(4): 765-781.
 6. Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. Ed. by J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, et al. London: John Libbey & Co Ltd; 2005. P. 73-76.
 7. Gerard F, Kaminska A, Plouin P, et al. Focal seizures versus focal epilepsy in infancy: a challenging distinction. *Epileptic Disord*. 1999;1(2):135-139.
 8. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385(9971):884-898. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60456-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60456-6).
 9. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, et al. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev*. 2000;22(1):56-59. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(99\)00108-4](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(99)00108-4).
 10. Sharma S, Sankhyan N, Ramesh K, Gulati S. Child neurology: epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology*. 2011;77(4): e21-24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182267b4f>.
 11. Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013;54(7): 1270-1281. <https://doi.org/10.1111/epi.12201>.

◆ Информация об авторах

Мария Юрьевна Фомина — д-р мед. наук, профессор, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии. СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: myfomina@mail.ru.

Мария Александровна Ракова — ординатор, психоневрологическое отделение. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: marya.rakova@gmail.com.

Елена Анатольевна Ефет — ординатор, психоневрологическое отделение. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: e.efet@mail.ru.

Ольга Ивановна Павлова — ординатор, отделение функциональной диагностики. СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: eegenmg@mail.ru.

Лидия Викторовна Лязина — канд. мед. наук, ординатор, консультативное отделение. СПбГКУЗ МГЦ, Санкт-Петербург. E-mail: mgccons@mail.ru.

◆ Information about the authors

Maria Yu. Fomina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Neonatology Department with Courses of Neurology and Obstetrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: myfomina@mail.ru.

Maria A. Rakova — Resident Doctor, Neuropsychiatric Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marya.rakova@gmail.com.

Helena A. Efet — Resident Doctor, Neuropsychiatric Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.efet@mail.ru.

Olga I. Pavlova — Resident Doctor, Functional Diagnostics Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: eegenmg@mail.ru.

Lydia V. Liazina — MD, PhD, Resident Doctor, Advisory Office. St. Petersburg State medical establishment "Diagnostic Medical Genetic Center", Saint Petersburg, Russia. E-mail: mgccons@mail.ru.



БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.



Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий»
Педиатрического университета.

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



ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

© А.В. Каган^{1,3}, А.Н. Котин¹, С.А. Караваева², Т.В. Кесаева²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

³Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

Для цитирования: Каган А.В., Котин А.Н., Караваева С.А., Кесаева Т.В. Проблемы диагностики болезни Гиршпрунга у новорожденных: клинические примеры // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 83–90. <https://doi.org/10.17816/PED11183-90>

Поступила: 19.12.2019

Одобрена: 17.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Болезнь Гиршпрунга, как правило, проявляется в первые дни жизни ребенка. Существование различных форм и вариантов ее проявления является основной причиной того, что у части пациентов заболевание не диагностируется в периоде новорожденности. С 2008 по 2019 г. в Детском городском многопрофильном клиническом специализированном центре высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга находились на лечении 75 детей разного возраста с различными формами болезни Гиршпрунга. В 21 случае диагноз не был установлен сразу после рождения. У 11 новорожденных симптомы заболевания были неявными и купировались сразу после опорожнения кишечника. У 2 детей с сопутствующей генетической патологией болезнь Гиршпрунга была заподозрена поздно, в связи с имеющимися особенностями опорожнения кишечника у этой группы больных. У части пациентов заболевание проявилось в виде стойкой задержки стула в более старшем возрасте. В статье приведены клинические примеры основных диагностических ошибок у пациентов с болезнью Гиршпрунга или подозрением на нее. Ошибки диагностики у детей раннего возраста связаны как с отсутствием хирургической настороженности у неонатологов родильных домов и отделений новорожденных, так и неправильной трактовкой клинической и рентгенологической картины. Дети в течение многих лет могут наблюдаться и лечиться у различных специалистов, прежде чем попадут в поле зрения детского хирурга.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга; аганглиоз; новорожденные; кишечная непроходимость; диагностические ошибки.

DIAGNOSTIC PROBLEMS OF HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN NEONATES: CLINICAL EXAMPLES

© A.V. Kagan^{1,3}, A.N. Kotin¹, S.A. Karavaeva², T.V. Kesaeva²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

³Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kagan AV, Kotin AN, Karavaeva SA, Kesaeva TV. Diagnostic problems of Hirschsprung's disease in neonates: clinical examples. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):83-90. <https://doi.org/10.17816/PED11183-90>

Received: 19.12.2019

Revised: 17.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Hirschsprung's disease usually manifests from the first days of life and is diagnosed in the newborn period. In some patients Hirschsprung's disease can't be diagnosed in the newborn period because of different forms of disease and clinical features. From 2008 to 2019 75 patients with Hirschsprung's disease were operated in the City Children's Hospital No. 1. 21 patients had delayed diagnosis. 11 newborns didn't have very clear clinical symptoms, intestinal obstruction disappeared after decompression. 2 patients with associated chromosomal disorders were diagnosed with Hirschsprung's disease later because of. In some of older patients disease manifested with severe constipations. Also, we presented some clinical cases of major diagnostic errors in patients with Hirschsprung's disease.

Conclusion. Diagnostic errors in patients with Hirschsprung's disease are associated with the lack of alertness of neonatologists and inadequate interpretation of clinical manifestations and X-ray study. For many years these children can be treated by different specialists before having surgical consult.

Keywords: Hirschsprung's disease; aganglionosis; newborns; intestinal obstruction; diagnostic errors.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гиршпрунга традиционно привлекает внимание детских хирургов. Многочисленные научные исследования неуклонно приближают нас к пониманию генетических основ и патофизиологии заболевания, объяснению особенностей течения, причин развития осложнений. В последние десятилетия произошли серьезные изменения в технике хирургического лечения. Вместе с тем клиническая диагностика врожденного аганглиоза толстой кишки до сих пор является сложной, а потому чрезвычайно актуальной проблемой. Подтверждением служит большое количество диагностических ошибок, описанных в литературе [7]. Заболевание, как правило (90 %), проявляется в первые дни жизни ребенка [6, 15]. Существование различных форм болезни Гиршпрунга и вариантов ее проявления приводит к тому, что у части пациентов заболевание не диагностируется в периоде новорожденности. Это может быть связано как с отсутствием хирургической новорожденности у неонатологов родильных домов и отделений новорожденных, так и неправильной трактовкой клинической и рентгенологической картины. Дети в течение многих лет могут наблюдаться у различных специалистов, прежде чем попадут в поле зрения детского хирурга. Описание особенностей проявления болезни Гиршпрунга у новорожденных и связанных с этим диагностических и тактических ошибок несомненно имеет большое практическое значение.

В 2008–2019 гг. в Детском городском многопрофильном клиническом специализированном центре высоких медицинских технологий Санкт-Петербурга находились на лечении 75 детей периода новорожденности и грудного возраста с различными формами болезни Гиршпрунга. У 67 детей (89 %) заболевание проявилось с первых дней жизни симптомами кишечной непроходимости. Однако только у 54 из них диагноз был установлен сразу после рождения. У 9 новорожденных, выписанных из родильного дома без хирургического диагноза, симптомы были неяркими и купировались после постановки газоотводной трубки и опорожнения толстой кишки. Все они в течение первого месяца жизни (через 1–30 сут после выписки из родильного дома) поступили в хирургический стационар с клиникой кишечной непроходимости или энтеро-

колита. После обследования у детей была диагностирована болезнь Гиршпрунга. Два ребенка были переведены из родильного дома в отделение патологии новорожденных с подозрением на кишечную непроходимость, обследованы рентгенологически (обзорная рентгенограмма брюшной полости), но хирургическая патология была исключена. Один из них поступил повторно через 3 нед. после выписки из больницы с жалобами на вздутие живота и отсутствие самостоятельного стула. Второй ребенок был прооперирован по поводу кишечной непроходимости в возрасте 10 мес. Два пациента с синдромом Дауна и поздней диагностикой болезни Гиршпрунга находились в стационаре по поводу сопутствующих заболеваний (недоношенность, внутриамниотическая инфекция). У них не было с рождения выраженных симптомов кишечной непроходимости, кроме отсутствия самостоятельного стула. Первоначально состояние этих детей трактовалось как физиологическое, обусловленное недоношенностью или дискинезией кишечника по гипомоторному типу, характерной для синдрома Дауна. В дальнейшем они были обследованы рентгенологически, и была выявлена болезнь Гиршпрунга. У 8 из 21 пациента с поздней диагностикой заболевания основной жалобой были запоры, что привело к тому, что хирургический диагноз был установлен только в более старшем возрасте (2 месяца–2 года).

На основании нашего опыта мы представляем клинические примеры основных диагностических ошибок у пациентов с болезнью Гиршпрунга или подозрением на нее.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Доношенный полновесный ребенок поступил на 5-е сут жизни в стационар с жалобами на вздутие живота, срыгивания с примесью желчи и отсутствие стула. На обзорной рентгенограмме брюшной полости выявлено равномерное распределение газа по кишечнику без уровней жидкости и раздутая на всем протяжении газом толстая кишка (рис. 1, 2).

После выполнения высокого промывания толстой кишки отошло большое количество кашицеобразного стула и газов, живот уменьшился в размерах. Диагноз кишечной непроходимости был исключен. В последующие дни ребенок не срыгивал, питание усваивал, регулярно отходил

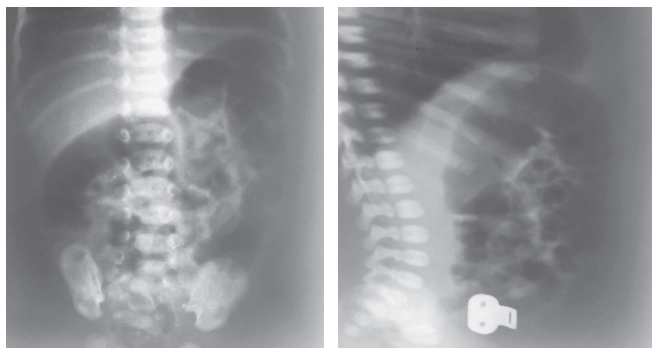


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма брюшной полости
Fig. 1. Plain abdominal X-ray

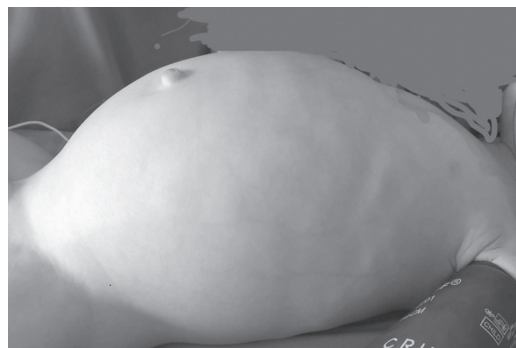


Рис. 2. Вид живота перед операцией
Fig. 2. Abdomen view before the surgery

самостоятельный стул. Выписан на амбулаторное лечение с диагнозом: гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, вегетовисцеральный синдром. На 2-м месяце жизни появилась тенденция к задержке стула, которая нарастала в динамике. Ребенок наблюдался педиатром и ни разу не был осмотрен хирургом. В хирургический стационар поступил в возрасте 10 мес. с клиникой кишечной непроходимости (рис. 2).

При ревизии брюшной полости выявлено расширение толстой кишки в нисходящем отделе до 8–9 см и сужение до 1,5 см в ректосигмоидном (рис. 3). Выполнена биопсия толстой кишки, наложена двойная колостома на нисходящий отдел. При гистологическом исследовании установлено отсутствие нервных ганглиев в ректосигмоидном отделе. В дальнейшем выполнена радикальная операция.

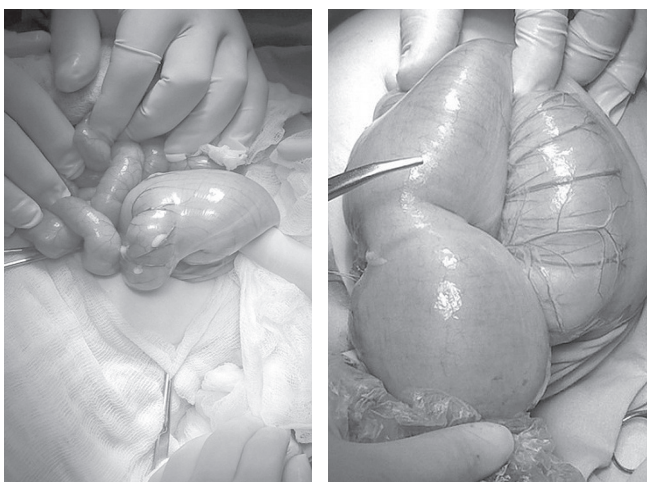


Рис. 3. Интраоперационная картина
Fig. 3. Intraoperative view

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Доношенный ребенок поступил в возрасте 3 сут жизни с клиникой кишечной непроходимости: срыгивания с примесью желчи, вздутие живота, отсутствие стула. Осмотр промежности ребенка не вызвал вопросов у хирурга, по клинико-рентгеноло-

гическим данным была заподозрена болезнь Гиршпрунга. Ежедневно выполнялись очистительные клизмы. Контрастное исследование толстой кишки произведено в возрасте 14 дней жизни. По данным ирригографии выявлено резкое расширение дистального отдела сигмовидной кишки (рис. 4).

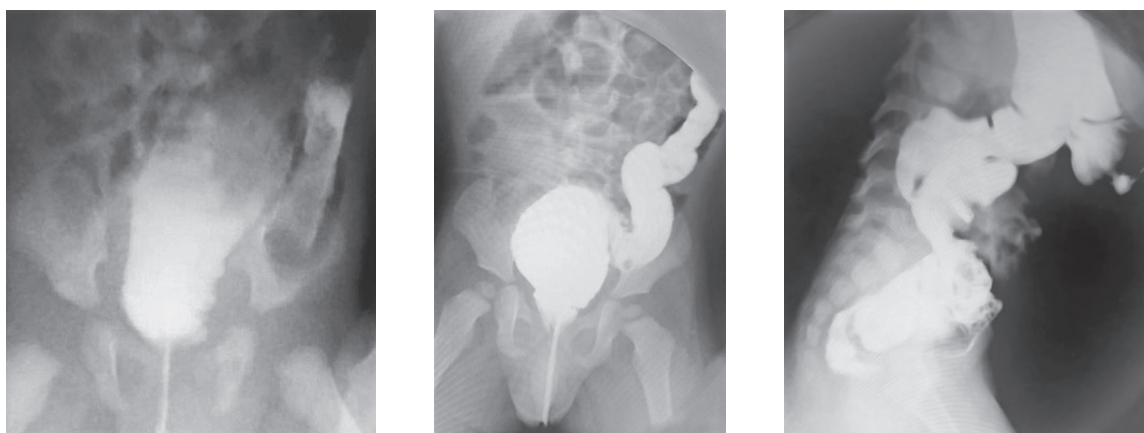


Рис. 4. Ирригография
Fig. 4. Contrast enema

Диагноз ректосигмоидной формы болезни Гиршпрунга казался очевидным и были поставлены показания к оперативному лечению. На операционном столе при попытке опорожнения кишечника выявлено затруднение при заведении газоотводной трубки. Заподозрен стеноз ануса и прямой кишки. Выполнено калибровочное бужирование, на основании которого диагноз был подтвержден. Ребенок снят с операционного стола. Болезнь Гиршпрунга была исключена. Пролечен консервативно систематическим бужированием.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

В хирургический стационар поступил ребенок на 2-е сутки жизни с клиникой кишечной непроходимости. По данным обзорной рентгенографии и ирригографии заподозрена болезнь Гиршпрунга (рис. 5, 6).

После выполнения высокой очистительной клизмы получено большое количество жидкого стула, газов, живот уменьшился в размерах. Планировалось продолжение консервативного лечения в виде ежедневных сифонных клизм и антибактериальной терапии. Однако через сутки произошло ухудшение состояния,росло вздутие живота. Выполнены повторные рентге-

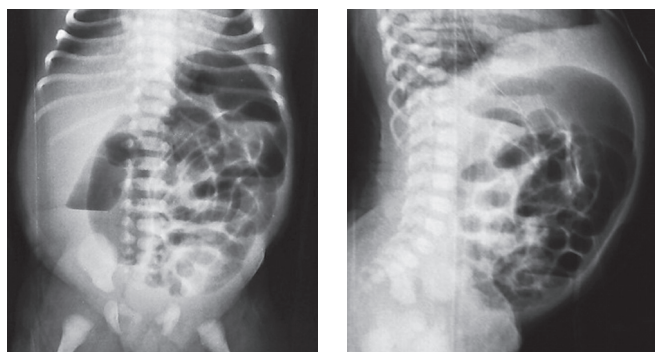


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма брюшной полости
Fig. 5. Plain abdominal X-ray



Рис. 6. Ирригография
Fig. 6. Contrast enema

нограммы брюшной полости, выявлен свободный газ. Ребенок подготовлен к оперативному лечению в срочном порядке. При ревизии брюшной полости обнаружена перфорация толстой кишки в области илеоцекального угла. Восходящая и поперечно-ободочная кишки были умеренно расширены до 2–3 см, а от селезеночного угла до ректосигмоидного отдела кишка воронкообразно суживалась до 0,8–0,6 см. Интраоперационная картина соответствовала представлению о болезни Гиршпрунга, но оценить протяженность зоны аганглиоза не представлялось возможным. Нельзя было исключить тотальный аганглиоз толстой кишки, поэтому была наложена двойная илеостома и взята поэтажная биопсия толстой кишки, перфорационное отверстие ушито. Удивительными оказались результаты гистологического исследования, которое показало, что нервный аппарат толстой кишки сформирован правильно. Однако обнаружено тотальное грибковое поражение кишечной стенки во всех отделах, что, возможно, и явилось причиной перфорации толстой кишки. Послеоперационное течение без хирургических осложнений. Через 2 мес. выполнено закрытие илеостомы. Выздоровление.

Болезнь Гиршпрунга чаще встречается у доношенных полновесных детей и проявляется триадой симптомов: вздутием живота, рвотой с примесью желчи и задержкой отхождения мекония [6]. Следует помнить, что у 98 % здоровых новорожденных меконий отходит в первые 24 ч жизни [1, 6, 10, 11], тогда, как у детей с болезнью Гиршпрунга в эти сроки первый стул самостоятельно, как правило, не отходит, но его можно получить с помощью газоотводной трубки. При этом у большинства детей с короткой зоной аганглиоза после отхождения стула и газов разрешается кишечная непроходимость, живот уменьшается в размерах и улучшается состояние. «Светлый» период у новорожденных с болезнью Гиршпрунга, когда имеется самостоятельный стул, хотя и в небольшом количестве, может длиться от нескольких дней до нескольких недель. Именно это является самой частой причиной диагностических ошибок неонатологов. Клинические симптомы у этих детей обычно объясняются проявлением пареза кишечника на фоне черепно-мозговой или спинальной травмы, гипоксии в родах, внутриамниотической инфекции с поражением желудочно-кишечного тракта. Однако надо помнить, что опорожнение кишечника у детей с болезнью Гиршпрунга обычно не бывает полным, как правило, сохраняется вздутие живота, периодически контурируются расширенная толстая кишка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ярким примером недооценки клинической картины служит случай 1. Отсутствие ярких симптомов кишечной непроходимости и эффективность очистительной клизмы позволили уже в первые дни жизни исключить у ребенка хирургическую патологию. Травматичные роды и использование вакуум-экстракции для родоразрешения стали основой для ошибочной интерпретации его состояния. Пациент наблюдался как ребенок с парезом кишечника на фоне черепно-спинальной травмы. На обзорной рентгенограмме брюшной полости расширение толстой кишки на всем протяжении было недооценено. Наличие «светлого» промежутка, характеризующегося отхождением стула, полностью исключило какие-либо подозрения на хирургическую патологию. Ребенок был выписан на амбулаторное лечение педиатром без рекомендации дальнейшего наблюдения хирургом. Следует отметить, что подозрение на кишечную непроходимость, задержку отхождения мекония и расширение толстой кишки при рентгенологическом исследовании у детей первых дней жизни должны наводить неонатолога и тем более хирурга на мысль о возможности болезни Гиршпрунга. В подобных случаях целесообразно выполнять ирригоскопию, которая позволит установить правильный диагноз в большинстве случаев.

Ярким примером невнимательного отношения к осмотру промежности служит случай 2 новорожденного ребенка со стенозом ануса и прямой кишки. При первичном обследовании пациента с подозрением на врожденную кишечную непроходимость можно получить много ценной информации и составить дальнейший план обследования. Задачей хирурга является не только выявление симптомов кишечной непроходимости, но и оценка правильности формирования промежности. Необходимо исключить различные варианты аноректальных аномалий — от атрезии ануса и прямой кишки с наружными свищами до стеноза ануса и прямой кишки. Признаком возможного стеноза прямой кишки может служить форма анального отверстия, располагающегося в глубине кожной воронки (рис. 7). В этом случае необходимо выполнить калибровку анального канала, который должен беспрепятственно пропустить буж № 10.

При осмотре новорожденных с симптомами кишечной непроходимости необходимо обратить внимание и на наличие других пороков развития и хромосомных аномалий. Сочетанные пороки у детей с болезнью Гиршпрунга встречаются не так часто (2–8 %) [6, 8, 9, 12–14]. Среди них можно

выделить аномалии развития желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной и мочеполовой систем. Намного чаще с болезнью Гиршпрунга сочетаются генетические заболевания. Ярким примером служат дети с синдромом Дауна, у которых в 21 % случаев диагностируется аганглиоз [5, 6]. Описаны сочетания болезни Гиршпрунга с доминантной нейросенсорной тугоухостью, синдромом Ваарденбурга и Мовата-Вильсона, нейрофиброматозом, синдромом множественных эндокринных неоплазий, синдромом врожденной центральной гиповентиляции (синдром проклятия Ундины) [8, 12, 16, 17].

Ирригография является обязательным исследованием у всех детей с подозрением на болезнь Гиршпрунга [2]. Чувствительность и специфичность метода по литературным данным достигает 70 и 80 % соответственно. Хорошо известно, что диагностическая значимость ирригографии в определении переходной зоны у новорожденных с болезнью Гиршпрунга меньше, чем у детей более старшего возраста (65 против 75 %) [3]. I.R. Diamond et al [4]. описали возможные predisposing факторы получения ложноположительных результатов при выполнении контрастного исследования у пациентов с болезнью Гиршпрунга, одним из них является возраст ребенка. У детей в возрасте 30 сут жизни было больше ложноположительных результатов, чем у пациентов младшего возраста. Срок выполнения рентгенологического обследования зависит от нескольких факторов, главным из которых является эффективность опорожнения толстой кишки. Обследование целесообразно выполнять не сразу после поступления новорожденного в стационар, а отсроченно, после купирования явлений Гиршпрунг-ассоциированного энтероколита, чтобы исключить сужение кишки,



Рис. 7. Вид промежности
Fig. 7. Perineal view

связанное с ее спазмом на фоне воспалительных явлений. Конечно, это не касается ситуаций, когда есть клиника некупирующейся кишечной непроходимости, либо признаки «токсического» мегаколона. В этих случаях ирригография обязательно проводится непосредственно при поступлении ребенка в стационар. В остальных случаях, когда декомпрессия кишечника эффективна, исследование может быть отложено на несколько дней, до полной стабилизации состояния и нормализации клинико-лабораторных показателей. Контрастирование толстой кишки у детей с клиникой низкой кишечной непроходимости носит не только диагностический, но и лечебный характер, особенно при синдромах мекониевой пробки и суженной левой половины толстой кишки, которые могут быть причиной для постановки ложноположительного диагноза болезни Гиршпрунга. Надо отметить, что ирригография, выполненная в первые дни жизни ребенка сразу после появления клиники непроходимости, и отсроченное исследование могут отличаться друг от друга. На представленных рентгенограммах одного и того же ребенка с разницей в две недели видны существенные различия (рис. 8, *a*, *b*). Если на первичной ирригограмме можно оценить лишь правильность расположения толстой кишки и наличие в ней большого количества содержимого, то при исследовании через 2 недели видны четкие признаки ректосигмоидной формы болезни Гиршпрунга с наличием зоны сужения и воронкообразным супрастенотическим расширением.

Еще одним доводом за выполнение отсроченных ирригограмм у новорожденных с подозрением на болезнь Гиршпрунга может служить тот факт, что при раннем исследовании можно увидеть выраженное сужение толстой кишки, которое у новорожденного может быть признаком не только аганглиоза, но и иметь другие причины.

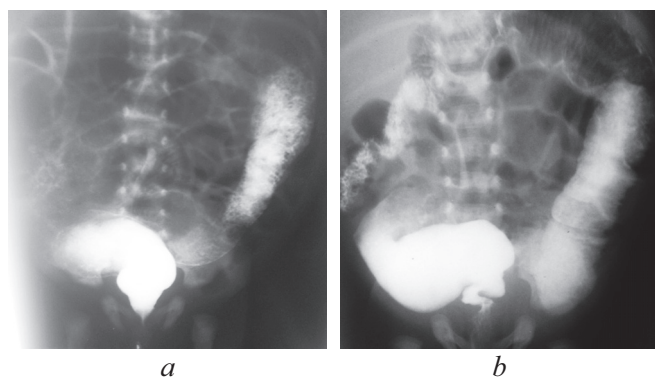


Рис. 8. Ирригография; *a* – вторые сутки жизни; *b* – две недели жизни

Fig. 8. Contrast enema. *a* – second day of life; *b* – two weeks of life

Считается, что чем более выражена разница в диаметре кишки при ирригоскопии, выполненной в первые дни жизни ребенка, тем менее вероятна болезнь Гиршпрунга. В этом плане очень показательен случай 3. В той ситуации дифференцировать болезнь Гиршпрунга от грибкового поражения толстой кишки до операции было практически невозможно. С подобной картиной мы встретились впервые. Рентгеноконтрастное исследование толстой кишки в данном случае не имело диагностической ценности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют объективные сложности в диагностике болезни Гиршпрунга у новорожденных детей, связанные часто с нетипичной клинической картиной, незнанием особенностей течения заболевания у детей раннего возраста, отсутствием хирургической настороженности у неонатологов родильных домов и участковых педиатров. Задержка отхождения мекония не всегда является обязательным признаком болезни Гиршпрунга, а может быть обусловлена другими причинами, например синдромами мекониевой пробки, суженной половины толстой кишки, ректальным или анальным стенозом. Следует помнить, что при возникновении клиники кишечной непроходимости (вздутие живота, срыгивания с примесью желчи, контурирующиеся кишечные петли) необходимо проведение рентгенологического исследования в условиях хирургического стационара. Дети, у которых клиника кишечной непроходимости на этапе родильного дома купировалась после постановки газоотводной трубки или выполнения очистительной клизмы, должны обязательно передаваться под наблюдение хирурга. Ирригография является важным, но не абсолютным методом диагностики болезни Гиршпрунга. В случае каких-либо сомнений следует выполнять ректальную биопсию. Диагноз устанавливается на основании отсутствия ганглиев и наличия гипертрофированных нервных стволиков, положительного теста на ацетилхолинэстеразу. Само отсутствие ганглиев при ректальной биопсии не может быть абсолютным маркером болезни Гиршпрунга. Возможны ошибочные результаты при взятии биоптата очень близко к зубчатой линии, в зоне, где аганглиоз считается физиологическим. А вот выявление гипертрофированных нервных стволиков размером более 40 мкм, на сегодняшний день, считается патогномичным признаком болезни Гиршпрунга, и в норме встречаться не должно. Наиболее предпочтительно выполнение ректальной биопсии под общей анестезией, при этом должен быть взят полнослойный биоптат. Это касается и интраоперационной поэтажной биопсии. Использование неполнослойных, серозно-мы-

шечных биоптатов, взятых методом аспирации при колоноскопии или в ходе операции, может быть основой ошибочной диагностики как самой болезни Гиршпрунга, так и протяженности переходной зоны, что повлечет за собой нерадикальное выполнение хирургического вмешательства и потребует в дальнейшем повторной операции.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведева Н.Н., Нуртазина Г.К., Торопеева В.С., и др. Клинико-инструментальные аспекты диагностики болезни Гиршпрунга у детей // Клиническая медицина Казахстана. – 2012. – Т. 26. – № 4. – С. 70–71. [Medvedeva NN, Nurtazina GK, Toropeeva VS, et al. Kliniko-instrumental'nye aspekty diagnostiki bolezni Girshprunga u detey. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana*. 2012;26(4):70–71. (In Russ.)]
2. Сварич В.Г., Киргизов И.В. Наш опыт лечения болезни Гиршпрунга у детей // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20. – № 5. – С. 264–268. [Svarich VG, Kirgizov IV. Our experience with the treatment of Hirschsprung disease in children. *Pediatric surgery*. 2016;20(5):264–268. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2016-20-5-264-268>.
3. de Lorijn F, Boeckxstaens GE, Benninga MA. Symptomatology, pathophysiology, diagnostic work-up, and treatment of Hirschsprung disease in infancy and childhood. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(3):245–253. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0026-z>.
4. Diamond IR, Casadiego G, Traubici J, et al. The contrast enema for Hirschsprung disease: predictors of a false-positive result. *J Pediatr Surg*. 2007;42(5):792–795. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.12.031>.
5. Gross ER, Geddes GC, McCarrier JA, et al. Skip segment Hirschsprung disease and Waardenburg syndrome. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2015;3(4):143–145. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2015.02.005>.
6. Holschneider AM, Puri P. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008.
7. Jafarshad R, Izadi M, Mansour-Ghanaei F, et al. Clinical Manifestations of Hirschsprung's Disease: A Six Year Course Review of Admitted Patients in Gilan, Northern Iran. *Middle East J Dig Dis*. 2009;1(2):68–73.
8. Moore SW, Zaahl M. Familial associations in medullary thyroid carcinoma with Hirschsprung disease: the role of the RET-C620 «Janus» genetic variation. *J Pediatr Surg*. 2010;45(2):393–396. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.10.080>.
9. Moore SW. Genetic impact on the treatment & management of Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2017;52(2):218–222. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.11.012>.
10. Noviello C, Cobellis G, Romano M, et al. Diagnosis of Hirschsprung's Disease: an age-related approach in children below or above one year. *Colorectal Dis*. 2010;12(10):1044–1048. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01940.x>.
11. Park J. Delayed diagnosis of Hirschsprung's disease associated with colonic atresia and multiple anomalies: Report of a case and review of the literature. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2016;10:20–22. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2016.04.021>.
12. Lai FP, Lau ST, Wong JK, et al. Correction of Hirschsprung-Associated Mutations in Human Induced Pluripotent Stem Cells Via Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9, Restores Neural Crest Cell Function. *Gastroenterology*. 2017;153(1):139–153 e138. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.014>.
13. Rajab A, Freeman NV, Patton MA. Hirschsprung's disease in Oman. *J Pediatr Surg*. 1997;32(5):724–727. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90015-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90015-4).
14. Chia ST, Chen SC, Lu CL, et al. Epidemiology of Hirschsprung's Disease in Taiwanese Children: A 13-year Nationwide Population-based Study. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(3):201–206. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.04.016>.
15. Singh SJ, Croaker GD, Manglick P, et al. Hirschsprung's disease: the Australian Paediatric Surveillance Unit's experience. *Pediatr Surg Int*. 2003;19(4):247–250. <https://doi.org/10.1007/s00383-002-0842-z>.
16. Torfs P.C. An epidemiological study of Hirschsprung's disease in a multiracial California population. In: Proceedings of the 3rd International Meeting: Hirschsprung's Disease and Related Neurocristopathies; 1998, Evian, France.
17. Wetherill C, Sutcliffe J. Hirschsprung disease and anorectal malformation. *Early Hum Dev*. 2014;90(12):927–932. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.09.016>.

◆ Информация об авторах

Анатолий Владимирович Каган — д-р. мед. наук, профессор, заведующий, кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реанимации, ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; главный врач, СПбГБУЗ «ДГМ КСЦ ВМТ», Санкт-Петербург. E-mail: childone@dgb.spb.ru.

◆ Information about the authors

Anatoly V. Kagan — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Faculty of Pediatric Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Head Physician, Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: childone@dgb.spb.ru.

◆ Информация об авторах

Алексей Николаевич Котин — канд. мед. наук, доцент, кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реанимации. ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nicolasr@mail.ru.

Светлана Александровна Караваева — д-р. мед. наук, профессор, заведующая, кафедра детской хирургии. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: swetl.karawaewa2015@yandex.ru.

Тамара Владимировна Кесаева — аспирант, кафедра детской хирургии. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tomo4ka13@mail.ru.

◆ Information about the authors

Aleksey N. Kotin — MD, PhD, Associate Professor, Faculty of Pediatric Surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nicolasr@mail.ru.

Svetlana A. Karavaeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Faculty of Pediatric Surgery. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: swetl.karawaewa2015@yandex.ru.

Tamara V. Kesaeva — Postgraduate Student, Faculty of Pediatric Surgery. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tomo4ka13@mail.ru.



ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНОСТИ У ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЛИЦ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

© Д.В. Антонова^{1,2}, В.В. Бочаров^{3,1,4}, Н.С. Хрусталева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский благотворительный фонд «Гуманитарное действие», Санкт-Петербург;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург

Для цитирования: Антонова Д.В., Бочаров В.В., Хрусталева Н.С. Психологические особенности сексуальности у ВИЧ-положительных лиц с наличием и отсутствием зависимости от психоактивных веществ // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 91–101. <https://doi.org/10.17816/PED11191-101>

Поступила: 17.12.2019

Одобрена: 20.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Исследовались психологические особенности сексуальности у ВИЧ-положительных лиц с зависимостью и без зависимости от психоактивных веществ как фактор, способствующий росту эпидемии ВИЧ-инфекции. Было обследовано 136 респондентов (2 группы по 50 человек с разными путями заражения ВИЧ-инфекцией: гемоконтактным и гетеросексуальным; 36 ВИЧ-отрицательных респондентов).

Были использованы следующие методики исследования: специально разработанная клиническая карта, авторская оригинальная анкета «Риск заражения и ситуации болезни» (регистрирует основные характеристики жизненной ситуации болезни), тест незаконченных предложений Сакса – Леви, Фрайбургский личностный опросник, Я-структурный тест Аммона.

Методы обработки данных представлены критерием Фишера (угловое преобразование Фишера), ANOVA, контент-анализом. Выявлены нарушения в сексуальной сфере, связанные с полом и наличием ВИЧ-инфекции. Установлено наличие различий между группами ВИЧ-положительных лиц с зависимостью и без зависимости от психоактивных веществ по частоте сокрытия ВИЧ-статуса и наличия деструктивной сексуальности. Установлено наличие различий между ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными респондентами по выраженности нереалистичности мышления в отношении лиц противоположного пола. Во всех группах респондентов отмечалась частая встречаемость негативной эмоциональной окрашенности отношения к лицам противоположного пола и положительной эмоциональной окрашенности сексуальных отношений.

Результаты исследования формируют необходимость проведения своевременных профилактических мероприятий во всех группах населения и психокоррекционных мероприятий среди ВИЧ-положительных лиц, что позволит предотвратить увеличение количества ВИЧ-положительных детей и подростков. Психологические особенности сексуальности у ВИЧ-положительных лиц на российской выборке исследованы впервые. Результаты находят частичное подтверждение в зарубежной литературе.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; психологические особенности сексуальности; гетеросексуальный путь заражения; гемоконтактный путь заражения.

PSYCHOLOGICAL SEXUALITY FEATURES IN PEOPLE LIVING WITH HIV WITH THE PRESENCE AND THE LACK OF SUBSTANCE USE

© D.V. Antonova^{1,2}, V.V. Bocharov^{3,1,4}, N.S. Chrustaleva¹

¹ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Humanitarian Action Foundation, Saint Petersburg, Russia;

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

⁴ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Antonova DV, Bocharov VV, Chrustaleva NS. Psychological sexuality features in people living with HIV with the presence and the lack of substance use. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):91-101. <https://doi.org/10.17816/PED11191-101>

Received: 17.12.2019

Revised: 20.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Psychological sexuality features in people living with HIV with and without substance use as a determinant of the HIV epidemic growth were explored. The study involved 136 respondents (2 groups of 50 people with different infection routes: blood-borne infection route and heterosexual transmission; 36 individuals without HIV). The following research methods were used: a specially developed clinical map, an original author's questionnaire « Infection risk and the disease situation» (allows to register the main characteristics of the life situation of the disease), the incomplete sentences test of Sachs – Levy, Freiburg Personality Inventory, I-structure Ammon test. Data processing included the Fisher criterion (Fisher angular transformation), ANOVA, content analysis. Significant negative effects in sexual sphere related to gender and the presence of HIV were revealed in the study. It has been established that people living with HIV with and without substance use differ in the frequency of concealment of HIV status and the presence of destructive type of sexuality. It has been established that people living with HIV and healthy respondents differ in the frequency of unrealistic way of thinking regarding opposite sex. A frequent occurrence of negatively colored attitude towards opposite sex and positively colored attitude towards sexual relations was noted in all groups. The results of the study determine the need for timely preventive measures in all population groups and psychocorrectional measures among people living with HIV, which will allow to prevent an increase in the number of children and adolescents with HIV. Psychological sexuality features in people living with HIV in the Russian sample were studied for the first time. The results are partially confirmed in foreign literature.

Keywords: HIV; psychological sexuality features; heterosexual transmission; blood-borne infection route.

Одной из наиболее быстро растущих в мире эпидемий ВИЧ-инфекции (далее ВИЧ) является эпидемия ВИЧ в России [23]. По уровню заболеваемости Россия занимает первое место среди Европейских стран [15, 23, 30]. ВИЧ-положительные лица составляют 1,8 % населения страны, эпидемия имеет массовый характер, патологический процесс заболевания ВИЧ-инфекцией является причиной 1 % смертельных исходов от всех заболеваний [3, 8, 10]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на 2018 г. в России зарегистрировано 1,2 млн случаев инфицирования ВИЧ, ежегодно в России заболевают ВИЧ около 100 тыс. человек [30, 31]. Рост заболеваемости связан с повышением смертности ВИЧ-положительных лиц, в том числе женщин детородного возраста и детей [8, 30].

В настоящее время наблюдаются существенные изменения в соотношении путей передачи ВИЧ. Согласно данным литературы, гетеросексуальный путь передачи ВИЧ является преобладающим путем заражения [11, 13]. Во многих зарубежных странах подобная ситуация наблюдается достаточно давно — с 2004 г. [29, 30]. В России в 2018 г. на гетеросексуальный путь передачи приходилось 59 %

всех впервые выявленных случаев заражения [30]. Подобные изменения в соотношении путей передачи ВИЧ влекут существенное расширение группы риска, в которую входит все сексуально активное население [25]. Следовательно, в группу риска, в том числе, входят лица подросткового возраста, которым свойственна гиперсексуальность [12]. Также в настоящее время наблюдается рост числа наркологических заболеваний среди лиц подросткового возраста, которые связаны с высокой вероятностью заражения ВИЧ [1, 12]. Следует отметить, что согласно зарубежной литературе, в настоящее время новые случаи инфицирования выявляются в основном среди лиц женского пола, имеющих одного стабильного партнера в течение длительного времени и не имеющих явных рисков заражения [22, 24, 25]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в России в 2018 г. на вертикальный путь передачи ВИЧ (от матери — плоду) приходилось 0,5 % всех впервые выявленных случаев заражения [30]. Тем не менее авторы считают, что изменения в соотношении путей передачи ВИЧ могут повлечь за собой увеличение количества детей с положительным ВИЧ-статусом. Это может быть обусловлено тем, что лица жен-

ского пола, имеющие одного партнера в течение длительного времени, достаточно часто не относят себя к группе риска по отношению к ВИЧ, не проходят регулярное тестирование на ВИЧ и узнают о положительном ВИЧ-статусе на поздних стадиях заболевания или на поздних сроках беременности [12, 17, 21].

Следует отметить, что «традиционные» группы риска по отношению к ВИЧ сохраняют свое ключевое значение в эпидемиологическом процессе за счет того факта, что посредством гетеросексуального пути передачи заболевание «выходит» из групп риска [21, 32]. Соответственно, профилактическую работу необходимо проводить не только среди лиц с гетеросексуальной ориентацией. К «традиционным» группам риска относятся лица, пребывающие в местах лишения свободы, имеющие опыт употребления наркотических веществ инъекционным путем, опыт вовлечения в занятие проституцией, лица мужского пола с бисексуальной и гомосексуальной ориентацией [21, 32].

Согласно мнению авторов, рост эпидемии ВИЧ и выход на первый план гетеросексуального пути передачи в большой степени могут быть обусловлены психологическими особенностями сексуальности ВИЧ-положительных лиц. Определение понятия «психологические особенности сексуальности» отсутствовало в доступной литературе. Это обусловило необходимость попытки создания авторами собственного определения данного понятия. В его основе лежит психосоциальная модель сексуальности. Эта модель, по мнению авторов, наиболее полно отражает многомерное понятие «сексуальность», одним из аспектов которого выступает психологический аспект [9]. Определение понятия «психологические особенности сексуальности» звучит следующим образом: психологические особенности сексуальности отражают то, каким образом сексуальная сфера с ее многочисленными аспектами представлена в психике человека, а также то, каким образом психологические особенности индивида влияют на сексуальную сферу. Иначе говоря, отражение описанного двустороннего процесса определяло понимание психологических особенностей сексуальности в данной статье.

Психологические особенности сексуальности связаны с распространенностью рискованного сексуального поведения. Следует отметить, что к этим особенностям относится и сокрытие положительного ВИЧ-статуса от сексуального партнера, которое может повлечь за собой передачу ВИЧ партнеру [18, 19].

Распространение ВИЧ, в том числе, связано со следующими факторами: отсутствие эффективной

системы превенции ВИЧ, частая встречаемость рискованного сексуального поведения среди лиц подросткового и юношеского возрастов и мифологичных представлений о ВИЧ, низкий уровень информированности о заболевании, половая неграмотность населения [10].

В свете обозначенных фактов исследование психологических особенностей сексуальности становится важным во всех исследуемых группах. Изучение данных особенностей как у ВИЧ-положительных, так и у ВИЧ-отрицательных лиц представляется актуальным и с научной, и с практической точки зрения. Во время поиска литературы публикации российских ученых, посвященные теме исследования, не встречались. В доступных публикациях описывались факторы риска передачи ВИЧ, особенности рискованного сексуального поведения, психологические особенности потребителей наркотиков, стигматизация и самостигматизация ВИЧ-положительных лиц [4–6, 12]. С практической точки зрения изучение психологических особенностей сексуальности в обозначенных группах позволит конструировать адекватные психокоррекционные программы для ВИЧ-положительных лиц, программы вторичной профилактики ВИЧ и первичной профилактики других социально значимых заболеваний у ВИЧ-положительных лиц. Следовательно, это позволит предотвратить увеличение количества ВИЧ-положительных детей и подростков.

Целью исследования являлось выявление психологических особенностей сексуальности у ВИЧ-положительных лиц с зависимостью и без зависимости от психоактивных веществ. В том числе психологические особенности сексуальности были изучены в группе здоровых респондентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Санкт-Петербурге на базе двух медицинских учреждений: Санкт-Петербургской городской наркологической больницы и стационара Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Клинико-психологический этап исследования осуществлялся в период с января по май 2019 г.

Все респонденты ознакомились с условиями исследования и подписали информированное согласие. Исследование получило одобрение Этического комитета Санкт-Петербургского государственного университета.

Была выдвинута следующая гипотеза: дефицитарный тип сексуальности более характерен для лиц с положительным ВИЧ-статусом, при этом деструктивный тип сексуальности более характерен

для ВИЧ-положительных лиц, имеющих опыт употребления инъекционных наркотиков.

Было обследовано 136 респондентов в возрасте от 22 до 65 лет, $M = 37,13 \pm 7,89$, 35,3 % мужчин, 64,7 % женщин. Респонденты были разделены на 3 группы: 2 основные и 1 контрольную группу. Респонденты основных групп являлись ВИЧ-положительными лицами и были разделены на группы по путям заражения ВИЧ.

В группу 1 ($n = 50$) вошли респонденты с гемоконтактным путем заражения (имеющие опыт употребления наркотиков инъекционным путем). Респонденты были в возрасте от 22 до 59 лет, $M = 38,26 \pm 5,79$, 36 % мужчин и 64 % женщин. На момент обследования они находились на 2-м отделении реабилитации Санкт-Петербургской городской наркологической больницы и в стационаре Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Критериями включения в данную группу выступали наличие положительного ВИЧ-статуса, опыта употребления инъекционных наркотиков, подтвержденной ремиссии длительностью более 1 месяца.

В группу 2 ($n = 50$) вошли респонденты с гетеросексуальным путем заражения (не имеющие опыт употребления наркотиков инъекционным путем). Респонденты были в возрасте от 29 до 65 лет, $M = 40,64 \pm 8,74$, 38 % мужчин и 62 % женщин. На момент обследования они находились в стационаре Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Критериями включения в данную группу выступали наличие положительного ВИЧ-статуса, отсутствие опыта употребления инъекционных наркотиков.

В группу нормативного контроля ($n = 36$) вошли ВИЧ-отрицательные респонденты в возрасте от 25 до 45 лет, $M = 30,69 \pm 4,76$, 30,6 % мужчин и 69,4 % женщин. Обследование здоровых респондентов производилось на факультете психологии Санкт-Петербургского государственного университета, куда приглашались лица, желающие принять участие в исследовании. Наличие ВИЧ-отрицательного статуса определялось на основе добровольного сообщения респондента. Критериями включения в данную группу выступали наличие отрицательного ВИЧ-статуса, отсутствие других венерических заболеваний и опыта употребления наркотиков инъекционным путем.

Критериями невключения в исследование выступали возраст до 18 лет, наличие грубых интеллектуальных или психических расстройств в анамнезе или на момент обследования, тяжелых

соматических патологий в стадии обострения, для мужчин — наличие гомо- и бисексуальной ориентации (регистрировалась на основе самоотчета респондента).

Набор респондентов производился сплошным методом, то есть были обследованы все ВИЧ-положительные лица, которые желали принять участие в исследовании и соответствовали критериям включения в него. Выборка исследования является гомогенной по полу, возрасту и семейному положению.

В исследовании были использованы различные методики.

1. Применялась специально разработанная клиническая карта для сбора анамнеза респондентов. Ее заполнение осуществлялось совместно с психиатром-наркологом и клиническими психологами. На основании полученных данных производилось разделение респондентов основных групп, определялось соответствие респондентов критериям включения в исследование и осуществлялось сопоставление данных карты с самоотчетом респондента. Иначе говоря, объективные данные о респонденте собирались на основе клинической карты. Карта позволяла регистрировать следующие характеристики: наличие заболевания ВИЧ-инфекция, иммунный статус, вирусная нагрузка, опыт приема антиретровирусной терапии, степень приверженности лечению (перерывы в приеме медикаментов, их количество, общая длительность), опыт употребления наркотиков инъекционным путем, его сроки, отсутствие наркотических веществ в организме на момент проведения обследования, сроки ремиссии, отсутствие интеллектуальных или психических расстройств в анамнезе или на момент обследования, тяжелых соматических патологий в стадии обострения.

2. Применялась авторская оригинальная анкета «Риск заражения и ситуация болезни» (аналоги отсутствуют в доступной литературе). На основе анкеты собирались данные самоотчета респондента, и осуществлялось их сопоставление с данными клинической карты. Апробация производилась на 50 потребителях инъекционных наркотиков, которые не были в состоянии ремиссии (возраст от 19 до 52 лет, $M = 35,1 \pm 6,74$, 42 % мужчин и 58 % женщин). Анкета позволяет регистрировать социально-демографические характеристики респондентов, опыт рискованного поведения в отношении заражения ВИЧ (опыт употребления инъекционных наркотиков, особенности сексуального поведения), характеристики жизненной ситуации болезни. Анкета была создана на основе ситуационного подхода, разрабатываемого

в отечественной психологии [2]. Под ситуацией болезни понималось комплексное видение ее контекста. Анализу подвергались следующие характеристики: самообвинение в вопросе заражения, сокрытие ВИЧ-статуса и степень легкости его раскрытия, знание ВИЧ-статуса последнего партнера и источник этого знания, мотивы неиспользования барьерных методов защиты (презервативов).

В исследовании, в том числе, применялись методики, широко представленные в литературе.

3. Тест незаконченных предложений Сакса–Леви (Sack's sentence completion test, SSCT). Позволяет выявлять значимые области отношений личности и степень их неблагополучия [14]. Использовались шкалы «отношение к лицам противоположного пола» и «сексуальное отношение».

4. Фрайбургский личностный опросник (Freiburg personality inventory, FPI). Позволяет диагностировать свойства и состояния личности, являющиеся детерминантами успешной социальной адаптации [28].

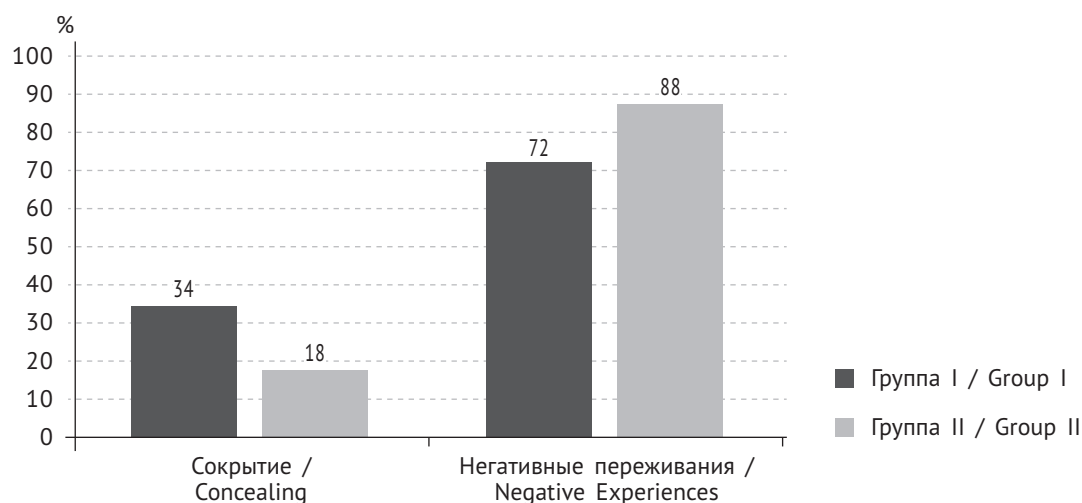
5. Я-структурный тест Аммона (Ich-struktur-test nach Ammon, ISTA). Тест позволяет выявлять тип организации структуры личности [9]. В исследовании использовалась шкала «сексуальность», которая делится на три подшкалы: конструктивная, деструктивная и дефицитарная. Конструктивная сексуальность подразумевает полное принятие себя и партнера, сохранение собственной идентичности в партнерских отношениях, умение коммуницировать и открытость новому сексуальному опыту [9]. Деструктивная сексуальность характеризуется де-

формацией сексуальной функции, при которой сексуальная цель замещается выражением агрессии, сексуальные контакты являются обезличенными, анонимными, воспринимаются как травмирующие, и в них участвует не целостная личность, но ее отдельные фрагменты [9]. Дефицитарная сексуальность характеризуется невозможностью принятия собственных проявлений сексуальности, запретом на них и осуждением, отказом от сексуальных контактов, предпочтением вымышленных партнеров реальным [9].

В рамках статистической обработки данных применялись следующие методы: угловое преобразование Фишера или ϕ -критерий (сравнение процентных данных) и ANOVA (сравнение различий статистических показателей). В том числе применялся метод контент-анализа для анализа качественных данных. Математическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета для социальных наук SPSS Statistics 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Соккрытие положительного ВИЧ-статуса от сексуального партнера. Между основными группами были обнаружены различия в проценте случаев сокрытия ВИЧ-статуса (см. рисунок). Потребители наркотиков чаще отмечали сокрытие статуса, однако результат не является статистически значимым. При этом обнаружены значимые различия в проценте случаев наличия негативных переживаний при раскрытии ВИЧ-статуса — более выраженные негативные переживания отмечались в группе 2 ($\phi = 2,02$, $p = 0,05$).



Распределение респондентов основных групп в зависимости от частоты сокрытия от партнера ВИЧ-статуса и степени выраженности негативных переживаний при его раскрытии

Distribution of respondents of the main groups depending on the frequency of concealing HIV status from a partner and the severity degree of negative experiences in revealing HIV status

Относительно большая частота встречаемости сокрытия положительного ВИЧ-статуса у потребителей наркотиков может быть обусловлена низким уровнем доверия к окружающим, высокими показателями подозрительности и стигматизации в данной группе [6, 7]. Результаты в группе 2 могут быть связаны с более высокими показателями травматизации при постановке диагноза ВИЧ-инфекции, самостигматизации, что в свою очередь обусловлено распространенными общественными стереотипами о группах риска [4, 12, 21]. Возможно, на выраженность негативных переживаний у ВИЧ-положительных лиц, не имеющих опыта употребления инъекционных наркотиков, оказывает влияние и большее снижение самооценки и принятия собственных проявлений сексуальности, чем у потребителей наркотиков [20, 26, 27].

2. Знание ВИЧ-статуса последнего партнера.

Статистически значимые различия между основными группами по данной характеристике не были обнаружены. Знали ВИЧ-статус последнего сексуального партнера 71 % ВИЧ-положительных респондентов — в 1-й группе 56,7 %, во 2-й — 53 %. Следует отметить, что и различия по источнику знания о ВИЧ-статусе между основными группами не были обнаружены. Во всех случаях присутствовали либо совместная диагностика, либо партнер самостоятельно раскрывал свой ВИЧ-статус.

Лишь немногим более половины респондентов знали ВИЧ-статус последнего партнера. Следовательно, в партнерских отношениях у ВИЧ-положительных лиц уровень доверительности достаточно низок, что согласуется с литературой [27].

3. Доверительность партнерских отношений.

Дополнительно отметим, что основным мотивом неиспользования презервативов во всех группах респондентов являлось наличие доверия партнеру (42,4 % респондентов групп 1 и 2, 61,1 % здоровых респондентов).

Наблюдается противоречие в полученных данных. У ВИЧ-положительных лиц уровень доверительности партнерских отношений достаточно низок. Однако это не препятствует отказу от использования презервативов как раз по причине наличия доверия партнеру, которого предположительно мало. В том числе уровня доверия не всегда хватает для раскрытия ВИЧ-статуса партнеру. Иначе говоря, низкий уровень доверия не является фактором, способствующим использованию презервативов, но при этом является сдерживающим фактором раскрытия ВИЧ-статуса. Следует отметить сложность раскрытия ВИЧ-статуса для индивида, особенно в свете распространенной стигматизации данной группы [6, 17]. Возможно, уровень доверия при принятии решения о раскрытии ВИЧ-статуса должен быть более выраженным, чем уровень доверия достаточный для отказа от использования презервативов. Тем не менее результаты свидетельствуют о непонимании ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными лицами рисков заражения при незащищенных сексуальных контактах.

4. Самообвинение в вопросе заражения ВИЧ.

Были обнаружены статистически значимые различия между основными группами. В группе 1 чаще отмечалось наличие самообвинения в вопросе заражения — 62 % по сравнению с 40 % в группе 2 ($\phi = 2,22$, $p = 0,01$). Иначе говоря, ВИЧ-положительные лица, не имеющие опыта употребления наркотиков, чаще склонны перекладывать ответственность за заражение на других лиц. Эти результаты могут быть связаны с искаженными (мифологичными) представлениями о ВИЧ — лица, которые не относятся к «традиционным» группам риска не усматривают в своем поведении риски заражения [4, 21]. Подобные представления играют существенную роль в росте эпидемии [4, 21].

5. Типы сексуальности. Были обнаружены значимые различия между основными и контрольной

Таблица 1 / Table 1

Различия между основными и контрольной группами по типам сексуальности ($p < 0,05$)

Differences between the main and control groups by type of sexuality ($p < 0,05$)

Признак / Feature	Группа 1 ($M \pm SD$) / Group 1 ($M \pm SD$)	Группа 2 ($M \pm SD$) / Group 2 ($M \pm SD$)	Контроль ($M \pm SD$) / Control ($M \pm SD$)	Значимость / Relevance
Деструктивная сексуальность, Т-баллы (шкала стандартизированных оценок) / Destructive type of sexuality, T-points (standardized grading scale)	51,526 $\pm$ 10,49	46,584 $\pm$ 10,32	46,46 $\pm$ 8,76	1–2 ($p = 0,020$)
Дефицитарная сексуальность, Т-баллы (шкала стандартизированных оценок) / Deficient type of sexuality, T-points (standardized grading scale)	52,91 $\pm$ 10,76	51,036 $\pm$ 8,97	47,71 $\pm$ 8,12	1,2–3 ($p = 0,022$)

группами по среднему значению шкал «деструктивная» и «дефицитарная» сексуальность (табл. 1). В группе 1 наблюдался более выраженный уровень деструктивной сексуальности, чем в группе 2. Полученный результат, возможно, связан с выраженной личностной деформацией, характерной для потребителей наркотиков, в связи с чем деформация сексуальной функции представляется предсказуемой [7].

В группе 2 были обнаружены следующие различия по полу. У мужчин уровень деструктивной сексуальности оказался выше, чем у женщин ($p = 0,004$). Результат может быть связан с большей реактивной агрессивностью ($p = 0,018$) и маскулинностью ($p = 0,013$), что отражает некие приемлемые формы выражения агрессии. У мужчин наблюдался больший уровень конструктивной сексуальности ($p = 0,001$). Результат может быть связан с более выраженной у них открытостью ($p = 0,003$) и экстраверсией ($p = 0,030$). Высокие показатели конструктивной сексуальности у мужчин могут свидетельствовать о более пагубном воздействии ВИЧ на сексуальность женщин [27].

Сравнение с контрольной группой выявило следующее. В основных группах наблюдался более выраженный уровень дефицитарной сексуальности. Представляется, что полученный результат свидетельствует о наличии у ВИЧ-положительных лиц значимых нарушений в сексуальной сфере и выраженного психологического неблагополучия [5, 17, 27].

6. Реалистичность мышления в отношении лиц противоположного пола. Были обнаружены следующие значимые различия. В группе 1 выявлена относительно большая частота случаев наличия нереалистичности мышления в отношении лиц противоположного пола — 74 % по сравнению с 52,4 % в группе 2 ($\phi = 2,11$, $p = 0,05$). Результат может быть обусловлен характерными для потребителей наркотиков психологической незрелостью и стремлением к уходу от реальности [7].

В основных группах были обнаружены различия по полу. У мужчин группы 1 чаще отмечалось наличие нереалистичного мышления в отношении лиц противоположного пола — 88,9 % по сравнению с 64,3 % у женщин ($\phi = 1,98$, $p = 0,05$). Однако в группе 2 обозначенный вид мышления чаще встречается у женщин — 66,7 % по сравнению с 33,3 % у мужчин ($\phi = 2,18$, $p = 0,05$). Полученные результаты не находят своего подтверждения в доступной литературе.

Сравнение с контрольной группой выявило следующее. В основных группах чаще встречалось наличие нереалистичного мышления в отношении

лиц противоположного пола — 63,6 % по сравнению с 47,2 % у здоровых респондентов ($\phi = 1,67$, $p = 0,05$). Следовательно, лица с отрицательным ВИЧ-статусом отличаются меньшим уровнем иррациональности мышления, что может объясняться присутствием в выборке ВИЧ-положительных лиц потребителей наркотиков в 50 % случаев.

7. Эмоциональное отношение к лицам противоположного пола. Значимые различия между группами не были обнаружены. Во всех группах респондентов наблюдалась большая выраженность негативного эмоционального фона по отношению к лицам противоположного пола — 71,9 % здоровых и 72,5 % ВИЧ-положительных респондентов (из них в группе 1 — 78,6 %, в группе 2 — 65,8 %). Негативный эмоциональный фон предполагал наличие конфликтности сферы, значимость сферы определялась на основе наличия конфликтности. Иначе говоря, во всех группах респондентов чаще присутствовала конфликтность этой сферы.

В основных группах были обнаружены различия по полу. В них негативный эмоциональный фон был более выражен у женщин. В группе 1 подобный эмоциональный фон встречался у 89,3 % женщин по сравнению с 57,1 % у мужчин ($\phi = 3,05$, $p = 0,01$). В группе 2 негативный эмоциональный фон встречался у 82,6 % женщин по сравнению с 40 % у мужчин ($\phi = 2,745$, $p = 0,01$).

Полученные результаты в группе ВИЧ-положительных лиц могут быть связаны с общим негативным влиянием ВИЧ на эмоциональную сферу респондентов, и в том числе с возможными идеями обвинения лиц противоположного пола (то есть партнеров) в заражении [5]. Следует отметить, что результат может быть обусловлен и тем, что процессы, необходимые для возникновения сексуального контакта, могут восприниматься ВИЧ-положительными лицами как травмирующие (в частности, обсуждение необходимости использования презервативов, принятие решения о раскрытии или сокрытии ВИЧ-статуса) [27]. Более выраженный негативный эмоциональный фон по отношению к лицам противоположного пола у женщин может свидетельствовать, что ВИЧ оказывает более выраженное негативное влияние на их сексуальность по сравнению с мужчинами [27].

8. Эмоциональное отношение к сексуальным контактам. Между группами не были обнаружены значимые различия, в том числе различия по полу. Во всех группах респондентов наблюдалась большая выраженность позитивного эмоционального фона по отношению к собственным сексуальным контактам — 74,2 % здоровых и 64,4 % ВИЧ-положительных респондентов (из них

в группе 1 — 64,4 %, в группе 2 — 64,3 %). Соответственно, конфликтность сферы чаще отсутствовала. Иначе говоря, сексуальные контакты сами по себе расценивались как нечто позитивное. Результаты в некоторой степени противоречат литературе, согласно которой у ВИЧ-положительных лиц значимость сексуальной сферы должна быть низкой [27].

Выраженный негативный эмоциональный фон по отношению к сексуальным контактам наблюдался только в группе женщин, имеющих опыт вовлечения в занятие проституцией, которые составили 16 % группы потребителей наркотиков ($p = 0,042$). Данный результат подтверждает наличие большего психологического неблагополучия и восприятия секса как травмирующей ситуации у таких женщин [16]. Подобное восприятие обусловлено не только воздействием заболевания ВИЧ-инфекция, но другими факторами, такими как частые случаи сексуального и физического насилия, низкое качество жизни [16].

Были обнаружены значимые различия при сравнении представителей основных групп с конфликтностью сфер «отношение к лицам противоположного пола» и «сексуальное отношение» по среднему значению шкал «конструктивная» и «дефицитарная» сексуальность (табл. 2).

В группе 2 у лиц с наличием конфликтности сферы «отношение к лицам противоположного пола» наблюдался относительно более низкий уровень конструктивной сексуальности, чем у лиц с конфликтностью данной сферы. Результат представляется логичным в связи с тем, что конфликт-

ность обозначенной сферы подразумевает неполное принятие партнера. Как было обозначено ранее, конструктивная сексуальность наоборот характеризуется полным принятием партнера [9].

В группе 1 у лиц с наличием конфликтности сферы «сексуальное отношение» наблюдался относительно более высокий уровень дефицитарной сексуальности. Результат представляется логичным в связи с присутствием при дефицитарной сексуальности запрета на любые проявления сексуальности [9].

Результаты исследования определяют необходимость проведения своевременных профилактических мероприятий как среди ВИЧ-положительных лиц, так и среди здорового населения. Значимые нарушения сексуальной сферы у ВИЧ-положительных лиц могут обуславливать рост заболеваемости ВИЧ. Следовательно, важными компонентами профилактических программ являются психокоррекционные мероприятия в данной группе. Формами подобных мероприятий могут выступать индивидуальное, групповое, семейное консультирование. Направленность психокоррекционных мероприятий может быть следующей: проживание травматичного опыта получения диагноза ВИЧ-инфекция, принятие новой идентичности как человека с ВИЧ-инфекцией, принятие собственных проявлений сексуальности и проявлений сексуальности партнера, повышение доверительности в партнерских отношениях, коррекция отношения к лицам противоположного пола, коррекция искаженных представлений о ВИЧ и о лицах противоположного пола.

Таблица 2 / Table 2

Сравнение основных групп с конфликтностью сфер «отношение к лицам противоположного пола», «сексуальное отношение» ($p < 0,05$)

Comparison of the main groups with the conflict areas of «attitude towards opposite sex», «attitude towards sexual relations» ($p < 0.05$)

Признак / Feature	С конфликтностью ($M \pm SD$) / With conflict ($M \pm SD$)	Без конфликтности ($M \pm SD$) / No conflict ($M \pm SD$)	Значимость / Relevance
Группа 2, конфликтность сферы «отношение к лицам противоположного пола» / Group 2, the conflict area of «attitude towards opposite sex»			
Конструктивная сексуальность, Т-баллы (шкала стандартизированных оценок) / Constructive type of sexuality, T-points (standardized grading scale)	42,22 $\pm$ 12,37	50,088 $\pm$ 7,60	$p = 0,025$
Группа 1, конфликтность сферы «сексуальное отношение» / Group 1, the conflict area of «attitude towards sexual relations»			
Дефицитарная сексуальность, Т-баллы (шкала стандартизированных оценок) / Deficient type of sexuality, T-points (standardized grading scale)	60,012 $\pm$ 8,76	49,567 $\pm$ 10,05	$p = 0,001$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в статье было представлено исследование психологических особенностей сексуальности у ВИЧ-положительных лиц как фактора, обуславливающего рост эпидемии ВИЧ. В том числе психологические особенности сексуальности были изучены в группе здоровых респондентов.

Выдвинутая в исследовании гипотеза нашла свое подтверждение. Действительно, в группе ВИЧ-положительных респондентов дефицитарный тип сексуальности встречался достоверно чаще, чем в группе здоровых респондентов. При этом деструктивный тип сексуальности встречался достоверно чаще в группе ВИЧ-положительных респондентов, имеющих опыт употребления инъекционных наркотиков, по сравнению с ВИЧ-положительными лицами, не имеющими такого опыта.

Полученные в исследовании данные формируют необходимость проведения своевременных профилактических мероприятий во всех группах населения и психокоррекционных — среди ВИЧ-положительных лиц. Это позволит предотвратить увеличение количества ВИЧ-положительных детей и подростков.

Данные исследования психологических особенностей сексуальности у ВИЧ-положительных лиц, выявленные на российской выборке, представлены впервые. Результаты исследования находят частичное подтверждение в зарубежной литературе.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Виндорф С.А. Особенности психологической работы с подростками группы риска по возникновению наркозависимости // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 4. – С. 116–119. [Vindorf SA. Features of psychological work with teenagers of group of risk on drug addiction emerged. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(4):116-119. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED44116-119>.
- Гришина Н.В. Ситуационный подход: исследовательские задачи и практические возможности // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология. Педагогика. – 2016. – № 1. – С. 58–68. [Grishina NV. Situational approach: research tasks and applicability. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 16. Psikhologiya. Pedagogika*. 2016;(1):58-68. (In Russ.)]
- Гусова А.Д., Цаликова А.А. Психологическое состояние и приверженность к лечению у больных ВИЧ-инфекцией // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2016. – Т. 5. – № 3. – С. 249–251. [Gusova AD, Tsalikova AA. Psychological condition and adherence to treatment in patients with hiv infection. *Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya*. 2016;5(3):249-251. (In Russ.)]
- Емельянова Т.П., Дробышева Т.В., Иванова Д.В., и др. Типы социальных представлений о ВИЧ-инфицировании и СПИДе // Психологический журнал. – 2011. – Т. 32. – № 4. – С. 57–69. [Emel'yanova TP, Drobysheva TV, Ivanova DV, et al. Types of social representations of HIV-infection and AIDS. *Psikholog Zh.* 2011;32(4):57-69. (In Russ.)]
- Зинченко А.И. Сравнение психологических особенностей ВИЧ-инфицированных с разным уровнем иммунитета // Известия Российского педагогического университета им. А.И. Герцена. – 2008. – № 76–2. – С. 107–113. [Zinchenko AI. Sravnenie psikhologicheskikh osobennostey VICH-infitsirovannykh s raznym urovnem immuniteta. *Izvestiya Rossiyskogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gertsena*. 2008;(76-2):107-113. (In Russ.)]
- Илюк Р.Д., Ильюшкина Е.В., Святенко В.С., и др. Сравнительное исследование социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусами. Сообщение 2: сравнительный анализ личностных характеристик, показателей агрессии и гнева, копинг-стратегий, смысловых ориентаций, стигматизации, качества жизни // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – № 4. – С. 25–41. [Ilyuk RD, Il'yushkina EV, Svyatenko VS, et al. A comparative study of the psychosocial, behavioral, and clinical characteristics of HIV-positive and HIV-negative opioid users Part 2 Comparative analysis of personal characteristics, indicators of aggression, anger, coping strategies, stigma, quality and purpose of life. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2016;(4):25-41. (In Russ.)]
- Клиническая психотерапия в наркологии (Руководство для врачей-психотерапевтов) / Под. ред. Р.К. Назырова, Д.А. Федоряка, С.В. Ляшковской. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2012. – 456 с. [Klinicheskaya psikhoterapiya v narkologii (Rukovodstvo dlya vrachev-psikhoterapevtov). Ed. by R.K. Nazyrov, D.A. Fedoryak, S.V. Lyashkovskaya. Saint Petersburg: NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 2012. 456 p. (In Russ.)]
- Покровский В.В., Ладная Н.Н., Покровская А.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни // Демографическое обо-

- зрение. – 2017. – Т. 4. – № 1. – С. 65–82. [Pokrovskiy VV, Ladnaya NN, Pokrovskaya AV. VICH/SPID sokrashchaet chislo Rossiyan i prodolzhitel'nost' ikh zhizni. *Demograficheskoe obozrenie*. 2017;4(1):65-82. (In Russ.)]
9. Тупицын Ю.Я., Бочаров В.В., Алхазова Т.В., Бродская Е.В. Я-структурный тест Аммона: опросник для оценки центральных личностных функций на структурном уровне: пособие для психологов и врачей. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 1998. – 70 с. [Tupitsyn YuYa, Bocharov VV, Alkhazova TV, Brodskaya EV. Ya-strukturnyy test Ammona: oprosnik dlya otsenki tsentral'nykh lichnostnykh funktsiy na strukturnom urovne: posobie dlya psikhologov i vrachey. Saint Petersburg: NIPNI im. V.M.Bekhtereva; 1998. 70 p. (In Russ.)]
10. Турсунов Р.А. Влияние ВИЧ-инфекции на качество жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИД // Вестник Авиценны. – 2013. – № 1. – С. 138–148. [Tursunov RA. The impact of HIV infection on the quality of life of people living with HIV/AIDS. *Vestnik Avitsenny*. 2013;(1):138-148. (In Russ.)]
11. Хеймер Р., Миллс Х.Л., Уайт Э., и др. Моделирование эпидемии вируса иммунодефицита человека в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 59–65. [Kheymer R, Mills KhL, Uayt E, et al. Modeling the expansion of the HIV epidemic in St. Petersburg, RF. *Vichinfektsiia Immunosuppr*. 2014;6 (1):59-65. (In Russ.)]
12. Шаболтас А.В. Психологические основы превенции ВИЧ-инфекции. – СПб.: Скифия-принт, 2015. – 694 с. [Shaboltas AV. Psikhologicheskie osnovy preventsii VICH-infektsii. – Saint Petersburg: Skifiya-print; 2015. 694 p. (In Russ.)]
13. Штейман А.А. Медико-социальный портрет ВИЧ-инфицированных беременных женщин // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 1. – № 4. – С. 131–135. [Shteyman AA. Mediko-sotsial'nyy portret VICH-infitsirovannykh beremennykh zhenshchin. *Uspekhi sovremennoy nauki*. 2016;1(4):131-135. (In Russ.)]
14. Яньшин П.В. Практикум по клинической психологии. Методы исследования личности. – СПб.: Питер, 2004. – 336 с. [Yan'shin PV. Praktikum po klinicheskoy psikhologii. Metody issledovaniya lichnosti. Saint Petersburg: Piter; 2004. 336 p. (In Russ.)]
15. Beyrer C, Wirtz AL, O'Hara G, et al. The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. *PLoS Med*. 2017;14(11): e1002462. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002462>.
16. Carter A, Greene S, Money D, et al. The Importance of Sex in the Lives of Women Living with HIV: A Critical Quantitative Analysis. *Int J Sex Health*. 2018;30(1): 92-110. <https://doi.org/10.1080/19317611.2018.1447527>.
17. Davtyan M, Olshansky EF, Brown B, Lakon C. A Grounded Theory Study of HIV-Related Stigma in U.S. – Based Health Care Settings. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2017;28(6):907-922. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2017.07.007>.
18. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet*. 2016;388(10049): 1089-1102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30466-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30466-4).
19. George MS, Lambert H. 'I am doing fine only because I have not told anyone': the necessity of concealment in the lives of people living with HIV in India. *Cult Health Sex*. 2015;17(8):933-946. <https://doi.org/10.1080/13691058.2015.1009947>.
20. Gurevich M, Mathieson CM, Bower J, Dhayanandhan B. Disciplining Bodies, Desires and Subjectivities: Sexuality and HIV-Positive Women. *Fem Psychol*. 2016; 17(1):9-38. <https://doi.org/10.1177/0959353507072910>.
21. Hirshfield S, Schrimshaw EW, Stall RD, et al. Drug Use, Sexual Risk, and Syndemic Production Among Men Who Have Sex With Men Who Engage in Group Sexual Encounters. *Am J Public Health*. 2015;105(9): 1849-1858. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302346>.
22. Jarman M, Walsh S, De Lacey G. Keeping safe, keeping connected: A qualitative study of HIV-positive women's experiences of partner relationships. *Psychol Health*. 2005;20(4):533-551. <https://doi.org/10.1080/14768320500083667>.
23. Lunze K, Lioznov D, Cheng DM, et al. HIV Stigma and Unhealthy Alcohol Use Among People Living with HIV in Russia. *AIDS Behav*. 2017;21(9):2609-2617. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1820-8>.
24. Nguyen NT, Keithly SC. A qualitative study on the sexual behaviour of people living with HIV in Vietnam. *AIDS Care*. 2012;24(7):921-928. <https://doi.org/10.1080/09540121.2011.644230>.
25. Pinho AA, Barbosa RM, Brignol S, et al. Drivers of Sexual Inactivity Among Women Living with HIV and AIDS: Findings of the GENIH Study in Sao Paulo, Brazil. *Arch Sex Behav*. 2018;47(7):1983-1993. <https://doi.org/10.1007/s10508-017-1110-6>.
26. Psaros C, Barinas J, Robbins GK, et al. Intimacy and sexual decision making: exploring the perspective of HIV positive women over 50. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26(12):755-760. <https://doi.org/10.1089/apc.2012.0256>.
27. Siegel K, Schrimshaw EW, Leka HM. Diminished sexual activity, interest, and feelings of attractiveness among HIV-infected women in two eras of the AIDS epidemic. *Arch Sex Behav*. 2006;35(4):437-449. <https://doi.org/10.1007/s10508-006-9043-5>.

28. Soares I, Machado PP, Dias P, et al. Freiburg Personality Inventory-Revised (FPI-R): Validation study with a Portuguese sample of university students. *Int J Clin Health Psychol.* 2005;5(2):319-333.
29. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic: 4th global report. Geneva; 2004. 236 p.
30. World Health Organization. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018–2017 data. Copenhagen; 2018. 122 p.
31. World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Copenhagen; 2018. 86 p.
32. Zhang L, Chow EP, Su S, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence, trends, and geographical distribution of HIV among Chinese female sex workers (2000–2011): implications for preventing sexually transmitted HIV. *Int J Infect Dis.* 2015;39: 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.08.014>.

◆ Информация об авторах

Дарья Владимировна Антонова — старший лаборант, кафедра психологии кризисных и экстремальных ситуаций, факультет психологии, ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург; психолог, Санкт-Петербургский благотворительный фонд «Гуманитарное действие», Санкт-Петербург. E-mail: peaceineverybody@gmail.com.

Виктор Викторович Бочаров — канд. психол. наук, заведующий кафедрой клинической психологии, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург; руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики, ФГБУ НМИЦПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; доцент кафедры психологии кризисных и экстремальных ситуаций, факультет психологии, ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург. E-mail: bochvikvik@gmail.com.

Нелли Сергеевна Хрусталева — д-р психол. наук, профессор, заведующая кафедрой психологии кризисных и экстремальных ситуаций, факультет психологии. ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург. E-mail: hns@mail.ru.

◆ Information about the authors

Darya V. Antonova — Senior Laboratory Assistant, Department of Psychology of Crisis and Extreme Situations, Faculty of Psychology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Psychologist; Humanitarian Action Foundation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: peaceineverybody@gmail.com.

Victor V. Bocharov — PhD, Psychol Sci, Associate Professor, Head of Department of Clinical Psychology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Head of the Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Psychology of Crisis and Extreme Situations, Faculty of Psychology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bochvikvik@gmail.com.

Nelli S. Khrustaleva — Dr Psychol Sci, Professor, Head of Department of Psychology of Crisis and Extreme Situations, Faculty of psychology. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: hns@mail.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие

собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы <http://gpma.ru/science/pediatr/>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно выполненную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся

ся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать

договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы <http://gpma.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или 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 в алфавитном порядке.

• 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 medisiner og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.**

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая

должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложено 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. Иногородным 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>.

