

2020

ТОМ 11 Volume

Выпуск 5 Issue

Педиатр

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

М. А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО «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 РФ, (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. I. 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 ВИННИТИ

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. 14,5.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25. Заказ 132. Подписано в печать 29.12.2020.

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

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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).

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

М. В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

Н. 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 Medical Center (Cincinnati, USA).

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

M. D. Didur — Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhterevoi (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.В. Тимофеев, Э.Г. Малев, Э.В. Земцовский*
 Малые аномалии сердца как кардиальные проявления наследственных нарушений соединительной ткани 5

- Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко, Е.Д. Орлова*
 Метапневмовирусная инфекция у детей 13

- В.В. Поздняк, С.В. Гречаный*
 Анализ распространенности психических и речевых расстройств у детей в Среднеколымском улусе Якутии (по результатам скринингового обследования) 21

- Д.И. Василевский, Г.Т. Бечвая, А.М. Ахматов, А.Ю. Корольков, А.А. Смирнов, М.М. Кирильцева, Л.И. Давлетбаева*
 Рецидивные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Оперировать или нет? 31

◆ ОБЗОРЫ

- А.В. Николаев, В.И. Утехин, Л.П. Чурилов*
 Сравнительная этио-эпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления 37

- З.М. Хамид, Д.И. Василевский, А.М. Игнатов, А.Ю. Корольков, С.Г. Баландов*
 Синдром компрессии чревного ствола. История вопроса 51

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.В. Подкаменев, А.Р. Сырцова, Р.А. Ти, С.В. Кузьминых, Г.В. Кондратьев, И.В. Мызникова, А.А. Костылев*
 Гигантские гемангиомы печени у новорожденных: краткий литературный обзор с описанием двух клинических случаев 57

- Е.В. Бем, Л.А. Федорова, М.Ю. Сайкова, О.Г. Реуцкая*
 Болезнь Ниманна–Пика у ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией 67

- В.В. Шишков, П.А. Кокуреникова, А.Б. Ильичёв, С.В. Гречаный, В.В. Поздняк, Ю.В. Хуторянская*
 Психогенная дизурия 73

◆ ORIGINAL STUDIES

- E.V. Timofeev, E.G. Malev, E.V. Zemtsovsky*
 Small heart anomalies as cardiac manifestations of hereditary connective tissue disorders 5

- E.V. Sharipova, I.V. Babachenko, E.D. Orlova*
 Metapneumovirus infection in children 13

- V.V. Pozdnyak, S.V. Grechanyy*
 Analysis of the prevalence of mental and speech disorders in children in the Srednekolymsky ulus of Yakutia (based on the results of a screening examination) 21

- D.I. Vasilevsky, G.T. Bechva, A.M. Ahmatov, A.Yu. Korolkov, A.A. Smirnov, M.M. Kiriltseva, L.I. Davletbaeva*
 Recurrent hiatal hernias. To operate or not? 31

◆ REVIEWS

- A.V. Nikolaev, V.I. Utekhin, L.P. Churilov*
 Comparative aetio-epidemiological analysis of lung tuberculosis versus sarcoidosis: classical and new concepts 37

- Z.M. Khamid, D.I. Vasilevsky, A.M. Ignashov, A.Yu. Korolkov, S.G. Balandov*
 Compression of the celiac trunk syndrome. History of the problem 51

◆ CLINICAL OBSERVATION

- A.V. Podkamenev, A.R. Syrtsova, R.A. Ti, S.V. Kuzminykh, G.V. Kondratev, I.V. Myznikova, A.A. Kostylev*
 Giant hepatic hemangiomas in newborns, review literature. Two cases of giant congenital hepatic hemangiomas 57

- E.V. Bem, L.A. Fedorova, M.Yu. Sajkova, O.G. Reutskaya*
 Niemann–Pick disease in a child with congenital cytomegalovirus infection 67

- V.V. Shishkov, P.A. Kokurenkova, A.B. Ilyichev, S.V. Grechaniy, V.V. Pozdnyak, Yu.V. Khutoryanskaya*
 Psychogenic dysuria 73

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

В.А. Аверин

О норме психического развития человека 81

*С.А. Салехов*Вторичная коррекция бесплодия и онкофобии после
психологической интервенции (описание клинического
наблюдения) 91

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

V.A. Averin

On the norm in human mental development 81

*S.A. Salekhov*Secondary correction of infertility
and oncopobia by means of psychological intervention
(clinical case description) 91

◆ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

*В.Н. Горбунова, А.М. Полищук*История возникновения и развития отечественной
медицинской генетики 97

◆ HISTORY OF MEDICINE

*V.N. Gorbunova, A.M. Polischuk*The history of emergence and development
of medical genetics in Russia 97

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 111

◆ INFORMATION

Rules for authors 111



МАЛЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА КАК КАРДИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Е.В. Тимофеев, Э.Г. Малев, Э.В. Земцовский

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

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Малые аномалии сердца как кардиальные проявления наследственных нарушений соединительной ткани // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1155-12>

Поступила: 09.09.2020

Одобрена: 14.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

Введение. Малые аномалии сердца (МАС) как морфологическая основа функциональных изменений сердечной деятельности способны усугублять течение органических поражений сердца. К наиболее изученным МАС относятся ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ) и пролапс митрального клапана. Распространенность, связь с внешними признаками дизэмбриогенеза, а также прогностическое значение отдельных МАС изучены недостаточно.

Материалы и методы. Обследовано 611 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 23 лет (средний возраст $20,3 \pm 1,6$ года), из них 257 юношей и 354 девушки. Всем обследованным выполнено фенотипическое, антропометрическое и эхокардиографическое обследования. Для выявления связей МАС с нарушениями сердечного ритма 205 обследованным выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ.

Результаты. МАС выявлены у 90 % обследованных лиц: аневризма межпредсердной перегородки (24 %), пролапс трикуспидального клапана (23,4 %), асимметрия аортального клапана (20,6 %), добавочные папиллярные мышцы (39,4 %) и ЛХЛЖ (75,1 %). Корреляционный анализ показал наличие связей между этими МАС и костными признаками дизэмбриогенеза (деформациями грудной клетки, арахнодактилией, долихостеномелией и арковидным небом), а также нарушениями сердечного ритма (суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами, миграцией водителя ритма и эпизодами АВ-блокады 1-й степени). У пациентов с марфаноидной внешностью выше среднее число МАС ($2,1 \pm 1,4$ vs $0,9 \pm 0,7$, $p < 0,005$) за счет более частого выявления значимых МАС.

Выводы. Отдельные МАС выявляются у подавляющего большинства здоровых людей. Костные признаки дизэмбриогенеза связаны со значимыми МАС и могут служить маркером вовлечения сердца в диспластический процесс. У пациентов с МАС регистрируются значимые сердечные аритмии.

Ключевые слова: малые аномалии сердца; костные признаки дизэмбриогенеза; наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани; нарушения сердечного ритма; молодые люди.

SMALL HEART ANOMALIES AS CARDIAC MANIFESTATIONS OF HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS

© E.V. Timofeev, E.G. Malev, E.V. Zemtsovsky

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

For citation: Timofeev EV, Malev EG, Zemtsovsky EV. Small heart anomalies as cardiac manifestations of hereditary connective tissue disorders. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):5-12. <https://doi.org/10.17816/PED1155-12>

Received: 09.09.2020

Revised: 14.10.2020

Accepted: 23.10.2020

Introduction. Small heart anomalies (SHA) are the morphological basis for functional changes in cardiac activity and can exacerbate the course of organic heart lesions. The most studied SHA include false chords of the left ventricle (FCLV) and mitral valve prolapse. Prevalence, association with external signs of dysembryogenesis, as well as the predictive value of SHA are not sufficiently studied.

Materials and methods. We examined 611 people between the ages of 18 and 23 (average age 20.3 ± 1.6 years), including 257 boys and 354 girls. All of the surveyed performed phenotypic, anthropometric and echocardiographic examinations. To identify the SHA links to heart rhythm disorders, the 205 surveyed performed Holter's ECG monitoring.

Results. SHA identified in 90% of the individuals surveyed: atrial septum aneurysm (24%), tricuspid valve prolapse (23.4%), asymmetry of the aortic valve (20.6%), additional papillary muscles (39.4%) and FCLV (75.1%). Correlation analysis showed the presence of links between these SHA and bone signs of dysembryogenesis (chest deformities, arachnodactylia, dolistenomely and high palate), as well as heart rhythm disorders (supraventricular and ventricular extrasystoles, rhythm driver migration and episodes of AV-blockade 1 degree). Patients with marfanoid habitus have a higher average number of SHA (2.1 ± 1.4 vs 0.9 ± 0.7 , $p < 0.005$).

Conclusions. SHA are identified in the vast majority of healthy people. Bone signs of dysembryogenesis are associated with significant SHA and can serve as a marker for the involvement of the heart in the dysplastic process. Patients with SHA have significant cardiac arrhythmias.

Keywords: small heart anomalies; bone signs of dysembryogenesis; hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue; heart rhythm disorders; young people.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее сложных и спорных аспектов современной кардиологии являются малые аномалии сердца (МАС) — анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, не приводящие к грубым нарушениям функции сердечно-сосудистой системы [19]. МАС как морфологическая основа функциональных изменений сердечной деятельности способна усугублять течение органических поражений сердца. Интерес отечественных исследователей к проблемам классификации МАС и оценки их клинической значимости достаточно высок, однако несмотря на это, сохраняется несогласованность диагностических критериев МАС. Разительно различаются и данные о распространенности отдельных МАС среди здоровых людей (от 2,5 до 41,6 %) [1, 7], что связано с отсутствием единых подходов к диагностике и существенной гипердиагностикой МАС в детской и юношеской популяции. Нет и единого представления о возможной связи отдельных МАС с дефектом соединительной ткани.

В настоящее время для диагностики МАС используется рабочая классификация, учитывающая локализацию и форму малых аномалий, а также этиологию этих изменений и возможные осложнения [2]. За прошедшие годы изменилось представление о некоторых структурных особенностях сердца. Так, двухстворчатый аортальный клапан и открытое овальное окно в настоящее время принято относить к врожденным порокам сердца, в то время как некоторые МАС, включенные в рабочую классификацию, могут быть отнесены к элементам нормального строения сердца (модераторный пучок правого желудочка, сеть Киари и некоторые другие) [3]. Отдельного обсуждения заслуживают пролапс митрального клапана (ПМК) и ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ). При выраженной прогибе створок митрального клапана в полость левого предсердия на 3 мм и более следует говорить о первичном ПМК как о самостоятель-

ной нозологической форме. Небольшие прогибы (на 1–2 мм) называют вероятным ПМК, который при сочетании с другими аномалиями развития сердца можно рассматривать как МАС [12].

Неоднозначно и отношение исследователей к таким МАС, как ЛХЛЖ. Четкой классификации и общепринятой терминологии этих МАС в настоящее время нет. ЛХЛЖ разделяют в зависимости от их количества (единичные и множественные), локализации (правожелудочковые и левожелудочковые), по отделам желудочков (базальные, срединные, верхушечные) и по направлению (поперечные, продольные, диагональные) [9, 13]. Данные о распространенности ЛХЛЖ среди здорового населения колеблются от 7,2 до 80 %. Ряд исследователей признает самостоятельную клиническую значимость ЛЖЛЖ — у таких пациентов тяжелее протекает ишемическая болезнь сердца, чаще выявляются признаки паттерна ранней реполяризации желудочков и различные нарушения сердечного ритма, а также ремоделирование миокарда левого желудочка [8, 15, 17, 21]. С другой стороны, у детей с изолированными ЛХЛЖ (без сочетания с другими МАС) не выявлены достоверные различия по частоте сердечных аритмий, а также паттерна ранней реполяризации и феноменов предвозбуждения желудочков [9]. Такая полярность мнений связана, очевидно, с тем, что большинство исследователей не учитывают характеристики ЛХЛЖ — их локализацию, число, а также взаимосвязь с другими структурными изменениями сердца.

Данные о распространенности и клиническом значении других МАС скудны. Показана связь выраженной асимметрии аортального клапана с развитием склеро-дегенеративных изменений аорты [18]. Практически неизученным остается клиническое значение аневризмы межпредсердной перегородки, распространенность которой составляет около 1 % [6, 10]. Многими авторами признается также частое сочетание различных МАС, что не позволяет оценить вклад каждой из них в те

или иные функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы. Большинство исследователей все МАС располагают в одном ряду, без оценки их специфичности, а при выявлении трех любых МАС предлагается выделять синдром соединительнотканной дисплазии сердца [3]. Распространенность отдельных МАС и различного их числа в популяции здоровых людей ранее не рассматривалась. Единичные работы показывают связь отдельных МАС, в первую очередь ПМК с внешними признаками дизэмбриогенеза [15, 20]. В то же время, связь других МАС с наследственными нарушениями соединительной ткани, в частности с диспластическими фенотипами, остается также неизученной. Не оценивался вклад МАС в структуру нарушений сердечного ритма и проводимости.

Цель работы — установить распространенность отдельных МАС среди практически здоровых молодых людей и их связь с внешними признаками дизэмбриогенеза, а также оценить прогностическое значение МАС в выявлении нарушений сердечного ритма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 611 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 23 лет (средний возраст $20,3 \pm 1,6$ года), из них 257 юношей и 354 девушки. Всем обследованным выполнено фенотипическое и антропометрическое обследование с целью выявления костных признаков дизэмбриогенеза. Выявляли воронкообразную и килевидную деформации грудной клетки, симптомы арахнодактилии (симптомы большого пальца и запястья), высокое арковидное нёбо, плоскостопие и сколиотическую деформацию позвоночника, а также долихостеномелию. Диагностику марфаноидной внешности проводили согласно общепринятым рекомендациям с учетом специфичности отдельных костных признаков [4, 5]. К марфаноидной внешности относили лиц, имеющих не менее четырех костных признаков, среди которых обязательно сочетание арахнодактилии и долихостеномелии, а также не менее одного высокоспецифичного признака — деформации грудной клетки или высокого арковидного нёба. Контрольную группу формировали из лиц, имеющих не более двух костных признаков.

Для выявления МАС всем обследованным выполнено эхокардиографическое исследование на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, матричный фазированный датчик 3,5 МГц), в 2D, доплеровском и цветном М-режиме по общепринятой методике. Протокол исследования был дополнен прицельным поиском малых аномалий сердца. Выявлены следующие МАС:

аневризма межпредсердной перегородки, которая дифференцировалась с открытым овальным окном, повышенная трабекулярность правого и левого желудочков, пролапс трикуспидального клапана, пролапс пульмонального клапана, асимметрия аортального клапана, пролапс аортального клапана и добавочные папиллярные мышцы.

Для выявления связей МАС с нарушениями сердечного ритма 205 обследованным выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру (средняя продолжительность мониторирования составила $23,1 \pm 0,9$ ч).

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.). Значимость различий между качественными признаками определяли при помощи непараметрического метода Фишера ($p < 0,05$). Для определения связи между костными признаками, МАС и характеристиками сердечного ритма проводили корреляционный анализ по Спирмену ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность МАС в популяции достаточно велика — у каждого обследованного в среднем выявлено 2–3 МАС, ни одной не обнаружено лишь у 10 % здоровых молодых людей. Результаты, полученные при оценке распространенности отдельных МАС среди практически здоровых людей молодого возраста, приведены в таблице.

Отдельные МАС среди практически здоровых лиц молодого возраста распространены довольно широко. Наиболее распространенными оказались такие аномалии развития, как ЛХЛЖ, добавочные папиллярные мышцы, пролабирование створок митрального клапана до 2 мм. Несколько реже обнаруживали повышенную трабекулярность правого и левого желудочков, в единичных случаях — пролапс пульмонального клапана. Среднее количество МАС не зависит от пола обследованных, однако отдельные МАС неодинаково распространены среди мужчин и женщин. Так, у юношей значимо чаще выявлялись асимметрия аортального клапана и повышенная трабекулярность правого желудочка. Напротив, у девушек оказалась выше частота повышенной трабекулярности левого желудочка и добавочных папиллярных мышц.

Далее была проведена оценка ЛХЛЖ в зависимости от их локализации и количества. Наиболее часто (65,8 %) выявлялись ЛХЛЖ верхушечной локализации, что позволяет расценивать их как вариант нормы. Реже встречались срединные (38,1 %) и базальные (10,0 %) ЛХЛЖ. Значимые ЛХЛЖ, к которым были отнесены срединные, срединно-базальные и базальные ЛХЛЖ, выявлены почти

Распространенность малых аномалий сердца среди практически здоровых молодых людей
Prevalence of small heart anomalies in healthy young people

Малые аномалии сердца / Small heart anomalies	Всего / All (611, 100 %)		Юноши / Men (257, 100 %)		Девушки / Women (354, 100 %)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Аневризма межпредсердной перегородки / Atrial septum aneurysm	146	24,0	68	26,5	78	22,0	0,20
Пролапс митрального клапана 1–2 мм / Mitral valve prolapse 1–2 mm	150	24,5	58	22,6	92	26,0	0,33
Пролапс пульмонального клапана / Pulmonary valve prolapse	5	0,8	4	1,6	1	0,3	0,20
Пролапс трикуспидального клапана / Tricuspid valve prolapse	143	23,4	60	23,3	83	23,4	0,97
Асимметрия аортального клапана / Asymmetry of the aortic valve	126	20,6	69	26,8	57	16,1	0,001
Повышенная трабекулярность левого желудочка / Increased trabecularity of the left ventricle	128	20,9	39	15,2	89	25,1	0,002
Повышенная трабекулярность правого желудочка / Increased trabecularity of the right ventricle	176	28,8	116	45,1	60	16,9	0,0001
Добавочные папиллярные мышцы / Additional papillary muscles	241	39,4	75	29,2	166	46,9	0,0001
Ложные хорды левого желудочка / False chords of the left ventricle	459	75,1	190	73,9	269	76,0	0,56
Среднее количество малых аномалий сердца / Average of small heart anomalies	2,2 ± 1,4		2,2 ± 1,5		2,2 ± 1,4		1,0

у половины обследованных (45,4 %). При этом существенных особенностей в распространенности ЛХЛЖ различной локализации среди юношей и девушек получено не было.

У 36 % практически здоровых лиц выявлено не менее трех МАС, что при использовании количественного подхода создает предпосылки для гипердиагностики синдрома соединительнотканной дисплазии сердца. Кроме того, представляется, что рассматривать все МАС в одном ряду, без учета их специфичности и связи с другими проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани малоперспективно. В связи с этим, был проведен корреляционный анализ МАС с костными признаками дизэмбриогенеза, характеризующими вовлечение костной системы в диспластический процесс, и особенностями сердечного ритма и проводимости (рис. 1). С костными признаками тесно связаны такие МАС, как значимые ЛХЛЖ (множественные, срединной, срединно-базальной и базальной локализации), асимметрия аортального клапана, пролапс трикуспидального клапана. С другой стороны, МАС связаны с нарушениями

сердечного ритма — суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолой в большом количестве (более 10 в час), эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям и АВ-блокады 1-й степени. Выявлена также связь МАС с повышением циркадного индекса (отношение средненочной и средненочной частоты сердечных сокращений) и со снижением вариабельности сердечного ритма (обратная связь).

Существование тесной связи между МАС и костными признаками дизэмбриогенеза подтверждается высокой частотой выявления отдельных МАС у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью (рис. 2).

Молодым людям с марфаноидной внешностью свойственно более частое выявление значимых ЛХЛЖ, пролапса трикуспидального клапана, асимметрии аортального клапана и аневризмы межпредсердной перегородки ($p < 0,01$). Среднее количество МАС в группе с марфаноидной внешностью оказалось более чем в два раза выше по сравнению с группой контроля ($2,1 \pm 1,4$ vs $0,9 \pm 0,7$, $p < 0,005$).

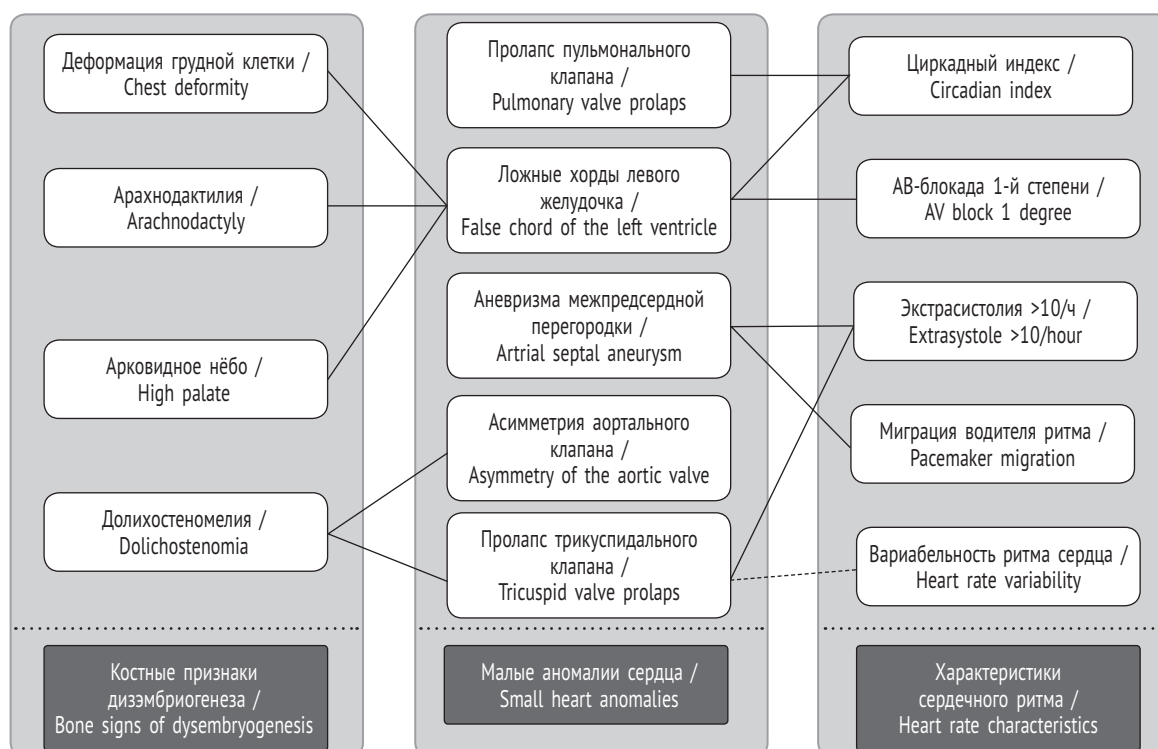


Рис. 1. Корреляционные связи малых аномалий сердца с костными признаками дизэмбриогенеза и особенностями сердечного ритма. Прямая линия — прямая корреляционная связь, пунктирная линия — обратная корреляционная связь
 Fig. 1. Correlations of small heart anomalies with bone signs of dysembryogenesis and heart rhythm features. Direct line – direct correlation, dotted line – reverse correlation

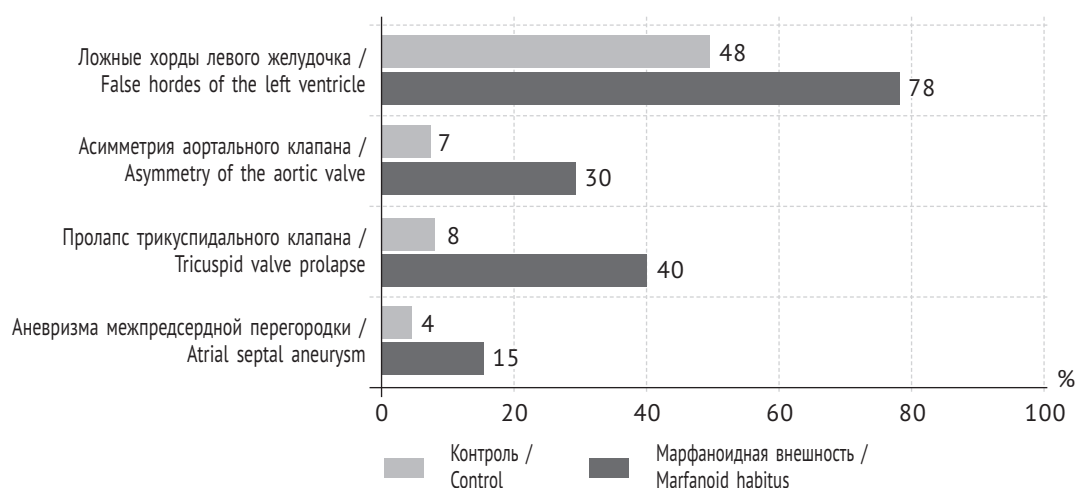


Рис. 2. Распространенность малых аномалий сердца у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью
 Fig. 2. Prevalence of small heart anomalies in young people with marfanoid habitus

ОБСУЖДЕНИЕ

Отдельные МАС являются частой находкой при эхокардиографическом обследовании — по нашим данным лишь у 10 % здоровых молодых людей не выявлено ни одной МАС. При этом характерны отчетливые особенности распространенности отдельных МАС в зависимости от пола обследо-

ванных: у мужчин чаще выявляли асимметрию аортального клапана, повышенную трабекулярность правого желудочка, а у женщин — повышенную трабекулярность левого желудочка и добавочные папиллярные мышцы. Такие МАС, как пролапсы митрального, трикуспидального или пульмонального клапанов выявлялись с одинаковой частотой

среди юношей и девушек. Высокая встречаемость ЛХЛЖ в популяции (75 %) не позволяет определить их клиническую значимость без учета их количества (одиночные или множественные), а также локализации. Наиболее часто ЛХЛЖ выявляются в области верхушки левого желудочка. Очевидно, при такой локализации они существенно не влияют на внутрисердечную гемодинамику, не препятствуют потоку крови. Такое представление согласуется с литературными данными, что клиническое значение имеют, преимущественно, ЛХЛЖ, расположенные ближе к основанию сердца — срединные и базальные [3, 17]. Это предположение подтверждено наличием прямой корреляционной связи ЛХЛЖ срединной и базальной локализации с нарушениями проводимости — эпизоды АВ-блокады 1-й степени в течение суток существенно чаще выявлялись у лиц молодого возраста с ЛХЛЖ. Можно предполагать наличие очагов фиброза миокарда в месте прикрепления базальных ложных хорд, что приводит к замедлению проведения электрических импульсов в верхней трети межжелудочковой перегородки — в области АВ-узла и ствола Гиса. Развитию такого фиброза способствует активация сигнального пути TGF- β , характерная для пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани, в частности — синдромом Марфана и марфаноидной внешностью [14, 16].

Неодинаково связаны отдельные МАС с внешними признаками дизэмбриогенеза. В качестве определяющих внешних признаков были выбраны костные, характеризующие вовлечение костной системы в диспластический процесс. Наличие большого числа костных признаков дизэмбриогенеза сочетается с признаками вовлечения в диспластический процесс других систем организма, в первую очередь — сердечно-сосудистой [12]. С костными признаками дизэмбриогенеза связаны такие МАС, как пролапсы пульмонального и трикуспидального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, асимметрия аортального клапана и значимые ЛХЛЖ. Тесная связь перечисленных МАС с системным дефектом соединительной ткани подтверждается более частым их выявлением у пациентов с марфаноидной внешностью. Таким образом, признаки марфаноидной внешности можно расценивать как маркер вовлечения соединительнотканного каркаса сердца в диспластический процесс, что и проявляется большим числом МАС.

Клиническое значение МАС подтверждается их связью с нарушениями сердечного ритма. Так, аневризма межпредсердной перегородки ассоциирована с суправентрикулярной экстрасистолой высоких градаций (более 10 в час), а также пар-

ной и групповой предсердной экстрасистолой. Очевидно, неполное заращение овального окна с образованием тонкой фиброзной перегородки между предсердиями создает условия для циркуляции импульсов вокруг электрически неактивной области, что и формирует предсердные нарушения ритма по типу re-entry. С другой стороны, дефект межпредсердной перегородки может препятствовать нормальному проведению импульсов к левому предсердию, что вызывает электрическое разобщение предсердий и может приводить к активации эктопических очагов ритма — при этом регистрируются эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям. Пролапс трикуспидального клапана за счет натяжения папиллярных нитей создает очаги напряжения в стенке правого желудочка, что является предпосылкой для формирования желудочковых экстрасистол высоких градаций (более 10 в час). Кроме того, пролапсы пульмонального и трикуспидального клапана связаны с нарушениями вегетативной регуляции сердечного ритма — повышением циркадного индекса и снижением вариабельности сердечного ритма. Напомним, что для лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью характерны низкие значения спектральных и временных показателей вариабельности с возрастанием разницы между значениями частоты сердечных сокращений в дневное и ночное время суток (циркадный индекс) [11]. Можно предполагать, что реализуется это за счет более частого выявления у таких людей пролапсов клапанов правого сердца.

ВЫВОДЫ

1. Отдельные малые аномалии сердца выявлены у 90 % практически здоровых молодых людей. Наиболее распространенные МАС — это ложные хорды левого желудочка, добавочные папиллярные мышцы, асимметрия аортального клапана, а также пролабирование створок митрального и трикуспидального клапанов. При обнаружении ЛХЛЖ необходима оценка их локализации (верхушечные, базальные и срединные) и числа (единичные и множественные).

2. С системным дефектом соединительной ткани связаны такие МАС, как асимметрия аортального клапана, пролапс трикуспидального клапана, аневризма межпредсердной перегородки, множественные ЛХЛЖ срединной и базальной локализации. Эти МАС связаны с предсердными и желудочковыми экстрасистолами, эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям, замедлением атриовентрикулярного проведения (АВ-блокада 1-й степени), снижением спектральных и временных параметров вариабельности сердечного ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрарова Ф. М., Муратходжаева А. В. Особенности малых аномалий развития и дисплазии соединительной ткани у детей // Лучшая научная статья 2017: сборник статей VII Международного научно-практического конкурса под общ. ред. Г.Ю. Гуляева. – М.: МЦНС «Наука и просвещение», 2017. – С. 228–232. [Ahrarova FM, Murathodzhaeva AV. Features of small developmental abnormalities and connective tissue dysplasia in children. In: Luchshaya nauchnaya stat'ya. Sb. nauchnykh statey VI mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo konkursa. Moscow: MNCS "Nauka i prosveshchenie"; 2017. 228-232 p. (In Russ.)]
2. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификация малых аномалий сердца у детей // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – № 3. – С. 21–27. [Gnusaev SF, Belozеров YuM. Ekhokardiograficheskie kriterii diagnostiki i klassifikatsiya mal'nykh anomalij serdca u detej. *Ul'trazvukovaya diagnostika*. 1997;(3):21-27. (In Russ.)]
3. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца: попытка ревизии рабочей классификации с позиций кардиолога-клинициста // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 4. – С. 67–73. [Zemtsovsky EV, Malev EG. Minor heart anomalies: an attempt to audit the working classification from the point of clinician cardiologist. *Byulleten' federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2011;(4):67-73. (In Russ.)]
4. 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. – 15. – № 2. – С. 162–166. [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'naya Gipertenziya*. 2009;15(2):162-165. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2009-15-2-162-165>.
5. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 6–18. [Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Malev EG. Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):6-18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED846-18>.
6. Калмыкова А.С., Зурначева Э.Г., Ступин Р.В. Особенности эхокардиографических изменений у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – № 4. – С. 47–52. [Kalmykova AS, Zurnacheva EG, Stupin RV. Osobennosti ekhokardiograficheskikh izmenenij u detej s sindromom displazii soedinitel'noj tkani serdca. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2006;(4):47-52. (In Russ.)]
7. Меньшикова Л.И., Сырова О.В., Макарова В.И. Дисплазии соединительной ткани сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей // Вестник аритмологии. – 2000. – № 19. – С. 54–56. [Men'shikova LI, Surova OV, Makarova VI. Displazii soedinitel'noj tkani serdca v geneze kardiovaskulyarnoj patologii u detej. *Vestnik aritmologii*. 2000;(19):54-56. (In Russ.)]
8. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Конев В.П. Выявление предикторов ранней и внезапной смерти при дисплазиях соединительной ткани как основа ее профилактики // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 18–26. [Nechaeva GI, Viktorova IA, Konev VP. Vyyavlenie prediktorov rannej i vnezapnoj smerti pri displaziyah soedinitel'noj tkani kak osnova ee profilaktiki. *Kardiologiya*. 2006;4:18-26. (In Russ.)]
9. Озеров М.В. Дифференцированный подход к вариативности аномально расположенных хорд левого желудочка // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – С. 36–37. [Ozerov MV. A differentiated approach to variability of abnormally located chords of the left ventricle. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2010;91:36-37. (In Russ.)]
10. Сереженко Н.П., Болотова В.С. К вопросу о структуре и распространенности малых аномалий развития сердца // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2. – № 1. – С. 53–57. [Serezenko NP, Bolotova VS. On the structure and occurrence of small anomalies of heart. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2013;2(1):53-57. (In Russ.)]
11. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – СПб., 2011. 22 с. [Timofeev EV. The prevalence of dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the features of heart rhythm in young people [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2011. 22 p. (In Russ.)]. Режим доступа: https://static.freereferats.ru/_avtoreferats/01005084276.pdf.
12. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 24–31. [Timofeev EV, Zaripov BI, Malev EG, Zemtsovsky EV. A marfanoid habitus diagnostics' 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>.

13. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3. – № 3. – С. 34–45. [Timofeev EV, Zemcovskij EV. Inherited connective tissue disorders: current state of the problem. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018;3(3):34-45 (in Russ.)]
14. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Особенности регуляции сердечного ритма у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3. № 2. – С. 26–34. [Timofeev EV, Zemtsovsky EV. Features of the regulation of cardiac rhythm in young age with marfanoid habitus. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018;3(2):26-34. (In Russ.)]
15. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Распространенность внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого возраста // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 2. – № 2. – С. 21–29. [Timofeev EV, Zemcovskij EV. The prevalence of external and cardiac signs of dysembryogenesis at the apparently healthy young people. *Medicina: teoriya i praktika*. 2017;2(2):21-29. (In Russ.)]
16. 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, Zemtsovsky EV. The activity of transforming growth factor- β in young age with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(1):49-56. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED10149-56>.
17. Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, «эмоциональным статусом» и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? // Вестник аритмологии. – 2004. – Т. 33. – С. 18–21. [Forster OV, Shvarc YuG. Imeetsya li vzaimosvyaz' mezhdu stepen'yu displazii soedinitel'noj tkani, emocional'nym statusom i fibrillyaciej predserdij u bol'nyh ishemicheskoy bolezni'yu? *Vestnik aritmologii*. 2004;33:18-21. (In Russ.)]
18. Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана сердца: Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 162 с. [Khasanova SI. The role of connective tissue dysplasia in the formation of sclero-degenerative lesions of the aortic valve of the heart [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2010. 22 p. (In Russ.)]. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004604986/.
19. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. – Ставрополь: Изд. СтГМА. 2005. – 248 с. [Yagoda AV, Gladkih NN. Malye anomalii serdca. Stavropol': Izd. StGMA. 2005. 248 s. (In Russ.)]
20. Flack JM, Kvasnicka JH, Gardin JM, et al. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J*. 1999;138(3 P. 1):486-492.
21. Hall ME, Halinski JA, Skelton TN, et al. Left ventricular false tendons are associated with left ventricular dilation and impaired systolic and diastolic function. *Am J Med Sci*. 2017;354(3):278-284. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.015>.

◆ Информация об авторах

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

Эдуард Геннадьевич Малев — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.

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

◆ Information about the authors

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

Eduard G. Malev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.

Eduard V. Zemtsovsky — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: zemtsovsky@mail.com.

МЕТАПНЕВМОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

© Е.В. Шарипова¹, И.В. Бабаченко², Е.Д. Орлова¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Орлова Е.Д. Метапневмовирусная инфекция у детей // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 13–19. <https://doi.org/10.17816/PED11513-19>

Поступила: 11.09.2020

Одобрена: 05.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

Цель: изучить клинические особенности метапневмовирусной инфекции у госпитализированных детей разного возраста.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинских карт 142 пациентов в возрасте от 1 месяца до 14 лет включительно, находившихся на стационарном лечении в период с января 2012 по апрель 2019 г. Метапневмовирусная инфекция подтверждена на основании выделения рибонуклеиновой кислоты hMPV методом полимеразной цепной реакции в назофарингеальных мазках.

Результаты. Метапневмовирусная инфекция выявляется среди госпитализированных детей с острыми респираторными вирусными инфекциями в 4,4 % случаев. В возрастной структуре 72,2 % составляют дети до 4 лет, причем максимальная заболеваемость приходится на детей в возрасте трех лет. Ведущие клинические проявления: кашель в 93,0 % и ринит в 96,5 % случаев. У 88,2 % детей заболевание протекает с повышением температуры >38 °C, в том числе у 34,6 % – 39,5 °C и выше. Симптомы желудочно-кишечной дисфункции в виде рвоты и диареи развиваются у 26,1 и 22,5 % детей соответственно. 78,2 % пациентов, требующих госпитализации, переносят hMPV-инфекцию с поражением нижних дыхательных путей, в том числе в виде бронхита в 85,6 % и пневмонии в 14,4 % случаев. Заболевание осложняется развитием бронхообструктивного синдрома в 38,7 % и острой дыхательной недостаточности в 22,3 % случаев. Острая дыхательная недостаточность и бронхообструктивный синдром достоверно чаще развиваются у детей первых трех лет жизни – 71,0 против 29,0 % у детей старшей возрастной группы ($p = 0,038$) и 69,8 против 30,2 % ($p = 0,007$) соответственно. В клиническом анализе крови при hMPV-инфекции лейкопения и лейкоцитоз выявляются только в 3,5 и 12,7 % случаев соответственно, повышение СОЭ – у 23,9 % детей. Уровень С-реактивного белка у 93,0 % детей составлял менее 20 мг/л.

Выводы. Вирусологическое подтверждение метапневмовирусной инфекции у госпитализированных детей с поражением нижних дыхательных путей способствует формированию адекватной терапевтической тактики.

Ключевые слова: метапневмовирусная инфекция; острая респираторная вирусная инфекция; дети; полимеразная цепная реакция; ПЦР.

METAPNEUMOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

© E.V. Sharipova¹, I.V. Babachenko², E.D. Orlova¹

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

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

For citation: Sharipova EV, Babachenko IV, Orlova ED. Metapneumovirus infection in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):13-19. <https://doi.org/10.17816/PED11513-19>

Received: 11.09.2020

Revised: 05.10.2020

Accepted: 23.10.2020

Objective: to study the clinical features of metapneumovirus infection in children of different ages in a hospital.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 142 patients aged 1 month to 14 years inclusive who were hospitalized in the period from January 2012 to April 2019. Metapneumovirus infection was confirmed by hMPV nucleic acid isolation by PCR in nasopharyngeal smears.

Results. Metapneumovirus infection is detected among hospitalized children with acute respiratory viral infections in 4,4% of cases. In the age structure, 72,2% are children under 4 years old, and the maximum incidence rate is among children aged 3 years of life. The leading clinical symptoms are cough in 93,0% of cases and rhinitis in 96,5% of cases. In 88,2% of children, the disease proceeds with an increase in temperature >38 °C, including in 34,6% – 39,5 °C and above. Symptoms of gastrointestinal dysfunction in the form of vomiting and diarrhea develop in 26,1% and 22,5% of children,

respectively. 78,2% of patients requiring hospitalization suffer hMPV infection with damage to the lower respiratory tract, including in the form of bronchitis in 85,6% of cases and pneumonia in 14,4% of cases. The disease is complicated by the development of bronchial obstructive syndrome in 38,7% and acute respiratory failure in 22,3% of cases. ARF and BOS are significantly more likely to develop in children of the first 3 years of life – 71,0% versus 29,0% in children of the older age group ($p = 0.038$) and 69,8% against 30,2% ($p = 0.007$), respectively. In a clinical blood test for hMPV infection, leukopenia and leukocytosis are detected only in 3,5% and 12,7% of cases, respectively, as well as an increase in ESR in 23,9% of children. The level of CRP in the 93,0% of children was less than 20 mg/l.

Conclusions. Virological confirmation of metapneumovirus infection in hospitalized children with lower respiratory tract infections contributes to the formation of an adequate therapeutic tactic.

Keywords: metapneumovirus infection; acute respiratory viral infection; children; PCR.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — актуальная проблема ввиду их значительной ежегодной распространенности во всем мире, в том числе в Российской Федерации (РФ). По данным Роспотребнадзора, в 2018 году в РФ зарегистрировано более 30 млн случаев острой инфекции верхних дыхательных путей, при этом показатель заболеваемости среди детского населения в 2,4–2,9 раза выше, чем у взрослых. По уровню экономической значимости респираторные вирусные инфекции стабильно лидируют среди других инфекционных заболеваний в течение последних 10 лет. В 2018 году экономический ущерб от ОРВИ составил более 500 млрд рублей*.

Разнообразные вирусы тропны к эпителию респираторного тракта, но не каждый из известных респираторных вирусов поражает нижние дыхательные пути [4]. Один из наиболее изученных — это респираторно-синцитиальный вирус, вызывающий бронхит и бронхиолит у детей [14]. Другие вирусы, такие как человеческий метапневмовирус (hMPV) и бокавирус, относятся к «новым», с недостаточно уточненными клиническими и патогенетическими аспектами.

Метапневмовирус открыт относительно недавно — в 2001 году, однако проведенное серологическое исследование архивных сывороток показало наличие антител к нему в ранее собранных образцах (в 1958 году) [15]. Данные филогенетических анализов показали, что вирус родственен пневмовирусу птиц и отклонился от генетической линии своего предка около 200 лет назад [7, 12]. В настоящее время hMPV обнаружен на большей части земного шара [12]. По современной классификации вирус относится к семейству *Pneumoviridae*, роду *Metapneumovirus* [5]. Вирусный геном представлен одноцепочечной несегментированной РНК, кодирующей 9 структурных и неструктурных белков, покрыт толстой липидной оболочкой с распо-

ложенными на ней гликопротеинами [13]. Вирус имеет 2 генотипа А и В, которые на основании вариативности поверхностных гликопротеинов F и G подразделяются на подгруппы A1, A2, B1, B2 [8].

Данные о распространенности вируса значительно отличаются в разных исследованиях от 0 до 36,4 %, составляя в среднем 6,24 % [10]. Преимущественно hMPV-инфекция характерна для детей и редко вызывает заболевание у взрослых, однако ее частота возрастает среди пожилых людей и лиц с иммунодефицитом [11]. Клинические проявления метапневмовирусной инфекции варьируют от легкой инфекции верхних дыхательных путей до серьезного поражения нижних отделов респираторного тракта, что и обуславливает актуальность ее изучения [1–3, 6, 9].

Цель работы: изучить клинические особенности метапневмовирусной инфекции у госпитализированных детей разного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 142 пациентов с подтвержденной метапневмовирусной инфекцией, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ДНКЦИБ) в период с января 2012 по апрель 2019 г. Возраст пациентов составлял от 1 месяца до 14 лет включительно.

Подтверждение диагноза осуществлялось на основании выделения рибонуклеиновой кислоты (РНК) метапневмовируса в назофарингеальных мазках. Для подтверждения диагноза применяли метод мультиплексной полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием реагента «АмплиСенс® ОРВИскрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), который обеспечивает выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителей ОРВИ: РНК человеческого респираторно-синцитиального вируса, вирусов пара-

* санитарно-эпидемиологическое благополучие населения в Российской Федерации в 2018 году. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — С. 114.

гриппа 1–4-го типов, человеческих коронавирусов, человеческого метапневмовируса, человеческих риновирусов, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов. Проанализированы данные следующих исследований: клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, СОЭ, уровня С-реактивного белка, рентгенограммы органов грудной клетки, посева отделяемого из ротоглотки и носа на флору. Все дети консультированы врачом-оториноларингологом.

Пациенты были разделены на возрастные группы: дети до 1 года включали пациентов от 1 до 11 мес. 29 дней, 1 года — до 1 г. 11 мес. 29 дней, 2 лет — до 2 лет 11 мес. 29 дней, 3 лет — до 3 лет 11 мес. 29 дней, 4 лет — до 4 лет 11 мес. 29 дней, 5 лет — до 5 лет 11 мес. 29 дней, 6 лет — до 6 лет 11 мес. 29 дней, 7 лет — до 7 лет 11 мес. 29 дней, 8 лет — до 8 лет 11 мес. 29 дней, 9 лет — до 9 лет 11 мес. 29 дней, 10–14 лет — до 14 лет 11 мес. 29 дней.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics / Tables (Базовые статистики и таблицы) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Оценка значимости различия частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью непараметрического метода оценки гипотез критерия согласия χ^2 -Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2012 по 2019 г. в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России обследовано на респираторные вирусы 11 671 госпитализированных пациентов с клиническими проявлениями острой респираторной инфекции. У 3253 человек (27,9 %) были выделены нуклеиновые кислоты различных респи-

раторных вирусов. Среди них метапневмовирусная инфекция подтверждена у 142 пациентов, что составило 4,4 % общей выборки подтвержденных случаев ОРВИ, ретроспективный анализ медицинских карт которых и был проведен в работе.

В изучаемый временной интервал максимальная выявляемость hMPV отмечена в 2012 году, когда было подтверждено 39 (27,5 %) случаев данной инфекции у госпитализированных детей, со снижением более чем в 2 раза в последующем 2013 и минимальным показателем в 2014 году — 6,3 % случаев. В последующие годы метапневмовирусная инфекция показала небольшой постепенный рост от 7,7 до 15,5 % к 2019 году (рис. 1).

При анализе сезонных особенностей эпидемиологии метапневмовирусной инфекции установлено, что подъем заболеваемости обычно приходился на конец осени и продолжался зимой. В зимнее время дети с ОРВИ метапневмовирусной этиологии достоверно чаще были госпитализированы по сравнению с осенним периодом — 55,6 ($n = 79$) против 23,2 % ($n = 33$) случаев соответственно ($p < 0,05$). Большинство госпитализаций в осеннее время приходилось на ноябрь. Весной наблюдалось постепенное снижение регистрируемых случаев — всего 32 (22,5 %), при этом 20 (14,1 %) их них в марте, 11 (7,7 %) в апреле и один случай (0,7 %) в мае. Однако в 2014 и 2019 годах метапневмовирусную инфекцию у госпитализированных детей диагностировали чаще в весенние месяцы. В летнее время случаев hMPV-инфекции практически не зафиксировано.

При анализе возрастной структуры госпитализированных детей выявили, что hMPV наиболее подвержены дети младше 4 лет. К возрастной группе до 4 лет принадлежало 104 ребенка, что составило 72,2 % общего числа пациентов, причем максимальная заболеваемость приходилась на детей в возрасте 3 лет (рис. 2).

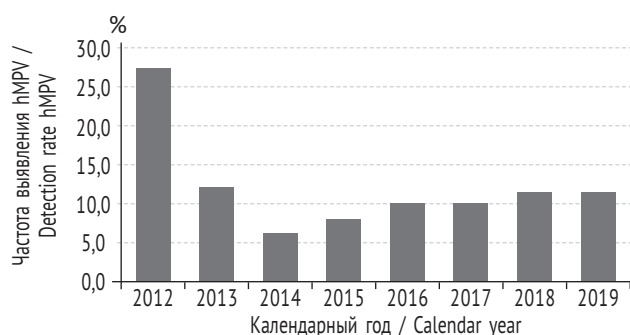


Рис. 1. Динамика выявления по годам метапневмовирусной (hMPV) инфекции у госпитализированных детей в период с 2012 по 2019 год

Fig. 1. Dynamics of detection by years of metapneumovirus (hMPV) infection in hospitalized children in the period 2012–2019

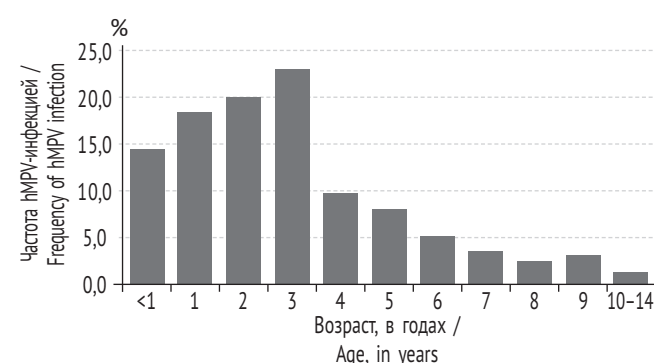


Рис. 2. Возрастная структура детей, госпитализированных в стационар с метапневмовирусной (hMPV) инфекцией

Fig. 2. Age structure of children admitted to hospital with metapneumovirus (hMPV) infection

Особенности клинической картины метапневмовирусной инфекции у детей

Features of the clinical picture of metapneumovirus infection in children

Клинические проявления / Clinical manifestations	Пациенты / Patients (n = 142)	
	абс.	%
Ринит / Rhinitis	137	96,5
Кашель / Cough	132	93,0
Лихорадка / Fever	136	95,8
Лимфоаденопатия / Lymphadenopathy	71	49,3
Гепатомегалия / Hepatomegaly	38	26,8
Рвота / Vomiting	37	26,1
Диарея / Diarrhea	32	22,5
Вялость, слабость / Lethargy, weakness	30	21,1
Одышка / Dyspnea	26	18,3
Конъюнктивит / Conjunctivitis	16	11,3
Тонзиллит / Tonsillitis	13	9,2
Боль в горле / Sore throat	12	8,5
Экзантема / Exanthema	12	8,5
Цианоз / Cyanosis	8	5,6
Спленомегалия / Splenomegaly	7	4,9

У детей старше 4 лет наблюдалось постепенное снижение частоты выявления метапневмовирусной инфекции, а в возрастной группе детей старше 14 лет не зафиксировано ни одного случая заболевания.

Для пациентов с метапневмовирусной инфекцией было характерно острое начало болезни. Из клинических проявлений выявляли в первую очередь катаральные симптомы и повышение температуры тела, а также были выражены интоксикационный

и диспептический синдромы. Основные клинические проявления метапневмовирусной инфекции у госпитализированных детей представлены в таблице.

Доминирующими симптомами были кашель у 93,0 % (n = 132) заболевших и ринит в 96,5 % (n = 137) случаев. Значительно реже отмечались боль в горле — у 8,5 % (n = 12) детей, тонзиллит — 9,2 % (n = 13), конъюнктивит — 11,3 % (n = 16). Повышение температуры тела различной степени выраженности было характерно для большинства пациентов — 95,8 % (n = 136). У 88,2 % (n = 120) из них отмечалось повышение температуры >38 °C, в том числе у 34,6 % (n = 47) температура достигала 39,5 °C и выше. У 21,1 % (n = 30) детей заболевание сопровождалось проявлениями синдрома интоксикации в виде слабости и вялости. Одышка наблюдалась у 18,3 % (n = 26) детей, реже регистрировались участие вспомогательных мышц в акте дыхания и цианоз кожи — 8,5 % (n = 12) и 5,6 % (n = 8) соответственно. У 12 (8,5 %) пациентов отмечалось появление экзантемы в виде петехиальных высыпаний на коже лица, груди и спины. Увеличение лимфатических узлов было выявлено у половины пациентов — 49,3 % (n = 70), преимущественно лимфоузлов подчелюстной или передне-шейной группы. Около четверти пациентов имели симптомы желудочно-кишечной дисфункции в виде рвоты и диареи — 26,1 (n = 37) и 22,5 % (n = 32) соответственно.

При анализе характера поражения дыхательной системы установлено, что наиболее часто в патологический процесс вовлекались нижние дыхательные пути — в 78,2 % (n = 111) случаев. У 85,6 % (n = 95) детей регистрировали бронхит и у 14,4 % (n = 16) пациентов рентгенологически подтверждена пневмония (рис. 3).

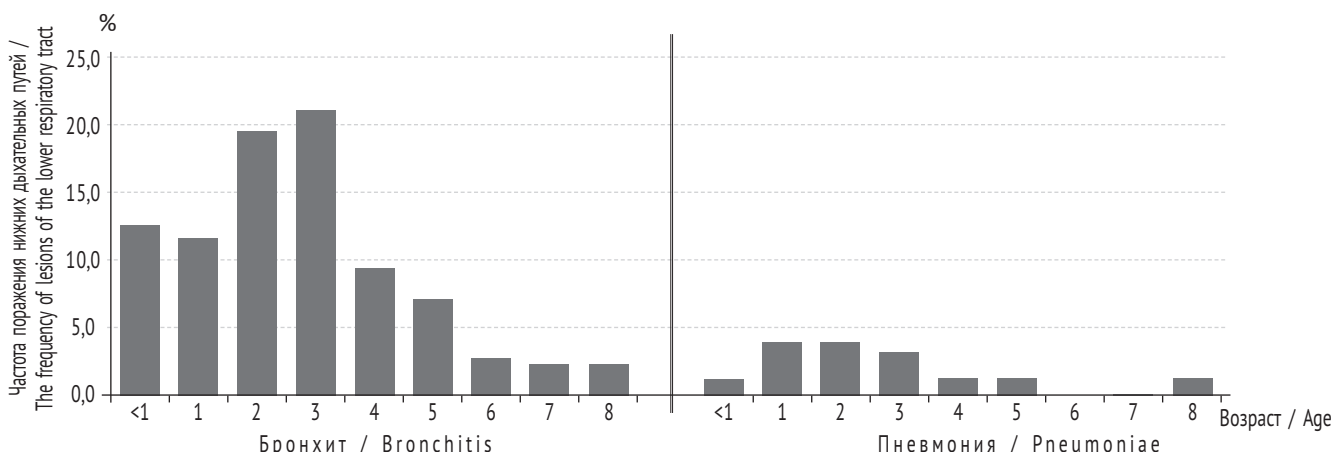


Рис. 3. Частота поражения нижних дыхательных путей при метапневмовирусной инфекции в зависимости от возраста
Fig. 3. The frequency of lesions of the lower respiratory tract with metapneumovirus infection, depending on age

Метапневмовирусная инфекция проявлялась поражением только верхних дыхательных путей у 21,8 % ($n = 31$) госпитализированных детей в виде изолированного ринофарингита или в сочетании с ларинготрахеитом у 8 детей. Ларинготрахеиты чаще встречались у детей старше 7 лет. Бронхит был доминирующей нозологической формой в возрасте до 7 лет с максимальной частотой регистрации у детей 2 (18,9 %) и 3 лет (20,7 %). У детей первых двух лет жизни выявляли бронхит практически с одинаковой частотой от 11,7 до 12,6 % случаев hMPV-инфекции. У пациентов 4 и 5 лет бронхит диагностировали реже — 9,0 и 6,3 % соответственно. Пневмонию наиболее часто подтверждали в возрасте от 1 до 4 лет [87,5 % ($n = 14$) всех зарегистрированных случаев].

При hMPV-инфекции с поражением нижних дыхательных путей у 38,7 % ($n = 43$) пациентов отмечали развитие бронхообструктивного синдрома (БОС). В возрастной группе от 1 месяца до 3 лет БОС регистрировали достоверно чаще, чем в более старшем возрасте — 69,8 % ($n = 30$) против 30,2 % ($n = 13$) соответственно ($p = 0,007$). У детей до 1 года БОС отмечали в 20,9 % ($n = 9$) случаев hMPV-инфекции, в возрасте 1–2 и 2–3 лет — 23,3 % ($n = 10$) и 25,6 % ($n = 11$) соответственно. Установлено, что у детей старше 3 лет частота БОС снижается с увеличением возраста пациентов: у детей 3–4 лет — у 18,6 % ($n = 8$), в 5–6 лет — у 9,3 % ($n = 4$) и 7–8 лет — у 2,3 % ($n = 1$).

Осложнение в виде острой дыхательной недостаточности (ОДН) отмечалось у 31 пациента, что составляет 22,3 % всех детей с поражением нижних дыхательных путей (рис. 4). ОДН различной степени выявляли у пациентов в возрасте до 9 лет, причем достоверно чаще у детей первых 3 лет жизни по сравнению с детьми старших возрастных групп — 71,0 ($n = 22$) против 29,0 % ($n = 9$) соответственно ($p = 0,038$). ОДН 2-й степени развивалась исключительно у детей младше 3 лет, причем частота проявлений дыхательной недостаточности снижалась с увеличением возраста наблюдаемых пациентов. Так, у детей первого года жизни зафиксировано 3 (9,7 %) случая ОДН: два — 2-й степени и один — 1-й; в возрасте 1 года — всего 9 (29 %) случаев: из них два — 2-й степени и 7 — 1-й; в возрасте 2 лет — 10 случаев (32,3 %): один — 2-й степени и 9 — 1-й; в возрасте 3–4 лет: 1-й степени — у 7 (22,6 %) человек; 5–6 и 7–8 лет — по 1 наблюдению.

Детям с поражением нижних дыхательных путей в 93 случаях (83,8 %) проводили рентгенологическое обследование, на основании которого выявлены особенности инфильтративных изменений

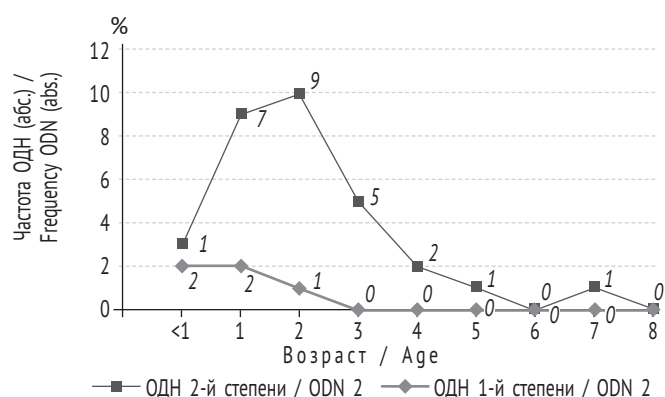


Рис. 4. Частота и степень выраженности острой дыхательной недостаточности (ОДН) при метапневмовирусной инфекции ($n = 31$)

Fig. 4. Frequency and severity of acute respiratory failure in etapneumovirus infection ($n = 31$)

в легочной ткани у 16 пациентов. При анализе данных рентгенограмм органов грудной клетки у обследованных детей установлено, что чаще поражалось правое легкое — в 68,8 % ($n = 11$) случаев, левое — в 25 % ($n = 4$), а в 1 случае (6,2 %) патологический процесс был двусторонним. Наиболее часто инфильтративные изменения были обнаружены в 8-м и 9-м сегментах правого легкого — по 6 (37,5 %) случаев, еще 4 (25 %) случая — в 8-м сегменте левого легкого. Поражение других сегментов отмечали в единичных наблюдениях.

При лабораторном обследовании пациентов в первый день госпитализации выявлено, что у 30,3 % ($n = 43$) показатели клинического анализа крови были в пределах возрастной нормы, а у 69,7 % ($n = 99$) наблюдались воспалительные изменения различного характера. Уровень лейкоцитов $>10,9 \cdot 10^9/\text{л}$ выявлен только у 18 (12,7 %) детей и $<4,1 \cdot 10^9/\text{л}$ у 5 (3,5 %) пациентов. В лейкоцитарной формуле отмечалось повышение сегментоядерных нейтрофилов более 50 % у 12,7 % ($n = 18$) пациентов, палочкоядерный сдвиг более 10 % — у 4, моноцитоз более 12 % — у 6 (4,2 %). В 23,9 % случаев ($n = 34$) наблюдалось ускорение СОЭ более 15 мм/ч. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли у 71 пациента, при этом повышение уровня СРБ <20 мг/л отмечалось у абсолютного большинства детей (93,0 %, $n = 66$). Только у 5 человек (7,0 %) значения СРБ были >45 мг/л, при этом у всех пяти пациентов имелись сопутствующие очаги бактериальной инфекции (острый гнойный отит, тонзиллит или инфекция мочевыводящих путей).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, метапневмовирусная инфекция в период с 2012 по 2019 год составила 4,4 %

в структуре ОРВИ у детей, получавших лечение в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. 72,2 % случаев hMPV-инфекции у госпитализированных в стационар отмечалось у пациентов первых четырех лет жизни. Наряду с ведущими клиническими проявлениями в виде катарального синдрома и фебрильной лихорадки у четверти пациентов отмечался диспептический синдром. Поражение нижних дыхательных путей выявлено у 78,2 % больных метапневмовирусной инфекцией: бронхит в 85,6 % случаев и в 14,4 % — пневмония, которые осложнились развитием бронхообструктивного синдрома в 38,7 % и острой дыхательной недостаточностью в 22,3 % случаев. В гемограммах при hMPV-инфекции выявлены минимальные изменения: лейкопения и лейкоцитоз в 3,5 и 12,7 % случаев соответственно, повышение СОЭ у 23,9 % детей. Уровень С-реактивного белка у абсолютного большинства детей (93,0 %) составлял менее 20 мг/л. Выявленные клинико-лабораторные особенности метапневмовирусной инфекции у детей позволяют расширить наши знания о вирусных заболеваниях нижних дыхательных путей, что способствует оптимизации этиотропной терапии и сокращению антибактериальной нагрузки на пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Соколовская В.В., Грекова А.И., Жилина Е.А., и др. Особенности течения метапневмовирусной инфекции у детей // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 4, приложение 1. – С. 133–134. [Sokolovskaja VV, Grekova AI, Zhilina EA, et al. Osobennosti techenija metapnevovirusnoj infekcii u detej [Features of the course of metapneumovirus infection in children]. *Journal Infectology*. 2018;10(4S1):133-134. (In Russ.)]
- Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., и др. Клиническая эффективность индуктора интерферонов при метапневмовирусной и бокавирусной респираторных инфекциях у детей // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9. – № 1, приложение. – С. 17–21. [Harlamova FS, Kladova OV, Uchajkin VF, et al. Klinicheskaja jeffektivnost' induktora interferonov pri metapnevovirusnoj i bokavirusnoj respiratornyh infekcijah u detej. *Journal Infectology*. 2017;9(1S):17-21. (in Russ.)]
- Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Михайлова В.Е. Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций у детей и оценка эффективности противовирусной терапии // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 38–45. [Khmilevskaya SA, Zryachkin NI, Mikhailova VE. Clinical-epidemiological peculiarities of acute respiratory infections in children from 3 to 12 years and evaluation of effectiveness of antiviral therapy. *Journal Infectology*. 2019;11(3):38-45. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-38-45>.
- Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С., Григорьев С.Г. Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа у детей в стационарных условиях // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 82–88. [Sharipova EV, Babachenko IV, Levina AS, Grigoriev SG. Antiviral therapy of acute respiratory viral infection and influenza in children in a hospital. *Journal Infectology*. 2018;10(4):82-88. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88>.
- Яцышина С.Б. Пневмовирусы в инфекционной патологии человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 6. – С. 95–105. [Yatsyshina S.B. Pnevmovirusy v infekcionnoj patologii cheloveka. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2017;(6):95-105. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-6-95-105>.
- Barr R, McGalliard R, Drysdale S. Human metapneumovirus in paediatric intensive care unit (PICU) admissions in the United Kingdom (UK) 2006-2014. *J Clin Virol*. 2019;112:15-19. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.01.006>
- De Graaf M, Osterhaus ADME, Fouchier RAM, Holmes EC. Evolutionary dynamics of human and avian metapneumoviruses. *J Gen Virol*. 2008;89(Pt 12): 2933-2942. <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/006957-0>.
- Haas LEM, Thijsen SFT, van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses*. 2013;5(1): 87-110. <https://doi.org/10.3390/v5010087>
- Holzemer N, Hasvold JJ, Pohl KJ, et al. Human metapneumovirus infection in hospitalized children. *Respir Care*. 2020;65(5):650-657. <https://doi.org/10.4187/respcare.07156>.
- Lefebvre A, Manoha C, Bour J-B, et al. Human metapneumovirus in patients hospitalized with acute respiratory infections: A meta-analysis. *J Clin Virol*. 2016;81:68-77. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.05.015>.
- Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis*. 2014;25:45-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1394>.
- Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, et al. Human Metapneumovirus: Lessons Learned over the First Decade. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(4):734-754. <https://doi.org/10.1128/CMR.00015-11>.
- Shafagati N., Williams J. Human metapneumovirus – what we know now. *F1000Res*. 2018;7:135. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12625.1>
- Ting Sh, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respi-

- ratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-958. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8).
15. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7(6):719-724. <https://doi.org/10.1038/89098>.

◆ Информация об авторах

Елена Витальевна Шарипова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел респираторных (капельных) инфекций. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: lenowna2000@yandex.ru.

Ирина Владимировна Бабаченко — д-р мед. наук, профессор, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: babachenko-doc@mail.ru.

Елизавета Денисовна Орлова — ординатор, отдел респираторных (капельных) инфекций. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербургу E-mail: lenowna2000@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Sharipova — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Respiratory Infections. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases Research Institute of Children Infections Federal Medico-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lenowna2000@yandex.ru.

Irina V. Babachenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: babachenko-doc@mail.ru.

Elizaveta D. Orlova — Resident Doctor, Department of Respiratory Infections. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases Research Institute of Children Infections Federal Medico-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lenowna2000@yandex.ru.

Уникальный архив медицинских исторических научных материалов станет доступным!

Впервые в России создан уникальный по сути и содержанию медицинский портал архива научных журналов, монографий, лекций и докладов российских ученых за историю развития науки.

Совсем скоро, в конце ноября, станет доступным электронный архив сканированных копий выпусков научных журналов по медицине. В основе – коллекция российских научных журналов по различным медицинским направлениям за период конца XIX – начала XXI века, включая метаданные публикаций, списки литературы, полные тексты статей или прямые ссылки на сайты издателей (при наличии).

Уже оцифрованы в формате скан-копий и готовятся к широкому доступу архивы ряда важнейших изданий российской медицины. Данный проект реализуется издательством «Эко-Вектор» при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

В настоящее время как никогда стало важным раскрытие богатства и многообразия научной жизни России. Портал «Электронный архив научных публикаций “Медицина”» создан в 2020 году для распространения научных знаний в доступной форме для широкого круга людей. Он призван стать научно-популярным информационным ресурсом, раскрывающим общественную ценность научной деятельности, вовлекающим российское общество в изучение текущих и прошлых достижений российской медицинской науки, демонстрирующим научные комментарии к событиям и явлениям в природе и обществе. В рамках проекта создаются скан-копии уникальных изданий докладов научных конференций, учебных курсов, лекций российских и зарубежных ученых. За период развития российскими и советскими учеными создано огромное наследие, собраны бесценные знания и опыт. Современным ученым эти материалы либо недоступны, либо труднодоступны, так как в оцифрованном виде и на русском языке данные о большей части научных публикаций не существовали.

Наибольшей популярностью среди ученых пользуются библиографические базы данных с материалами, опубликованными в научных изданиях. Монотематические ресурсы широко освещают издания в конкретной предметной области – Chemical Abstracts (химические науки), euDML (математические науки), Information System (физические науки), NASA Astrophysics Data System, InSpire, Physics Abstracts, International Nuclear, MathSciNet, zbMATH. При этом в нашей стране аналогичный ресурс разработан только по одному направлению – общероссийский математический портал Math-Net.Ru (проект Математического института им. В.А. Стеклова Российской академии наук), который размещает оцифрованные архивы научных российских журналов математических и физических наук. В связи с этим представляется актуальным создание аналогичных российских ресурсов и по остальным областям науки, в т.ч. медицине. Следует отметить, что РИНЦ, Web of Science и Scopus, наиболее популярные в России международные системы, прежде всего являются междисциплинарными базами научного цитирования и по некоторым предметным областям имеют далеко не полную информацию.

Российская научная общественность нуждается в ресурсе, выявляющем актуальные научные достижения, распространяющем научные знания в доступной форме для широкого круга людей, освещающем современные научные достижения, изобретения российских ученых. Это станет возможным с помощью портала «Электронный архив научных публикаций “Медицина”» и публикаций оригинальной информации, отчетов, репортажей по широкому кругу тематических направлений в сфере медицины.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11521-29>

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКИХ И РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ В СРЕДНЕКОЛЫМСКОМ УЛУСЕ ЯКУТИИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ)

© В.В. Поздняк, С.В. Гречаный

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

Для цитирования: Поздняк В.В., Гречаный С.В. Анализ распространенности психических и речевых расстройств у детей в Среднеколымском улусе Якутии (по результатам скринингового обследования) // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 21–29. <https://doi.org/10.17816/PED11521-29>

Поступила: 11.09.2020

Одобрена: 12.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

Статья посвящена анализу психических, в том числе речевых, расстройств среди детского населения поселков Среднеколымского улуса Республики Саха (Якутия). Обследован 501 ребенок в возрасте от 2 до 18 лет. Клинически значимые расстройства выявлены у 187 детей (37,4 %). Описана структура психических расстройств: первое место занимают специфические расстройства речи и языка (F80), второе – задержки психического развития (F83), и третье – легкое когнитивное расстройство (F06.7). Представлены данные по распространенности психических расстройств в различных возрастных группах: чаще всего психические расстройства встречаются в подростковом периоде (51,0 % случаев всех обследованных детей). Меньшие нарушения диагностируют в возрастной группе раннего возраста и первого периода детства – 22,0 % всех обследованных детей. В группе дошкольного возраста лидирующие позиции занимают речевые расстройства, в группе младшего школьного возраста – задержки психического развития, речевые расстройства и легкие когнитивные расстройства. В подростковом периоде диагностирован широкий перечень психических расстройств, включая приспособительные реакции и нарушения пищевого поведения. Выявлены половые различия в нозологической специфичности психических расстройств: психические нарушения преобладают у мальчиков. Среди мальчиков достоверно чаще встречаются речевые расстройства, заикание и нарушения поведения, среди девочек – расстройства адаптации, эмоционально лабильные расстройства и расстройства приема пищи.

Ключевые слова: психические расстройства; речевые расстройства; Республика Саха (Якутия); нозологическая специфичность; половые различия.

ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF MENTAL AND SPEECH DISORDERS IN CHILDREN IN THE SREDNEKOLYMSKY ULUS OF YAKUTIA (BASED ON THE RESULTS OF A SCREENING EXAMINATION)

© V.V. Pozdnyak, S.V. Grechanyy

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

For citation: Pozdnyak VV, Grechanyy SV. Analysis of the prevalence of mental and speech disorders in children in the Srednekolymsky ulus of Yakutia (based on the results of a screening examination). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):21-29. <https://doi.org/10.17816/PED11521-29>

Received: 11.09.2020

Revised: 12.10.2020

Accepted: 23.10.2020

The article is devoted to the analysis of mental, including speech, disorders among children in the villages of the Srednekolymsky ulus of the Republic of Sakha (Yakutia). The purpose of the survey was to analyze the diagnosed mental, including speech, disorders among the children of the villages of the Srednekolymsky ulus of the Republic of Sakha (Yakutia). 501 children aged 2 to 18 years were examined. Clinically significant disorders were detected in 187 children (37.4%). The structure of mental disorders is described: the first place is occupied by specific speech and language disorders (F80), the second is mental retardation (F83) and the third is mild cognitive impairment (F06.7). The data on the prevalence of mental disorders in various age groups are presented: most often, mental disorders occur in adolescence (51.0% of all examined children). Less disturbances are diagnosed in the early age group and the first period of childhood – 22.0% of all children examined. In the group of preschool age, speech disorders are in the lead, in the group of primary school age – mental retardation, speech disorders and mild cognitive impairment. In adolescence, a wide range of mental disorders is diagnosed, including adaptive reactions and eating disorders. Sexual differences in the nosological

specificity of mental disorders were revealed: mental disorders prevail in boys. Speech disorders, stuttering, and behavioral disorders are significantly more common among boys. Among girls, adaptation disorders, emotionally labile disorders and eating disorders are significantly more common.

Keywords: mental disorders; speech disorders; the Republic of Sakha (Yakutia); nosological specificity; gender differences.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Исследование психического здоровья коренного населения Сибири и Севера (субарктический регион) вызывает неизменный интерес на протяжении последних десятилетий [5, 6]. Якутия относится к особым регионам Российской Федерации, что определено ее климато-географической спецификой: большой территорией, трудной доступностью отдельных регионов, особенностями климата — низкая температура среды, фотопериодичность, высокая ионизация воздуха и резкие непериодические колебания напряжения геомагнитного и статического электрического поля, перепады атмосферного давления, низкая парциальная плотность кислорода в воздухе и др. [1]. Среди коренного населения высокая численность социально неблагополучных семей, выявляется высокая распространенность бытового пьянства и алкоголизма, социально-бытовые сложности: проживание в неблагоустроенных домах, низкий уровень дохода, несбалансированность рациона питания, в 62,8 % коренных и в 60,9 % некоренных семей питание носит в основном углеводно-липидный характер [13]. Данные факторы оказывают негативное влияние на здоровье детей. На речевое развитие детей может влиять факт нахождения в билингвальном пространстве: большинство в семье говорят на якутском, обучение же происходит на русском языке. Опубликован ряд работ, посвященных соматическим расстройствам в арктических и субарктических регионах [2, 3, 10, 11]. При этом описания особенностей нервно-психического здоровья, в частности у детей, явно недостаточно. По данным Республиканского психоневрологического диспансера, состояние психического здоровья детей и подростков не имеет существенной тенденции к улучшению, наблюдается увеличение числа подростков от 14–18 лет, страдающих психическими расстройствами и болезнями нервной системы [13]. В связи с этим изучение особенностей психических расстройств среди населения труднодоступных районов становится чрезвычайно важной задачей для понимания нозологии и подготовки практических рекомендаций по оказанию помощи.

Предварительное знакомство с литературой, анализ отдельных кейс-случаев свидетельствует о наличии проблемы школьной успеваемости, подростковых суицидных действий, в том числе законченных суицидов.

Цель работы — произвести анализ диагностированных психических, в том числе речевых, расстройств среди детского населения поселков Среднеколымского улуса Республики Саха (Якутия).

Обследование детей проводили в рамках межрегиональной экспедиции «Долгун-2019». Учитывая скрининговый характер исследования, были поставлены следующие задачи:

1) произвести психиатрический осмотр детского населения в Средне-Колымском районе Республики Саха (Якутия);

2) выявить распространенность психических расстройств среди детского населения указанного региона;

3) выявить клинические особенности речевых расстройств у обследованных детей;

4) исследовать профиль психической патологии в каждом из отдельно взятых 8 населенных пунктов обследованного региона: Сватай, Эбях, Аргахта, Налымск, Алеко-Кюёль, Сылгы-Ытар, Ойусардах и Хатынгнах;

5) выявить возрастные различия в распространенности психических расстройств обследованного региона;

6) выявить половые различия в распространенности отдельных форм психических расстройств обследованного региона.

За период экспедиции врачом-психиатром был осмотрен 501 ребенок (2 до 18 лет). Обследование проводилось в рамках профилактического осмотра.

Методы обследования: клинико-психопатологическая беседа, кубики Коса, контекстуальный анализ поведения невербальных детей [4], для оценки речи использовали элементы нейропсихологической и нейролингвистической диагностики детей Т.Г. Визель [8].

Психические расстройства были выявлены у 187 детей (37,4 %). Их структура представлена в табл. 1.

Среди выявленных случаев психических расстройств наиболее часто встречались «Специфические расстройства речи и языка» (F80) — 46 (24,6 %), задержки психического развития (F83) — 30 случаев (16,0 %) и легкое когнитивное расстройство (F06.7) — 24 случая (12,9 %). Отмеченная тенденция преобладания речевых и смешанных специфических расстройств развития в структуре психических расстройств детской популяции ти-

Таблица 1 / Table 1

Структура психических расстройств среди детского населения поселков Среднеколымского улуса Республики Саха (Якутия)

The structure of mental disorders among the child population of the villages of the Srednekolymsky ulus of the Republic of Sakha (Yakutia)

Нозологическая форма, согласно МКБ-10 / Nosological form according to ICD10	Абс. / Abs.	Относ. / Rel., %
F80. Специфические расстройства развития речи и языка / Specific developmental disorders of speech and language	46	24,6
F81. Специфические расстройства развития учебных навыков / Specific developmental disorders of scholastic skill	1	0,55
F83. Смешанные специфические расстройства психологического развития / Mixed specific developmental disorders	30	16,0
F90. Гиперкинетические расстройства / Hyperkinetic disorders	1	0,55
F91. Расстройства поведения / Conduct disorders	10	5,35
F92. Смешанные расстройства поведения и эмоций / Mixed disorders of conduct and emotions	12	6,4
F93. Эмоциональные расстройства, начало которых специфично для детского возраста / Emotional disorders with onset specific to childhood	2	1,1
F95. Тики / Tic disorders	5	2,7
F98. Другие эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте / Other behavioural and emotional disorders with onset usually occurring in childhood and adolescence	8	4,3
F06.6. Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство / Organic emotionally labile [asthenic] disorder	15	8
F06.7. Легкое когнитивное расстройство / Mild cognitive disorder	24	12,8
F06.8. Другие уточненные психические расстройства / Other specified mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease	3	1,6
F43.2. Расстройство приспособительных реакций / Adjustment disorders	10	5,35
F50. Расстройства приема пищи / Eating disorders	3	1,6
F70. Умственная отсталость легкой степени / Mild mental retardation	12	6,4
F71. Умственная отсталость умеренная / Moderate mental retardation	5	2,7
Всего / Total	187	100

пична по данным как отечественных, так и зарубежных исследований [7, 9, 12, 14, 15].

Особенности клиники специфических расстройств речи и языка. Распределение расстройств речи было следующим: расстройство речевой артикуляции (F80.0) — 5 (10,9 %), расстройство экспрессивной речи (F80.1) — 38 случаев (82,6 %), расстройство рецептивной речи F80.2 — 3 (6,5 %). У 18 детей [средний (ср.) возраст 3 г. 8 мес.] с расстройством экспрессивной речи отмечалось

полное отсутствие речевых высказываний, при этом дети активно использовали жестовые эквиваленты высказываний, понимали инструкцию на якутском языке. У 10 осмотренных (ср. возраст 4 г. 5 мес.) с расстройством экспрессивной речи зафиксированы сложности с воспроизведением слов как якутском, так и на русском языке, смешанное использование русских и якутских слов, большое количество жестов, выраженные эмоциональные реакции при неправильной трактовке их

высказывания, при воспроизведении слов выявлялись пропуски слогов, искажение слоговой структуры, облегчение слов. Дети понимали инструкцию заданий, успешно справлялись с показыванием предметов на картинке, частей тела, классификацией предметов, кубиками Коса. У 10 детей с расстройством экспрессивной речи (ср. возраст 5 лет 8 мес.) расстройства характеризовались явлениями интерференции (смешанное построение предложений на якутском и русском), большого количества несогласованных предложений, особенно по роду. Выявлялись редуцированные и аграмматические ответы в неситуативном диалоге, составлении фраз по сюжетным картинкам.

При расстройстве речевой артикуляции учитывались только грубые, сочетанные расстройства артикуляции. Явления сигматизма встречаются у большинства детей, что связано с особенностью якутского языка — отсутствием шипящих звуков.

У 3 детей (ср. возраст 3 г. 7 мес.) выявилось расстройство рецептивной речи, которое характеризовалось непониманием как якутского, так и русского языка. При этом ведущей деятельностью у этих детей является предметно-манипулятивная с элементами ролевой игры, и у них сформированы навыки самообслуживания.

Распределение частоты встречаемости отдельных нозологических форм (профиль патологии) в зависимости от населенного пункта представлено на рисунке.

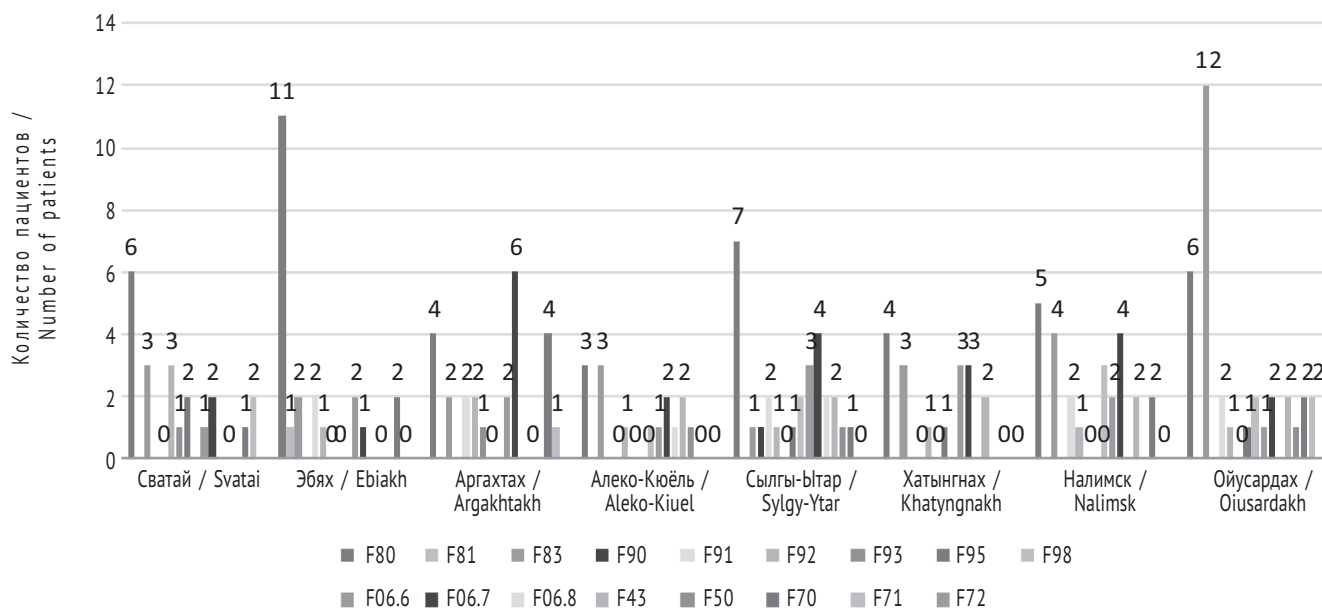
Профиль психических расстройств во всех населенных пунктах был представлен достаточно равномерно. Обращает на себя внимание большой

удельный вес речевых расстройств в п. Эбях — 11 человек, что составляет 23,9 % случаев всех выявленных речевых расстройств в обследованном регионе. В п. Ойусардах количество пациентов с задержками психического развития (12 чел.) составило 40,0 % всех диагностируемых случаев данной патологии. Относительно высокое распространение речевых расстройств в п. Эбях предположительно связано с высоким процентом семей с неблагоприятным алкогольным анамнезом. Чаще расстройство рецептивной речи выявлялось у мальчиков до 7 лет ($\chi^2 = 5,56$, $p = 0,018$).

Относительно высокий удельный вес задержек психического развития в п. Ойусардах можно связать с влиянием генетического фактора, поскольку большое число обследованных было из близкородственных семей.

В поселках Алеко-Кюёль, Сылгы-Ытар, Хатынгнах, Налимск и Ойусардах среди девушек подросткового возраста преобладали расстройства приспособительных реакций. В их структуре наблюдался субдепрессивный фон настроения, сопровождающийся скрытыми суицидными мыслями. Это соответствовало 3-му уровню суицидных мыслей по Колумбийской шкале (C-SSRS), для которого характерно так называемое активное суицидное мышление, включающее в себя размышления о способах совершения самоубийства при отсутствии намерений к действиям.

У 2 из 10 обследованных девушек-подростков было выявлено несуйцидное самоповреждающее поведение. Учитывая, что в данном регионе ранее отмечался законченный подростковый суицид,



Профиль психических расстройств у детского населения по населенным пунктам Среднеколымского улуса Республики Саха (Якутия)
Profile of mental disorders in the child population by settlements of the Srednekolymsky ulus of the Republic of Sakha (Yakutia)

а обследованные тесно общались с жертвой и испытывали чувство вины, несуицидное самоповреждающее поведение можно рассматривать в рамках ситуационно спровоцированных реакций.

Распределение психических расстройств в зависимости от возраста представлено в табл. 2.

Для сравнительного анализа возрастной специфики выявленных нозологических форм все дети были разделены на 3 группы: 1) до 7 лет (дошкольный возраст); 2) до 10 лет 11 мес. (младший школьный возраст); 3) с 11 до 18 лет (подростки). По данным исследования, психические расстройства

Таблица 2 / Table 2

Распределение психических расстройств в зависимости от возраста среди детского населения поселков Среднеколымского улуса Республики Саха (Якутия)

Distribution of mental disorders depending on age among the child population of the villages of the Srednekolymsky ulus of the Republic of Sakha (Yakutia)

Нозологическая форма согласно МКБ-10 / Nosological form according to ICD10	Группы по возрастным периодам / Groups by age					
	группа 1 / group 1		группа 2 / group 2		группа 3 / group 3	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
F80. Специфические расстройства развития речи и языка / Specific developmental disorders of speech and language	40	19,5	6	4,6	0	0
F81. Специфические расстройства развития учебных навыков / Specific developmental disorders of scholastic skill	0	0	1	0,8	0	0
F83. Смешанные специфические расстройства психологического развития / Mixed specific developmental disorders	5	2,5	23	17,8	2	1,2
F90. Гиперкинетические расстройства / Hyperkinetic disorders	0	0	1	0,8	0	0
F91. Расстройства поведения / Conduct disorders	0	0	2	1,6	8	4,8
F92. Смешанные расстройства поведения и эмоций / Mixed disorders of conduct and emotions	0	0	0	0	12	7,2
F93. Эмоциональные расстройства, начало которых специфично для детского возраста / Emotional disorders with onset specific to childhood	0	0	1	0,8	1	0,6
F95. Тики / Tic disorders	0	0	0	0	5	3,0
F98.0. Энурез неорганической природы / Nonorganic enuresis	0	0	1	0,8	1	0,6
F98.5. Заикание (запинание) / Stuttering (stammering)	0	0	2	1,6	4	2,4
F06.6. Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство / Organic emotionally labile (asthenic) disorder	0	0	5	3,8	10	6,0
F06.7. Легкое когнитивное расстройство / Mild cognitive disorder	0	0	6	4,6	18	10,8
F06.8. Другие уточненные психические расстройства / Other specified mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease	0	0	3	2,3	0	0
F43.2. Расстройство приспособительных реакций / Adjustment disorders	0	0	0	0	10	6,0
F50. Расстройства приема пищи / Eating disorders	0	0	0	0	3	1,8
F70. Умственная отсталость легкой степени / Mild mental retardation	0	0	4	3,1	8	4,8
F71. Умственная отсталость умеренная / Moderate mental retardation	0	0	2	1,6	3	1,8
Здоровые дети / Healthy children	160	78,0	72	55,8	82	49,0
Всего / Total	205	100,0	129	100,0	167	100,0

чаще всего встречались в подростковом периоде (51,0 %). Меньше всего психические нарушения диагностируются в возрастной группе раннего возраста и первого периода детства (22,0 %). Нозологическая специфичность также отличается по возрастным периодам. Так, в группе 1 чаще были диагностированы речевые расстройства и задержки психического развития. Во 2-й возрастной группе диагностированы задержки психического развития (17,8 %), второе место занимают речевые и легкие

когнитивные расстройства. В 3-й возрастной группе диагностируется более широкий спектр психических расстройств. Лидирующие позиции занимает церебрастеническое расстройство. Выявлены также расстройства настроения тревожно-субдепрессивного круга, рассматриваемые в рамках расстройств адаптации, и расстройства пищевого поведения, выявленные у 1,8 % обследованных детей.

Половые различия в распространенности психической патологии представлены в табл. 3.

Таблица 3 / Table 3

Половые различия в распространенности психической патологии среди детского населения поселков Среднеколымского улуса Республики Саха (Якутия)

Sex differences in the prevalence of mental pathology among the child population of the villages of the Srednekolymsky ulus of the Republic of Sakha (Yakutia)

Нозологическая форма, согласно МКБ-10 / Nosological form according to ICD10	Общее количество детей / Amount of children	Мальчики / Boys	Девочки / Girls	Достоверность различий по критерию χ^2 / Significance of differences χ^2
F80. Специфические расстройства речи / Specific developmental disorders of speech and language	46	31	15	$\chi^2 = 5,565$ $p = 0,018^*$
F81. Специфические расстройства школьных навыков / Specific developmental disorders of scholastic skill	1	1	0	$\chi^2 = 0,658$ $p = 0,417$
F83. Смешанные специфические расстройства психологического развития / Mixed specific developmental disorders	30	16	14	$\chi^2 = 0,752$ $p = 0,386$
F90. Гиперкинетическое расстройство / Hyperkinetic disorders	1	1	0	$\chi^2 = 0,658$ $p = 0,417$
F91. Расстройства поведения / Conduct disorders	10	10	0	$\chi^2 = 6,919$ $p = 0,009^*$
F92. Смешанные расстройства поведения и эмоций / Mixed disorders of conduct and emotions	12	11	1	$\chi^2 = 5,233$ $p = 0,022^*$
F93. Эмоциональные расстройства / Emotional disorders with onset specific to childhood	2	1	1	$\chi^2 = 0,092$ $p = 0,762$
F95. Тикозные расстройства / Tic disorders	5	5	0	$\chi^2 = 3,304$ $p = 0,067$
F98. Заикание / Nonorganic enuresis	8	8	0	$\chi^2 = 5,473$ $p = 0,019^*$
F06.6. Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство / Organic emotionally labile [asthenic] disorder	15	3	12	$\chi^2 = 10,882$ $p = 0,001^*$
F06.7. Легкое когнитивное расстройство / Mild cognitive disorder	24	14	10	$\chi^2 = 0,051$ $p = 0,822$
F06.8. Психические расстройства вследствие повреждения и дисфункции головного мозга / Other specified mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease	3	2	1	$\chi^2 = 0,050$ $p = 0,864$
F43. Расстройства адаптации / Adjustment disorders	10	0	10	$\chi^2 = 16,133$ $p = 0,001^*$
F50. Расстройство приема пищи / Eating disorders	3	0	3	$\chi^2 = 4,556$ $p = 0,031^*$
F70. Легкая умственная отсталость / Mild mental retardation	12	9	3	$\chi^2 = 1,139$ $p = 0,286$
F71. Умеренная умственная отсталость / Moderate mental retardation	5	1	4	$\chi^2 = 3,511$ $p = 0,061$
Всего / Total	187	113	74	$\chi^2 = 3,308$ $p = 0,066$

* Различия статистически достоверны / * Means what differences are statistically significant.

Имеется преобладание на уровне тенденции количества выявленных случаев психических расстройств у мальчиков по сравнению с девочками ($\chi^2 = 3,308$, $p = 0,066$). Однако анализ распространенности отдельных разновидностей психических расстройств по полу достоверно чаще выявил у мальчиков такие формы расстройств, как «Специфические расстройства речи» ($\chi^2 = 5,565$, $p = 0,018$), «Расстройства поведения» ($\chi^2 = 6,919$, $p = 0,009$), «Смешанные расстройства поведения и эмоций» ($\chi^2 = 5,233$, $p = 0,022$), «Заикание» ($\chi^2 = 5,473$, $p = 0,019$). Среди девочек достоверно чаще встречались «Расстройства адаптации» ($\chi^2 = 16,133$, $p = 0,001$), «Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство» ($\chi^2 = 10,882$, $p = 0,001$) и «Расстройство приема пищи» ($\chi^2 = 4,556$, $p = 0,031$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Преобладание речевых расстройств в структуре психической патологии, как указывалось выше, соответствует современным тенденциям распространенности психической патологии в детской популяции. Особенность речевого окружения детей, воспитывающихся в отдаленных районах, — это преобладание билингвального языкового пространства. Пребывая в домашних условиях, большинство детей говорят на якутском языке, но в детском саду и школе преподавание чаще происходит на русском. Нельзя исключать и влияние медийного контента. Большинство детей предпочитает смотреть фильмы, детские передачи и мультфильмы на русском языке. Таким образом, им приходится усваивать два языка, что усложняет задачу детям, испытывающим объективные трудности речевого развития (диагноз F80). Данное обстоятельство способствует увеличению распространенности языковых и речевых расстройств. Особенности клиники специфических расстройств речи и языка: явление интерференции, добавление лишних звуков, трудности в употреблении родовых понятий также свидетельствуют о влиянии фактора билингвизма. Одновременно с этим, у таких детей обращает на себя внимание благополучно сформированный по возрасту уровень развития навыков опрятности, проявляемый в относительно редком использовании памперсов, раннем приучении детей к горшку, а также достаточный уровень овладения навыками самообслуживания. Таким образом, билингвизм детей с объективными трудностями освоения речи — F80 (дефицит мозговых речевых «ресурсов» как следствие перинатального повреждения головного мозга — у 75 % отмечались вредности антенатального, перинатального и раннего постнатального периода) следует рассматривать, вопреки

устоявшемуся мнению, как фактор языковой декомпенсации, а не как фактор «мобилизации» речевого развития, что имеет место у здоровых детей.

Психопатологический анализ отдельных форм расстройств выявил особенности клинической феноменологии психических нарушений: 1) клиническая картина задержек психического развития в рамках органических поражений головного мозга чаще всего включала в себя сочетание церебростенического синдрома (головные боли, нарушение внимания, истощаемость) с ярко выраженными соматовегетативными нарушениями (расстройства сна, вегетативные нарушения — гипергидроз, учащенное сердцебиение, запоры, носовые кровотечения). Вегетативные нарушения при этом отражали присутствие коморбидной или сопутствующей патологии; 2) выявлено сочетание высоких интеллектуальных показателей и благополучной школьной успеваемости у подростков с наличием «невротических» расстройств, таких как нарушения адаптации, тики и заикание.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность психических расстройств достаточно высокая. Среди обследованных детей Среднеколымского улуса клинически значимые расстройства выявлены у 187 детей (37,4 %).

2. При анализе структуры психических расстройств выявлено, что первое место занимают специфические расстройства речи и языка (F80), второе — задержки психического развития (F83) и третье — легкое когнитивное расстройство (F06.7).

3. Специфические расстройства речи и языка характеризуются явлениями интерференции, добавлением лишних звуков, трудностями в употреблении родовых понятий, что может свидетельствовать о влиянии фактора билингвизма.

4. Чаще всего психические расстройства встречаются в подростковом периоде (51,0 % случаев всех обследованных детей). Меньше нарушений диагностировано в возрастной группе раннего возраста и первого периода детства — 22,0 % всех обследованных детей.

5. Нозологическая специфичность различается в зависимости от возрастного периода. Так, в группе дошкольного возраста лидирующие позиции занимают речевые расстройства, в группе младшего школьного возраста — задержки психического развития, речевые расстройства и легкие когнитивные расстройства. В подростковом периоде диагностируют широкий перечень психических расстройств, включая приспособительные реакции и нарушения пищевого поведения.

6. Половые различия выявленной патологии заключаются в преобладании психических расстройств у мальчиков. Речевые расстройства, заикание и нарушения поведения достоверно чаще встречается среди мальчиков. Среди девочек достоверно чаще встречаются расстройства адаптации, эмоционально лабильные расстройства и расстройства приема пищи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокую распространенность психических расстройств у детей и подростков Якутии, необходимо обеспечить их регулярный осмотр специалистами в области психического здоровья. Принимая во внимание трудную доступность региона и малую населенность целесообразно внедрение выездных бригад, работающих на регулярной основе. Высокое распространение речевых расстройств и задержек психического развития делает необходимым разработку и внедрение коррекционных образовательных программ с дополнительным обучением специалистов на местах. Из-за большой распространенности расстройств адаптации с клинической картиной субдепрессии, сопровождающихся скрытыми суицидными установками, необходимо создание постоянной службы психиатрической и психотерапевтической помощи с использованием возможностей телемедицины и современных медиатехнологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. – М.: Медицина, 1985. [Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Marachev AG, Milovanov AP. Patologiya cheloveka na Severe. – M.: Meditsina, 1985. (In Russ.)]
2. Будиев А.Ю., Лупачев В.В., Логунов К.В. Медицинские проблемы Арктики / Arctic Environmental Research. – 2013. – № 3. – С. 163–165. [Budiev AY, Lupachev VV, Logunov KV. Meditsinskie problemy Arktiki. Arctic Environmental Research. 2013;(3):163-165. (In Russ.)]
3. Гоголев Н.М., Бурцева Т.Е., Аврусин С.Л., и др. Масштабы территории и особенности медицинского обеспечения населения в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 61–66. [Gogolev NM, Burtseva TE, Avrusin SL, et al. The scale of the territory and the features of medical support for the population in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia). Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(4):61-66. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED10461-66>.
4. Гречаный С.В. Психопатологическая диагностика в раннем детском возрасте: учебное пособие для последипломного образования. – СПб.: 2017. – 105 с. [Grechanyy SV. Psikhopatologicheskaya diagnostika v rannem detskom vozraste. Uchebnoye posobiye dlya poslediplomnogo obrazovaniya. Saint Petersburg; 2017. 105 s. (In Russ.)]
5. Инденбаум Е.Л., Манчук В.Т. Дети Севера: проблемы психического здоровья. – Иркутск: ИГПУ, 2006. [Indenbaum EL, Manchuk VT. Deti Severa: problemy psikhicheskogo zdorov'ya. Irkutsk: IGPU; 2006. (In Russ.)]
6. Инденбаум Е.Л., Манчук В.Т., Домишкевич С.А., Прахин Е.И. Клиническая и психологическая оценка психического здоровья младших школьников Севера. Иркутск: Сибирь, 1998, 144 с. [Indenbaum EL, Manchuk VT, Domishkevich SA, Prakhin EI. Klinicheskaya i psikhologicheskaya otsenka psikhicheskogo zdorov'ya mladshikh shkol'nikov Severa. Irkutsk: Sibir; 1998. 144 s. (In Russ.)]
7. Исаев Д.Н. Умственная отсталость у детей и подростков. Руководство. – СПб.: Речь, 2003. [Isaev DN. Umstvennaya otstalost' u detej i podrostkov. Rukovodstvo. Saint Petersburg: Rech, 2003. (In Russ.)]
8. Калашникова Т.П., Анисимова Г.В., Кравцов Ю.И. Нарушения речи у детей. – Пермь: 2018. – 218 с. [Kalashnikova TP, Anisimova GV, Kravtsov Yul. Narusheniya rechi u detey. Perm'; 2018. 218 s. (In Russ.)]
9. Корнев А.Н. Основы логопатологии детского возраста: клинические и психологические аспекты. – СПб.: Речь. – 2005. – 380 с. Сер. Современный Учебник. [Kornev AN. Osnovy logopatologii detskogo vozrasta. Klinicheskie i psihologicheskie aspekty. Saint Petersburg; Rech. 2005. 380 s. Ser. Sovremennyyj Uchebnik. (In Russ.)]
10. Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Гоголев Н.М., и др. Распространенность и структура врожденных пороков сердца у новорожденных республики саха (Якутия) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 53–58. [Nelunova TI, Burtseva TE, Gogolev NM, et al. The incidence and structure of congenital heart diseases in newborns in the Republic of Sakha (Yakutia). Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):53-58. (In Russ.)] <https://org.doi/10.17816/PED9553-58>.
11. Орел В.И., Охлопков М.Е., Григорьева А.Н., и др. Дети Арктики: динамика медико-демографических показателей // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 30–37. [Orel VI, Okhlopkov ME, Grigor'yeva AN, et al. Children of the Arctic: dynamics of medical and demographic indicators. Pediatrician (St. Petersburg). 2017;8(6):30-37. (In Russ.)] <https://org.doi/10.17816/PED8630-37>.
12. Поздняк В.В. Темповая задержка речевого развития – транснозологическое расстройство / Сборник трудов третьего национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» // Медицина: теория и практика. – 2019. – 4. – 429 с. [Pozdnyak VV. The tempo of speech development de-

- lay – translational disorder. Sbornik trudov tret'ego nacional'nogo kongressa s mezhdunarozhnym uchastiem "Zdorovye deti – budushchee strany". *Medicina: teoriya i praktika*. 2019;4:429. (In Russ.)]
13. Семенова Н.Б. Дети Якутии: реалии и будущее. – Новосибирск: Наука, 2014. – 226 с. [Semenova NB. *Deti Yakutii: realii i budushcheye*. Novosibirsk: Nauka; 2014. 226 s. (In Russ.)]
14. Speech and Language Disorders in Children. Implications for the Social Security Administration's Supplemental Security Income Program / S. Rosenbaum, P. Simon, editors. Washington, DC20001, 2016
15. Yasin A, Aksu H, Özgür E, Özgür BG. Speech and language delay in childhood: a retrospective chart review. *ENT Updates*. 2017;7(1):22-27. <https://doi.org/10.2399/jmu.2017001004>.

◆ Информация об авторах

Вера Владимировна Поздняк — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: egodoe@yandex.ru.

Северин Вячеславович Гречаный — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: svgrechany@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vera V. Pozdnyak — MD, PhD, Associate Professor, Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: egodoe@yandex.ru.

Severin V. Grechanyy — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svgrechany@mail.ru.



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: grmafrpk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11531-35>

РЕЦИДИВНЫЕ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ. ОПЕРИРОВАТЬ ИЛИ НЕТ?

© Д.И. Василевский, Г.Т. Бечвая, А.М. Ахматов, А.Ю. Корольков, А.А. Смирнов,
М.М. Кирильцева, Л.И. Давлетбаева

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

Для цитирования: Василевский Д.И., Бечвая Г.Т., Ахматов А.М., Корольков А.Ю., Смирнов А.А., Кирильцева М.М., Давлетбаева Л.И. Рецидивные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Оперировать или нет? // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 31–35. <https://doi.org/10.17816/PED11531-35>

Поступила: 14.09.2020

Одобрена: 14.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

Повторное возникновение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы после оперативного лечения является наиболее серьезной и далекой от решения проблемой данной области хирургии. Обоснованность и эффективность хирургического лечения рецидивных грыж пищеводного отверстия диафрагмы остается предметом клинических исследований и научной дискуссии. Основная проблема подобных вмешательств — это сложность устранения анатомических или функциональных факторов, лежащих в основе неудачи первичной операции. Изложенные положения определяют необходимость дальнейших поисков решения проблемы. В период с 2015 по 2020 г. хирургическое лечение проходил 61 пациент с рецидивной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Показаниями к операции стали рефрактерный к медикаментозной терапии гастроэзофагеальный рефлюкс или анатомические изменения, несущие риск развития угрожающих жизни состояний. В 58 (95,1 %) случаях хирургическое вмешательство было осуществлено лапароскопически, в 3 (4,9 %) — через левостороннюю торакотомию. В 54 (88,5 %) случаях удалось выполнить полное восстановление нормальной анатомии с пластикой хиатального отверстия протезирующим материалом. В 7 (11,5 %) случаях при укорочении пищевода фундопликационная манжета создавалась в грудной полости, а пластика хиатального отверстия осуществлялась только собственными тканями. Осложнения имели место в 11 (18,0 %) случаях (7 — пневмоторакс, 2 — кровотечение, 2 — перфорация полого органа). Отдаленные результаты (12–48 мес.) оценены у 57 (93,4 % оперированных) человек. Повторный рецидив хиатальной грыжи диафрагмы выявлен в 6 (10,5 %) случаях. В 44 (77,2 %) наблюдениях документировано естественное анатомическое положение органов брюшной полости. У 7 (12,3 %) пациентов, со сформированной в грудной клетке фундопликационной манжетой, констатировано ее первоначальное положение.

Ключевые слова: рецидивные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; хирургическое лечение; антирефлюксная хирургия.

RECURRENT HIATAL HERNIAS. TO OPERATE OR NOT?

© D.I. Vasilevsky, G.T. Bechva, A.M. Ahmatov, A.Yu. Korolkov, A.A. Smirnov, M.M. Kiriltseva,
L.I. Davletbaeva

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

For citation: Vasilevsky DI, Bechva GT, Ahmatov AM, Korolkov AYU, Smirnov AA, Kiriltseva MM, Davletbaeva LI. Recurrent hiatal hernias. To operate or not? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):31-35. <https://doi.org/10.17816/PED11531-35>

Received: 14.09.2020

Revised: 14.10.2020

Accepted: 23.10.2020

The recurrence of a hiatal hernia after surgical treatment is the most serious and far from resolved problem in this area of surgery. The validity and effectiveness of surgical treatment of recurrent hiatal hernia of the diaphragm remains the subject of clinical research and scientific discussion. The main problems of such interventions are the difficulty of eliminating the anatomical or functional factors that underlie the failure of the primary operation. The stated provisions determine the need for further searches for a solution of this problem. In the period from 2015 to 2020, 61 patients with recurrent hernia of the gastrointestinal orifice of the diaphragm underwent surgical treatment. Indications for the operation were gastroesophageal reflux refractory to drug therapy or anatomical changes that carry the risk of developing life-threatening conditions. In 58 (95.1%) cases, surgery was performed laparoscopically, in 3 (4.9%) — through left-side thoracotomy. In 54 (88.5%) cases, complete restoration of normal anatomy with closure of the hiatal opening with prosthetic material is performed. In 7 (11.5%) cases, when the esophagus was shortened, the fundoplication cuff was created in the chest cavity, and the hiatal opening was performed only with its own tissues. Complications occurred in 11 (18.0%) cases (7 — pneumothorax, 2 — bleeding, 2 — perforation of a hollow organ). Long-term results (12-48 months) were evaluated in 57 (93.4% of operated) people. Repeated recurrence of hiatal hernia of the diaphragm was detected in 6 (10.5%) cases. In 44 (77.2%) cases,

the natural anatomical position of the abdominal organs was documented. In 7 (12.3%) patients, with a fundoplication cuff formed in the chest, its initial position was ascertained.

Keywords: recurrent hiatal hernias; surgical treatment; antireflux surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальные грыжи) относятся к наиболее распространенным вариантам нарушения висцеральной анатомии. Показаниями к хирургическому лечению данной патологии в настоящее время являются не поддающийся медикаментозной терапии гастроэзофагеальный рефлюкс (при хиатальных грыжах I и III типов) или нарушения транспорта пищи или кишечного содержимого (при грыжах II–IV типов) [1, 9, 10, 12].

Нерешенной проблемой данной области практической медицины считается высокая частота повторного смещения органов брюшной полости в грудную клетку. По данным различных проспективных исследований рецидив заболевания отмечается в 20–40 % случаев [1, 9, 10, 12].

Основные причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы — это большие (свыше 5 см) размеры хиатального отверстия, механическая слабость формирующих его мышечных ножек, а также укорочение пищевода (подтягивающего желудок, а вслед за ним и другие органы брюшной полости в средостение) [1–4, 9, 10, 12].

Для коррекции анатомических предпосылок повторного возникновения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и повышения долгосрочной эффективности хирургического лечения данной патологии предложен целый арсенал технических приемов и методик: использование протезирующих материалов или круглой связки печени для коррекции размеров хиатального отверстия, фиксация желудка к передней брюшной стенке (гастропексия), увеличение длины пищевода за счет выкраивания трубки из желудка и ряд других способов. Все перечисленные методики имеют свои достоинства и недостатки, показания и противопоказания к применению и в целом позволяют снизить вероятность развития рецидива заболевания. Однако не исключают его полностью, оставляя проблему нерешенной [1, 6, 9–12].

Целесообразность повторных оперативных вмешательств при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы остается предметом дискуссии на протяжении всего времени существования данной области хирургии. Основной проблемой ревизионных операций является сложность устранения анатомических и физиологических факторов, лежащих в основе

повторного смещения органов брюшной полости в грудную клетку. Важна и техническая сложность подобных вмешательств, определяющая более высокий риск серьезных, в том числе угрожающих жизни, осложнений. Все перечисленные условия в итоге и определяют высокую частоту неудовлетворительных результатов хирургического лечения рецидивных хиатальных грыж, достигающую в отдельных исследованиях 70–90 % [2, 4, 5, 7, 8, 12].

Изложенные положения определяют необходимость дальнейшего поиска подходов к решению данной проблемы.

Целью исследования было оценить целесообразность оперативного лечения рецидивных грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с января 2015 по март 2020 г. в клинике кафедры факультетской хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова проходили обследование и лечение 69 пациентов с рецидивными грыжами пищеводного отверстия диафрагмы. Большинство (65 человек) были оперированы ранее в других клиниках Санкт-Петербурга и России. Четверо перенесли первичное хирургическое вмешательство в клиниках ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Период времени от первой операции до момента выявления рецидива заболевания варьировал от полугода до 12 лет.

Клинические проявления повторного возникновения хиатальной грыжи представлены пищеводными и внепищеводными симптомами гастроэзофагеального рефлюкса (изжога, отрыжка, чувство горечи во рту, изменения голоса, хронический кашель) или признаками нарушения транспорта пищи (боль за грудиной или в эпигастриальной области, усиливающиеся после еды, одинофагия, дисфагия).

Основной инструментальный метод доказательства повторного смещения желудка в средостение — рентгенография верхних отделов пищеварительного тракта с BaSO₄. Для оценки изменений слизистой оболочки пищевода и желудка выполнялось эндоскопическое исследование. Гастроэзофагеальный рефлюкс подтверждался (исключался) на основании 24-часового импеданса pH-метрии пищевода. Оценка сократительной активности органа проводилась с помощью эзофагоманометрии высокого разрешения.

Пациентам с клиническими симптомами нарушения, независимо от данных рентгенографии, выполнялась спиральная компьютерная томография с водорастворимым контрастным веществом для подтверждения (исключения) анатомических нарушений, несущих риск развития угрожающих жизни состояний (острой обструкции, заворота и некроза смещенного в грудную полость желудка или других полых органов). Критерием подобных изменений являлось формирование «желудочного клапана» — ротации части органа с нарушением эвакуации содержимого из одного отдела в другой или наличие петель тонкой или толстой кишки в грыжевом выпячивании.

Показания к повторному вмешательству рассматривались с позиций физиологии и функциональной анатомии верхних отделов пищеварительного тракта: наличие рефрактерных к медикаментозной терапии клинических проявлений заболевания (гастроэзофагеальный рефлюкс), нарушение транспорта пищи или риск развития острых изменений содержимого грыжевого выпячивания («желудочный клапан», петли кишки).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 8 (11,6 %) пациентов с рецидивными грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, поддающимся фармакологической терапии гастроэзофагеальным рефлюксом, отсутствием нарушения транспорта пищи и анатомических изменений, несущих риск развития угрожающих жизни осложнений, повторное хирургическое вмешательство было признано необоснованным.

Рефрактерный к консервативному лечению желудочно-пищеводный заброс (смешанного или щелочного типа) был показанием к ревизионной операции у 35 (50,7 %) пациентов. В 25 (36,2 %) случаях необходимость повторного хирургического вмешательства была обусловлена нарушением транспорта пищи через смещенный в средостение желудок, в одном (1,4 %) — дислокацией в грудную полость через хиатальное отверстие петель тонкой кишки.

В 58 (95,1 % всех повторно оперированных пациентов) случаях хирургическое вмешательство было осуществлено лапароскопически, в 3 (4,9 %) — при выраженном спаечном процессе в брюшной полости, препятствовавшем безопасному выполнению операции, через левостороннюю торакотомию. Независимо от доступа методология ревизионных вмешательств всегда предполагала устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и выполнение антирефлюксной реконструкции.

В 54 (88,5 %) случаях удалось выполнить полное восстановление нормальной анатомии. У дан-

ной группы пациентов для снижения риска повторного рецидива заболевания пластику хиатального отверстия всегда проводили с применением протезирующего материала (укрепление предварительно сшитых ножек диафрагмы полипропиленовым сетчатым имплантатом по методике mesh-reinforce). В 7 (11,5 %) случаях при укорочении пищевода (длине его абдоминального отдела менее 2 см) фундопликационная манжета изначально создавалась в грудной полости. В подобных ситуациях пластика хиатального отверстия осуществлялась только собственными тканями для предотвращения контакта кромки протеза со стенкой пищевода или желудка, несущего риск развития тяжелых осложнений.

Осложнения в ходе повторного хирургического вмешательства имели место только при лапароскопическом доступе и отмечались у 11 (18,0 %) пациентов, у 7 (11,4 %) — развился пневмоторакс, у 2 (3,3 %) — кровотечение и у 2 (3,3 %) — перфорация полого органа (по одному разу пищевода и желудка). Все указанные осложнения были распознаны и устранены в ходе хирургического вмешательства, не изменив его тактики.

Средняя продолжительность операции составила 190 мин, средний койко-день — 14 сут. Частота отсроченных побочных эффектов, характерных для данного типа операций (транзиторной дисфагии, нарушения механизмов отрыжки и рвоты, метеоризма), составила 28,3 %. У всех пациентов данные явления регрессировали самостоятельно в течение 4–8 нед.

Отдаленные результаты в срок от 12 до 48 мес. с помощью инструментальных методов исследования были оценены у 57 (93,4 % всех оперированных) человек.

Повторный рецидив хиатальной грыжи диафрагмы выявлен в 6 (10,5 % пациентов с изученными отдаленными результатами) случаях. У всех пациентов данной группы констатировано смещение гастроэзофагеального перехода в средостение без признаков нарушения транспорта пищи. В двух случаях клинические проявления рецидива грыжи пищеводного отверстия диафрагмы отсутствовали, в четырех возобновились симптомы желудочно-пищеводного заброса, имевшиеся до повторной операции.

В 44 (77,2 %) наблюдениях документировано естественное анатомическое положение органов брюшной полости, отсутствие клинических и инструментальных признаков патологии верхних отделов пищеварительного тракта.

У 7 (12,3 %) пациентов, со сформированной в грудной клетке фундопликационной манжетой,

констатировано ее первоначальное положение. У одного человека данной группы сохранились минимальные проявления гастроэзофагеального рефлюкса, имевшиеся до повторной операции.

Многие аспекты хирургического лечения рецидивных грыж пищеводного отверстия диафрагмы стали предметом обсуждения. До настоящего времени отсутствуют общепринятые взгляды на показания к повторным операциям при данном виде патологии. Нерешенными вопросами ревизионных операций при хиатальных грыжах остаются их техническая сложность и недостаточно хорошие отдаленные результаты лечения.

Представленный в работе анализ позволяет считать обоснованными показаниями к повторному хирургическому лечению рецидивных грыж пищеводного отверстия диафрагмы рефрактерный к консервативной терапии гастроэзофагеальный рефлюкс или анатомические нарушения, вызывающие или несущие риск развития угрожающих жизни острых состояний.

Полученные в исследовании результаты подтверждают более высокую частоту интраоперационных осложнений повторных оперативных вмешательств при хиатальных грыжах. Однако рациональный выбор хирургического доступа, своевременное выявление и устранение возникших погрешностей позволяют добиться хорошего непосредственного результата.

Предложенная дифференцированная хирургическая тактика, подразумевающая полное восстановление естественной анатомии с укреплением ножек диафрагмы протезирующим материалом при нормальной длине пищевода, и формирование фундопликационной манжеты в средостении с пластикой хиатального отверстия только собственными тканями при укорочении пищевода позволяют добиться сопоставимых с первичными операциями отдаленных результатов.

ВЫВОДЫ

1. Показания к хирургическому лечению рецидивных грыж пищеводного отверстия диафрагмы должны основываться на особенностях нарушения функции и анатомии верхних отделов пищеварительного тракта, учитывать возможность и коррекции консервативными методами. Повторные оперативные вмешательства при данной патологии показаны при наличии рефрактерного к фармакологической терапии гастроэзофагеального рефлюкса или возникновении анатомических нарушений, несущих риск развития угрожающих жизни состояний.

2. Повторные хирургические вмешательства при рецидивных грыжах пищеводного отверстия

диафрагмы представляются технически сложными. Частота значимых интраоперационных осложнений составляет 6,6 %.

3. Своевременное выявление и устранение возникших осложнений не влияют на непосредственный и отдаленный результат лечения.

4. Выбор тактики хирургического вмешательства при рецидивных хиатальных грыжах должен определяться в зависимости от особенностей анатомических изменений. При укорочении пищевода показано формирование фундопликационной манжеты в средостении с пластикой хиатального отверстия только собственными тканями. При нормальной длине пищевода возможно полное восстановление естественной анатомии с укреплением ножек диафрагмы полимерным протезом.

5. Ревизионные хирургические вмешательства при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы позволяют добиться хороших отдаленных результатов в 89,5 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский Д.И., Дворецкий С.Ю., Тарбаев И.С., Ахматов А.М. Пути повышения эффективности хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177. – № 6. – С. 16–19. [Vasilevsky DI, Dvoretzky SYu, Tarbaev IS, Ahmatov AM. Problems and ways of improving the efficiency of surgical treatment of hiatal herniae. *Grekov's bulletin of surgery*. 2018;177(6):16–19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-6-16-19>.
2. Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Ерин С.А., и др. Лапароскопическая рефундопликация или 63 месяца без изжоги // Московский хирургический журнал. – 2017. – № 2. – С. 18–24. [Lutsevich OE, Gallyamov EA, Erin SA, et al. Laparoskopicheskaya refundoplikatsiya ili 63 mesyatsa bez izzhogi. *Moscow Surgical Journal*. 2017;(2):18–24. (In Russ.)]
3. Федоров В.И., Бурмистров М.В., Сигал Е.И., и др. Анализ повторных и реконструктивных операций у пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22. – № 6. – С. 3–6. [Fedorov VI, Burmistrov MV, Sigal EI, et al. Analysis of repeated and reconstructive surgeries in patients with hiatal hernia. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2016;22(6):3–6. (In Russ.)]
4. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Хирургическое лечение больных с приобретенным коротким пищеводом // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6. – № 1. – С. 28–35. [Chernousov A., Horobrih T., Vetshev F. Surgical treatment of patients with acquired short esophagus. *Vestnik Natsional'nogo medicokhirur-*

- gicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova*. 2011;6(1):28-35. (In Russ.)]
5. Celasin H, Genc V, Celik SU, Turkcapar AG. Laparoscopic revision surgery for gastroesophageal reflux disease. *Medicine*. 2017;96:1-5. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005779>.
 6. Daigle C, Funch-Jensen P, Calatayud D. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia with anterior gastropexy: a multicenter study. *Surg. Endosc.* 2015;29(7):1856-1861. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3877-z>.
 7. Frantzides C, Carlson M, Loizides S, et al. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surg. Endosc.* 2010;24(5):1017-1024. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0718-6>.
 8. Frantzides C, Madan A, Carlson M, et al. Laparoscopic Revision of Failed Fundoplication and Hiatal Herniorrhaphy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19: 135-139. <https://doi.org/10.1089/lap.2008.0245>.
 9. Granderath F, Kamolz T, Pointner R. Gastroesophageal reflux disease. Springer-Verlag, Wien; 2006. 320 p.
 10. Higashi S, Nakajima K, Tanaka K, et al. Laparoscopic anterior gastropexy for type III/IV hiatal hernia in elderly patients. *Surg Case Rep*. 2017;3:1-6. <https://doi.org/10.1186/s40792-017-0323-1>.
 11. Kohn G, Price R, Demeester S, et al. Guidelines for the Management of Hiatal Hernia. SAGES; 2013. 26 p.
 12. Memon M. Hiatal Hernia Surgery. Springer International Publishing AG; 2018. 309 p.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Игоревич Василевский — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

Георгий Тенгизович Бечвая — ассистент, кафедра клинической анатомии и оперативной хирургии им. М.Г. Привеса. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: donvito1@mail.ru.

Ахмат Магомедович Ахматов — врач-хирург, НИИ хирургии и неотложной медицины. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: akhmatov-akhmat@mail.ru.

Андрей Юрьевич Корольков — д-р мед. наук, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, доцент кафедры госпитальной хирургии № 1. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: korolkov.a@mail.ru.

Александр Александрович Смирнов — канд. мед. наук, руководитель отдела эндоскопии НИИ хирургии и неотложной медицины, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Санкт-Петербург. E-mail: smirnov-1959@yandex.ru.

Мая Михайловна Кирилтсева — врач-эндоскопист. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kiriltseva@mail.ru.

Лейсан Индусовна Давлетбаева — врач-эндоскопист. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Санкт-Петербург. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Dmitry I. Vasilevsky — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: egodoe@yandex.ru.

Georgy T. Bechvaya — Assistant Professor, Clinical Anatomy and Operative Surgery Department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: donvito1@mail.ru.

Akhmat M. Akhmatov — Surgeon, Surgery and Emergency Medicine Research Institution. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: akhmatov-akhmat@mail.ru.

Andrey Yu. Korolkov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head, Dept. of General and Emergency Surgery, Surgery and Emergency Medicine Research Center, Association Professor. Department of Hospital Surgery No. 1. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: korolkov.a@mail.ru.

Alexander A. Smirnov — MD, PhD, Head, Endoscopic Department, Surgery, Surgery and Emergency Medicine Research Center, Association Professor of Department of Hospital Surgery No. 2. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: smirnov-1959@yandex.ru.

Maya M. Kiriltseva — MD, Endoscopy Physician. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kiriltseva@mail.ru.

Leysan I. Davletbaeva — MD, Endoscopy Physician. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: davletbaeva-leysan-i@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: gpmfprk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭТИО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА И САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ: КЛАССИЧЕСКИЕ И НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

© А.В. Николаев^{1,2}, В.И. Утехин^{1,3}, Л.П. Чурилов^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² Медицинский центр «Магнит», 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 «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этио-эпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 37–50. <https://doi.org/10.17816/PED11537-50>

Поступила: 17.09.2020

Одобрена: 15.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

В статье приведены данные литературы, посвященные сходным гранулематозным воспалительным заболеваниям – туберкулезу и саркоидозу легких, которые составляют вместе около 5 % всей легочной патологии, но встречаются с разной частотой (20 : 1). Несмотря на установленную этиологию туберкулеза, болезнь не исчезла и даже приобрела новую актуальность: заболевание выходит из-под контроля из-за растущей бедности, связи с ВИЧ-инфекцией, учащения случаев лекарственной устойчивости микобактерий, недостаточной эффективности и растущей стоимости лечения. На фоне расширения антропогенных влияний и других экологических воздействий на иммунную систему растет и заболеваемость саркоидозом легких, при этом пациентам первоначально зачастую ставится ошибочный диагноз туберкулеза, с необоснованной противотуберкулезной химиотерапией, что ведет к хронизации патологии с частыми рецидивами и, соответственно, – к возрастанию инвалидизации и летальности. В последние годы клинические проявления саркоидоза из-за разнообразия триггерных этиологических факторов адъювантоподобного действия (от микобактерий до ксенобиотиков), рассматриваются рядом авторов как вариант аутоиммунно/аутовоспалительного синдрома, вызванного адъювантами (ASIA – Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants). В статье подчеркивается сходство двух гранулематозных воспалительных заболеваний и возможность их трактовки как двух вариантов ответа организма на близкие или даже тождественные этиологические факторы при различной реактивности (возможно, на разном мозаично-пермиссивном фоне). Кратко охарактеризованы новые модели саркоидоза и роль нарушений аутофагии и направления поляризации макрофагов при туберкулезе и саркоидозе. Высказана оригинальная авторская гипотеза о возможной эффективности рапамицина в лечении саркоидоза, впервые ставится вопрос о неоднозначных коморбидных взаимоотношениях данных гранулематозов и новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: адъювант; аутоиммунно-аутовоспалительный синдром, индуцированный адъювантами; аутоиммунитет; аутофагия; гранулематоз; поляризация макрофагов; рапамицин; саркоидоз; туберкулез; этиология.

COMPARATIVE AETIO-EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF LUNG TUBERCULOSIS VERSUS SARCOIDOSIS: CLASSICAL AND NEW CONCEPTS

© A.V. Nikolaev^{1,2}, V.I. Utekhin^{1,3}, L.P. Churilov^{1,4}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Medical Center “Magnit”, Saint Petersburg, Russia;

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

⁴ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Nikolaev AV, Utekhin VI, Churilov LP. Comparative aetio-epidemiological analysis of lung tuberculosis versus sarcoidosis: classical and new concepts. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):37-50. <https://doi.org/10.17816/PED11537-50>

Received: 17.09.2020

Revised: 15.10.2020

Accepted: 23.10.2020

The review presents data on two similar granulomatous inflammatory diseases: tuberculosis and sarcoidosis of the lungs, which together cover about 5% of all pulmonary pathology, albeit occur with different incidence (20 : 1). Despite the established aetiology of tuberculosis, the disease has not disappeared and nowadays has even acquired a new urgency: It is getting out of control due to growing poverty, the comorbidity with HIV infection, increasing cases of drug resistance of *Mycobacteria*, insufficient effectiveness and the growing costs of its treatment. Against the background of the expansion of anthropogenic influences and other environmental impacts on the immune system, the incidence of lung sarcoidosis is also increasing, while patients are initially often misdiagnosed with tuberculosis, with resulting unjustified anti-tuberculosis chemotherapy, leading to chronization of the disease with frequent relapses and, accordingly, to an increase in disability and mortality rates. In recent years, clinical manifestations of sarcoidosis due to a variety of trigger aetiological factors with adjuvant-like action (from *Mycobacteria* to xenobiotics) – are considered by a number of authors as a variant of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). The article emphasizes the similarity of two granulomatous inflammatory diseases and the concept of two variants of the body's response to similar or even identical aetiological factors within different human reactivity (possibly on a different mosaic/permissive background). In brief the newest data on experimental models of sarcoidosis are reviewed as well as the role of autophagy disorders and opposite macrophageal polarization in tuberculosis versus sarcoidosis. Authors coined the original hypothesis of the possible therapeutic effectiveness of Rapamycin in sarcoidosis and for the first time posed a question of equivocal character of comorbidity between these granulomatoses and COVID-19 infection.

Keywords: adjuvant, ASIA-syndrome, autoimmunity, granulomatosis, polarization of macrophages, Rapamycin, sarcoidosis, tuberculosis, epidemiology, etiology.

Туберкулез и саркоидоз легких (далее соответственно — ТЛ и СЛ) относятся к диффузным продуктивным гранулематозно-воспалительным заболеваниям и совместно составляют около 5 % всей легочной патологии, встречаясь в соотношении примерно 20 : 1 [78]. По данным литературы, 50–70 % пациентов с СЛ первоначально ставится ошибочный диагноз «туберкулез легких» с необоснованной противотуберкулезной химиотерапией, что ведет к хронизации процесса с частыми рецидивами и, соответственно, — к повышению риска инвалидности и летальности пациентов [9, 21].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

В последней четверти прошлого века некоторые специалисты сочли, что туберкулез — «исчезающая болезнь», но это оказалась глубоко и глобально ошибочным, и поэтому в 1993 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) даже провозгласила чрезвычайным событием в мире «возрождение» этого заболевания. Согласно отчетам ВОЗ, в 2018 г. туберкулезом заболело свыше 10 млн человек, в том числе 5,7 млн (57,0 %) мужчин, 3,2 млн (32,0 %) женщин и 1,1 млн (11,0 %) детей, причем две трети новых заболевших (67,0 %) приходилось на 8 стран (в порядке убывания числа случаев): Индию, Китай, Индонезию, Филиппины, Пакистан, Нигерию, Бангладеш и Южно-Африканскую Республику. При этом свыше 484 тыс. новых заболевших заразились микобактериями туберкулеза (МБТ), обладающими множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В 2018 г. от туберкулеза в мире умерло свыше 1,5 млн че-

ловек (в том числе 0,25 млн — с сопутствующей ВИЧ-инфекцией), а следовательно, туберкулезная инфекция остается одной из 10 ведущих причин смерти людей, глобально опережая по своей значимости те недуги, которые привлекают намного большее научное и общественное внимание — ВИЧ-инфекцию, малярию и новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [12, 89]. ТЛ, согласно только что обобщенному китайскому опыту, не делая больных более подверженными заражению COVID-19, тем не менее при коморбидности повышает риск ее тяжелого течения более чем в 2 раза [61].

Туберкулез легких — инфекционное заболевание, и возбудитель его *Mycobacterium tuberculosis* был открыт основоположником монокаузализма в патологии Робертом Кохом (1843–1910) еще в 1882 г. На сегодня известно, что заболевание принципиально могут вызывать: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. Africanum*, и доказано, в том числе экспериментальными работами, что основным путем передачи инфекции (ответственным за более чем 95 % случаев) является воздушно-капельный. Но за полтора столетия выяснилось, что ряд условий, и прежде всего — главное внутреннее условие, то есть реактивность организма, очень существенно влияют на возникновение, развитие и течение заболевания [54].

Сам Р. Кох называл ТЛ «слезами нищеты», так как заболеваемость населения напрямую зависит от его уровня жизни. В экономически развитых странах, в том числе в СССР, во второй половине прошлого века отмечалась стабилизация основных эпидемиологических показателей на очень низком

уровне, что поддерживало оптимизм специалистов в отношении процесса ликвидации туберкулеза как массового заболевания [19]. Но и в России, и в других республиках бывшего СССР после многих лет стабилизации, в 90-е годы. XX века вследствие распада страны и социально-экономического кризиса, заболеваемость ТЛ значительно увеличилась, хотя с 2008 по 2017 г. в РФ показатели несколько улучшились — общая заболеваемость регрессировала с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения (то есть на 43,2 %), а заболеваемость у детей 0–14 лет снизилась с 15,3 до 9,7 на 100 тыс. детей (на 36,6 %) [30].

Чаще ТЛ болеют мужчины (69–75 %), но в последние годы появились сообщения о существенном числе случаев заболевания среди детей, подростков и беременных женщин [24, 89]. Нельзя забывать, что возможна гипердиагностика туберкулеза из-за возрастания числа случаев микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями [34].

После выделения группы белков, экспрессирующихся при размножении МБТ, ESAT-6 и CFP-10, были созданы новые иммунологические диагностические тесты *in vitro* (IGRA-тесты: QuantiFERON (QFT)-TB, T-SPOT.TB, IP-10) и *in vivo* (с аллергеном туберкулезным рекомбинантным; проба с Диаскинтестом) [15]. Диаскинтест — отечественная разработка, в нем в качестве аллергена используются белки ESAT-6 и CFP-10, отсутствующие у *M. bovis* из состава вакцины BCG, что позволяет отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной [12, 18]. Оказалось, однако, что применение вышеназванных тестов не дает возможности надежно проводить дифференциальную диагностику между латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и активным туберкулезом (АТ), так как отмечаются одинаково положительные результаты при этих вариантах течения процесса. При наличии характерных рентгенологических изменений бактериологическая верификация диагноза АТ была получена только в 46 % случаев, а определение специфических иммунных комплексов (ИК) методом динамического светорассеяния после добавления *in vitro* антигенов специфических пептидов ESAT-6 и SFP-10 позволяло в 100 % случаев определять АТ и выявлять группу высокого риска по его развитию у лиц с ЛТИ [25]. ВОЗ в 2014 г. было сформулировано определение ЛТИ как состояния постоянного иммунного ответа на МБТ без активного туберкулеза и даны рекомендации по интерпретации IGRA и подобных тестов [26].

Все эти данные, сами по себе, указывают, что один только микобактериальный причинный фактор не исчерпывает всей этиологии туберкулеза.

Течение туберкулеза в решающей степени зависит от реакции организма на МБТ, которая, в меру реактивности индивидов, прежде всего — иммунологической, может быть очень различной [55].

В настоящее время, как в отдельных регионах нашей страны, так и в целом в РФ, отмечается формирование тяжелой клинической структуры в виде деструктивного и бациллярного туберкулеза, сочетания его с ВИЧ-инфекцией, формированием МЛУ-форм МБТ [28]. Эффективное лечение у таких пациентов отмечается лишь в 26 % случаев, да и осложнения химиотерапии (токсическое поражение органов слуха, печени, почек и др.) зачастую заставляют врачей и пациентов отказываться от продолжения лечения [17]. При использовании новых лекарственных препаратов стоимость лечения пациента при ТЛ с МЛУ МБТ достигает 440 тыс. рублей, что в 160 раз выше, чем лечение при лекарственно чувствительных МБТ [14].

При практически инкурабельном ТЛ и многих сопутствующих заболеваниях (печени, почек и др.), приводящих к летальности, для больных разрабатываются программы так называемой «паллиативной помощи» [3, 12, 52].

Специалисты ВОЗ призывают к очередной «ликвидации» ТЛ к 2030 г., но это очень трудно себе представить, так как заболеваемость населения ТЛ зависит от множества условий: генетических, региональных (демографических, социальных, экономических, уровня жизни, образования, интенсивности и направлений миграции и т. д.); от факторов политики и экономики (кризисов, конфликтов); уровня распространенности туберкулеза в пенитенциарной системе; эффективности противотуберкулезных мероприятий учреждений общемедицинской и специализированной сетей (организация профилактики, своевременное выявление, качество работы лабораторной и рентгенологической служб, эффективное лечение) [12, 13, 42]. Есть, ввиду этого, и пессимистические прогнозы: туберкулез вышел из-под контроля в Африке из-за растущей бедности и крайне распространенной там ВИЧ-инфекции, а МЛУ МБТ угрожает дестабилизировать усилия по борьбе с инфекцией и в ряде социально-экономически благополучных регионов. Проблема ТЛ, несмотря на установленную этиологию болезни, не исчезла и даже приобрела новую актуальность [55].

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САРКОИДОЗА

Саркоидоз — полисистемное заболевание неизвестной этиологии, с гетерогенным клиническим течением, характеризующееся образованием, как

правило, неказеозных эпителиоидно-клеточных гранулем, а также накоплением в очагах продуктивного воспаления CD4⁺ Т-лимфоцитов при Th1/Th17-зависимом иммунном ответе. Для саркоидоза, по современным данным, характерно преобладание поляризации макрофагов в сторону фенотипа M2, в то время как при туберкулезе преобладает путь M1 [11, 53].

Патоморфологическим субстратом заболевания является результат гиперчувствительности замедленного типа — эпителиоидно-клеточная гранулема — компактное скопление мононуклеарных фагоцитов — макрофагов и эпителиоидных клеток с наличием гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов и гранулоцитов, или без последних. Процессы трансформации, рекрутирования и конечной дифференцировки клеток в гранулемах управляются цитокинами и хемокинами — пептидами коммуникации иммунной системы [32, 33].

В последние годы наблюдается заметное возрастание заболеваемости СЛ, что связывают как с улучшением диагностики, так и с истинным увеличением пораженности данной формой патологии, которая во всех странах, где вводилась противотуберкулезная вакцинация, имела реципрокную по отношению к туберкулезной инфекции динамику [1]. Женщины страдают саркоидозом чаще. По данным США за 17 лет, отмечен некоторый рост смертности от саркоидоза, причем как среди женщин, так и в наибольшей степени — среди мужчин, в особенности — у афро-американцев [67].

Как правило, контингент пациентов с СЛ — люди 20–50 лет, у которых при рациональном ведении имеется хороший прогноз для восстановления здоровья и работоспособности. Но саркоидоз может поражать также детей дошкольного возраста, подростков и пожилых [24, 81].

Геоэпидемиологическая картина саркоидоза характеризуется рядом особенностей. Его распространенность среди афро-американцев в 2–7 раз выше, чем среди граждан США другого этнического происхождения, и составляет более 100 случаев на 100 тыс. населения, в скандинавских странах — 40–70, а в Корее, Китае, странах Тропической Африки, Австралии и вообще в Южном полушарии он встречается существенно реже, чем в странах Северного полушария, что связывают не только с региональными природными особенностями, но и с отсутствием или слабой интенсивностью осуществления программ по выявлению болезни [41, 67, 70].

В России заболеваемость СЛ до 2003 г. анализировалась лишь по статистике противотуберку-

лезных диспансеров и была в пределах от 2 до 7 на 100 тыс. взрослого населения [29]. В Казани в 2002 г. был проведен первый активный скрининг этих больных, распространенность составила 64,4 на 100 тыс. взрослого населения, случаи семейного саркоидоза встречались в 3 %, тогда как в Великобритании этот показатель составлял — 1,7 %, в Ирландии — 9,6 %, в Финляндии — 3,6 %, в Японии — 4,3 %. По недавним исследованиям, распространенность СЛ в России имеет региональные вариации от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения [33]. В Карелии зафиксирована распространенность 73 на 100 тыс. [6]. У женщин при СЛ отмечаются более выраженные клинические проявления заболевания, чем у мужчин, что характерно для многих заболеваний аутоиммунного происхождения [73]. При этом летальность составляет от 0,3 до 7,4 %, и частыми причинами смерти служат последствия сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, тяжелой сопутствующей онкопатологии [6, 60]. Возможна гибель пациентов и от присоединения (или активизации латентной) инфекции, не только неспецифической, но и ТЛ, ВИЧ-инфекции, лепры — в первую очередь, на фоне применяемой при саркоидозе иммуносупрессивной терапии [8, 83].

Именно из-за побочных эффектов использования иммуносупрессорных лекарств летальность от СЛ в референтной группе обследованных англичан была в 10 раз выше (4,8 %), чем в общей популяции (0,5 %) [56].

Все еще отсутствует ясность в вопросе об этиологии СЛ, что было связано до последних лет с трудностью создания его адекватных экспериментальных моделей, но существует несколько не взаимоисключающих гипотез.

Гипотеза о его *инфекционной* этиологии подтверждается в эксперименте возможностью передачи СЛ при трансплантации донорских органов человеку [76]. Инфекционные факторы рассматривают как триггеры: постоянная антигенная стимуляция способствует нарушению регуляции выработки цитокинов у лиц, генетически предрасположенных к такого рода реакциям, что может запускать аутовоспалительные и аутоиммунные процессы [46]. К триггерам СЛ, по данным молекулярно-микробиологических, эпидемиологических и иммунологических исследований, чаще всего, относят микобактерии (классические и фильтрующиеся формы) и *Propionibacterium acnes*. При иммунизации последними в сочетании с адьювантом Фрейнда беспатогенные мыши давали сходный с СЛ гранулематоз [77]. В 1960-х годах в СССР из гранулем, смыва бронхов, а также из крови

пациентов с саркоидозом кожи, глаз и СЛ нередко выделяли формы МБТ с дефектами клеточной стенки [6]. Однако в странах с низкой инфицированностью населения МБТ (Новая Зеландия) не подтверждаются высокие частоты выделения МБТ при саркоидозе, регистрируемые там, где распространены ЛТИ и тубинфицирование [7, 9].

Реже при саркоидозе описывают данные в пользу этиологической роли иных патогенов: *Chlamydophila pneumoniae*; *Borrelia burgdorferi*; плесневых грибов; отдельных вирусов, в частности, гепатита С, группы герпеса, JC-полиомавируса 2-го типа. Имеются сообщения о позитивном эффекте некоторых антибиотиков при саркоидозе [43, 45, 87].

Впрочем, последнее нельзя считать однозначным свидетельством в пользу именно инфекционной этиологии болезни: ведь многие антибиотики вмешиваются в различные метаболические и сигнальные процессы и в клетках самого организма. В этой связи нам кажется важным указать на следующее обстоятельство.

Последние достижения в моделировании саркоидоза дают еще один путь его понимания, интерпретируя это заболевание не как чисто инфекционное, а как аутовоспалительное [80].

Похоже, что саркоидоз может решающим образом зависеть от нарушения процесса поляризации макрофагов на путях М1/М2. Макрофаги фенотипа М2, обычно участвующие в образовании многоядерных клеток, чрезмерно экспрессируются при саркоидозном гранулематозе во всех вовлеченных тканях. Недавно предложенная модель [53] хорошо объясняет ранние события формирования гранулемы при различных гранулематозах с выраженным смещением поляризации макрофагов по пути М2 при саркоидозе, но не при туберкулезе. Поляризация макрофагов в клетки М2 зависит от ключевого механизма: рапамицин-чувствительного сигнального пути mTOR [63].

Данный путь тормозит в макрофагах аутофагию, не давая избавляться от агентов, вызвавших хроническое гранулематозное воспаление [77].

На наиболее, на наш взгляд, удачной на сегодня экспериментальной модели саркоидоза показано, что именно хроническая сигнализация через киназу mTORC1, главный элемент этого пути, маркирует образование саркоидозных гранул и прогрессирование саркоидоза. Получены нокаутные мыши с нарушенными mTOR-регуляцией и аутофагией, у которых саркоидозоподобный системный гранулематоз развивается спонтанно [72]. В связи с этим мы предполагаем, что антибиотик из арсенала трансплантологии — рапамицин, на-

значенный *off-label*, вероятно, сможет послужить эффективным лекарственным средством против саркоидоза. Эта наша гипотеза, хотя и была опубличена [84], но клинически никогда не проверялась ранее, и, безусловно, нуждается в такой верификации, причем анализ литературы выявил по крайней мере один случай саркоидоза, зарегистрированный *de novo* у итальянского пациента с трансплантацией печени, регрессировавший именно после применения по трансплантологическим показаниям рапамуна (аналог рапамицина), хотя циклоспоринотерапия его не предотвратила [75]. Данный случай косвенно подтверждает как невозможность трактовать лечебные эффекты антибиотиков как однозначное доказательство роли инфекций в этиологии процесса, так и обоснованность нашей предлагаемой врачебному сообществу на проверку идеи — лечить саркоидоз рапамицином.

Гипотеза влияния «факторов окружающей среды» [40] исходит из того, что антигенными, гаптевыми и/или адъювантными свойствами и способностью стимулировать образование сходных с туберкулезными гранулам обладают не только микробные патогены, но многие неживые агенты — частицы дыма и мела, кремний- и углеродсодержащие наночастицы и нанотрубки, тонер принтеров и копировальных аппаратов, силикон имплантированных протезов, пигменты татуировок, асбест, некоторые красители, сельскохозяйственная, дорожная и металлическая пыль, содержащая металлы: алюминий, барий, бериллий, кобальт, медь, ртуть, золото, лантаноиды, титан, цирконий [62]. Для ряда таких агентов это подтверждено на экспериментальных моделях. Эпидемиологические исследования специалистов, вовлеченных в программу ACCESS (A Case-Control Etiology Study of Sarcoidosis), и других ученых также показали повышенный риск развития профессионального СЛ у работников, связанных с воздействием указанных ингредиентов [39, 77, 86]. Имеется гипотеза, постулирующая, что нарушения или блокада аутофагии в макрофагах, захвативших инородные тела или патогены способствует персистенции этих агентов внутри макрофага и образованию гранул, в том числе саркоидозных [77].

Гипотезы о роли экзогенных антропогенных и/или природных факторов в этиологии саркоидоза и о роли нарушенной аутофагии и поляризации макрофагов в его развитии не противоречат активно развивающимся в последние годы представлениям о его аутоиммунном и/или аутовоспалительном патогенезе [26, 40, 85].

По официальным источникам, на сегодняшний день в мире зарегистрировано более 4 млн ядовитых веществ и ежегодно их количество увеличивается минимум на 6000 [16]. Эти вещества могут оказывать прямое токсическое влияние на клетки, а те, погибая, вырабатывают аутоапоптоиды, запускающие механизмы воспаления и, в соответствии с «гипотезой опасности», через усиление экспрессии ко-стимуляторных молекул на иммунокомпетентных клетках и продление существования иммуносинапсов, имеют возможность расширять спектр аутоиммунитета и повышать титры аутоантител [32].

При альтерации клеток токсикантами могут формироваться неоантигены, к которым не толеризованы лимфоциты индивида, что стимулирует иммунопатологические процессы. С другой стороны, в процессе трансформации и обезвреживания ксенобиотиков в организме образуются не только вещества, лишенные ядовитых свойств, но и так называемые реакционно-активные атакующие клеточные мембраны и биополимеры соединения, в основном эпоксидной и эноксидной природы, со свободно-радикальными свойствами. Ряд из них, оказывая триггерные и адьювантные эффекты, активирует медиаторные системы воспаления, вызывает аллергоидные реакции [51].

Именно поэтому рост химической нагрузки, оказываемой на индивидов попадающими в организм ксенобиотиками, сопряжен с учащением иммунопатологических заболеваний, а аллергия, в том числе и лекарственная, встречается по меньшей мере у 20 % населения. Характерно, что иммуностимулирующие и адьювантные лекарства, в частности как новые средства онкотерапии: ингибиторы контрольных точек Т-лимфоцитов и интерфероны, так и применяемые уже около 100 лет в вакцинологии и дерматокосметологии соединения алюминия, тоже оказались в состоянии провоцировать у некоторых лиц саркоидоз [49]. Число случаев саркоидоза, связанных с лекарственными и иными ятрогенными воздействиями на иммунореактивность, по мнению М.А. Judson, возрастает в нынешнем столетии эпидемически [66]. Эндогенная интоксикация, то есть избыточное системное действие аутоапоптоидных биологически активных веществ, во многом определяет тяжесть нарушений функции органов естественной детоксикации, в частности печени, почек, легких, что существенно влияет на последствия экзогенных интоксикаций [10, 32, 61]. Характерно, что заболеваемость некоторыми аутоиммунными недугами в разных субъектах РФ на протяжении ряда последних лет растет и регионально отличается в десятки раз, коррелируя

с факторами урбанистической среды, в частности автомобильно-дорожного комплекса [23]. По данным Y. Zinchenko и соавт. [90], среди триггерных анамнестических факторов, статистически значимо коррелирующих как с наличием клинических признаков аутоиммунно-аутовоспалительного синдрома при СЛ, так и с их выраженностью оказались профессиональные вредности, особенно постоянный контакт с принтерами, а также тяжелые длительные стрессы и наличие более 3 беременностей в анамнезе. Есть данные, что в целом среди курильщиков СЛ встречается реже, чем у некурящих, но при этом именно у курящих нарушения функции и интерстициальные изменения в легких при саркоидозе более выражены, а диагноз ставится поздно, поскольку СЛ проходит «под маской» других заболеваний [2]. У курящих легочные макрофаги и иммуномодулирующий эффект никотина препятствуют Т-лимфоцитарной инфильтрации в легких, и ввиду этого чаще отмечаются внелегочные проявления саркоидоза [40].

Указывалось на частоту семейных заболеваний СЛ в отдельных странах, причем к наиболее вероятным наследственным факторам относят генетические особенности регуляции иммунного ответа, повышающие риск развития ряда классических аутоиммунных заболеваний: варианты гаплотипа главного комплекса гистосовместимости человека (HLA); полиморфизмы генов ФНО-альфа; ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); рецепторов витамина D (VDR), тормозных рецепторов Т-лимфоцитов, участников mTOR-пути внутриклеточной сигнализации и белков-регуляторов процесса аутофагии [40, 57, 76, 77, 85]. Так, при раннем приобретенном саркоидозе в подростковой и детской практике, как и при сходном с ним моногенном наследственном синдроме Блау, обнаружен общий генетический дефект гена *NOD2*, важнейшего регулятора врожденного иммунитета, экспрессированного в антиген-представляющих клетках и вовлеченного также в процессы аутофагии [44, 77].

Одна из тенденций последнего десятилетия в учении о саркоидозе — сближать его с аутоиммунно-аутовоспалительным синдромом, вызванным адьювантами — ASIA (Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants), впервые описанным И. Шенфельдом и Н. Агмон-Левин в 2011 г. [82]. Данный синдром включал изначально 5 аутоиммунных или предположительно аутоиммунных нарушений: поствакцинальный синдром, силиконоз, макрофагальный миофасциальный синдром, синдром Персидского залива и синдром «нездоровых» зданий. Во всех случаях

при ASIA развитию аутоиммунного воспаления предшествует контакт людей с триггерными факторами-адьювантами при наличии индивидуальной генетической предрасположенности. При этом механизмы индукции аутоиммунитета могут быть разными, в тканях присутствуют патоморфологические признаки иммунного воспаления — лимфогистиоцитарная инфильтрация, гранулематозное воспаление, склеродермоподобные изменения. Характерной особенностью является регрессия клинических, лабораторных и патоморфологических проявлений, наступающая после прекращения контакта с адьювантом [20, 82]. Доказательства связи саркоидоза и ASIA множатся. В частности, в исследовании международного регистра пациентов с ASIA было обнаружено 8 случаев саркоидоза на 500 наблюдений, статистически значимо связанных с использованием силиконовых имплантатов [88]. Исследования в Нидерландах подтвердили связь саркоидоза и хронического воздействия силиконовых протезов, особенно на лиц с аллергической иммунореактивностью [50]. Во многих работах подчеркивается, что саркоидоз часто сочетается с другими аутоиммунными болезнями (тиреоидит Хасимото, синдром Шегрена, ревматологические болезни, иммунопатологические васкулиты и др.), что он связан с определенными особенностями гаплотипа главного комплекса гистосовместимости (наличием HLA-DRB1*0301, HLA-DQB1*0201 и др.).

При саркоидозе зарегистрированы некоторые аутоантитела (к виментину и его цитруллинированным производным, к пептидам из состава: лизил-тРНК-синтетаза, АТФ-синтаза, белка цинковых пальцев 688, белка митохондриальных рибосом L43 и др.), отмечаются перекрестные иммунные реакции аутоантигенов с микробными антигенами (белки теплового шока микобактерий Mtb-HSP70, Mtb-HSP65 и Mtb-HSP16, микобактериальный белок katG, антигены пропионовых бактерий угрей). Саркоидоз, подобно ряду классических аутоиммунных патологий, связан с лимфоцитарной инфильтрацией пораженных органов, при преобладании лимфоцитов Th1/Th17, причем ее уменьшают иммуносупрессоры. Болезнь характеризуется типичными для аутоиммунных патологий особенностями субпопуляционных спектров лимфоцитов в крови [11, 25, 40, 69, 90]. Все это — косвенные аргументы в пользу аутоиммунно-аутовоспалительной природы саркоидоза. К прямым критериям аутоиммунной природы СЛ, в соответствии с классическими постулатами Э. Витебского и Н. Роуза, могли бы быть отнесены его модели, основанные на действии соответствующих аутоантител, в том числе при трансплацентарном пассивном переносе от матери или на иммунизации

аутоантигенами [32, 85], но таких сведений пока нет. А вот модель саркоидозоподобного неказеифицирующего гранулематоза у нокаутных мышей Tsc2^{-/-} с нарушением аутофагии и поляризации макрофагов существует, и рапамицин тормозит процесс у таких животных [72], что тоже говорит об оправданности предложенного выше использования этого лекарства в терапии СЛ.

САРКОИДОЗ ЛЕГКИХ И ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: РАЗНЫЕ ОТВЕТЫ НА ОДИН ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР?

По данным [25, 85, 90], в сыворотке крови у пациентов с СЛ после ее экспозиции с антигенами аллергена туберкулезного рекомбинантного (ESAT-6/SFP-10) не определялись иммунные комплексы, но последние выявлялись после экспозиции с антигенами «экстракта легочной ткани». Это говорит не в пользу этиологической роли МБТ и свидетельствует об аутоиммунной реакции на собственную легочную ткань при СЛ. Легко увязать эти данные с классическим применением аллергопробы Квейма как доказательства саркоидоза, ибо реагент Квейма представлял собой экстрагируемые аутоантигены лимфоидных органов больного и давал при саркоидозе позитивную кожную пробу, в отличие от туберкулина, а в составе этого реагента протеомным анализом был обнаружен именно виментин [58, 71]. Но виментин — модифицируемый участник любых, в том числе туберкулезных, гранулематозных процессов, вот почему недавний сравнительный анализ двух гранулематозов выявил аутоантитела к этому белку и его модификациям как при том, так и при другом гранулематозном заболевании легких, в отличие от неспецифической легочной патологии [25, 26, 84].

Вместе с тем ТЛ, по современным данным, — также заболевание не свободное от патогенетически значимого аутоиммунного компонента [59], поэтому на одной лишь аутореактивности к тому или иному отдельно взятому антигену вряд ли может строиться дифференциальная диагностика между ТЛ и СЛ [48].

Впрочем, в патоморфологических и инструментальных визуализирующих методах исследования этих гранулематозов были попытки выделить различные критерии их дифференцировки (наличие при ТЛ и отсутствие при СЛ казеозного некроза, присутствие при СЛ на внутрибронхиальных ультрасонограммах перибронхиальных лимфоузлов четкого контура, конгломератов, отсутствие некроза, наличие септального сосудистого признака и др.) [9, 49]. Тем не менее значимость этих критериев относительна, и даже детальный

патоморфологический анализ примерно в 10 % случаев не ведет к правильному диагнозу, ибо в саркоидных гранулемах может наблюдаться фибриноидный и даже ограниченный казеозный некроз, а в окружающей грануле — отсутствовать перифокальные неспецифические воспалительные изменения [5]. В подтверждение этого сошлемся на классическую статью о патоморфологии СЛ, где постулируется существование *промежуточной* по своим признакам между «полюсами» классических ТЛ и СЛ нозологической формы — некротического саркоидного гранулематоза (НСГ) [74].

Ганс Селье (1907–1982) подчеркивал, что болезни интересны для диагноста своими отличиями, но для патолога — именно тем, что в них общего [22]. В настоящее время роль МБТ или любого другого микробного или немикробного агента, как главного причинного фактора саркоидоза, не доказана. Однако концепция туберкулеза и саркоидоза как двух вариантов ответа реактивности организма на близкие или даже тождественные этиологические факторы (возможно, на разном мозаично-пермиссивном фоне полиэтиологически взаимодействующих групп причинных факторов, реактивности и внешних условий) не отвергается и находит сторонников, в том числе в литературе последних лет [35, 64, 65].

Гормоны — важнейшие инструменты развёртывания и регуляции реактивности [32]. На наш взгляд, многообещающими могут быть сравнения состояния обмена витамина D и пролактина при СЛ и ТЛ, с учетом отличий в спектре и напряженности аутоиммунных реакций и цитокинового профиля при этих заболеваниях. Нами был проведен такой пилотный анализ, причем выявилось повышение уровня активной формы витамина D кальцитриола только при СЛ, а пролактин — лишь при туберкулезе, вкупе с рядом как общих, так и различных черт аутоиммунитета и цитокинового профиля, на фоне низкого кателицидинового ответа при обоих недугах [27, 38]. Гиперпродукцию активной формы гормоновитамина D при саркоидозе можно расценить как проявление защитного ответа иммунной системы на неизвестный патоген, обеспечивающее сравнительно благоприятное течение гранулематозного воспаления, по сравнению с туберкулезом [37], ввиду известного стимулирующего действия этого витамина на противомикробный иммунитет [63].

Таким образом, хотя СЛ и встречается реже, чем ТЛ, в связи с повышением заболеваемости, динамикой смертности, появлением новых провоцирующих факторов, в том числе ятрогенного характера, значимость его изучения все увеличивается [49, 50, 66, 67].

Новые вызовы, стоящие перед системой здравоохранения, не отменяют старых проблем: так, в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции актуален вопрос о ее взаимодействии с саркоидозом, который активно ставится в литературе 2020 г. [83], но не изучен и, по нашему мнению, несмотря на напрашивающийся однозначный ответ (СЛ, казалось бы, должен облегчать заражение), может иметь неожиданные, парадоксальные аспекты — например, не исключено, что имея в типичном случае повышенный уровень маркерного для болезни ангиотензин-превращающего фермента (ACE) в крови [5, 29, 33], пациенты с саркоидозом окажутся не более, а как раз *менее* подвержены COVID-19, так как это может конкурентно затруднить проникновение вируса через используемый им рецептор (ACE2) в клетки-мишени. В пользу защиты от COVID-19 может сработать и продукция кальцитриола в саркоидозных гранулемах [38]. Только что описан случай развития саркоидозных гранул в фазу выздоровления от коронавирусной пневмонии, причем трактуемый авторами именно как проявление защитной реакции организма [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начиная с 70-х годов прошлого столетия, несмотря на разницу в течении СЛ и ТЛ, их совершенно разную эпидемиологическую опасность и неодинаковый прогноз для жизни, многие исследователи пытались сблизить клиническую патофизиологию туберкулеза и саркоидоза, как гранулематозных заболеваний, основанных на хроническом воспалении, управляемом механизмами гиперчувствительности замедленного типа с участием аутоиммунной реактивности [4, 40, 47, 59, 77]. При этом у ряда пациентов с саркоидозом находили в очагах поражения компоненты микобактерий, и в крови — свидетельства иммунного ответа на них, что служило поводом для назначения им противотуберкулезной терапии [9, 31, 79].

В этой связи подчеркнем, что гранулематозное воспаление — компромисс адаптивных стратегий возбудителя и макроорганизма, поэтому при разной иммунореактивности (и неидентичных условиях) одни и те же причинные факторы могут порождать целый спектр ответов — от типичных казеозно-некротических гранул при ТЛ, до безнекротических гранул при нетяжелом СЛ. Очевидно, прогресс в понимании соотношения этих форм патологии будет определяться вышеописанными новыми моделями СЛ [53, 72, 77] и изучением закономерностей поляризации макрофагов и их сигнально-метаболических ответов при СЛ и ТЛ.

Работа выполнена в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации № 220 и договора № 14.W03.31.0009 о выделении гранта Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

Вклад авторов: А.В. Николаев — анализ литературы, В.И. Утехин — анализ литературы, Л.П. Чурилов — концепция, оригинальные гипотезы, анализ литературы, заключительная редакция. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ариэль Б.М. Саркоидоз: от морфологии к этиологии и патогенезу. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза. Труды Всероссийской научно-практической конференции. СПб.: СПбНИИФ, 2005. С. 239–243. [Ariel' BM. Sarkoidoz: ot morfologii k etiologii i patogenezu. In: Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya tuberkuleza. Trudy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Saint Petersburg: SPbNIIF; 2005: 239-243. (In Russ.)]
2. Багисева Н.В., Мордык А.В., Горбатов Е.В. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): уточнение возможных рисков (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 9 (153). – С. 112–118. [Bagisheva NV, Mordyk AV, Gorbatykh EV. Smoking and chronic: update and reduced possible risks (review of literature). *Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2017;(9):112-118. (In Russ.)]
3. Баласанянц Г.С., Галкин В.Б., Новиков Г.А. и др. Оказание паллиативной помощи больным туберкулезом // Медицинский альянс. – 2014. – № 4. – С. 31–43. [Balasanyants GS, Galkin VB, Novikov GA, et al. TB patients palliative care. *Medical Alliance*. 2014;(4): 31-43. (In Russ.)]
4. Белокуров М.А., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Старшинова А.А. Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (обзор литературы) // Медицинский альянс. – 2018. – № 3. – С. 16–24. [Belokurov M, Basantsova Nu, Zinchenko Yu, Starshinova A. Difficulties of respiratory tuberculosis and sarcoidosis differential diagnosis (Literature review). *Medical Alliance*. 2018;3:16-24. (In Russ.)]
5. Борисов С.Е. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. – М.: НИИФП ММА, 2006. – 55 с. [Borisov SE. Diagnostika i lechenie sarkoidoza organov dyhanija. Moscow: NIIFP MMA; 2006. 55 p. (In Russ.)]
6. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10. – № 5. – С. 66–73. [Vizel AA, Vizel IYu, Amirov NB. Epidemiology of Sarcoidosis in Russian Federation. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):66-73. (In Russ.)]
7. Визель А. А. Проблема лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований // Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 232–242. [Vizel AA. The problem of treatment of sarcoidosis: an occasion for discussion and conducting controlled studies. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;6(3):232-242. (In Russ.)]
8. Гуменюк Г.Л. Сравнительный анализ результатов лечения больных саркоидозом органов дыхания II и III стадии // Украинский терапевтический журнал. – 2015. – № 1. – С. 55–62. [Gumenyuk GL. Sravnitel'nyj analiz rezul'tatov lechenija bol'nyh sarkoidozom organov dyhanija II i III stadii. *Український терапевтичний журнал*. 2015;(1):55-62. (In Russ.)]
9. Данцева О.В., Иванов В.В. Сложный случай диагностики саркоидоза органов дыхания, протекавшего с признаками туберкулеза и микобактериоза // Клиническая патофизиология. – 2020. – Т. 26. – № 1. – С. 59–62. [Dantseva OV, Ivanov VV. A case of respiratory organs' sarcoidosis difficult for diagnosis and proceeded with the signs of tuberculosis and mycobacteriosis. *Clin. Patophysiol*. 2020;26(1):59-62. (In Russ.)]
10. Джоджуа Т.В. Профилактика и интенсивная терапия полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. – Донецк, 2018. [Dzhodzhuia T.V. Profilaktika i intensivnaya terapiya poliorgannyh narushenij u pacientok s preeklampsiej na fone ekstragenital'noj patologii [dissertation]. Donetsk, 2018. (In Russ.)]. Режим доступа: https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2018/07/jojua_avtoref_fix_140518.pdf (дата доступа 18.01.2020)
11. Ершов Г.А., Чурилов Л.П. О возможной аутоиммунной природе саркоидоза: какие аутоантигены вовлечены и почему? // Клиническая патофизиология. – 2017. – № 3. – С. 77–82. [Ershov G.A., Churilov L.P. About the probable autoimmune origin of sarcoidosis: Which autoantigens are involved and why? *Clin. Pathophysiol*. 2017;(3):77-82. (In Russ.)]
12. Зинченко Ю.С., Басанцова Н.Ю., Старшинова А.А., и др. Туберкулез сегодня: Основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению. // Российские биомедицинские исследования. – 2018. – Т. 3. – № 4. – С. 24–34. [Zinchenko YuS, Basantsova NYu, Starshinova AY, et al. Tuberculosis Nowadays: The Main Trends of Research in Prevention, Diagnosis and Treatment. *Rus. Biomed. Res*. 2018;3(4):24-34. (In Russ.)]

13. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е. и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 43–49. [Ivanova DA, Galkina KYu, Borisov SE, et al. Pharmacogenetical methods in evaluation of hepatotoxic reactions' risk in treatment of the newly-diagnosed cases of tuberculosis. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. 2018;3:43-49. (In Russ.)]
14. Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н. и др. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25. – № 18. – С. 1288–1295. [Kildyusheva EI, Egorov EA, Skorniyakov SN, et al. Clinical Effectiveness of the New Medicines Within the Schemes of Treatment for Multiple and Broad Drug Resistance Tuberculosis. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2017;25(18):1288-1295. (In Russ.)]
15. Кисличкин Н.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10 // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14. – № 1. – С. 48–54. [Kislichkin NN, Lenherr-Ilyina TV, Krasilnikov IV. Diagnosis of tuberculosis. tuberculin and the group of medications based on proteins ESAT-6/CFP-10. *Infectious Diseases*. 2016;14(1):48-54. (In Russ.)]
16. Кошкина В.С., Медведева Ю.Г. Состояние репродуктивного здоровья девочек, родители которых заняты в сфере промышленного производства: материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 331–332. [Koshkina VS, Medvedeva YuG. Sostojanie reproduktivnogo zdorov'ja devochek, roditeli kotoryh zaniaty v sfere promyshlennogo proizvodstva. In: Mother and Child. Proceedings of the 12th All-Russia's Scientific Forum. Moscow; 2011. 331-332 p. (In Russ.)]
17. Лапшина С.М., Мозговой В.В., Иваницкая Т.В., Задорова Н.К. Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в зависимости от теста лекарственной чувствительности: материалы 2-го Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь». – Донецк: Издание ДонГМУ им. М. Горького, 2018. – С. 200–203. [Lapshina SM, Mozgovoy VV, Ivanitskaya TV, Zadorova NK. Rezul'taty lecheniya bol'nyh tuberkulezom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu v zavisimosti ot testa lekarstvennoj chuvstvitel'nosti. In: University Clinic. Supplement. Proceedings of the 2nd International Medical Forum of Donbass "The Science of Winning... the Disease". Donetsk: Maxim Gorky Medical University Publisher; 2018. 200-203 p. (In Russ.)]
18. Литвинов В.И., Шустер А.М., Медников Б.Л., и др. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл, раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции. Пособие для врачей. – М., 2009. – 32 с. [Litvinov VI, Shuster AM, Mednikov BL, et al. Kozhnaya proba s preparatom "Diaskintest" (allergen tuberkuleznyj rekombinantnyj 0,2 mkg v 0,1 ml, rastvor dlya vnytrikozhnogo vvedeniya dlya identifikatsii tuberkuleznoj infektsii. Posobie dlya vrachej. Moscow; 2009. 32 p. (In Russ.)]
19. Перельман М.И., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 445 с. [Perelman MI, Bogadelnikova IV. Ftiziatria. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 445 p. (In Russ.)]
20. Раденска-Лоповок С.Г., Волкова П. Аутоиммунный/воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами // Архив патологии. – 2018. – Т. 80. № 5. – С. 56–62. [Radenska-Lopovok SG, Volkova P. Autoimmunne/inflammatory syndrome, induced by adjuvants. *Arkhiv patologii*. 2018;80(5):56-62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/patol20188005156>.
21. Практическая пульмонология / под ред. В.В. Салухова, М.А. Харитонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с. [Salukhov VV, Kharitonov MA, editors. *Practicheskaya pulmonologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 416 p. (In Russ.)]
22. Селье Г. От мечты к открытию: как стать ученым. – М.: Прогресс, 1987. – 368 с. [Selye H. From Dream to Discovery: On Being a Scientist. Moscow: Progress Publisher; 1987. 368 p. (In Russ.)]
23. Сопрун Л.А., Акулин И.Б., Гвоздецкий А.Н., и др. Связанные с урбанизацией факторы заболеваемости сахарным диабетом первого типа // Биосфера. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 282–292. [Soprurn LA, Akulin IB, Gvozdetsky AN, et al. Urbanization-related factors of the incidence of type i diabetes mellitus. *Biosfera*. 2018;10(4):282-292. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24855/biosfera.v10i4.464>.
24. Старевская С.В., Голобородько М.М., Берлева О.В. и др. Саркоидоз у подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 62–64. [Starevskaya SV, Goloborod'ko MM, Berleva OV, et al. Sarkoidoz u podrostkov [Sarcoidosis in Adolescents]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015;(4):62-64. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-4-62-64>.
25. Старшинова А.А., Истомина Е.В., Зинченко Ю.С., и др. Диагностическое значение специфических иммунных комплексов в определении активности туберкулезной инфекции // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 269–278. [Starshinova AA, Istomina EV, Zinchenko YuS, et al. Diagnostic

- value of specific immune complexes in detection of tuberculosis infection activity. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(2):269-278. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-269-278>.
26. Старшинова А.А., Истомина Е.В., Умутбаева Г.Б., и др. Латентная туберкулезная инфекция: возможности современной диагностики // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 77–85. [Starshinova AA, Istomina EV, Umutbaeva GB, et al. Latent Tuberculosis Infection: currently available diagnostic methods. *Infectious diseases*. 2019;17(1):77-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-1-77-85>.
27. Старшинова А.А., Малкова А.М., Зинченко Ю.С., и др. Характеристика аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом легких // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 911–918. [Starshinova AA, Malkova AM, Zinchenko YuS, et al. Characteristic of autoimmune inflammation in lung tuberculosis patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(5):911-918. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-5-911-918>.
28. Стерликов С.А., Русакова Л.И., Белиловский Е.М., Пономарев С.Б. Оценка доли больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя среди пациентов различных регистрационных групп // Туберкулез и социально значимые болезни. – 2018. – № 1. – С. 6–12. [Sterlikov SA, Rusakova LI, Belilovsky EM, Ponomarev SB. Evaluation of the share of broad drug resistance cases among tuberculosis patients of various registry groups]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. 2018;1: 6-12. (In Russ.)]
29. Терпигорев С.А. Саркоидоз: учебное пособие. – М.: МОНИКИ, 2013. – 27 с. [Terpigorev SA. Sarkoidoz. Uchebnoe posobie. Moscow: MONIKI; 2013. 27 p. (In Russ.)]
30. Федеральная служба государственной статистики [сайт]. [The Federal Service of State Statistics. (In Russ.)] Дата обращения 12.05.2018. Доступ по ссылке: <http://www.gks.ru>
31. Хоменко А.Г., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. К этиологии и патогенезу саркоидоза // Пульмонология. – 1996. – Т. 6. – С. 154. [Homenko AG, Gedymin LE, Ozerova LV. K etiologii i patogenezu sarkoidoza. *Pulmonologiya*, 1996;6:154. (In Russ.)]
32. Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 656 с. [Churilov LP. General Patophysiology with Fundamentals of Immunopatology. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. 656 P. (In Russ.)]
33. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и лечение саркоидоза (резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций). Часть 1. Классификация, этиопатогенез, клиника // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – № 4. – С. 62–70. [Chuchalin AG, Vizel' AA, Il'kovich MM, Avdeev SN, et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis (Resume of federal consensual clinical recommendations). Part I. Classification, aetiopathogenesis and clinical manifestations. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny*. 2014;7(4):62-70. (In Russ.)]
34. Эрешов А.Э. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей. – М.: Галлея-Принт, 2017. – 521 с. [Ergeshov A.E. Tuberkulez organov dyhaniya: rukovodstvo dlya vrachej. Moscow: Galleya-Print; 521 p. (In Russ.)]
35. Agrawal R, Kee AR, Ang L, et al. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? *Tuberculosis (Edinb)*. 2016;98:21-26. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.01.003>.
36. Behbahani S, Baltz JO, Droms R, et al. Sarcoid-like Reaction in a Patient Recovering from coronavirus disease 19 Pneumonia. *JAAD Case Reports*. 2020;6(9):915-917. <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2020.07.026>.
37. Bell NH. Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20(3):645-654. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30262-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30262-7).
38. Belyaeva IV, Churilov LP, Mikhailova LR, et al. Vitamin D, Cathelicidin, Prolactin, Autoantibodies, and Cytokines in Different Forms of Pulmonary Tuberculosis versus Sarcoidosis. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):499-505.
39. Bettoncelli G, Iasi F., Brusasco V, et al. The clinical and integrated management of COPD. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2014;31(2);3-21.
40. Bindoli S, Dagan A, Torres-Ruiz JJ, et al. Sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors. *Isr. Med. Assoc. J*. 2016;18(3):197-202.
41. Brito-Zerny P, Kostov B, Baughman R-P, Ramos-Casals M. Geoepidemiology of Sarcoidosis. In: Sarcoidosis. A Clinician's Guide. Baughman R-P, Valeyre D, editor. Amsterdam a.e.: Elsevier; 2018. P. 1-21.
42. Neonatal Infections: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Cantey JB, editor. Berlin a.e.: Springer; 2018. 621 p.
43. Carrillo-Pérez DL, Apodaca-Chávez EA, Carrillo-Maravilla E, et al. Sarcoidosis: a single hospital-based study in a 24-year period. *Rev Invest Clin*. 2015;67(1):33-38.
44. Caso F, Costa L, Rigante D, et al. Caveats and truths in genetic, clinical, autoimmune and autoinflammatory issues in Blau syndrome and early onset sarcoidosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(12):1220-1229. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.010>.
45. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):561-568. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.001>.
46. Chakravarty SD, Harris ME, Schreiner AM, Crow MK. Sarcoidosis triggered by interferon-beta treatment of

- multiple sclerosis: a case report and focused literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(2):206-212. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.03.008>.
47. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(1):6-18. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8481-z>.
 48. Cheng WC, Shen MF, Wu BR, et al. Identification of Specific Endobronchial Ultrasound Features to Differentiate Sarcoidosis From Other Causes of Lymphadenopathy. *J Ultrasound Med.* 2021;40(1):49-58. <https://doi.org/10.1002/jum.15372>.
 49. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest.* 2018;154(3):664-677. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.056>.
 50. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1259-1264. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.003>.
 51. Sarcoidosis. Diagnosis, Epidemiology and Treatment Options. Connor MR, Stevens RS, editors. Nova Science Publishers, Incorporated; 2012. 178 p.
 52. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. Connor S, Cepulveda C, editors. Geneva; London: UPCA-WHO Publishers; 2014. 102 p.
 53. Crouser ED, White P, Caceres EG, et al. A Novel *In Vitro* Human Granuloma Model of Sarcoidosis and Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57(4):487-498. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-03210C>.
 54. Clinical Tuberculosis. A Practical Handbook. Davies PDO, editor. CRC Press-Taylor Francis Group: Boca Raton, Fla; 2016. 217 p.
 55. Dheda KA, Schwander SK, Zhu B, et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology.* 2010;15(3):433-450. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01739.x>.
 56. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in English populations, 1979-2008. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(1):38-42. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0077>.
 57. Dvornikova KA, Bystrova EY, Platonova ON, Churilov LP. Polymorphism of toll-like receptor genes and autoimmune endocrine diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(4):102496. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102496>.
 58. Eberhardt C, Thillai M, Parker R, et al. Proteomic Analysis of Kveim Reagent Identifies Targets of Cellular Immunity in Sarcoidosis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170285>.
 59. Elkington P, Tebruegge M, Mansour S. Tuberculosis: An Infection-Initiated Autoimmune Disease? *Trends Immunol.* 2016;37(12):815-818. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.09.007>.
 60. Beijer E, Veltkamp M, Meek B, Moller DR. Etiology and Immunopathogenesis of Sarcoidosis: Novel Insights. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(4):404-416. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603087>.
 61. Gao Y, Liu M, Chen Y, et al. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: a rapid systematic review and meta-analysis [e-pub. ahead of print]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26311. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>.
 62. Gherardi RK, Aouizerate J, Cadusseau J, et al. Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease. *Morphologie.* 2016;100(329):85-94. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2016.01.002>.
 63. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009;4(9):1151-1165. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.87>.
 64. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):506-516. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283560809>.
 65. Hörster R, Kirsten D, Gaede K, et al. Antimycobacterial immune responses in patients with pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J.* 2009;3(4):229-238. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00136.x>.
 66. Judson MA. The epidemic of drug-induced sarcoidosis-like reactions: a side effect that we can live with. *J Intern Med.* 2020;288(3):373-375. <https://doi.org/10.1111/joim.13008>.
 67. Kearney GD, Obi ON, Maddipati V, et al. Sarcoidosis deaths in the United States: 1999-2016. *Respir Med.* 2019;149:30-35. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.010>.
 68. Ko JH, Yoon SO, Lee HJ, Oh JY. Rapamycin regulates macrophage activation by inhibiting NLRP3 inflammasome-p38 MAPK-NFκB pathways in autophagy- and p62-dependent manners. *Oncotarget.* 2017;8(25):40817-40831. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17256>.
 69. Kudryavtsev I, Serebriakova M, Starshinova A, et al. Imbalance in B cell and T-Follicular Helper Cell Subsets in Pulmonary Sarcoidosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):1059. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57741-0>.
 70. Kumar R, Goel N, Gaur SN. Sarcoidosis in north Indian population: a retrospective study. *Ind J Chest Dis Allied Sci.* 2012;54(2):99-104.
 71. Kveim MA. En ny og spesifikk kutan-reaksjon ved Boecks sarcoid. En foreløpig meddelelse. *Nord Med (Stockholm).* 1941;9:169-172.
 72. Linke M, Pham HTT, Katholnig K, et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoid-

- osis progression. *Nat. Immunol.* 2017;18(3):293-302. <https://doi.org/10.1038/ni.3655>.
73. Louzir B, Cherif J, Mehiri N, et al. [Sarcoidosis in Tunisia: epidemiologic and clinical study]. *Tunis Med.* 2011;89(4):332-335 (In Italian).
 74. Ma Y, Gal A, Koss M. Reprint of: The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol.* 2018;35(5):324-333. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2018.09.001>.
 75. Manzia TM, Bellini MI, Corona L, et al. Successful treatment of systemic de novo sarcoidosis with cyclosporine discontinuation and provision of rapamune after liver transplantation. *Transpl Int.* 2011;24(8):e69-70. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01256.x>.
 76. Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Seeley EH, et al. Dual analysis for mycobacteria and propionibacteria in sarcoidosis BAL. *J. Clin. Immunol.* 2012;32(5):1129-1140. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9700-5>.
 77. Pacheco Y, Lim CX, Weichhart T, et al. Sarcoidosis and the mTOR, Rac1, and Autophagy Triad. *Trends Immunol.* 2020;41(4):286-299. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.01.007>.
 78. Clinical Research Involving Pulmonary Disorders. Pokorski M. editor. Berlin a. e.: Springer; 2018. 118 p.
 79. Scadding JG. Mycobacterium tuberculosis in the etiology of sarcoidosis. *Brit. Med. J.* 1960;2(5213):1617-1623. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5213.1617>.
 80. Sellares J, Strambu I, Crouser ED, et al. New advances in the development of sarcoidosis models: a synopsis of a symposium sponsored by the Foundation for Sarcoidosis Research. *Sarcoidosis, Vasculitis & Diffuse Lung Dis.* 2018;35:2-4. <https://doi.org/10.36141/svld.v35i1.7032>.
 81. Shanthikumar S, Harrison J. Pulmonary sarcoidosis in a preschool patient. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(12):E41-E43. <https://doi.org/10.1002/ppul.23228>.
 82. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36(1):4-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>.
 83. Southern BD. Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19 [e-pub. ahead of print, 2020 Jun 18]. *Cleveland Clin J Med.* 2020. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc026>.
 84. Starshinova AA, Churilov LP, Ershov GA, et al. Autoimmune aspects of pulmonary sarcoidosis. *Vestnik of Saint Petersburg University Medicine.* 2019;14(4):333-336. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2019.419>.
 85. Starshinova A, Zinchenko Yu, Filatov M, et al. Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunol Res.* 2018;66(6):737-743. <https://doi.org/10.1007/s12026-018-9052-1>.
 86. Sun HH, Sachanandani NS, Jordan B, Myckatyn TM. Sarcoidosis of the Breasts following Silicone Implant Placement. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(6):939e-940e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31828bd964>.
 87. Terčelj M, Stopinšek S, Ihan A, et al. In vitro and in vivo reactivity to fungal cell wall agents in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol.* 2011;166(1):87-93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04456.x>.
 88. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol.* 2019;203:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.007>.
 89. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2019. <https://www.who.int/tb/global-report-2019> (accessed 24.07.2020).
 90. Zinchenko Yu, Basantsova N, Starshinova A, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and sarcoidosis. *Meditinskiy Alians/Medical Alliance.* 2019;7(3):13-20. <https://doi.org/10.36422/2307-6348-2019-7-3-15-20>.

◆ Информация об авторах

Алексей Владимирович Николаев – аспирант кафедры патологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач-рентгенолог, генеральный директор, Медицинский центр «Магнит», Санкт-Петербург. E-mail: av@spb24mrt.ru.

Владимир Иосифович Утехин – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; доцент кафедры патофизиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: utekhin44@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alexey V. Nikolaev – Postgraduate Student of the Department of Pathology, Saint Petersburg State University; MD, radiologist, General Director of the Medical Center "Magnit", Saint Petersburg. E-mail: av@spb24mrt.ru.

Vladimir J. Utekhin – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathology, Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; Associate Professor of the Department of Pathophysiology with Courses of Immunopathology and Medical Informatics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: utekhin44@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Леонид Павлович Чурилов — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой патологии, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: elpach@mail.ru.

◆ Information about the authors

Leonid P. Churilov — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pathology, Deputy Head of Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elpach@mail.ru.

СИНДРОМ КОМПРЕССИИ ЧРЕВНОГО СТОЛА. ИСТОРИЯ ВОПРОСА

© З.М. Хамид, Д.И. Василевский, А.М. Игнашов, А.Ю. Корольков, С.Г. Баландов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Хамид З.М., Василевский Д.И., Игнашов А.М., Корольков А.Ю., Баландов С.Г. Синдром компрессии чревного ствола. История вопроса // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 51–56. <https://doi.org/10.17816/PED11551-56>

Поступила: 18.09.2020

Одобрена: 15.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

В статье рассмотрены основные этапы развития представлений о достаточно редкой в клинической практике патологии — синдроме компрессии чревного ствола. До середины XIX в. сообщения о клинической картине хронической абдоминальной ишемии больше носили описательный характер. Серийные патологоанатомические исследования, сопоставление анатомических особенностей, выявленных на аутопсии, с клиническими проявлениями, сопровождающими эти изменения, способствовали выделению хронической ишемической болезни органов пищеварения в отдельную нозологическую форму. Открытие ангиографии способствовало значительному развитию сосудистой хирургии и выделению синдрома компрессии чревного ствола как самостоятельного заболевания, так как позволило проводить прижизненное сопоставление выявленных изменений сосудов с клиническими проявлениями заболевания. Термин «синдром компрессии чревного ствола» впервые был введен Р. Harjola при описании случая абдоминальной боли у пациентки со сдавлением чревного ствола нейроганглионарной тканью чревного сплетения. Позднее J. Dunbar подтвердил связь клинических проявлений хронической абдоминальной боли с компрессией чревного ствола срединной дугообразной связкой диафрагмы. В англоязычную литературу заболевание вошло под названием «Dunbar syndrome». Была доказана эффективность устранения симптомов данного заболевания путем хирургического рассечения сдавливающих структур. Дальнейшее изучение этой проблемы шло параллельно с развитием хирургии вообще в соответствии с возникновением и внедрением новых хирургических технологий. Цель многочисленных исследований — изучение этиопатогенетических механизмов возникновения многообразия клинических проявлений этого синдрома и улучшение результатов его лечения путем усовершенствования известных хирургических методик и внедрения новых.

Ключевые слова: синдром компрессии чревного ствола; хроническая абдоминальная ишемия; хирургическое лечение.

COMPRESSION OF THE CELIAC TRUNK SYNDROME. HISTORY OF THE PROBLEM

© Z.M. Khamid, D.I. Vasilevsky, A.M. Ignashov, A.Yu. Korolkov, S.G. Balandov

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

For citation: Khamid ZM, Vasilevsky DI, Ignashov AM, Korolkov AYU, Balandov SG. Compression of the celiac trunk syndrome. History of the problem. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):51-56. <https://doi.org/10.17816/PED11551-56>

Received: 18.09.2020

Revised: 15.10.2020

Accepted: 23.10.2020

The article presents the main stages of the development of ideas about a fairly rare pathology in clinical practice – the syndrome of compression of the ventral trunk. Until the mid-nineteenth century, reports of the clinical picture of chronic abdominal ischemia were more descriptive. Serial pathoanatomic studies, comparison of anatomical features revealed at autopsy with clinical manifestations accompanying these changes, contributed to the isolation of chronic ischemic disease of the digestive system in a separate nosological form. The discovery of angiography contributed to the significant development of vascular surgery and the isolation of the ventral trunk compression syndrome as an independent disease, since it allowed for a lifetime comparison of the detected changes in blood vessels with the clinical manifestations of the disease. The term “ventral trunk compression syndrome” was first introduced by P. Harjola when describing a case of abdominal pain in a patient with compression of the ventral trunk by the neuroganglionic tissue of the ventral plexus. Later, J. Dunbar confirmed the Association of clinical manifestations of chronic abdominal pain with compression of the ventral trunk by the median arched ligament of the diaphragm. In English-language literature, the disease was named “Dunbar syndrome”. The effectiveness of eliminating the symptoms of this disease by surgical dissection of compression structures has been proven. Further study of this problem developed in parallel with the development of surgery in General in accordance with the emergence and introduction of new surgical technologies. The purpose of numerous studies was to study the etiopathogenetic mechanisms of the occurrence of a variety of clinical manifestations of this syndrome and improve the results of its treatment by improving known surgical techniques and introducing new ones.

Keywords: compression of the celiac trunk syndrome; chronic abdominal ischemia; surgical treatment.

В настоящее время под синдромом компрессии чревного ствола принято понимать симптомокомплекс, возникающий вследствие экстравазального сдавления чревного ствола срединной дугообразной связкой диафрагмы, ножками диафрагмы, нервными волокнами и/или нейрофиброзной тканью солнечного сплетения.

Данная патология относится к группе сосудистых заболеваний, приводящих к расстройству висцерального кровообращения. Симптомокомплекс, вызванный стенозирующим или окклюзионным поражением непарных висцеральных артерий, получил название «*angina abdominalis*», поскольку заболевание выражено появлением приступов болей в животе в момент возрастания функциональной нагрузки на органы пищеварения. Известны также другие названия данного состояния, вызванного поражением непарных висцеральных артерий: хроническая интестинальная ишемия, «висцеральная ангина», хроническая ишемия кишечника, синдром хронической абдоминальной ишемии и др. [5].

Сообщения, посвященные клинической картине того или иного заболевания, до XIX в. носили больше описательный характер. Тем не менее уже тогда просматривались попытки связать клинические проявления с патоморфологическими изменениями. Так, вероятно, первое упоминание о патологии, позднее известной как синдром компрессии чревного ствола, встречается в монографии итальянского врача и анатома G. Lancisi «*De motu cordis et aneurysmatibus*», изданной в 1728 г., в которой фигурирует сочетание дилатации чревного ствола с заболеванием, основными клиническими проявлениями которого были боли в животе, метеоризм, отрыжка, запоры, урчание. В работе подмечено, что клинические проявления данной патологии были присущи лицам с ипохондрическим и истерическим складом нервной системы. Автор связывал дилатацию чревной артерии аневризматического характера со спазмом круговых спиральных волокон артерии, обусловленным нервными сплетениями. Еще раньше, в середине XVII в., в трудах французского врача L. Riviere в разделе «*De Melancholia hipochondrica*» также упоминаются клинические проявления патологии, связанной с аневризматическим расширением чревной артерии. Позднее, когда синдром компрессии чревного ствола приобрел статус отдельной нозологической единицы, одна из форм проявления данной патологии в виде различных нейровегетативных расстройств (головные боли, головокружение, обмороки, сердцебиение, повышенное потоотделение, эпизоды внезапной слабости, чувство нехватки воздуха при бытовых нагрузках) позволила ряду

авторов выделить еще один признак этого заболевания — депрессивный астено-ипохондрический синдром [4, 9, 25, 32].

Тем не менее до середины XX в. изучение синдрома компрессии чревного ствола происходило в рамках патологии, связанной с нарушением висцерального кровообращения. Первые исследования по изучению патологии висцеральных ветвей аорты произошли в области анатомии во время патологоанатомических исследований. Первое сообщение об инфаркте кишечника, которому предшествовала клиническая картина ишемии кишечника, сделал французский врач J. Despre в 1834 г. Сообщение было опубликовано в бюллетене Парижского анатомического общества. В 1843 г. немецкий патологоанатом и морфолог F. Tiedemann на вскрытии выявил окклюзию верхней брыжечной артерии, вызвавшей инфаркт кишечника. Первое описание атеросклеротической окклюзии всех трех непарных висцеральных артерий было сделано в 1869 г. С. Chiene, а в 1883 г. С. Thane впервые сообщил об изолированной облитерации чревного ствола. Все эти изменения были находками во время аутопсии и не носили системного характера [3, 5, 8, 12, 36].

Сообщения с описанием клинической картины ишемии органов пищеварения также носили единичный характер. Со второй половины XIX в. возрастает количество публикаций с описанием симптомов хронической абдоминальной ишемии (G. Bacelli, 1867, Н. Huchard, 1893, и др.), что в совокупности с анализом патоморфологических изменений, сопровождающих данные клинические проявления, позволило клиницистам выделить отдельную нозологическую патологию. В этих сообщениях прослеживалась попытка авторов провести аналогию между клиническими проявлениями поражения висцеральных сосудов с хорошо изученной к тому времени перемежающейся хромотой. G. Carriere в 1900 г. рассматривал данную патологию как «перемежающую хромоту желудка». Клинические проявления облитерации непарных висцеральных артерий впервые описал в 1901 г. J. Schnitzer, систематизировав симптоматику у пациентов с хронической абдоминальной ишемией и выделив триаду симптомов: боли в животе, дисфункция кишечника, прогрессирующее похудение. А в 1903 г. выдающийся итальянский врач G. Bacelli предложил название «*angina abdominalis*» для обозначения хронического нарушения кровообращения кишечника, выделяя таким образом ведущим болевой синдром и подчеркивая сходство патогенетических механизмов с грудной жабой [3, 5, 13, 16, 21].

Что касается синдрома компрессии чревного ствола, то более масштабные, имеющие серийный характер патологоанатомические исследования, в которых прослеживались характерные для этой патологии топографо-анатомические изменения, стали выполняться с начала XX в. (B. Lipshutz, 1917; R. George, 1934; N. Michels, 1955). В исследовании B. Lipshutz, выполненном в 1917 г. на 65 трупах с целью изучения вариантной анатомии сосудов брюшной полости, описаны варианты, когда проксимальная часть чревного ствола перекрывается диафрагмой. В своем исследовании R. George также сообщил о 8 случаях наложения диафрагмы на чревный ствол из 38 выполненных аутопсий. Кроме того, в этих случаях было отмечено, что сужающее действие диафрагмы уменьшает калибр чревного ствола в его начале. Публикации носили чисто описательный, анатомо-топографический характер [19, 26, 28].

Значительным шагом, способствовавшим развитию сосудистой хирургии в целом, стало открытие ангиографии. Первая ангиография была выполнена в 1923 г. А. Moniz из Лиссабонского университета впервые описал технику пункционной церебральной ангиографии и данные первого в мире контрастного исследования сосудов головы у пациента с опухолью мозга. В последующие годы ряду других специалистов удалось выполнить контрастную ангиографию аорты и различных периферических артерий [15, 35].

Развитие ангиографических исследований позволило проводить прижизненные исследования изменения сосудов, сопоставляя их с клиническими проявлениями заболеваний. В 1963 г. P. Harjola описал у молодой женщины случай абдоминальной боли, которую он расценил как проявление ишемии, вызванной внешним сдавлением чревного ствола. Ангиограмма показала стеноз чревного ствола, и в ходе операции выявлено сужение артерии фиброзно-измененной ганглионарной тканью чревного сплетения. Артерия была освобождена, симптоматика купирована. Автор назвал данную патологию «celiac axis syndrom» (синдром компрессии чревного ствола). На основании этого клинического отчета многие исследователи проблемы согласились, что нейрофиброзная ткань чревного сплетения может выступать одним из этиологических факторов экстравазальной компрессии чревного ствола [14, 20].

В 1965 г. американский врач-радиолог J. Dunbar в соавторстве с хирургами F. Veman и S. Marable описал результат наблюдений 27 пациентов с клиникой хронической абдоминальной ишемии. У 15 человек причиной ишемии было экстрава-

зальное сдавление чревного ствола срединной дугообразной связкой, подтвержденное при ангиографии и в ходе оперативного вмешательства. Декомпрессия чревного ствола выполнена 13 пациентам с положительным клиническим эффектом у 12 из них. При контрольной ангиографии наблюдался нормальный ход сосуда. В англоязычную литературу это заболевание вошло под названием «ligamentum arcuatum syndrome» (синдром срединной дугообразной связки) или «Dunbar syndrome». Позднее, в 1966 г., S. Marable с соавторами описали сочетанную компрессию чревного ствола срединной дугообразной связкой и чревным сплетением как нового клинического субстрата. В нескольких исследованиях сообщалось об успехе хирургического лечения путем рассечения дугообразной связки и нейроганглионарной ткани солнечного сплетения [18, 27].

Первая в России операция на чревном стволе была выполнена выдающимся отечественным хирургом академиком А.В. Покровским 25 мая 1962 г. у пациентки с клинической картиной брюшной ангины. Была произведена декомпрессия чревного ствола и общей печеночной артерии. В 1962 г. впервые в мире А.В. Покровский использовал забрюшинный доступ через грудную клетку и диафрагму для проведения манипуляций на торако-абдоминальной аорте и висцеральных артериях. Разработанная техника быстро завоевала популярность среди отечественных хирургов и стала основным методом выполнения реконструктивных вмешательств на аорте и ее ветвях, получив за рубежом название «русский доступ». Достаточно долго разработанные А.В. Покровским приемы использовались при выполнении оперативных вмешательств по декомпрессии чревного ствола [6, 7].

С 70-х годов прошлого века изучение различных аспектов синдрома компрессии чревного ствола стало активно развиваться в стенах 1-го Ленинградского медицинского института имени академика И.П. Павлова (ныне ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова). Основоположником и бессменным лидером данного направления стал видный отечественный хирург профессор А.М. Игнашов. За полувековую историю развития данного направления сотрудниками учреждения было проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований, давших ответы на многие теоретические и практические вопросы развития синдрома компрессии чревного ствола. Созданный А.М. Игнашовым коллектив на сегодняшний день обладает самым большим и признанным во всем мире опытом хирургического лечения данной патологии [2].

Внедрение в медицинскую практику неинвазивных методов диагностики, таких как ультразвуковая доплерография, спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная ангиография значительно продвинули развитие сосудистой хирургии, позволив расширить диагностический поиск, провести более масштабные исследования по распространенности и структуре сосудистых заболеваний [1, 11].

Компрессионный стеноз чревного ствола с помощью ультразвукового сканирования в В-режиме впервые диагностировали J. Kaude и P. Wright в 1981 г. А в 1982 г. J. Woodcock и в 1983 г. Y. Nimura впервые разработали и внедрили в практику ультразвуковой метод дуплексного сканирования висцеральных артерий, позволивший более точно определять характер поражения сосудов. За последние 25–30 лет для оценки степени стенозов чревного ствола и брыжеечных артерий при ультразвуковой доплерографии был предложен целый ряд признаков и расчетных показателей, но до сих пор так и не существует общепринятых критериев гемодинамически значимого стеноза непарных висцеральных артерий, а данные различных авторов разнятся между собой. Наиболее признанные среди клиницистов показатели гемодинамически значимого стеноза чревного ствола — это критерии, предложенные G. Moneta в 1991 г. [10, 24, 29].

Значительно улучшили возможность получения изображений аорты и ее ветвей с высоким разрешением новые многодетекторные томографы тонкого сечения. Брыжеечные сосуды очень хорошо визуализируются, и во многих случаях компьютерно-томографическое ангиографическое исследование позволяет избежать традиционной ангиографии [30].

Возможности сосудистой хирургии значительно расширились благодаря активному внедрению новых технологий, возникающих в том числе на стыке различных дисциплин. Одним из таких перспективных направлений в медицине стала рентген-эндоваскулярная хирургия. Однако ожидания хорошего эффекта от этой технологии оказались неоправданными именно при экстравазальной компрессии чревного ствола. В литературе приведены плохие результаты эндоваскулярной баллонной ангиопластики со стентированием или без него чревного ствола без предварительной его декомпрессии. Осложнения в виде быстрого развития рестеноза, окклюзии и рецидива клинических проявлений после эндоваскулярного вмешательства при синдроме компрессии чревного ствола вследствие деформации, миграции, перелома стента из-за неблагоприятных результатов не позволили использовать этот

метод как самостоятельный без предварительной декомпрессии чревного ствола. Тем не менее отмечена высокая эффективность применения гибридного подхода у пациентов с остаточным стенозом, рестенозом, а также у пациентов со стенозом чревного ствола сочетанного характера (компрессионным и атеросклеротическим) после выполнения оперативного вмешательства по декомпрессии чревного ствола [17, 34].

Внедрение малоинвазивных хирургических технологий коснулось и синдрома компрессии чревного ствола. Впервые устранение экстравазальной компрессии чревного ствола лапароскопическим способом выполнил S. Roayaie в 2000 г. Данная методика оперативного вмешательства пока не приобрела широкомасштабный характер ввиду достаточно высокого риска возникновения массивных интраоперационных кровотечений, однако анализ литературных данных позволяет говорить о сопоставимых с открытыми методиками клинических результатах [23, 33].

В литературе имеются данные и о применении роботических методов в хирургическом лечении синдрома компрессии чревного ствола. Пионером в данной области стал коллектив американских хирургов во главе с N. Jaik, выполнивший в 2007 г. оперативное вмешательство с помощью хирургической системы DaVinci TM (Istitute Surgical, Sunnyvale, Калифорния, США) с помощью роботизированной лапароскопии в 2007 г. Однако широкого распространения данная методика до настоящего времени не получила ввиду высокой стоимости технологии [22].

Отдельным направлением лечения стеноза чревного ствола стали реконструктивные операции, выполняемые обычно при его сочетанной окклюзии — компрессионной и атеросклеротической. При изолированном компрессионном стенозе чревного ствола показанием к реконструктивной операции являются дегенеративные изменения стенки чревного ствола в зоне длительного воздействия компремирующих тканей. Основные принципы хирургического лечения в этом случае не отличаются от реконструктивных операций, выполняемых при атеросклеротическом поражении сосудов, и заключаются в замещении или шунтировании измененного участка с восстановлением нарушенного кровотока. Результаты подобных оперативных вмешательств сопоставимы с показателями операций по декомпрессии чревного ствола [31].

Таковы основные этапы формирования современных представлений о причинах и механизмах развития синдрома компрессии чревного ствола, подходах к диагностике и лечению данной пато-

логии. Представленный краткий обзор, безусловно, не исчерпывает всего многообразия событий в рамках изучения столь узкой и специфической проблемы клинической медицины, однако дает общие представления об основных исторических вехах ее развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатов И.В., Бархатова Н.А. Ультразвуковые методы и критерии диагностики патологии непарных висцеральных артерий брюшной аорты (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 1. – С. 270–277. [Barkhatov IV, Barkhatova NA. Ultrasound methods and criteria for diagnostics pathology unpaired visceral branches of the abdominal aorta (literature report). *Journal of New Medical Technologies, Edition*. 2017;1:270-277. (In Russ.)] <https://doi.org/10.12737/25098>.
2. Игнашов А.М. Клиника, диагностика и хирургическое лечение стеноза чревного ствола: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.; Л., 1981. – 32 с. [Ignashov A.M. Klinika, diagnostika i hirurgicheskoe lechenie stenoza chrevnogo stvola. [dissertation abstract]. Moscow; Leningrad; 1981. 32 p. (In Russ.)]
3. Мироненко Д.А. О брюшной жабе (angina abdominalis) – история изучения // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8. – № 4. – С. 118–123. [Mironenko D.A. About the abdominal toad (angina abdominalis) – history of study. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2013;8(4):118-123. (In Russ.)]
4. Паценко М.Б., Митрошин Г.Е., Петько А.П., и др. Нейровегетативные расстройства в симптомокомплексе синдрома компрессии чревного ствола // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 3(67). – С. 107–110. [Patsenko MB, Mitroshin GE, Pet'ko AP, et al. Neurovegetative disorders in the symptom complex of the abdominal trunk compression syndrome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(3):107-110. (In Russ.)]
5. Покровский А.В., Юдин В.И. Синдром хронической абдоминальной ишемии. В кн.: Клиническая ангиология / под ред. А.В. Покровского. В 2-х т. Т. 2. – М.: Медицина, 2004. – С. 129–152. [Pokrovskiy AV, Yudin VI. Sindrom khronicheskoy abdominal'noy ishemii. V kn: Klinicheskaya angiologiya. Pokrovskiy AV, editor. – Moscow: Meditsina; 2004. Vol. 2. P. 129–152. (In Russ.)]
6. Покровский А.В., Богатов Ю.П. История развития сосудистой хирургии в России. В кн.: Клиническая ангиология / под ред. А.В. Покровского. В 2-х т. – М.: Медицина, 2004. – С. 17–30. [Pokrovskii AV, Bogatov YuP. Istoriya razvitiya sosudistoi khirurgii v Rossii. In: Klinicheskaya angiologiya. Pokrovskii AV, editor. Moscow: Meditsina; 2004. P. 17-30. (In Russ.)]
7. Покровский А.В., Глянцев С.П. Избранные страницы истории сосудистой хирургии в России (вклад отечественных хирургов в мировую сосудистую хирургию) // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20. – № 2. – С. 10–20. [Pokrovsky AV, Glyantsev SP. Selected pages of the history of vascular surgery in Russia (contribution of Russian surgeons to the world vascular surgery. *Angiology and Vascular Surgery*. 2014;20(2):10-20. (In Russ.)]
8. Покровский А.В., Юдин В.И. Острая мезентериальная непроходимость. В кн.: Клиническая ангиология / под ред. А.В. Покровского. В 2-х т. Т. 2. – М.: Медицина, 2004. С. 626–645. [Pokrovskii AV, Yudin VI. Ostraya mezenterial'naya neprokhodimost'. In: Klinicheskaya angiologiya. Pokrovskii AV, editor. Moscow: Meditsina; 2004. Vol. 2. P. 626-645. (In Russ.)]
9. Поташов Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. – Л.: Медицина, 1985. – 216 с. [Potashov LV, Knyazev MD, Ignashov AM. Ishemicheskaya bolezni' organov pishchevareniya. Leningrad: Meditsina; 1985. 216 p. (In Russ.)]
10. Сурнина Е.Е. Возможности ультразвуковой доплерографии с функциональной оценкой дистального русла при экстравазальной компрессии чревного ствола у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2018. – 23 с. [Surnina EE. Vozmozhnosti ul'trazvukovoi dopplerografii s funktsional'noi otsenkoi distal'nogo rusla pri ehkstravazal'noi kompressii chrevnogo stvola u detei. [dissertation abstract]. Chelyabinsk; 2018. 23 p. (In Russ.)]
11. Терновой С.К., Синицын В.Е. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики // Радиология-Практика. – 2005. – № 4. – С. 23–29. [Ternovoi SK, Sinitsyn VE. Razvitie komp'yuternoi tomografii i progress luchevoi diagnostiki. *Radiologiya-praktika*. 2005;(4):23-29. (In Russ.)]
12. Федотова Е.В., Попов В.А. Хроническая ишемия толстой кишки (обзор литературы) // Экология человека. – 2016. – № 6. – С. 47–54. [Fedotova EV, Popov VA. Chronic ischemia of the colon (literature review). *Human Ecology*. 2016;(6):47-54. (In Russ.)]
13. Baccelli G. Patologia del cuore e dell'aorta. In 3 vol. T. III. Malattie per lesio organo-mento. Roma: Stab. Tip. Giuseppe Via, 1867. 424 p.
14. Bech FR. Celiac artery compression syndromes. *Surg Clin North Am*. 1997;77(2):409-424. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70558-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70558-2).
15. Bourassa MG. The history of cardiac catheterization. *Can J Cardiol*. 2005;21(12):1011-1014.
16. Carrière G. Les gastropathies d'origine cardiaque. *Gaz. Hôp. Civil. Milit.* 1900;68:685-694.
17. Delis KT, Gloviczki P, Altuwaijri M, McKusick M.A. Median arcuate ligament syndrome: Open celiac artery reconstruction and ligament division after endovascular

- failure. *J Vasc Surg.* 2007;46(4):799-802. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.05.049>.
18. Dunbar JD, Molnar W, Beman FF, Marable SA. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965;95(3):731-744. <https://doi.org/10.2214/ajr.95.3.731>.
 19. George R. Topographi of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta. *J Anat.* 1935;69(Pt 2):196-205.
 20. Harjola PT. A rare obstruction of the coeliac artery: report of a case. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1963;52:547-550.
 21. Huchard H. Traité clinique des Maladies du Coeur et des vaisseaux. Paris: Octave Doin, Éd., 1893. 892 p.
 22. Jaik NP, Stawicki SP, Weger NS, Lukaszczuk JJ. Celiac artery compression syndrome: successful utilization of robotic-assisted laparoscopic approach. *J Gastroenterol Liver Dis.* 2007;16(1):93-96.
 23. Jimenez JC, Harlander-Locke M, Dutson EP. Open and laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg.* 2012;56(3):869-873. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.04.057>.
 24. Kaude JV, Wright PG. Ultrasonographic demonstration of celiac artery stenosis. *Rofo.* 1981;135(1):108-109.
 25. Lancisi GM. De motu cordis et aneurysmatibus. Romae: J.M. Salvioni; 1728. 160 p.
 26. Lipshutz BA. A Composite Study of the Coeliac Axis Artery. *Ann Surg.* 1917;65:159-169. <https://doi.org/10.1097/00000658-191702000-00006>.
 27. Marable SA, Molnar W, Beman FF. Abdominal pain secondary to celiac axis compression. *Am J Surg.* 1966;111(4):493-495. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(66\)90272-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(66)90272-8)
 28. Michels NA. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1955. 581 p. <https://doi.org/10.1002/ar.1091370211>
 29. Moneta GL, Yeager RA, Dalman R, et al. Duplex ultrasound for diagnosis of splanchnic artery stenosis or occlusion. *J Vasc Surg.* 1991;14(4):511-520.
 30. Patten RM, Coldwell DM, Ben-Menachem Y. Ligamentous compression of the celiac axis: CT findings in five patients. *Am J Roentgenol.* 1991;156(5):1101-1103. <https://doi.org/10.2214/ajr.156.5.2017934>.
 31. Reilly LM, Ammar AD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Late results following operative repair for celiac artery compression syndrome. *J Vasc Surg.* 1985;2(1):79-91.
 32. Riverii L. De Melancholia hypochondriaca. In: Praxis Medica. Lugduni: Huguetan & Ravaud; 1653. P. 210-215.
 33. Roayaie S, Jossart G, Gitlitz D, et al. Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. *J Vasc Surg.* 2000;32(4):814-817. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.107574>.
 34. Roseborough GS. Laparoscopic management of celiac artery compression syndrome. *J Vasc Surg.* 2009;50(1):124-133. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.12.078>.
 35. Dos Santos R, Lamas AC, Pereira-Caldas J. Arteriografia da aorta e dos vasos abdominais. *Med Contemp.* 1929;47:93.
 36. Tiedemann F. Verschliessung der oberen Gekrös-Pulsader und der beiden oberflächlichen Schenkel-Arterien. In: F. Tiedemann. Von der Verengung und Schliessung der Pulsadern in Krankheiten. Heidelberg, Leipzig: Karl Groos; 1843. P. 1-6.

◆ Информация об авторах

Зарина Михайловна Хамид — врач-хирург, хирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zarina.hamid@yandex.ru.

Дмитрий Игоревич Василевский — д-р мед. наук, профессор, кафедры факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

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

Андрей Юрьевич Корольков — д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 1, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: korolkov.a@mail.ru.

Станислав Георгиевич Баландов — канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: stasbal@gmail.com.

◆ Information about the authors

Zarina M. Khamid — Surgeon of the Surgical Department No. 2 of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zarina.hamid@yandex.ru.

Dmitrij I. Vasilevsky — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilovsky1969@gmail.com.

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

Andrey Yu. Korolkov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery No. 1, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: korolkov.a@mail.ru.

Stanislav G. Balandov — Cand. Sci. (Med.), Head Surgical Department No. 2 of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: stasbal@gmail.com.



ГИГАНТСКИЕ ГЕМАНГИОМЫ ПЕЧЕНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ: КРАТКИЙ ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР С ОПИСАНИЕМ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

© А.В. Подкаменев¹, А.Р. Сырцова¹, Р.А. Ти¹, С.В. Кузьминых¹, Г.В. Кондратьев¹,
И.В. Мызникова¹, А.А. Костылев²

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
«Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»,
Санкт-Петербург

Для цитирования: Подкаменев А.В., Сырцова А.Р., Ти Р.А., Кузьминых С.В., Кондратьев Г.В., Мызникова И.В., Костылев А.А.
Гигантские гемангиомы печени у новорожденных: краткий литературный обзор с описанием двух клинических случаев // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 57–65. <https://doi.org/10.17816/PED11557-65>

Поступила: 14.09.2020

Одобрена: 07.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

Гемангиомы – наиболее часто встречающиеся доброкачественные сосудистые образования печени детского возраста, которые могут приобретать как злокачественное течение, так и спонтанно регрессировать. На первом году жизни их распространенность составляет 10–12 %. Среди недоношенных детей распространенность гемангиом коррелирует со степенью недоношенности. Гемангиомы небольших размеров, как правило, не требуют специфического лечения и протекают бессимптомно. Образования крупных размеров могут вызывать жизнеугрожающие состояния: тяжелую тромбоцитопению с коагулопатией (синдром Казабаха – Меррита), анемию, кровоизлияние в опухоль, спонтанные и травматические разрывы опухоли, сердечную недостаточность, связанную с внутриопухолевым шунтированием кровотока, синдром абдоминальной компрессии, тяжелый гипотиреоз. Диагноз устанавливается на основании совокупности данных медицинской визуализации, лабораторной диагностики и клинической картины. В данном обзоре представлены ключевые моменты общей классификации, наиболее характерные диагностические признаки, а также базовые алгоритмы лечения гемангиом печени у новорожденных и детей первого года жизни. Также описаны 2 клинических случая новорожденных с гигантскими гемангиомами печени, которые обследовались и получали лечение в отделении патологии новорожденных и детей грудного возраста Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с описанием особенностей течения каждого из них.

Ключевые слова: гемангиома; гемангиоэндотелиома; печень; новорожденные; гигантская гемангиома печени; пропранолол; коагулопатия потребления; синдром Казабаха – Меррита; тромбоцитопения.

GIANT HEPATIC HEMANGIOMAS IN NEWBORNS, REVIEW LITERATURE. TWO CASES OF GIANT CONGENITAL HEPATIC HEMANGIOMAS

© A.V. Podkamenev¹, A.R. Syrtsova¹, R.A. Ti¹, S.V. Kuzminykh¹, G.V. Kondratev¹,
I.V. Myznikova¹, A.A. Kostylev²

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

² St. Petersburg's Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies,
Saint Petersburg, Russia

For citation: Podkamenev AV, Syrtsova AR, Ti RA, Kuzminykh SV, Kondratev GV, Myznikova I.V., Kostylev AA. Giant hepatic hemangiomas in newborns, review literature. Two cases of giant congenital hepatic hemangiomas. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):57-65. <https://doi.org/10.17816/PED11557-65>

Received: 14.09.2020

Revised: 07.10.2020

Accepted: 23.10.2020

Hemangiomas are the most frequent tumors of childhood age. In the first year of life their prevalence is 10–12%. Among premature children, the prevalence of hemangiomas correlates with the degree of prematurity. Liver hemangiomas are a wide range of benign vascular formations that can acquire both malignant course and capable of spontaneous regression. Small-sized hemangiomas generally do not require specific treatment and proceed asymptotically. Large-sized formations can cause life-threatening conditions such as severe thrombocytopenia with coagulopathy (Kazabab–Merrit syndrome), anaemia, tumor hemorrhage, spontaneous and traumatic tumor breaks, heart failure associated with intra-tumor bypass of blood flow, abdominal compression syndrome, severe hypothyroidism. Diagnosis of this pathology is carried out on the basis of a set of data of medical imaging, laboratory diagnostics and clinical picture. This review presents key points of general classification, the most characteristic diagnostic signs, as well as basic algorithms of treatment of liver hemangiomas in newborns and children of the first year of life. There are also described 2 clinical cases of newborns with giant liver hemangiomas, which were examined and treated in the pathology department of newborns and infants of Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University with a description of the peculiarities of the course of each of them.

Keywords: hemangioma; hemangioendothelioma; liver; newborns; giant hepatic hemangioma; propranolol; coagulopathy; Kazabab–Merritt syndrome; thrombocytopenia.

Гемангиомы — наиболее часто встречающиеся доброкачественные сосудистые образования печени детского возраста, которые могут приобретать как злокачественное течение, так и спонтанно регрессировать. Гемангиомы небольших размеров, как правило, не требуют специфического лечения и протекают бессимптомно. Клинически значимыми у плодов и новорожденных принято считать сосудистые образования печени размерами от 4,0 см в диаметре [12, 16]. Гигантские гемангиомы печени могут вызывать жизнеугрожающие состояния: тяжелую тромбоцитопению с коагулопатией (синдром Казабаха–Мерритта), анемию, кровоизлияние в опухоль, спонтанные и травматические разрывы опухоли, сердечную недостаточность, связанную с внутриопухолевым шунтированием кровотока, синдром абдоминальной компрессии, тяжелый гипотиреоз [14].

Эпидемиология

Гемангиомы всех локализаций встречаются с частотой 1,1–2,6 % среди всех новорожденных. На первом году жизни их распространенность составляет 10–12 %. Девочки болеют в 3–5 раз чаще, чем мальчики. Среди недоношенных детей распространенность гемангиом коррелирует со степенью недоношенности: у детей с весом при рождении менее 1500 г частота гемангиом составляет 15 %, у детей с весом при рождении менее 1000 г — от 22 до 30 %.

Аntenатальные факторы риска развития гемангиом крайне неспецифичны и сводятся преимущественно к внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода [4–6, 12].

Классификация

Существующие классификации гемангиом отражают их локализацию, способность к регрессии, а также морфологические подтипы.

Согласно классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies — ISSVA) гемангиомы печени классифицированы на 3 типа: фокальный, мультифокальный и диффузный [6].

Фокальный тип поражения считался печеночной формой кожных быстро инволюционирующих гемангиом, которые могут не отвечать на терапию пропранололом. Мультифокальный и диффузный типы относили к истинным инфантильным гемангиомам. Позже фокальный тип печеночных гемангиом соотнесли с врожденными гемангиомами и разделили на два подтипа: быстро регрессирующие врожденные гемангиомы (большинство инволюционируют самостоятельно к 12 мес. жизни) и нерегрессирующие врожденные гемангиомы [11, 15]. В последующем международное общество по изучению сосудистых аномалий (ISSVA classification for vascular anomalies) остановилось на классифицировании всего 2 типов гемангиом печени: врожденной печеночной гемангиоме, имеющей 3 подтипа (быстроинволюционирующая, частично инволюционирующая и неинволюционирующая), и инфантильной печеночной гемангиоме, что соотносится с общей классификацией доброкачественных сосудистых образований (см. таблицу) [11].

Особенности клинического течения гемангиом

У инволюционирующих врожденных и инфантильных гемангиом в течение первых 3–4 мес. жизни, как правило, происходит быстрый рост (фаза пролиферации 1), который в последующие 5–8 мес. несколько замедляется (фаза пролиферации 2), к возрасту 11–13 мес. рост образования прекращается (плато). В 14–16 мес. начинается фаза регрессии гемангиомы, которая в зависимости от размеров образования может продлиться от 2 до 9 лет [7, 8, 14].

На рис. 1 приведена обобщенная схема, отражающая характер наиболее частого естественного течения гемангиомы.

Гемангиомы печени небольших размеров чаще всего протекают бессимптомно и выявляются в ходе скрининговых обследований как случайная находка. Гигантские гемангиомы печени могут проявляться неспецифическими симптомами. К наиболее частым из них относятся:

- увеличение размеров живота, обусловленное выраженной гепатомегалией;
- расширение подкожных вен передней брюшной стенки;
- абдоминальный компартмент-синдром, сопровождающийся респираторными нарушениями, синдромом нижней полой вены, острой почечной недостаточностью;
- геморрагический синдром (включая синдром Казабаха–Меррита);
- сердечная недостаточность, связанная с внутриопухолевым шунтированием кровотока;
- гипотиреоз;
- изолированные или сочетанные гематологические нарушения (анемия, тромбоцитопения, гипокоагуляция) [2, 9, 14].

Диагностика

Первичную диагностику гигантских гемангиом печени проводят с помощью методов медицинской визуализации. Наиболее доступный скрининговый метод — ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией сосудов. Зарубежные клинические рекомендации методом выбора считают магнитно-резонансную томографию (МРТ) и МР-ангиографию, объясняя это отсутствием влияния на пациента ионизирующего излучения и высокой информативностью данного метода исследования [14].

Однако для получения достоверных результатов исследования требуется наличие аппарата с высокой индукцией магнитного поля (1,5–3,0 Тл), а также достаточная квалификация специалиста, проводящего исследование и описание снимков. Этот метод исследования также может потребовать медикаментозной седации у пациента любого возраста, что влечет за собой дополнительные технические трудности.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием (в том числе МСКТ-ангиография) — наиболее чувствительный из доступных в современных условиях отечественной медицины метод визуализации, его характеризует техническая простота исполнения, быстрота и отсутствие необходимости в седации у детей в периоде новорожденности. Правильно

Общая классификация доброкачественных сосудистых образований

Common classification for vascular anomalies

Доброкачественные сосудистые образования / Benign vascular tumors
Инфантильная гемангиома / младенческая гемангиома / Infantile hemangioma / hemangioma of infancy
Врожденная гемангиома / Congenital hemangioma • быстроинволюционирующая / rapidly involuting (RICH) • неинволюционирующая / non-involuting (NICH) • частично инволюционирующая / partially involuting (PICH)
Пучковая ангиома / Tufted angioma
Веретенчатая гемангиома / Spindle-cell hemangioma
Эпителиоидная гемангиома / Epithelioid hemangioma
Пиогенная гранулема (также известна как дольчатая капиллярная гемангиома) / Pyogenic granuloma (also known as lobular capillary hemangioma)
Другие / Others

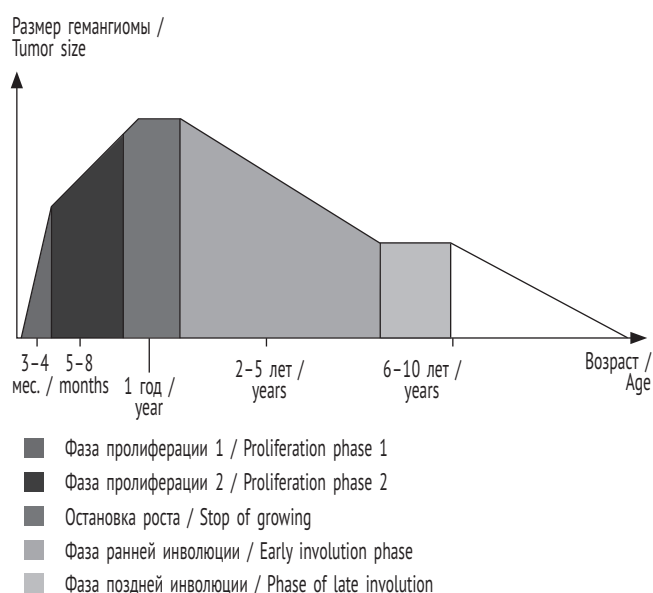


Рис. 1. Фазы естественного течения гемангиомы
Fig. 1. Phases of the development of hemangiomas

проведенное исследование в совокупности с другими методами нивелирует необходимость морфологической верификации диагноза [1].

При выполнении МСКТ обязательно получение изображений до введения контрастного препарата (нативная фаза), затем проводят сканирование в артериальную (через 30 с после его введения), венозную (через 60 с после введения) и отсроченную фазы (через несколько минут после введения). Плотность гемангиом в нативную фазу обычно снижена, иногда в образовании могут визуализироваться кальцинаты. В артериальную фазу

маленькие гемангиомы демонстрируют быстрое равномерное накопление контрастного препарата и сохраняют контрастирование в венозную фазу. Наиболее характерный признак гемангиомы — неравномерное накопление контрастного препарата в периферических отделах образования в артериальную фазу с последующим распространением области контрастирования к центру. Чувствительность и специфичность этого признака составляют 88 и 84–100 % соответственно. Центральный отдел может стать гиперденсным в отсроченную фазу исследования. Атипичными признаками гемангиом являются артериопортальные шунты и втяжение капсулы печени. Редко контрастирование происходит от центра к периферии [3, 12, 17].

В совокупности с методами медицинской визуализации обязательно использование лабораторных методов обследования: исследование онкомаркеров в сыворотке крови [альфа-фетопротеина (АФП) с динамической оценкой его уровня], бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ), нейронспецифической энolahзы (NSE), неспецифических биохимических показателей крови, коагулограмма, клинический анализ крови.

Любые виды биопсий (игольные, инцизионные) в большинстве случаев не требуются, так как диагностику проводят на основании полученных клинико-рентгенологических и лабораторных данных. Однако в случаях неясной клинико-рентгенологической картины, а также рефрактерного течения необходимо проведение инцизионной биопсии для морфологической верификации диагноза.

Лечение

Препарат выбора в лечении гемангиом — антагонист β -1 и β -2 адренергических рецепторов пропранолол. Точный механизм воздействия данного препарата на гемангиомы до конца не изучен, однако предполагается, что основными факторами могут быть ингибирование ангиогенеза, вазоконстрикция, индукция апоптоза, торможение продукции оксида азота и регулирование ренин-ангиотензиновой системы [7, 18].

Стандартный режим дозирования 2–3 мг/кг в сутки, если не требуется меньшей дозировки в связи с развитием побочных эффектов или наличием сопутствующих заболеваний. Стартовая доза составляет 0,5–1 мг/кг в сутки с постепенным титрованием до терапевтической дозы каждые 48–72 ч в зависимости от переносимости препарата. Режим приема суточной дозировки 2–3 раза в сутки. Препарат следует принимать во время или сразу после кормления, чтобы минимизировать риск развития гипогликемии в связи с влиянием

препарата на гликогенолиз и глюконеогенез. Ранние клинические признаки гипогликемии у детей могут быть замаскированы β -адренергической блокадой препарата, они включают в себя повышенную потливость, тахикардию, тремор, тогда как более поздние проявления (признаки нейрогликопении) проявляются летаргией, плохим аппетитом, эпизодами апноэ, судорогами и угнетением сознания.

Потенциальными побочными эффектами пропранолола также могут быть нарушение сна, гиперреактивность бронхов и клинически симптоматическая брадикардия и гипотония.

Исследования показали: наибольший риск развития rebound-syndrome (синдрома «отката») или рецидива возникает у тех пациентов, у кого терапия была прекращена в возрасте до 12 мес. (особенно до 9 мес.); самый низкий риск — у кого лечение было прекращено между 12 и 15 мес. жизни. Эти наблюдения привели многих экспертов к минимальному рекомендуемому сроку продолжительности терапии до 1 года.

В случае плохой переносимости и/или низкой эффективности терапии пропранололом, второй линией терапии может быть глюкокортикостероид преднизолон. Стандартная дозировка, описанная в литературе, 2–5 мг/кг в сутки. Длительность терапии составляет 4–12 нед. в полной дозе с последующим ее снижением и завершением терапии к 9–12 мес. Некоторые исследования показывают эффективность коротких прерывистых курсов интермиттирующей терапии 1–6 нед. с повторением по необходимости.

Существуют исследования, сравнивающие пероральный прием пропранолола в монотерапии с пропранололом в сочетании с 2-недельной пульс-терапией преднизолоном. Группа комбинированной терапии показала статистически значимое уменьшение размеров гемангиом на 2, 4 и 8-й неделе лечения по сравнению с группой монотерапии пропранололом, однако 6-месячный ответ был неоднозначным для обеих групп относительно всех оцениваемых переменных [2, 7, 14, 18].

Есть также исследования, доказывающие успешное применение иммуносупрессивной терапии (препарат «Сиролимус» — mTOR-ингибитор) в лечении сосудистых образований и аномалий [10, 13].

Описание клинических случаев гигантских врожденных гемангиом печени у 2 пациентов клиники Перинатального центра СПбГПМУ

Случай 1. Девочка Е., новорожденная. Антенально патологии не выявлено. После рождения при осмотре отмечалось увеличение окружности живота, подчеркнутость венозной сети на перед-

ней грудной и брюшной стенке, пальпаторное увеличение печени и селезенки, множественные гемангиомы кожи туловища, головы и конечностей. В клиническом анализе крови выявлена тромбоцитопения. Для дообследования и лечения ребенок переведен в отделение патологии новорожденных Перинатального центра СПбГПМУ. При поступлении состояние пациента стабильное, был проведен мониторинг: витальные функции — без особенностей. При осмотре на коже передней грудной и брюшной стенки отмечалась выраженная подчеркнутость поверхностных венных сосудов. Живот мягкий, симметричный, не вздут, но увеличен в объеме, при пальпации безболезненный, пальпируется увеличенная печень, выступающая до 6 см из-под края реберной дуги (рис. 2, 3), край печени плотный, закруглен, селезенка не пальпируется.

В толще кожи левой теменной области отмечается сосудистое образование с синюшным оттенком, возвышающееся над поверхностью, плотно-эластичное при пальпации, безболезненное (гемангиома). На коже правой голени имеются пятна вишнево-синюшного цвета, различной формы, размерами до 3,0–5,0 см, не выступающие над поверхностью здоровой кожи (телеангиэктатические невусы). Инфильтрации в подлежащие ткани, признаков воспаления нет.

Проведено комплексное обследование: УЗИ органов брюшной полости (июнь 2019 г.) — в правой доле печени визуализируется объемное образование с неоднородной структурой, занимающее большую часть правой доли, с четкими границами и гиперэхогенными включениями. МСКТ с контрастным усилением (июнь 2019 г.) — КТ-картина образования, наиболее соответствующего сосудистому образованию — гемангиоме печени (рис. 4, 5).



Рис. 2. Внешний вид пациентки Е. при поступлении. Линией обозначены пальпаторные границы печени

Fig. 2. External view of the patient 1. The line marks the palpation borders of the liver



Рис. 3. Внешний вид пациентки Е. при поступлении (сбоку). Линией обозначены пальпаторные границы печени

Fig. 3. External view of the patient 1 (laterally). The line marks the palpation borders of the liver

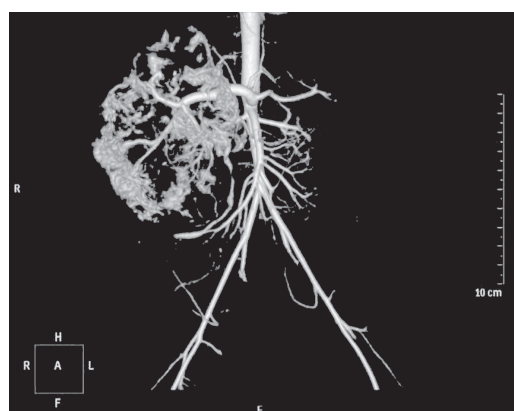


Рис. 4. Компьютерная томограмма: объемное изображение васкуляризации образования

Fig. 4. CT: Image of tumor vascularization

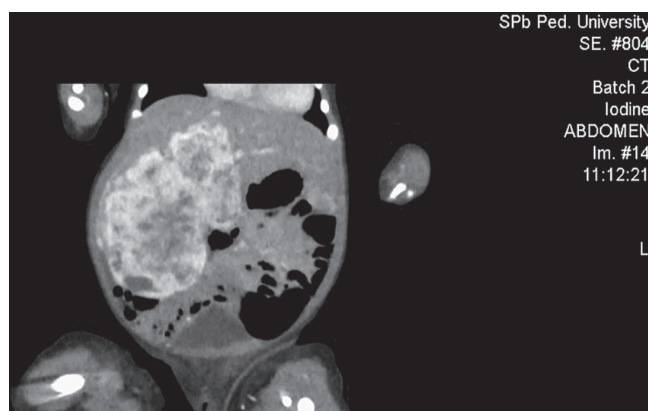


Рис. 5. Компьютерная томограмма: фронтальный снимок образования (гемангиомы) печени в артериальную фазу контрастирования

Fig. 5. Frontal CT scan of the tumor (hemangioma) in the arterial phase

Кровь на онкомаркеры: альфа-фетопротеин в динамике снизился с 35 500,0 до 4382,30 нг/мл в течение 14 дней, бета-ХГЧ отрицательный, NSE 10,2 нг/мл (N до 16). В клиническом анализе крови при поступлении отмечалась тромбоцитопения ($51 \cdot 10^9/\text{л}$), коагулограмма: D-Димер 18665 нг/мл, АПТВ 30,7 с, ПВ 98 %, тромбиновое время 30,6 с, фибриноген 1,75 г/л (признаки ДВС-синдрома).

По совокупности вышеуказанных данных диагноз пациента трактован как: «Врожденная гигантская гемангиома печени. Синдром Казабаха–Меррита (коагулопатия потребления, тромбоцитопения). Гемангиомы лобной и теменной областей. Телеангиоэктатический невус правой голени».

Начата консервативная терапия препаратом пропранолол с выходом на терапевтическую дозировку — 3 мг/кг в сутки. На фоне терапии осложнений не отмечалось, явления коагулопатии купированы, уровень тромбоцитов нормализовался (трансфузий компонентов донорской крови не требовалось). В удовлетворительном состоянии ребенок выписан на амбулаторное лечение (в возрасте 2 мес.). В динамике через 1 мес. при контрольном осмотре в возрасте 3 мес. отмечено увеличение размеров образования печени по результатам УЗИ, и при клиническом осмотре (увеличение окружности живота на 10 см), в связи с чем ребенок госпитализирован повторно.

Данные контрольного обследования:

УЗИ органов брюшной полости (сентябрь 2019 г.): гепатомегалия за счет гигантского образования печени, нарастание размеров образования на 5–7 см от изначальных размеров.

МСКТ грудной, брюшной полостей, головы (сентябрь 2019 г.): гигантское образование брюшной полости, увеличение размеров: с 8×10 до 16×15 см, занимающее большую часть брюшной полости, предположительно сосудистого характера. Отмечается уменьшение просвета брюшного отдела аорты ниже образования, сужение просветов подвздошных сосудов.

Лабораторно: динамический контроль АФП — продолженное снижение 35 500,0 → 4382,30 → 221 нг/мл. В клиническом анализе крови — анемия 77 г/л, умеренная тромбоцитопения ($117 \cdot 10^9$). В биохимическом анализе крови данных о нарушении функции печени нет. Коагулограмма в динамике — нарастание Д-димера до 9000 нг/мл, снижение фибриногена 1,27 г/л. Клинических признаков геморрагического синдрома не отмечалось.

В связи с отрицательной динамикой на фоне монотерапии пропранололом принято решение об усилении терапии преднизолоном в дозировке 5 мг/кг в сутки (в течение 4 нед.).

На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения окружности живота, уменьшения объемов образования правой доли печени по данным УЗИ, нормализации числа тромбоцитов и показателей коагулограммы. На фоне снижения дозировки и отмены преднизолона рецидивирования синдрома Казабаха–Меррита не произошло, данных о росте объемного образования печени нет.

По данным контрольного МСКТ брюшной полости с контрастным усилением (ноябрь 2019 г. — возраст ребенка 5 мес.): образование уменьшилось в размерах по всем измерениям, общий его объем уменьшился на 32 %.

В дальнейшем пациентка наблюдалась амбулаторно с проведением УЗ-контроля. В динамике — продолженное уменьшение образования.

МСКТ брюшной полости с в/в контрастным усилением (возраст 8 мес.) — уменьшение образования на 54 %.

В настоящий момент срок наблюдения составляет 21 мес., терапия завершена в возрасте 18 мес. Данных о продолжающемся росте образования нет.

Случай 2. Мальчик Б., новорожденный. Антенатально по УЗИ у плода с 22-й недели гестации выявлялось образование брюшной полости (предположительно, образование печени). После рождения переведен в отделение патологии новорожденных. При поступлении состояние ребенка стабильное, проводился мониторинг витальных функций — без особенностей. При осмотре на коже передней грудной и брюшной стенки отмечается подчеркнутость поверхностных венозных сосудов. Живот мягкий, симметричный, не вздут, но увеличен в объеме, при пальпации безболезненный, пальпируется увеличенная уплотненная печень, выступает до 4,0 см из-под края реберной дуги (рис. 6, 7), край печени плотный, закруглен, селезенка не пальпировалась.

Проведено обследование: УЗИ органов брюшной полости — визуализируется объемное образование с кровотоком, занимающее всю правую долю печени. МСКТ брюшной полости с контрастным усилением — выявлено гигантское сосудистое образование печени срединного расположения (рис. 8).

Кровь на онкомаркеры: АФП в динамике со снижением в течение 3 мес. наблюдения: 48 200 → 27 853 → 8982 → 150,0 нг/мл; NSE 22,2 нг/мл. Другие лабораторные показатели в пределах возрастных значений.

По совокупности полученных данных представленное образование трактовано как гигантская врожденная гемангиома печени. Начата консервативная терапия препаратом «Пропранолол» с вы-



Рис. 6. Внешний вид пациента Б. сбоку. Линией обозначены пальпаторные границы печени

Fig. 6. External view of the patient 2 laterally. The line marks the palpation borders of the liver



Рис. 7. Внешний вид пациента Б. Линией обозначены пальпаторные границы печени

Fig. 7. Frontal view of the patient 2. The line marks the palpation borders of the liver

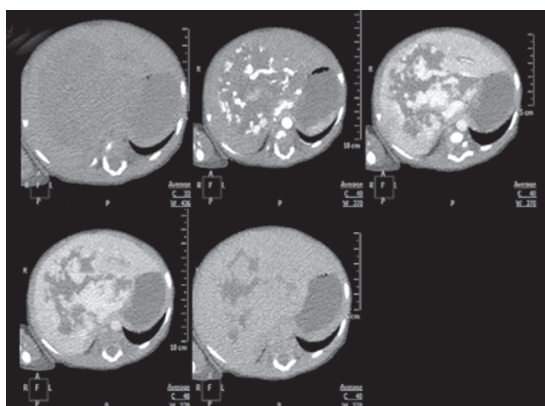


Рис. 8. Аксиальные компьютерно-томографические снимки во все фазы контрастирования

Fig. 8. Axial CT images in all phases of contrast

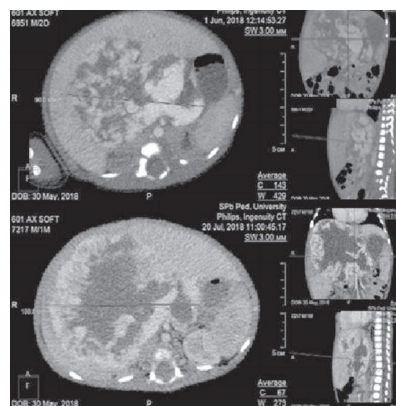


Рис. 9. Компьютерно-томографические снимки брюшной полости в различных плоскостях и фазах контрастирования, контроль в 3 месяца

Fig. 9. CT images in various planes and contrast phases, control at 3 months

ходом на терапевтическую дозировку — 3 мг/кг в сутки. Осложнений на фоне терапии не отмечалось.

Из особенностей: за время нахождения ребенка в отделении в биохимическом анализе крови отмечалось повышение С-реактивного белка с колебаниями в динамике (5 → 100 → 150 → 80 → 93,8 → 101,2 → 71,2 → 88,0 г/л), периодические эпизоды транзиторного субфебрилитета. Клинически значимого лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы до юных форм на этом фоне не отмечалось. С целью исключения инфекционного процесса (бактериальной, грибковой и вирусной этиологии) проведена комплексная лабораторная диагностика (посевы мазков на флору из различных локусов, посевы крови, мочи, кала, ПЦР-исследование). Данных о инфекционном процессе не получено. Учитывая объем поражения пе-

чени, сосудистую природу образования, отсутствие лабораторных и клинических данных о течении инфекционного процесса, изолированное повышение С-реактивного белка в крови и транзиторный субфебрилитет трактованы как неинфекционное воспаление сосудов гемангиомы.

При контрольном обследовании в возрасте 3 мес. на УЗИ признаков прогрессирования образования печени не выявлено. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием: в легких без очаговых и инфильтративных изменений, отмечается умеренное уменьшение объема образования, уменьшение диаметра и количества сосудов в центральных отделах образования (рис. 9).

При контрольном обследовании в возрасте 8 мес. по МСКТ отмечается продолженное уменьшение размеров образования на 65 % от первичного объема.

В настоящий момент срок наблюдения составляет 22 мес., терапия завершена в возрасте 18 мес. Данных о продолжающемся росте образования нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение гемангиом печени в представленных клинических случаях типичное и соответствует общепринятым данным в отношении данной патологии.

На основании описанных примеров и имеющихся данных литературы гемангиомы печени у детей представляют собой доброкачественные сосудистые образования, которые могут иметь 3 основных линии естественного течения: полная инволюция, частичная инволюция и отсутствие инволюции. Диагностика данной патологии у новорожденных основывается на совокупности данных клинической картины медицинской визуализации и лабораторной диагностики. Гистологическое исследование необязательное, но может потребоваться в случае сомнительного диагноза с целью исключения злокачественных новообразований. Лечение требуется только в случае клинически значимых форм заболевания. Методом выбора во всех случаях стала консервативная терапия, препарат первой линии — пропранолол. При необходимости терапию можно усилить применением глюкокортикостероидных препаратов или перейти к препаратам иммуносупрессивного ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скипенко О.Г., Камалов Ю.Р., Ховрин В.В., и др. Лучевая диагностика гемангиом печени: взгляд на проблему из хирургической клиники // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 10. – С. 78–86. [Skipenko OG, Kamalov YuR, Khovrin VV, et al. Luchevaya diagnostika gemangiom pecheni: vzglyad na problemu iz khirurgicheskoy kliniki. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;(10):78-86. (In Russ.)]
2. Федорова Д.В., Хачатрян Л.А. Применение пропранолола в лечении синдрома Казабаха–Мерритт у детей. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 28–33. [Fedorova DV, Khachatryan LA. Use of propranolol in management of Kasabach-Merritt syndrome in children. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(4):28-33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-4-28-33>.
3. Чардаров Н.К., Ганиев Ф.А., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Гемангиомы печени: взгляд хирурга // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17. – № 1. – С. 86–93. [Chardarov NK, Ganiev FA, Bagmet NN, Skipenko OG. Liver hemangiomas: the surgical point of view. *Annaly Khirurg Gepatologii. Annaly Khirurgicheskoi Gepatologii*. 2012;17(1):86-93. (In Russ.)]
4. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. 4-е изд., исправленное и дополненное. В 2-х томах. Т. 2. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. [Shabalov NP. Neonatologiya. Uchebnoe posobie. 4-e izd., ispravlennoe i dopolnennoe. V 2h tomah. T. 2. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.)]
5. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., и др. Основы перинатологии: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 633 с. [Shabalov NP, Cvelev YuV, Kira EF, et al. Osnovy perinatologii. Uchebnik dlya studentov medicinskih vuzov. N.P. Shabalov, YuV Cvelev editors. 3-e izd. Pererab. i dop. Moscow: MEDpress-inform; 2004. 633 s. (In Russ.)]
6. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg*. 2007;42(1):62-68. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.09.041>.
7. Greenberger S, Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;1(1): a006460. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006460>.
8. George A, Mani V, Noufal A. Update on the classification of hemangioma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014; 18(Suppl 1):S117-S120. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.141321>
9. Chen H. Kasabach-Merritt Syndrome. In: Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Springer Science+Business Media LLC; 2017. P. 1635-1639.
10. Hutchins KK, Ross RD, Kobayashi D, et al. Treatment of Refractory Infantile Hemangiomas and Pulmonary Hypertension with Sirolimus in a Pediatric Patient. *J Pediatr Hematol / oncol*. 2017;39(7): e391-e393. <https://doi.org/10.1097/mp.0000000000000961>.
11. ISSVA Classification of Vascular Anomalies. International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2018. Available from: <https://www.issva.org/classification>. Accessed: April 11, 2020.
12. Jiao-ling L, Xiu-ping G, Kun-shan C, et al. Huge fetal hepatic Hemangioma: prenatal diagnosis on ultrasound and prognosis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1635-7>.
13. Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of Infantile Hemangiomas with Sirolimus in a Patient with PHACE Syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(6): e194-e197. <https://doi.org/10.1111/pde.12023>.
14. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1): e20183475. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475>.

15. Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al. Lessons from a liver hemangioma registry: Subtype classification. *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):165-170. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.10.037>.
16. Pott Bärtsch EM, Paek BW, Yoshizawa J, et al. Giant Fetal Hepatic Hemangioma. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18:59-64. <https://doi.org/10.1159/000066387>.
17. Regier TS, Ramji FG. Pediatric hepatic hemangioma. *RadioGraphics.* 2004;24(6):1719-1724. <https://doi.org/10.1148/rg.246035188>.
18. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):269-274. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09848.x>.

◆ Информация об авторах

Алексей Владимирович Подкаменев — д-р мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: podkamenev@hotmail.com.

Арина Родионовна Сырцова — врач-детский хирург, операционное отделение, перинатальный центр клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: syrcovaarina@gmail.com.

Роман Андрьянович Ти — врач-детский хирург, операционное отделение, перинатальный центр клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sprut009@yandex.ru.

Светлана Валерьевна Кузьминых — врач-детский хирург, операционное отделение, перинатальный центр клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: svkuzminykh@yandex.ru.

Глеб Валентинович Кондратьев — детский онколог, ассистент, заведующий учебной частью, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spbgvk@mail.ru.

Ирина Владимировна Мызникова — неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных и детей грудного возраста, Перинатальный центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: irinayurko2014@yandex.ru.

Александр Андреевич Костылев — врач-детский онколог, отделение онкогематологии. СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург. E-mail: aka181091@gmail.com.

◆ Information about the authors

Alexey V. Podkamenev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: podkamenev@hotmail.com.

Arina R. Syrtsova — Pediatric Surgeon, Operating Department, Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: syrcovaarina@gmail.com.

Roman A. Ti — Pediatric Surgeon, Operating Department, Perinatal center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sprut009@yandex.ru.

Svetlana V. Kuzminykh — Pediatric Surgeon, Operating Department, Perinatal center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svkuzminykh@yandex.ru.

Gleb V. Kondratiev — Pediatric Oncologist, Assistant Professor, Department of With a Course of Radiation Oncology Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbgvk@mail.ru.

Irina V. Myznikova — Neonatologist, Head of the Department of Pathology of Newborns and Infants, Perinatal center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irinayurko2014@yandex.ru.

Alexandr A. Kostylev — Pediatric Oncologist, Pediatric Oncologist, Department of Oncohematology. Children's City Clinical multidisciplinary specialized center of high medical technologies. Saint Petersburg, Russia. E-mail: aka181091@gmail.com.



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.

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafprk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11567-72>

БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© Е.В. Бем¹, Л.А. Федорова¹, М.Ю. Сайкова², О.Г. Реуцкая²¹ 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 «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-ПетербургДля цитирования: Бем Е.В., Федорова Л.А., Сайкова М.Ю., Реуцкая О.Г. Болезнь Ниманна – Пика у ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 67–72. <https://doi.org/10.17816/PED11567-72>

Поступила: 11.09.2020

Одобрена: 08.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

В настоящей публикации мы представляем собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее раннюю постановку диагноза болезни Ниманна – Пика типа С (НПС) ребенку с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Болезнь Ниманна – Пика – это редкое орфанное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое относится к лизосомным болезням накопления. Выделяют 4 клинических фенотипа болезни Ниманна – Пика (А, В, С, D), среди которых типы А и В связаны с мутацией гена лизосомальной сфингомиелиназы (*SMPD1*), а типы С и D – с мутациями в гене *NPC1* или *NPC2*, отвечающем за внутриклеточную транспортировку холестерина и липидов. Заболевание как одна из форм гликофинголипидозов, сопровождается прогрессирующими дегенеративными процессами в органах-мишенях. Частота заболевания НПС составляет приблизительно 1 случай на 100 000 живорожденных детей. В периоде новорожденности НПС может протекать под масками других наследственных или приобретенных заболеваний, а иногда и сочетаться с ними. В частности, врожденная цитомегаловирусная инфекция имеет схожие с НПС органы-мишени для повреждения: печень, селезенку, центральную нервную систему. Мультисистемность клинических проявлений требует проведения дифференциального диагноза и уточнения его как можно в более раннем возрасте. Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие диагностических тестов для массового скрининга обуславливает сложность диагностики заболевания. В приведенном клиническом случае диагноз НПС у ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией был установлен с помощью ДНК-диагностики мутаций гена *NPC1* в возрасте двух с половиной месяцев жизни, что позволило определить дальнейшую тактику ведения и диспансеризации.

Ключевые слова: болезнь Ниманна – Пика; врожденная цитомегаловирусная инфекция; лизосомная болезнь накопления; новорожденный; холестаз; гепатоспленомегалия.

NIEMANN–PICK DISEASE IN A CHILD WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

© E.V. Bem¹, L.A. Fedorova¹, M.Yu. Sajkova², O.G. Reutskaia²¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;² St. Petersburg City Children's Hospital No. 17, Saint Petersburg, RussiaFor citation: Bem EV, Fedorova LA, Sajkova MYu, Reutskaia OG. Niemann–Pick disease in a child with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):67-72. <https://doi.org/10.17816/PED11567-72>

Received: 11.09.2020

Revised: 08.10.2020

Accepted: 23.10.2020

In this publication, we present own clinical observation demonstrating the early diagnosis of Niemann–Pick disease, type C (NPC) in a child with congenital cytomegalovirus infection (cCMV). Niemann–Pick disease is a rare orphan inherited disease with an autosomal recessive type of inheritance that belongs to lysosomal accumulation diseases. There are 4 clinical phenotypes of Niemann–Pick disease (A, B, C, D), among which types A and B are associated with a mutation of the lysosomal sphingomyelinase (*SMPD1*) gene, and types C and D are associated with mutations in the *NPC1* or *NPC2* genes responsible for intracellular transport of cholesterol and lipids. The disease is a form of glycosphingolipidosis, which is accompanied by progressive degenerative processes in the target organs. The incidence of NPC is approximately 1 case per 100,000 live births. During the newborn period, NPC may occur under the guise of the other inherited or acquired diseases, and sometimes be combined with them. In particular, the manifest form of neonatal cytomegalovirus infection has similar target organs for damage to the NPC: the liver, the spleen, and the Central nervous system. The multi-system nature of clinical manifestations requires a differential diagnosis and clarification as early as possible. The polymorphism of clinical manifestations and the lack of diagnostic tests for mass screening make it is difficult to diagnose the disease. In the given clinical case, the diagnosis of NPC in a child with congenital cytomegalovirus

infection was established using DNA diagnostics of *NPC1* gene mutation at the age of 2.5 months of life, which allowed determining the long-term management and medical observation.

Keywords: Niemann–Pick disease; congenital cytomegalovirus infection; lysosomal storage disease accumulation; neonate; cholestasis; hepatosplenomegaly.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Ниманна–Пика — это редкое орфанное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое относится к лизосомным болезням накопления. Выделяют 4 клинических фенотипа болезни Ниманна–Пика (А, В, С, D), среди которых типы А и В связаны с мутацией гена лизосомальной сфингомиелиназы (*SMPD1*) [5], а типы С и D — с мутациями в гене *NPC1* или *NPC2*, отвечающем за внутриклеточную транспортировку холестерина и липидов. В патогенезе болезни Ниманна–Пика типа С (НПС) ключевая роль принадлежит накоплению неэстерифицированного холестерина, гликофинголипидов, сфингозина и сфингомиелина преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), а также в костном мозге, в лимфатических узлах, печени и селезенке. Заболевание как одна из форм гликофинголипидозов сопровождается прогрессирующими дегенеративными процессами в органах-мишенях.

Частота заболевания НПС составляет приблизительно 1 случай на 100 000 живорожденных детей. Это заболевание является панэтническим [6].

Частота мутаций гена *NPC1* обуславливает 95 % случаев НПС, и в 5 % — принадлежит мутациям в гене *NPC2*. Для реализации болезни у ребенка оба родителя должны быть носителями мутантных аллелей, при этом риск рождения больного ребенка составляет 25 %. НПС рассматривается как второе по частоте встречаемости генетическое заболевание, вызывающее болезнь печени у младенцев после α 1-антитрипсин-дефицита [8]. Дебют НПС может произойти в любом возрасте, но наиболее тяжелые клинические проявления и неблагоприятный прогноз связаны с манифестацией заболевания в неонатальном периоде. В зависимости от срока манифестации болезни выделяют следующие формы: перинатальную, раннюю и позднюю младенческую, юношескую и взрослую. Характерен полиморфизм заболевания в зависимости от времени начала и мультисистемности клинических проявлений: висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы могут встречаться как изолированно, так и сочетано. Широкий диапазон возраста манифестации часто приводит к задержке постановки диагноза (в среднем на 5–6 лет), а иногда диагноз НПС не

устанавливается совсем [6]. В Российской Федерации диагностика болезни Ниманна–Пика типа С стала осуществляться с 2008 г. На начало 2013 г. диагностировано всего 11 случаев заболевания, в том числе у 10 детей от 3 до 18 лет и у одного взрослого (26 лет) [3].

Предполагается, что частота встречаемости синдрома значительно выше, и столь низкая диагностика обусловлена разнородностью и вариабельностью клинических проявлений, а также сложностью лабораторной диагностики и недостаточной осведомленностью практических врачей об орфанных заболеваниях [14].

Существенное значение имеет возраст ребенка, в котором был диагностирован синдром НПС, поскольку своевременно назначенная заместительная ферментная терапия позволяет снизить тяжесть неврологических осложнений и улучшить прогноз. В качестве медикаментозного лечения НПС используется препарат «Миглустат», который конкурентно ингибирует фермент глюкозилцерамидсинтазу и назначается при манифестации неврологических симптомов [5, 8, 10, 11].

Заболевание НПС дебютирует в неонатальном и раннем младенческом периодах висцеральным синдромом. Наиболее ранним клиническим проявлением, независимо от клинической формы заболевания, является синдром холестаза, но может отмечаться изолированная спленомегалия или гепатоспленомегалия. Считается патогномоничным сочетание холестаза со значительной степенью выраженности спленомегалии без признаков портальной гипертензии. В большинстве случаев признаки холестаза самопроизвольно разрешаются к 6–8-му месяцу жизни, при этом увеличение печени и селезенки сохраняется длительное время [3].

В редких случаях уже во внутриутробном периоде развивается тяжелое поражение печени с формированием водянки плода [2, 5, 7, 9, 11, 16]. В 10 % случаев при ранней манифестации НПС наблюдается молниеносное течение с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом в течение первого года жизни [6, 10, 16]. У детей первого года жизни с НПС возможно развитие и патологии легких (инфильтраты в легких пенистыми клетками).

При перинатальной форме развиваются неврологические нарушения, которые на первом году

жизни проявляются мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития. Неврологические симптомы в более старшем детском возрасте проявляются в виде прогрессирующих мозжечковых расстройств, глазодвигательных расстройств по типу саккадических движений и вертикального паралича зрения, утраты ранее приобретенных навыков и знаний. В отдаленном периоде характерны психиатрические нарушения в виде задержки психического развития, органического психоза, снижения когнитивных функций [1, 3, 6, 8, 10, 12].

При сборе анамнеза у пациентов с дебютом заболевания в более позднем возрасте оказалось, что в неонатальном периоде у них отмечались признаки холестаза и/или длительно сохраняющаяся гепатоспленомегалия (45–65 % больных). На эти симптомы не было обращено должного внимания, дети своевременно не были обследованы на обменные нарушения.

Таким образом, НПС должен быть заподозрен у всех младенцев с холестазом, особенно при наличии длительно сохраняющейся спленомегалии. Электронная микроскопия и анализ липидов образца биоптата печени может подтвердить этот диагноз [6, 8].

Неспецифичность и многообразие симптомов НПС приводит к необходимости проведения дифференцированного диагноза с целым рядом заболеваний неонатального периода, включая внутриутробные инфекции, другие наследственные болезни обмена (галактоземия, недостаточность α 1-антитрипсина, болезнь Гоше и др.), внутрипеченочный холестаз и атрезию желчевыводящих путей.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенная оппортунистическая инфекция, которой инфицировано примерно 50 % взрослого населения в развитых странах, в развивающихся странах количество инфицированных достигает 85–90 %. В Российской Федерации частота серопозитивности женщин детородного возраста составляет от 50 до 80 % [4]. Частота врожденной ЦМВИ составляет 7 на 1000 живорожденных детей [15]. Таким образом, 0,5–2,0 % новорожденных будут инфицированы цитомегаловирусной инфекцией, но клинические проявления в периоде новорожденности отмечаются у 5–10 % инфицированных детей. Клиническая картина манифестной формы врожденной ЦМВИ включает поражение печени, желудочно-кишечного тракта, костного мозга, нервной системы и проявляется гепатоспленомегалией, гепатитом, геморрагическим синдромом, менингоэнцефалитом, хориоретинитом [13]. Полиморфизм клинических

проявлений и схожая клиническая картина, как при врожденной цитомегаловирусной инфекции, так и при наследственных нарушениях обмена веществ, диктует необходимость проведения дифференциального диагноза, но и не исключает сочетания этих заболеваний у одного и того же ребенка.

Основными методами подтверждения диагноза НПС служат молекулярно-генетические тесты и определение уровня активности сфингомиелиназы в культуре клеток кожных фибробластов и лейкоцитах, которые позволяют определить степень накопления незэстерифицированного холестерина в лизосомах. Несмотря на разработанные тест-системы, надежных и простых диагностических способов до сих пор не существует, в ряде случаев для установления диагноза необходимо проведение полного секвенирования генов *NPC1* и *NPC2*, достаточно трудоемкой, длительной и дорогостоящей процедуры [2, 6, 8, 9, 12, 14, 16].

Таким образом, болезнь Ниманна–Пика типа С можно считать генетически орфанным прогрессирующим заболеванием, характеризующимся многообразием клинических симптомов и различным возрастом манифестации. Необходимо помнить, что НПС в раннем детском возрасте дебютирует висцеральными проявлениями, неврологические симптомы появляются значительно позже. Если у ребенка в периоде новорожденности или раннем младенческом периоде сохраняются явления холестаза и выраженная гепатоспленомегалия (без развития портальной гипертензии), необходимо проведение диагностических тестов для исключения болезни НПС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На базе СПбГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца» была обследована и получала лечение доношенная девочка, которая родилась на 39-й неделе гестации с массой тела 2500 г, длиной 49 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Родители азербайджанцы, по 26 лет, брак близкородственный. Контакт с родителями был затруднен из-за языкового барьера. Первый ребенок в семье умер в возрасте 4 лет, предположительно от заболевания печени. Ребенок родился от второй беременности, протекавшей на фоне гестационной артериальной гипертензии. После рождения состояние девочки расценивалось как удовлетворительное, она находилась на совместном пребывании с матерью. При плановом лабораторном обследовании в родильном доме были выявлены лейкоцитоз ($23,3 \cdot 10^9/\text{л}$) и повышение СРБ (29–32 мг/л), в связи с чем ребенку была назначена антибактериальная терапия (ампициллин

и гентамицин), и девочка была переведена на 5-е сутки жизни в больницу. При поступлении в отделение патологии новорожденных состояние девочки расценивалось как среднетяжелое за счет неврологической симптоматики (синдром угнетения ЦНС), морфофункциональной незрелости, течения инфекционного процесса (СРБ до 157 мг/л). На фоне субиктеричности кожных покровов и склер отмечалось вздутие живота с расширенной венозной сетью на передней брюшной стенке, гепатоспленомегалия (нижний край печени увеличен до 4 см ниже края реберной дуги, селезенка — до 3 см). Уровень общего билирубина на 5-е сутки жизни составил 179 мкмоль/л, прямая фракция билирубина — 120 мкмоль/л. По совокупности клинических и лабораторных данных был поставлен диагноз: «Внутриамниотическая инфекция с поражением ЦНС и печени».

На основании наличия синдрома угнетения ЦНС у доношенного ребенка, родившегося в удовлетворительном состоянии, и признаков системной воспалительной реакции в крови к 10-му дню жизни было показано проведение люмбальной пункции. В цереброспинальной жидкости выявлены цитоз 157/3 и протеинорахия 1,7 г/л, что позволило диагностировать менингоэнцефалит, была проведена смена антибактериальной терапии на ванкомицин. На фоне лечения в клинической картине отмечалось улучшение неврологической симптоматики. Ликвор санировался к 17-м суткам жизни.

В неврологическом статусе сохранялась умеренно выраженная мышечная гипотония, рефлекс новорожденных вызывались в полном объеме; к 2-м месяцам жизни сформировался выпрямляющий лабиринтно-установочный рефлекс на голову, наблюдались отчетливые зрительные и слуховые реакции, появилась ответная улыбка.

Для исключения внутриутробной инфекции на 10-е сутки жизни проведено обследование методом иммуноферментного анализа (ИФА) на токсоплазмоз, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов и ЦМВ. По результатам анализов выявлены положительные тесты IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов и ЦМВ. IgM к указанным инфекциям не были выявлены. Повторно осуществлен забор анализов крови ребенку в возрасте 37 дней, который выявил наличие IgM к ЦМВ, а методом полимеразной цепной реакции в двух локусах (кровь и моча) была подтверждена ЦМВИ. В эти же сроки обследована мать ребенка на TORCH-инфекции методом ИФА, выявлено наличие антител к IgM и IgG, ЦМВ. Учитывая клинко-лабораторные данные, девочке был поставлен диагноз врожденной цитомегаловирусной инфекции, в манифестной форме, с поражением ЦНС (менингоэнцефалит), печени (холестаз), селезенки. Ребенок получил курс Цимевена (ганцикловир) в дозах 6 мг/кг № 14 и неоцитотекта 2 мл/кг № 3, внутривенно.

При купировании воспалительных изменений и улучшении неврологической симптоматики к возрасту 1,5 мес. обращало внимание сохранение субиктеричности кожных покровов с зеленоватым оттенком, прогрессирование гепатоспленомегалии (нижний край печени выступал ниже края реберной дуги на 9 см, селезенки — на 5 см), сохраняющаяся гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции билирубина (более 50 % от общего билирубина), повышение уровня аспаратаминотрансферазы, умеренное повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (см. таблицу). Ахолии стула не отмечалось.

По данным УЗИ органов брюшной полости на 9-е сутки жизни были выявлены реактивные изменения печени, гепатоспленомегалия. В динамике — на 38-е сутки жизни отмечалось нарастание

Данные показателей функции печени у пациента Н.
Data of liver function tests of the patient N.

День жизни / Day of life	Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, mcmol/l	Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, mcmol/l	АЛТ, ЕД/л / ALT, U/l	АСТ, ЕД/л / AST, U/l	ЩФ, ЕД/л / Alkaline Phosphatase, U/l	ГГТ, ЕД/л (референтные значения 0–151) / GGT, U/l (reference values 0–151)
5-й	179	120	20	80	—	—
7-й	137	87,5	33	138	1435	—
28-й	134	95	20	115	1700	228
42-й	131	97	33	136	1533	146
51-й	149	115	—	—	1700	178
75-й	120	57	59	172	—	—

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза. Note. ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, GGT — gamma-glutamyl transferase.

увеличения размеров печени: косого вертикального размера правой доли до 108 мм (норма до 60 мм), толщины левой доли до 42 мм (норма 30 мм), кранио-каудального размера левой доли до 74 мм; левый край левой доли достигал аксиллярной линии. Размер селезенки по данным УЗИ составил 101 × 89 мм (норма 50 × 20 мм).

В связи с прогрессированием гепатоспленомегалии и сохраняющимися явлениями холестаза, несмотря на проведенное этиотропное лечение цитомегаловирусной инфекции, плоской весовой кривой (+778 г за 2 мес.), дифференциальный диагноз проводился между инфекционным поражением печени и генетическим заболеванием (учитывая близкородственный брак, гибель первого ребенка предположительно от заболевания печени).

В возрасте 1 мес. девочка была осмотрена генетиком, взят кариотип (результат — 46XX), сделаны анализы на активность ферментов на лизосомные болезни накопления (результат — в пределах референтных значений). При скрининговом обследовании на обменные болезни накопления нарушений выявлено не было. В возрасте 2 мес. 10 дней методом секвенирования нового поколения проведено исследование кодирующих регионов генов, входящих в панель «Наследственные нарушения обмена веществ». Выявлен патогенный вариант с.2373+1G>T в гомозиготном состоянии в гене *NPC1*. Изменения в данном гене связывают с развитием аутосомно-рецессивной болезни Ниманна–Пика типа С (MIM257220). У родителей этот ген выявлен в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, у ребенка диагностирован синдром Ниманна–Пика типа С, перинатальная форма. В возрасте 3 мес. ребенок выписан под наблюдение педиатра, гепатолога, инфекциониста, невролога. В возрасте 6 мес. ребенок осмотрен в амбулаторном отделении стационара: выявлено умеренное отставание моторного развития, уровень интеллектуального развития соответствует возрасту; сохраняются явления холестаза, гепатоспленомегалии, отмечается постнатальная задержка физического развития (на уровне 10-го перцентиля по всем антропометрическим показателям).

Это редкий случай ранней постановки диагноза болезни Ниманна–Пика типа С, в возрасте менее 3 мес. Анализ клинического случая, описание алгоритма дифференциального диагноза представляет научный и практический интерес для врачей-неонатологов, неврологов, инфекционистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярева А.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Новые подходы к диагностике болезни Ни-

манна–Пика типа С // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 16–24. [Degtyareva AV, Mikhaylova SV, Zakharova EYu, et al. New approaches for diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Medical genetics*. 2018;17(4):16–24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.16-24>.

2. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Студеникин В.М., и др. 100 лет болезни Ниманна–Пика: что нового? // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 10–15. [Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, Studenikin VM, et al. 100 Years of Niemann–Pick Disease: What's New? *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(3):10–15. (In Russ.)]
3. Новиков П.В. Болезнь Ниманна–Пика типа С: диагностика, динамическое наблюдение и лечение больных в России // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 42. – С. 64–71. [Novikov PV. Niemann–Pick type C disease: diagnosis, follow-up and therapy in Russia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(42):64–71. (In Russ.)]
4. raspm.ru/files [интернет]. Клинические рекомендаций по диагностике и лечению врожденной цитомегаловирусной инфекции. М., 2019. [дата обращения 25.12.2020]. Доступ по ссылке: <http://www.raspm.ru/files/CMV1.pdf> [Proekt klinicheskikh rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vrogdennoy citomegalovirusnoy infekcii. Moscow; 2019. (In Russ.)] Available at: <http://www.raspm.ru/files/CMV1.pdf>.
5. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Ильясова О.В. Клинические наблюдения поздней младенческой и юношеской форм болезни Ниманна–Пика, тип С // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 210–217. [Fedoseeva IF, Poponnikova TV, Galieva GYu, Ilyasova OV. Clinical observations of late infantile and juvenile forms of Niemann–Pick disease type C. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):210–217. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-210-217>.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика, тип С. – М., 2019. – 59 с. Доступ по ссылке: <http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/НПСР%202020.pdf> [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna–Pika tip C. Moscow; 2019. Available at: <http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/НПСР%202020.pdf>]
7. Evans WRH, Nicoli ER, Wang RY, et al. Case Report: Ursodeoxycholic acid treatment in Niemann–Pick disease type C; clinical experience in four cases. *Wellcome Open Res*. 2017;2:75. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.11854.1>.

8. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>.
9. Gumus E, Haliloglu G, Karhan AN, et al. Niemann–Pick disease type C in the newborn period: a single-center experience. *Eur J Pediatr.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3020-y>.
10. Imrie J, Heptinstall L, Knight S, Strong K. Observational cohort study of the natural history of Niemann–Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database. *BMC Neurol.* 2015;15:257. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0511-1>.
11. Kumagai T, Terashima H, Uchida H, et al. A case of Niemann–Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev.* 2019;41(5):460-464. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.01.004>.
12. Lipiński P, Jankowska I, Ługowska A, et al. Newborn presentation of Niemann–Pick disease type C – Difficulties and limitations of diagnostic methods. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):317-318. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.09.003>.
13. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-1213. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001763>.
14. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann–Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(6):499-511. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000399>.
15. Pineda M, Walterfang M, Patterson M. Miglustat in Niemann–Pick type C disease: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):140. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>.
16. Rohanizadegan M, Abdo SM, O'Donnell-Luria A, et al. Utility of rapid whole-exome sequencing in the diagnosis of Niemann–Pick disease type C presenting with fetal hydrops and acute liver failure. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2017;3(6): a002147. <https://doi.org/10.1101/mcs.a002147>.

◆ Информация об авторах

Елена Венедиктовна Бем — канд. мед. наук, ассистент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: e.bohm@inbox.ru.

Лариса Арзумановна Федорова — канд. мед. наук, доцент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: arslarissa@rambler.ru.

Мария Юрьевна Сайкова — врач педиатрического отделения для новорожденных детей № 1. СПбГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург. E-mail: msajkova@mail.ru.

Ольга Геннадьевна Реуцкая — заведующая педиатрическим отделением № 2 для новорожденных детей. СПбГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург. E-mail: reutckaya@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Bem — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.bohm@inbox.ru.

Larisa A. Fedorova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: arslarissa@rambler.ru.

Maria Yu. Sajkova — Doctor neonatologist, Pediatric Department No. 1 for newborns. St. Petersburg Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia. E-mail: msajkova@mail.ru.

Olga G. Reutskaya — Head of Paediatric Department No. 2 for Newborn Children. St. Petersburg Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia. E-mail: reutckaya@mail.ru.

ПСИХОГЕННАЯ ДИЗУРИЯ

© В.В. Шишков, П.А. Кокурenkova, А.Б. Ильичёв, С.В. Гречаный, В.В. Поздняк, Ю.В. Хуторянская
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Шишков В.В., Кокурenkova П.А., Ильичёв А.Б., Гречаный С.В., Поздняк В.В., Хуторянская Ю.В. Психогенная дизурия // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 73–79. <https://doi.org/10.17816/PED11573-79>

Поступила: 10.09.2020

Одобрена: 05.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

Причины возникновения дизурии могут быть разные, причем случаи психогенной дизурии не считают казуистикой в общей медицинской практике. Такие пациенты предъявляют жалобы на учащения позывов на мочеиспускание (поллакиурию), недержание мочи (энурез), задержку мочи или потерю ощущения позывов на мочеиспускание. Как правило, впервые такие пациенты обращаются к педиатру (терапевту), затем к урологу, который после всестороннего обследования исключает какое-либо органическое нарушение мочеполовой системы. Психогенная дизурия может отмечаться в структуре общих неврозов, быть соматоформным расстройством или невротическим (как правило, конверсионным) моносимптомом. Истерические (конверсионные) расстройства по определению являются не симулятивными, а манипулятивными — либо как способ привлечения внимания к своей персоне, либо как своеобразный неосознанный выход из безвыходной — с точки зрения пациента — ситуации, как и было в описываемом случае. По этим же причинам лечение пациентов с истерией остается одной из наиболее трудных проблем, требующих привлечения профильного специалиста — врача-психотерапевта. Интегративная психотерапия (рациональная, поведенческая и суггестивная) здесь достаточно эффективна, однако для достижения хорошего эффекта обычно требуется длительное лечение. Приведенный клинический пример представляет научный и практический интерес, так как полный эффект был достигнут после первой консультации и одного сеанса гипносуггестивной терапии.

Ключевые слова: психогенная дизурия; энурез; соматоформное расстройство; конверсионное расстройство; психогенная задержка мочеиспускания; невроз.

PSYCHOGENIC DYSURIA

© V.V. Shishkov, P.A. Kokurenkova, A.B. Ilyichev, S.V. Grechaniy, V.V. Pozdnyak, Yu.V. Khutoryanskaya
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russia

For citation: Shishkov VV, Kokurenkova PA, Ilyichev AB, Grechaniy SV, Pozdnyak VV, Khutoryanskaya YuV. Psychogenic dysuria. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):73-79. <https://doi.org/10.17816/PED11573-79>

Received: 10.09.2020

Revised: 05.10.2020

Accepted: 23.10.2020

The causes of dysuria can be different, moreover, cases of psychogenic dysuria are not casuistry in general medical practice. Such patients complain of increased urination (pollakiuria), urinary incontinence (enuresis), urinary retention, or loss of urination. As a rule, for the first time, such patients turn to a pediatrician (therapist), then to a urologist who, after a comprehensive examination, excludes any organic violation of the genitourinary system. Psychogenic dysuria can be noted in the structure of general neurosis, be a somatoform disorder, or be a neurotic (usually conversion) monosymptom. Hysterical (conversion) disorders, by definition, are not simulative, but manipulative, representing either a way to draw attention to your person, which is typical for females, or being a kind of unconscious way out of a hopeless — from the patient's point of view — situation, as it was in this case. For the same reasons, the treatment of patients with hysteria remains one of the most difficult problems, requiring the involvement of a specialized specialist — a psychotherapist or psychiatrist. Integrative psychotherapy (rational, behavioral and suggestive) is quite effective here, however, long-term treatment is usually required to achieve a good effect. Which consists of consultation with confrontational and paradoxical techniques, and the way out of such a confrontation is usually the same behavioral therapy and 5–10 sessions of hypnotherapy. The given clinical example is of scientific and practical interest, since the full effect was achieved after the first consultation and one session of hypnotic suggestive therapy.

Keywords: psychogenic dysuria; enuresis; somatoform disorder; conversion disorder; psychogenic urinary retention; neurosis.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно, говоря о психогенных расстройствах мочеиспускания, подразумевают дневное и/или ночное недержание мочи невротического

генеза и невротическое увеличение частоты мочеиспусканий — поллакиурию. Однако правильнее будет рассматривать более широкий комплекс невротических нарушений: невротические дизурии

[энурез, поллакиурия, невротическая задержка мочеиспускания и «мочевое заикание» (прерывистая струя), невротическая полиурия, невротическая никтурия] [8, 13].

В ряде случаев данные расстройства отмечают в структуре общих неврозов (истерического, обсессивно-фобического или неврастенического) — синдром невротической дизурии. Неврастеники с расстройствами функции почек и мочевого пузыря часто не придают серьезного значения физическим потребностям и праву на их удовлетворение, поскольку на то, чтобы сходить в туалет, у них просто нет времени, так как у них на первом месте — работа. Потребление жидкости сознательно ограничивается, чтобы не было необходимости часто отлучаться. Из-за своей брезгливости и вызванным ей нежеланием посещать общественные туалеты у психастеников моча длительно удерживается; это же бывает обусловлено нежеланием показать окружающим слабость своего мочевого пузыря (сенситивность) или даже опасением доставить неудобство другим, часто занимая туалет (самоосуждение). В профессиональной сфере эти пациенты обычно очень активны, хотят «чего-то» добиться, иметь успех. В сфере межличностных отношений они, наоборот, очень сдержанные, скованные и неуверенные. Преобладает лабильный аффект, преимущественно тревожное настроение с опасениями неудачи и склонностью к депрессиям. Родители таких пациентов обычно очень высоко ценили чистоплотность и достижения. Ребенок очень быстро осваивал навыки контроля за своими физиологическими отправлениями, подчиняя их принципу достижения [9, 10]. В детстве у таких детей был повышен уровень тревоги, выявлялись генерализованное тревожное расстройство, фобическое тревожное расстройство, тревожное расстройство, связанное с разлукой, или социальное фобическое расстройство [11].

В других случаях психогенные расстройства мочеиспускания выступают в качестве самостоятельного расстройства, становясь невротическим моносимптомом, системным [4] или органическим неврозом [15]. В последнем случае это расстройство можно классифицировать как соматоформная вегетативная дисфункция мочеполовой системы (F45.34) или как другое диссоциативное (конверсионное) расстройство (F44.8). Допустимо и сочетание у одного и того же пациента соматоформной вегетативной дисфункции и другого невротического расстройства [3], что и отмечалось в нашем клиническом примере. Собственно энурез рекомендовано классифицировать как недержание мочи неорганической природы (F98.0), но с обязательной

подробной расшифровкой диагноза в плане его формы и генеза [5, 13].

Известно, что на функцию мочеотделения большое влияние оказывают психические факторы. В частности, на фоне выраженных эмоциональных потрясений, при сильном страхе, нередко отмечается непроизвольное мочеиспускание. Поскольку мочеиспускание — основная функция мочевого пузыря, то единственно возможной, адекватной для него реакцией на значимые психические стимулы будут различные формы и степени нарушения диуреза (аналогично одышке при гипервентиляционном синдроме или кардиалгии и аритмии при нейроциркуляторной дистонии по кардиальному типу в структуре аффективных расстройств). Хроническое психоэмоциональное напряжение, дистресс или одномоментный сильный аффект приводят к повышенной возбудимости мышц мочевого пузыря или, наоборот, к его атонии, а следовательно, к усиленному/частому диурезу или спастической задержке мочи [9, 10].

Известно, что «очень частая или почти постоянная эмоция, как это бывает в некоторых случаях тоски или навязчивых идей» обуславливает, соответственно, все более частые и стойкие висцеральные нарушения, принимающие хроническое течение [10]. Постоянная озабоченность, «навязчивость», связанная с каким-либо органом, «вызывает в этом органе те же явления, которые шоковая эмоция может произвести непосредственно и быстро» [10]. Основоположник рациональной психотерапии Пьер Дюбуа, говоря о психогенных расстройствах мочеиспускания, отмечал: «Ничто так не вызывает позыва к мочеиспусканию, как вечная мысль о нем» [2]. Охваченные страхами и сомнениями по поводу своего мочеиспускания больные с более или менее выраженными аффективными расстройствами могут испытывать неодолимые и частые позывы к нему лишь «вследствие излишней заботы и малейшего волнения» [9, 10].

О степени аффективной напряженности пациента свидетельствует обычно сопутствующий «настойчивой потребности мочиться» ряд неприятных ощущений и симптомов вегето-сосудистого генеза (что и позволяет нам [13, 14] все же настаивать на отнесении данных расстройств преимущественно к группе соматоформных вегетативных дисфункций), таких как: озноб, похолодание кистей и стоп или ощущение жара в лице, гиперемия или, наоборот, бледность кожных покровов и, главное, чувство страха. Тревога и страх больных за свое состояние становятся в свою очередь объектом ипохондрической фиксации.

Невротическая поллакиурия проявляется резким учащением мочеиспускания после психической травмы, волнений, при мысли о чем-то неприятном. Встречается чаще всего у лиц женского пола, возможно, вследствие большей эмоциональности, впечатлительности, демонстративности и других свойств характера, типичных для женщин. Иногда все та же демонстративность становится причиной того, что появившаяся в структуре обсессивно-фобического или неврастенического невроза поллакиурия у девочек закрепляется и поддерживается в рамках манипулятивного реагирования. Нередко также невротическая поллакиурия закрепляется по типу условного рефлекса [13].

Невротическая никтурия — перемещение выделения основного количества мочи с дневного времени на ночное. Невротическая полиурия — одно из наименее изученных редких невротических расстройств мочеиспускания.

Задержка мочеиспускания и мочеовод заикание (прерывистая струя) отмечаются в общественных туалетах, то есть в присутствии посторонних, у мужчин. Расстройство начинается в детстве и связано с особенностями воспитания и психастенической структурой личности. С психодинамических позиций у мужчин, страдающих этим расстройством, отмечаются проблемы в конкуренции с другими мужчинами (известно, что маленькие мальчики соревнуются, кто дальше пописает [8], а более старшие «меряются пенисами»). Возможно, что ряд таких пациентов воспитывался по типу повышенной моральной ответственности в строгих пуританских семьях, вследствие чего обычный процесс мочеиспускания у них переживался противоречиво, как бессознательно связанный со «стыдными» половыми органами [8–10].

Существует и уретральная ипохондрия — неприятные и тягостные ощущения у больных в области уретры и половых органов. Она может отмечаться и в структуре соматизированной депрессии, когда пациент жалуется на болезненные ощущения и в других органах: «сердце ноет», «не хватает воздуха», «в животе — спазмы», «голову давит», «кости ломит». Сама степень ипохондрической фиксации таких пациентов отражает аффективную вовлеченность в тревогу и страхи по поводу собственной неполноценности, от которой зависит якобы вся их жизнь, все их дальнейшее существование. Они действительно не могут заниматься ничем другим и отказываются от любой работы даже не из страха, что она помешает их мочеиспусканию, а в силу невозможности думать о чем-нибудь другом, кроме туалета, вообще отойти от туалета; вследствие чего их социальная жизнь полностью нарушается [7, 9, 10].

Дизурия — психогенная дисфункция мочевого пузыря, проявляется в виде задержки мочи, вызванной спазмами сфинктеров мочевого пузыря, потерей позывов на мочеиспускание или недержанием мочи. Расстройство может наблюдаться в структуре астенических состояний, конверсионного синдрома у истероидных личностей и в рамках соматизированной депрессии [7, 8].

Причиной появления описанных выше расстройств могут быть сексуальное насилие [19], депрессия, тревога [18]; они отмечаются в структуре общих неврозов (истерического, обсессивно-фобического или неврастенического) [19] или выступают в роли относительно самостоятельного расстройства как невротический моносимптом, системный или органический невроз [4, 5, 13, 15].

Согласно принципу негативной диагностики невроза, невротическую задержку мочи / дизурию диагностируют только в тех случаях, когда не обнаружено органической патологии [13, 14, 17, 18]. Часто такие пациенты обращаются за помощью к урологам [17, 18], они могут быть весьма настойчивы, требовать весьма радикальные методы лечения, например, цистэктомии [17].

Психогенная острая задержка мочи (ОЗМ) [6] не входит в число наиболее частых причин ОЗМ у мужчин, занимая последнее место среди таковых у женщин.

Исследования урологов центрированы на урологические или нейроурологические причины задержки мочи. Однако и они отмечают, что «сложнее дело обстоит с поведенческим расстройством (синдром Фоулера, в основе которого лежит увеличение функционального объема мочевого пузыря более 500 мл вследствие вынужденных длительных перерывов между мочеиспусканиями и повышением порога ощущения позыва) и психогенной задержкой мочи. Однако, исходя из механизмов действия психотропных средств, применяемых для купирования этих состояний, можно с большой долей вероятности предполагать участие коры головного мозга в формировании ОЗМ» [6]. Данное снижение чувствительности мочевого пузыря описано и у детей как причина дневного недержания мочи. Причиной этого расстройства выступают, очевидно, не только особенности иннервации мочевого пузыря, но также изменение порога сенсорных восприятий центральной нервной системы при определенном функциональном состоянии последней [9, 10].

Дифференциально-диагностическим критерием при психогенных дизурических расстройствах может являться отсутствие терапевтического эффекта в ответ на нейроурологические препараты

и, наоборот, хорошая положительная динамика на фоне назначения психотропных средств (анксиолитиков, антидепрессантов) [18].

Терапия любых дизурических расстройств должна быть направлена на устранение общеврологических симптомов или аффективных расстройств, собственно нормализацию рефлекторной деятельности мочевого пузыря и коррекцию нарушенной системы отношений личности. С успехом применяется сочетанная терапия, включающая как дифференцированную фармакотерапию (транквилизаторы, антидепрессанты), так и комплексную психотерапию (рациональную, поведенческую), гипнотерапию, методы психорегуляции (самовнушение, аутотренинг, релаксацию, ряд медитативных техник), семейную психотерапию [5, 12, 13].

При проведении аутотренинга и гипноза используют следующие формулировки внушения (самовнушения): «У меня нет никаких болезней, мешающих мне нормально ходить в туалет. Ритм мочеиспускания приходит в норму. Ложные позывы к мочеиспусканию уйдут. Мне не нужно ходить в туалет так часто. Всегда своевременно, в ответ на наполнение мочевого пузыря, почувствую позыв к мочеиспусканию и сразу пойду в туалет; смогу удержаться пока не дойду до туалета. В туалете или там, где можно пописать, мой мочевой пузырь сразу расслабляется. Моча льется легко и свободно. У меня хорошая непрерывная струя» [8, 12, 13]. Симптом-центрированные формулировки, естественно, могут варьироваться в зависимости от особенностей симптоматики, перемежаясь с личностно-ориентированными [12, 13].

В последнее время все чаще применяют метод биологической обратной связи, с помощью которого пациенты учатся контролировать удержание мочи [16]. Описаны случаи успешного сочетанного применения поведенческой терапии и физиотерапии [20].

В сложных случаях может понадобиться динамическая психотерапия [8].

Для истеро-конверсионных расстройств характерны их чрезмерность, нетипичность, экспрессивность, интенсивность клинических проявлений; выбор больного органа или системы в связи с его функциональной недостаточностью (врожденной или приобретенной, применительно к нашему примеру, посткатетеризационной); особая динамика (изменчивость, подвижность, внезапность появления и исчезновения); возможность имитации любых заболеваний; исчезновение или ослабление симптоматики по прошествии трудной ситуации или удовлетворении эмоциональных потребностей [1].

Со своими жалобами такие пациенты, как правило, попадают к узкому специалисту. Так, в рассматриваемом нами контексте, к урологу они обращаются либо с учащением позывов на мочеиспускание, либо с недержанием мочи, либо — как и было в нашем примере — с задержкой мочи или потерей ощущения позывов на мочеиспускание.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К нам обратился курсант военного училища, 1998 г. р., с единственной жалобой на то, что он вообще не чувствует позыв к мочеиспусканию. Прицельными вопросами удалось выяснить, что примерно раз в месяц пациент реально упускает мочу (по типу дневного недержания мочи), но чаще ему удается подгадывать время очередного мочеиспускания, ориентируясь на имевший место до болезни спонтанный ритм мочеиспусканий. При этом помочиться стоя ему удавалось только в состоянии легкого алкогольного опьянения, когда и сам позыв он хорошо чувствует (об этом он рассказал в самом конце консультации). Во всех остальных случаях молодому человеку приходится долго сидеть на унитазе, чтобы расслабиться, а то и вообще выдавливать из себя мочу нажатием на низ живота.

Из анамнеза известно, что пациент родился и вырос в семье военнослужащего. Семья полная, патриархальная. Воспитание с элементами доминирующей гиперпротекции со стороны отца — подполковника. Последние годы семья жила в маленьком городке-гарнизоне.

Анамнез болезни: первые жалобы отмечались в мае 2016 г. (подростку было 17 лет), когда появились боли в животе, на фоне которых юношу увезли в госпиталь, где взяли анализы крови, а мочу — поскольку мальчик не смог помочиться самостоятельно — взяли резиновым катетером. С тех пор и начала проявляться вышеуказанная симптоматика. Обращает внимание четкая временная связь возникновения и поддержания данной симптоматики с поступлением в иногороднюю военную академию и нахождением там. Сам мальчик хотел быть художником, но родители настояли на продолжении военной династии. В самой академии физически крепкий, но эмоционально лабильный, сенситивный юноша с первых дней начал сталкиваться с далекими от романтики резкостью, грубостью, несправедливостью. Во время первого отпуска домой, где пациент имел успешный первый сексуальный опыт с девушкой, он вновь начал чувствовать позыв к мочеиспусканию, который повторно исчез, как только он вернулся обратно в академию. На фоне нахождения в академии сим-

птоматика усугубилась, в связи с чем курсант дважды госпитализировался, а затем и вообще — из-за болезни (!) бросил академию и вернулся домой, где поступил — также по инициативе родителей — в расположенный в его городе филиал авиационного института по специальности военный инженер. В институте, где ему также не нравилось учиться, обстановка была спокойнее, чем в академии, при этом симптоматика, пусть и менее яркая, сохранялась. Пациент был всесторонне обследован урологически — никаких патологических изменений не выявлено. Юноша в плановом порядке был госпитализирован в НИПНИ им. В.М. Бехтерева, где помимо повторного урологического обследования был консультирован психиатром, который, диагностировав у пациента «другое диссоциативное (конверсионное) расстройство», направил юношу к психотерапевту КДЦ СПбГПМУ.

Данные электроэнцефалограммы: умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга, без очаговых и пароксизмальных изменений. Ультразвуковая диагностика: виллизиев круг замкнут, брахицефальные сосуды без патологических изменений, кровоснабжение головного мозга без грубых гемодинамических изменений.

Объективно: на приеме пациент гиперстенического телосложения, в месте и времени ориентирован, психоинтеллектуальное развитие в норме, память, внимание не нарушены; мышление без структурных нарушений, другой невротической симптоматики не предъявляет. Психотической симптоматики не выявлено. Критика к своему состоянию есть. В принципе, связывает появившуюся у него симптоматику с необходимостью учиться там, где он сам учиться не хочет. Эго-синтонен в плане терапии, настроен на гипносуггестивную терапию. На момент консультации длительно получает сертралин по 100 мг утром и по 25 мг гидроксизина на ночь.

Поскольку в МКБ-10 отсутствует рубрика, позволяющая четко определить данное состояние с учетом одновременно как его генеза, так и клинической картины, — нами был поставлен сочетанный диагноз: «Другое диссоциативное (конверсионное) расстройство (F44.8) в сочетании с соматоформной вегетативной дисфункцией уrogenитальной системы (F45.34)».

Уже в ходе консультации пациенту была уточнена связь возникшей его симптоматики с необходимостью выполнять волю своего отца, учиться там, где он скажет; был сделан акцент на отсутствии необходимости сохранять невротическую симптоматику, поскольку он уже взрослый человек и имеет право выбирать, где ему учиться и кем

работать. Пациенту был разъяснен механизм конверсионного/органного реагирования, как и то, что более зрелым — соответствующим его возрасту — было бы реагирование на поведенческом уровне, причем, любое. То есть, он может закончить институт, получив профессию военного инженера, попробовать поработать некоторое время в этой сфере; пойти учиться на художника сразу после окончания вуза; бросить вуз и пойти учиться на художника сейчас же; выбрать третий, четвертый, пятый варианты. И для всего этого ему больше не надо искать оправдания, тем более болеть.

Пациенту были даны рекомендации в структуре поведенческой терапии. Так ему было предписано рисовать рисунки, схематично изображая свои проблемы с одновременным указанием их ранее неосознаваемых (частично или полностью) причин.

Учитывая максимальную мотивацию пациента на гипносуггестивную терапию, буквально через день с ним был проведен сеанс классического гипноза (третья стадия по Форелю), в ходе которого в достаточно императивной форме ему были сделаны внушения как симптом-центрированные (нормальная работа мочевого пузыря и всей системы мочевыделения), так и личностно-ориентированные, основная идея которых состояла в том, что для для принятия самостоятельных решений, ему не нужно болеть.

На запланированный перед самым его отъездом повторный сеанс пациент не пришел, сообщив по телефону, что стал нормально чувствовать позыв к мочеиспусканию и ритм спонтанных мочеиспусканий полностью восстановился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаи успешной поведенческой и гипносуггестивной терапии длительно существующих дизурических расстройств в нашей практике встречаются довольно часто [12–14]. Однако этому обычно предшествует тяжелая энергозатратная консультация с конфронтационными и парадоксальными техниками, где, к примеру, пациенту предлагается всю жизнь проводить в туалете, приковав себя туда цепью; при истерической поллакиурии у девочек — изобразить себя принцессой с короной в виде унитаза и т. п. Выходом из такой конфронтации обычно является все та же поведенческая терапия и 5–10 сеансов гипнотерапии. В приведенном случае эффект был достигнут практически мгновенно, на что повлияло уже имевшее место или индуцированное врачом-психиатром частичное осознание пациентом истоков своей болезни, его эго-синтонность в плане терапии и максимальная мотивированность на гипнотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

- Гиндикин В.Я. Справочник: соматоформные и соматоформные расстройства. – М.: Триада-Х, 2000. – 256 с. [Gindikin VYa. Spravochnik: somatogennyye i somatoformnyye rasstrojstva. M.: Triada-H; 2000. 256 p. (In Russ.)]
- Дюбуа П. Психоневрозы и их психическое лечение / под ред. В.П. Осипова. – СПб.: К.Л. Риккер, 1912. – 397 с. [Dyubua P. Psihonevrozy i ih psihicheskoe lechenie. V.P. Osipov, editor. Saint Petersburg: K.L. Rikker; 1912. 397 p. (In Russ.)]
- Коцюбинский А.П., Петрова Н.Н. Соматоформные, соматопсихические и психосоматические расстройства: учебное пособие. – СПб.: Санкт-Петербургский Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2015. – 109 с. [Kocubinskij AP, Petrova NN. Somatoformnyye, somatopsichieskie i psihosomaticheskie rasstrojstva: uchebnoe posobie. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij psihonevrologicheskij institut im. V.M. Bekhtereva; 2015. 109 p. (In Russ.)]
- Мясищев В.Н. Личность и неврозы. – Л.: Ленинградский университет, 1960. – 426 с. [Myasishchev VN. Lichnost' i nevrozy. Leningrad: Izd-vo Leningradstskogo universiteta, 1960. 426 p. (In Russ.)]
- Нахимовский А.И., Шишков В.В. Практическая психотерапия детей и подростков. СПб.: Речь, 2003. – 384 с. [Nahimovskij AI, Shishkov VV. Prakticheskaya psihoterapiya detej i podrostkov. Saint Petersburg: Rech'; 2003. 383 p. (In Russ.)]
- Попов С.В. Нейрогенная задержка мочи (этиология, диагностика, лечение). Дис. ... канд. мед. наук. – М.: 2016. – 261 с. [Popov SV. Nejrogennaya zaderzhka mochi (etiologiya, diagnostika, lechenie) [dissertation]. Moscow; 2016. 261 p. (In Russ.)]. Режим доступа: https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2016/09/popov-sergey-vitalevich-dissertaciya-02.09.2016_0.pdf?download=1. Дата обращения: 25.12.2020.
- Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Рапопорт С.И., и др. Органные неврозы как психосоматическая проблема // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100. – № 12. – С. 4–12. [Smulevich AB, Syrkin AL, Rapoport SI, et al. Organ neuroses as a psychosomatic problem. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2000;100(12):4-12. (In Russ.)]
- Старшенбаум Г.В. Психосоматика и психотерапия: исцеление души и тела. – М.: Изд-во Института психотерапии, 2005. – 496 с. [Starshenbaum GV. Psihosomatika i psihoterapiya: iscelenie dushi i tela. Moscow: Izd-vo Instituta psihoterapii; 2005. 496 p. (In Russ.)]
- Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства: учебник. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 544 с. [Topolyanskij VD, Strukovskaya MV. Psihosomaticheskie rasstrojstva: uchebnik. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 544 p. (In Russ.)]
- Узеиров А.А. Психосоматические расстройства: учебно-методическое пособие. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016. – 27 с. [Uzeirov AA. Psihosomaticheskie rasstrojstva: uchebno-metodicheskoe posobie. Rostov on Don: Izd-vo RostGMU; 2016. 27 p. (In Russ.)]
- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С., и др. Расстройства невротического спектра у детей с ночным энурезом // Педиатр. – 2013. – Т. IV. – № 3. – С. 70–73. [Chutko LS, Surushkina SYu, Nikishena IS, et al. Neurotic spectrum disorders in children with nocturnal enuresis. *Pediatrician*. 2013;4(3):70-73. (In Russ.)]
- Шишков В.В. Выше стресса! Школа саморегуляции. Аутотренинг. Медитация. Биоэнергетика. Йога. Гипноз. Психорегуляция в спорте. – СПб.: Скифия, 2019. – 396 с. [Shishkov VV. Vyshe stressa! Shkola samoregulyacii. Autotrening. Meditaciya. Bioenergetika. Joga. Gipnoz. Psihoregulyaciya v sporte. Saint Petersburg: Skifia; 2019. 396 p. (In Russ.)]
- Шишков В.В. Психотерапия функциональных расстройств. Карманный справочник врача и психолога. – СПб.: Скифия, 2013. – 496 с. [Shishkov VV. Psihoterapiya funkcional'nyh rasstrojstv. Karmannyj spravochnik vracha i psihologa. Saint Petersburg: Skifia; 2013. 496 p. (In Russ.)]
- Шишков В.В., Кощавцев А.Г., Поздняк В.В., Ильичёв А.Б. Пограничные психические расстройства в детском возрасте: учебное пособие / под ред. С.В. Гречаного. СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2015. – 59 с. [Shishkov VV, Koshchavcev AG, Pozdnyak VV, Il'ichyov AB. Pogranichnye psihicheskie rasstrojstva v detskom vozraste: uchebnoe posobie. S.V. Grechaniy, editor. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGPMU, 2015. – 59 p. (In Russ.)]
- Von Bergman G. Funktionale Pathologie. Eine klinische Sammlung Sammlung von Ergebnissen und Anschauen einer Arbeitsrichtung. Berlin: Von Bergman G. Unter Mitarbeit von Goldner; 1932. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-49910-4>.
- Ebiloglu T, Kaya E, Köprü B, et al. Biofeedback as a first-line treatment for overactive bladder syndrome refractory to standard urotherapy in children. *J Pediatr Urol*. 2016;12(5):290.e1-290.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.02.018>.
- Kuffel A, Kapitza KP, Löwe B, et al. [Chronic pollakiuria: cystectomy or psychotherapy]. *Der Urologe Ausg A*. 2014;53(10):1495-1499 (In German). <https://doi.org/10.1007/s00120-014-3618-x>.
- Shvarts PG, Goriachev FK, Plotnikov AN, et al. Differential diagnosis and treatment of neurogenic and psychogenic dysuria in case of overactive bladder syndrome. *Ter Arkh*. 2013;85(9):86-92.

19. Susset J. Psychogenic dysuria. *Ann Urol (Paris)*. 1993;27(6-7):327-328.
20. Wolz-Beck M, Reisenauer C, Kolenic GE, et al. Physiotherapy and behavior therapy for the treatment of overactive bladder syndrome: a prospective cohort study. *J Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5): 1211-1217. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4357-1>.

◆ Информация об авторах

Валерий Витальевич Шишков — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vvshishkov@yandex.ru.

Полина Андреевна Кокуренкова — ординатор кафедры психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: polykokurenkova@yandex.ru.

Алексей Борисович Ильичёв — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alexbori@rambler.ru.

Северин Вячеславович Гречаный — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: svgrechany@mail.ru.

Вера Владимировна Поздняк — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: egodoe@yandex.ru.

Юлия Валерьевна Хуторянская — ассистент кафедры психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com.

◆ Information about the authors

Valery V. Shishkov — MD, PhD, Associate Professor Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: polykokurenkova@yandex.ru.

Polina A. Kokurenkova — Resident doctor of the Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: polykokurenkova@yandex.ru.

Alexey B. Ilyichev — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexbori@rambler.ru.

Severin V. Grechanyy — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svgrechany@mail.ru.

Vera V. Pozdnyak — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: egodoe@yandex.ru.

Yulia V. Khutoryanskaya — Assistant Professor of the Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com.



НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, 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-е 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 А.Б. Пальчик, д.м.н., доцент М.Ю. Фомина, к.м.н. Е.Ю. Скрипченко

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





О НОРМЕ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

© В.А. Аверин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Аверин В.А. О норме психического развития человека // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 81–90. <https://doi.org/10.17816/PED11581-90>

Поступила: 07.09.2020

Одобрена: 12.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

Анализируются различные подходы и модели понятия «норма психического здоровья»: медицинские (биологические), психологические, социально нормативные, основанные на принципах механистического детерминизма. А.Б. Холмогорова предлагает биопсихосоциальные модели, в основу которых положен системный подход. Б.С. Братусь, критически оценивая названные модели и подходы к определению понятия «норма психического здоровья», в качестве альтернативного подхода выделяет философскую концепцию человека, позволяющую понять сущность человека и ход его развития. Таким образом, проблему поиска критериев «нормы психического здоровья» можно переформулировать в проблему поиска критериев «нормы психического развития человека», поскольку в центре рассмотрения оказывается Человек как результат культурного развития во всем его многообразии: как индивид, личность, субъект деятельности, интеграция множества свойств которых выражается в индивидуальности. Развитие человека в рамках культуры приводит к формированию культурного сознания, основными показателями которого являются свобода, самостоятельность, творчество, самодостаточность и совестливость. Предпринята попытка формулирования психологических инструментов достижения целей психического развития человека. На уровне индивида-личности эта роль принадлежит *направленности личности*, которая определяет ее направленность на достижение целей деятельности, на уровне субъекта деятельности — *индивидуальному стилю деятельности*. Взаимодействие этих ведущих факторов развития человека обеспечивает внутреннее единство всех уровней организации человека и результируется в понятии «цельность человека», которое полно выражает психологическое содержание индивидуальности — носителя культурного сознания.

Ключевые слова: норма психического развития; психическое здоровье; культурное сознание; свобода; самостоятельность; творчество; самодостаточность; совестливость; системный подход; системообразующие факторы; индивидуальность; направленность личности; индивидуальный стиль деятельности; цельность человека.

ON THE NORM IN HUMAN MENTAL DEVELOPMENT

© V.A. Averin

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

Saint Petersburg, Russia

For citation: Averin VA. On the norm in human mental development. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):81-90. <https://doi.org/10.17816/PED11581-90>

Received: 07.09.2020

Revised: 12.10.2020

Accepted: 23.10.2020

Various approaches and models of the concept of “mental health norm” are analysed: medical (biological), psychological, social normative, based on the principles of mechanistic determinism. As opposed to them, A.B. Cholmogorova advocates biopsychosocial models, which are based on a systemic approach. B.S. Bratus’ singles out the “statistical adaptation approach” and the “adoption of negative criteria of the norm” opposing it, as well as the “cultural relativistic and existential” approaches and the “descriptive criteria of mental health” opposing them. Searching for optimal criteria for the norms of mental development the HUMAN BEING is found to be in the centre of consideration as a result of cultural development in all its diversity: as an individual, personality, subject of activity, the integration of the variety of properties of which is expressed in individuality. The development of a human being within culture leads to the formation of a cultural consciousness, the main criteria of which are freedom, independence, creativity, self sufficiency and conscience. They can be considered as

criteria for the normal course of a person's mental development. An attempt to formulate psychological tools to achieve aims of the mental development of a human being has been made. At the level of individual-personality this role belongs to the directedness of the personality, expressing the relation of an individual to the aims of the activity. At the level of the subject of activity to the individual style of activity. The interaction of these key factors of the development of a human being ensures the internal unity of all levels of the organization of a human being, resulting in the concept of the "integrity of human being", which fully expresses the psychological content of individuality the bearer of cultural consciousness.

Keywords: norm of psychological development; cultural consciousness; freedom; directedness of personality; individual style of activity; integrity of human being.

Проблема нормы психического здоровья — одна из центральных проблем как всей психологической науки в целом, так ее важнейших для практики отраслей — психологии личности, медицинской (клинической) и возрастной психологии [9, 10, 16, 18, 19, 22, 27, 32, 35, 37].

В историческом плане в психологии сложились самые различные модели и подходы к определению понятия нормы психического здоровья. Поскольку в истории науки первым шагом в понимании здоровья (соматического) был медицинский подход, то и психическое здоровье пытались объяснить в рамках так называемого уровневого подхода, в центре внимания которого находится не столько содержание категории психического здоровья, сколько степень его выраженности (большей частью соматического) — от нормы до патологии. Так, С.В. Запускалов и Б.С. Положий выделяют следующие уровни: уровень стабильного психического здоровья, уровень риска, уровень предболезни, донозологический, уровень болезни [16].

С.Б. Семичов говорит об идеальной (абсолютной) норме, типологической и конституциональной норме, которая выступает в виде акцентуаций характера или личности, уровне психической дезадаптации, представленной в виде: а) непатологической, б) патологической дезадаптации (предболезни), и в) вероятно болезненное состояние, а также уровень верифицированной болезни [32].

Б.С. Фролов, презентуя систему оценки прогнозирования психического здоровья, считает, что она позволит определить здоровых, практически здоровых с благоприятными прогностическими признаками, практически здоровых с неблагоприятными прогностическими признаками, людей с легкой патологией и людей с выраженной патологией [35].

В рамках медицинского или уровневого подхода «здоровье определяется через нездоровье, норма — через аномалию» [10]. Очевидно, что при этом ничего не говорится о содержании понятия психической нормы, но это позволяет отнести людей к разным уровням здоровья (скорее соматического, чем психического).

А.Б. Холмогорова, анализируя проблему психической нормы, рассматривает основные типы

моделей нормы в контексте развития научного знания. В первых научных моделях нормы и патологии доминировали элементаризм и механицизм, что в психологии проявилось в сочетании *элементаризма с редуccionизмом*, «то есть попыткой сведения психического к другим видам реальности — биологической и социологической» [19]. Этому этапу развития науки, по мнению автора, соответствовали и первые научные модели психической нормы — *биологические, психологические и социально-нормативные*, основанные на принципах механистического детерминизма [19]. В противовес названным моделям автор предлагает *биопсихосоциальные* модели, методологической основой которых стал системный подход [11, 21, 41, 42]. Ссылаясь на основоположника системного подхода Л. фон Берталанфи, автор пишет: «Применительно к психологии этот подход означает рассмотрение человека в качестве активной личностной системы, которая не стремится к установлению гомеостаза со средой, как это утверждается в классическом бихевиоризме и психоанализе, а преобразует и изменяет эту среду» [19]. Резюмируя анализ упомянутых моделей психической нормы и патологии и их многочисленных частных вариантов, А. Холмогорова подчеркивает особую роль и значение биопсихосоциальных моделей. «Биопсихосоциальные модели — важный шаг на пути преодоления биологического, психологического и социологического редуccionизма в подходе к комплексной проблеме психического здоровья человека» [19].

Б.С. Братусь выделяет следующие основные подходы к пониманию нормы психического здоровья: «*статистически-адаптационный, культурно-релятивистский и экзистенциальный* подходы» [10]. Завершая критический анализ этих подходов, он заключает, что они «не дают убедительного ответа, отсылая нас либо к выраженной патологии (раз не болен, то здоров), либо к статистике (раз «как все», то нормален), либо к адаптивным свойствам (здоров, если хорошо приспособлен), либо к требованиям культуры (нормален, если выполняешь все ее предписания), либо к совершенным образцам (здоровье личности как атрибут выдающихся, творческих представителей человечества)» [10].

Отвечая на им же самим заданный вопрос о причинах высказывания проблемы психической нормы из пределов психологии, Б.С. Братусь полагает, что неудачи в поисках критериев нормального развития человека свидетельствуют «либо о слабости, зыбкости самой психологии..., ее объяснительных возможностей, либо о том, что данный предмет (его истоки, ключи, основания) действительно находятся вне поля психологии» [10]. По мнению автора, такой сферой, где следует искать «источки, ключи и основания для решения проблемы нормы психического развития является „философия, философская концепция человека“» [10]. Обосновывая значимость анализа проблемы нормы психического развития Б.С. Братусь заявляет: «Поскольку речь идет о человеке, то в представлениях о его „норме“ мы должны исходить из понимания сущности, которая и делает его собственно человеком...» [10]. Таким образом, в центре внимания оказывается Человек во всем своем многообразии: как индивид (психофизический организм), личность (психосоциальный человек), субъект деятельности, где осуществляется интеграция природных свойств индивида и психосоциальных свойств личности и индивидуальность как высший уровень интеграции индивидуальных, личностных, субъектных свойств [5, 6].

Переформулировка Б.С. Братусем проблемы норм психического здоровья человека в проблему норм психического развития человека, на наш взгляд, представляется весьма эвристичной, поскольку определение критериев нормального хода психического развития может привести к соответствующему результату — психическому здоровью человека. Тогда осознав возможные пути развития современного человека, поняв, что такое новый человек, в чем смысл его существования, можно сформулировать **перспективы развития человека**.

В вышедшей еще в 1923 г. книге «Культура и этика» Альберт Швейцер так охарактеризовал состояние современного ему человека: «Несвободный, обреченный на разобщенность, ограниченный, блуждая в дебрях бесчеловечности, уступая свое право на духовную самостоятельность и нравственное суждение организованному обществу, сталкиваясь на каждом шагу с препятствиями на пути внедрения истинных представлений о культуре — бредет современный человек унылой дорогой в унылое время» [40]. С психологической точки зрения это не только несвободный, ограниченный и разобщенный человек — это еще и несамостоятельный, негуманный, конформный и агрессивный человек. Столь же пессимистичный взгляд на современного ему человека мы

обнаруживаем у Аурелио Печчеи — основателя и первого президента Римского клуба, который считал, что «на данной стадии эволюции человек оказался неспособным в культурном отношении идти в ногу и полностью приспособиться к тем изменениям, которые он сам внес в этот мир» [30], и у С.С. Аверинцева, выдающегося российского мыслителя, полагающего, что «люди продолжают, увы, изменяться к худшему, причем быстрее и радикальнее» [4]. Впору говорить о **кризисе человека**, несмотря на его безусловные достижения в области развития человеческой цивилизации. Можно выделить, по меньшей мере, две группы причин, лежащих в основе этого кризиса.

Первая из них — это причины внутреннего порядка, лежащие внутри человека. Речь идет о так называемых нормативных и жизненных кризисах развития. Конечно, трудно утверждать, что именно они спровоцировали тот кризис человека, о котором речь шла выше. Но и полностью игнорировать хотя бы косвенное их влияние на этику человека не стоит. К внутренним противоречиям, определяющим сущность человека, его развитие и многообразие его сущностных качеств В.Д. Шадриков относит «отчужденность от природы и связь с ней, а также отчужденность от общества, группы, других людей и связь с ними» [39]. Другая группа причин находится вне человека, за его пределами. «Кризис человека, — утверждает А. Печчеи, — коренится не в самой человеческой природе, <...> это скорее кризис цивилизации или культуры, причина глубокого несоответствия между мышлением и поведением человека, с одной стороны, и изменившимся реальным миром — с другой» [30]. Выход из этого кризиса А. Печчеи видит в поиске и определении «новой этики для человека, которая бы и обеспечивала условия для выживания всего рода человека» [30]. Сходную точку зрения высказывает и А. Швейцер, для которого основной путь возрождения человека — это путь становления нового мировоззрения, а главным инструментом этого является культура. Эта идея основана на глубоком убеждении автора, что сама «культура зиждется на мировоззрении и может возродиться только в результате духовного пробуждения и этических устремлений людей» [40].

«Человеческая натура — это продукт культуры, — подчеркивает Э. Фромм, — а человек — это самое важное достижение тех непрерывных человеческих усилий, запись которых мы называем историей» [36].

Ссылаясь на мысль В.С. Библера, что культура — это синоним свободы [8], Е.С. Ляхович и Т.В. Стецюк полагают, что главное назначение

культуры состоит в формировании индивидуальности у человека, которая немыслима без свободы, творчества, ответственности [25]. На необходимость «формирования нового исторического типа личности в рамках новых культурных форм» с целью разрешения кризиса человека указывает и Н.М. Пахомов [29]. Итак, человек может преодолеть свой собственный кризис только на пути формирования новой этики, нового этического мировоззрения, идя по пути культурного развития. Развиваясь в рамках культуры, приобретая черты культурного сознания, человек может стать свободным, самостоятельным, гуманным, индивидуальным. Но способна ли культура к этому?

Приступая к анализу нынешнего положения культуры, нетрудно убедиться в ее кризисном состоянии. «Наша культура переживает тяжелый кризис», — заявляет А. Швейцер [40]. И основная причина этого состоит в том, «что ее материальная сторона развивалась намного сильнее, чем духовная» [40]. Аналогичную точку зрения высказывает и А. Печчеи [30]. О кризисе культуры писал Хосе Ортега-и-Гассет. Анализируя черты нового (авангардного) искусства, заявившего о себе, философ констатирует: «Со всех сторон мы приходим к одному и тому же — к бегству от человека» [38].

Таким образом, отчуждение человека, забвение того, что принято называть собственно человеческим, приводит к разрушению культуры, а вслед за ней и самого человека. Именно поэтому проблема Человека встает во весь рост именно сейчас, когда «несвободный», «ограниченный», «блуждающий в дебрях бесчеловечности», вооруженный при этом с головы до ног человек способен уничтожить не только себя, но и все живое, что есть на Земле. Не случайно некоторые исследователи называют XXI век — веком Человека.

Итак, если культура выступает фактором развития человека, то правомерно говорить о необходимости именно культурного развития, как способе преодоления кризиса самого человека. Тогда актуальным становится выявление сущностных параметров (ценностей) культуры, которые и обуславливают формирование и развитие соответствующих человеческих качеств.

Как отмечают В.Е. Давидович и Ю.А. Жданов, выделение слова «культура» в качестве самостоятельного слова было произведено С. Пуффендорфом в 1684 г. [15]. В дальнейшем интенсивная разработка этого понятия осуществлялась представителями разных философских школ, в том числе Баденской (В. Виндельбанд [12], Г. Риккерт [31]) и школой культурной антропологии — А. Гелен, Г. Зиммель, О. Шпенглер, Э. Шпрангер [14].

П.С. Гуревич, детально проанализировавший феномен культуры в разные исторические эпохи в рамках различных философских учений, выделяет, по меньшей мере, три подхода к ее пониманию [14].

Первый из них — это *философско-антропологический* подход, когда культура понимается как **развернутая феноменология** человека. Культура, при этом, по словам А. Гелена, — «это человечность, то есть максимально полный, разносторонний и адекватный учет человеческой природы» [14]. Сегодня это направление находит свое выражение в так называемом принципе природосообразности.

Второй подход — *философско-исторический* — трактует акты культуры как **творческий процесс**. «Культура — это формирование и творчество», — отмечает П.С. Гуревич [14]. Поэтому человек культурный — это человек творящий.

В рамках третьего — *социологического* — подхода на первое место выступает **ценностная природа** культуры. «На наш взгляд, — пишет автор, — ценность выражает человеческое измерение культуры... Она как бы стягивает все духовное многообразие к разуму, чувствам и воле человека» [14].

Аналогичной точки зрения придерживается и В.И. Гинецинский, полагая, что такие понятия, как «сущностные силы человека», «творчество», «духовное богатство» выступают как варианты конкретизации понятия «культура» [13].

Таким образом, влияние культуры на человека проявляет себя в разных измерениях. В рамках первого из них *культурное развитие человека означает культивирование в нем человечности*, то есть способствует проявлению всех возможностей человека, его самовыражению, обеспечивая тем самым *максимально полное его развитие*.

Вместе с тем, *культурное развитие — это и развитие творческих сил человека*, поскольку любые продукты культуры — это результат творчества.

Наконец, *культурное развитие человека всегда предполагает поиск им смысла бытия, овладение ценностями, идеями, нормами и присвоение их, то есть суть формирование этического (нравственного) мировоззрения*. Поскольку перечень ценностей, осваиваемых человеком в ходе культурного развития, достаточно велик, важно выделить среди них наиболее существенные.

Учитывая зависимость ценностей культуры от конкретной исторической и культурной ситуации, Н.А. Лурья полагает, что каждая историческая эпоха формировала свою систему ценностей культурного развития человека, среди которых он выделяет *свободу* как высшую из всех [24]. По мнению В.Э. Соколова, «культура есть там, где есть суверенность разума и свобода мысли» [33], что в пси-

хологическом плане означает наличие у человека таких качеств, как свобода и самостоятельность. Таким образом, в качестве приоритетных выступают ценности *свободы и самостоятельности*.

Подведем некоторые итоги. Во-первых, цели культурного развития человека предполагают предоставление условий для максимально полного выражения потенциала (философско-антропологический подход). Именно возможность самовыражения позволяет человеку лучше всего увидеть и осознать свой потенциал, все свои лучшие стороны, равно как и недостатки. Психологически это означает осознание и понимание человеком самого себя, то есть содержание «Я-концепции» и самоотношения человека к самому себе. Иными словами, развитое самосознание личности лежит в основе **самодостаточности**, которое можно рассматривать как один из эффектов нормального хода психического развития человека.

Вместе с тем, культурное развитие человека — это развитие его творческих способностей (философско-исторический подход). Следовательно, способность к **творчеству** — следующий показатель культурного развития человека.

Среди актуальных ценностей культуры (социологический подход) на первом месте стоит возможность выбора. Культура — главный враг тоталитаризма, любой несвободы, в какую бы одежду она ни рядилась. Следовательно, культурный человек — это **свободный** человек. «Как духовное существо, человек свободен, он обречен на свободу выбора и культурное творчество своей жизни», — отмечает Л.П. Буева [20]. Но свобода оказывается всегда тесно связанной, с одной стороны, с самостоятельностью, а с другой — с ответственностью. Конформизм — это питательная среда авторитаризма. **Самостоятельность** обеспечивает автономность личности, ее относительную

независимость и возможность сознательного выбора.

Вместе с тем, свобода, не связанная с ответственностью, вырождается в анархию, бунт, своеволие. Как отмечал В. Франкл, «свобода может вырождаться в простой произвол, если она не прожигается с точки зрения ответственности» [34]. Уместно вспомнить и слова М.М. Бахтина, «что в рамках культурного развития важно вырабатывать и осваивать не только свои собственные идеи, ценности, нормы, но и принимать во внимание чужие» [28]. На наш взгляд, свободное, самостоятельное и самодостаточное поведение человека, не ограничивающее при этом прав другого на такое же поведение, — это поведение **совестливого** человека. На необходимости развития совестливости настаивает В. Франкл: «...воспитание должно быть направлено на то, чтобы не только передавать знания, но и оттачивать **совесть** так, чтобы человеку хватило чуткости расслышать требование, содержащееся в каждой отдельной ситуации» [34]. В скобках заметим, что высказывания этих двух авторов особенно актуальны сейчас в условиях охватившей все человечество пандемии коронавируса.

Все сказанное означает, что идеал культуры — это **культурный человек**. На рисунке показана схема возможного взаимодействия разных уровней организации в структуре человека. Нам уже известно, что роль системообразующего качества (фактора) на уровне личности, в структуре которого функционируют и природные свойства индивида, выполняет направленность личности. На уровне субъекта деятельности аналогичную роль выполняет индивидуальный стиль деятельности [1–3].

Взаимодействуя между собой, направленность личности и индивидуальный стиль деятельности обеспечивают содружество всех уровней, что

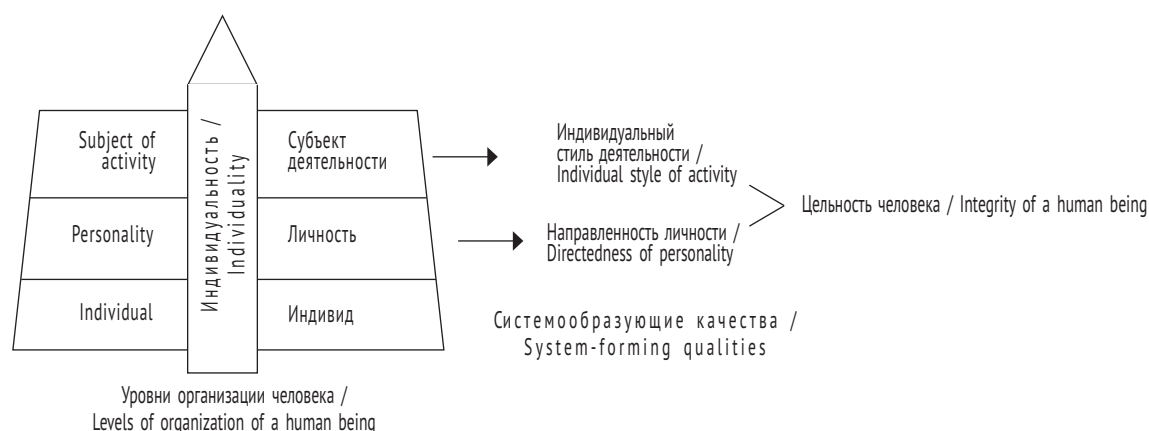


Схема взаимодействия разных уровней организации и их системообразующих качеств в психологической структуре человека
Interaction scheme of different levels of the organization and their system-forming qualities in the human structure

выражается в единстве личностных и деятельностных характеристик человека. Это единство личности и субъекта деятельности находит свое выражение в успешной трудовой, познавательной и коммуникативной деятельности человека, обуславливая непотворимость его вклада в общественный фонд.

Нам представляется, что наличие всех этих качеств является необходимым условием формирования оптимистического мировоззрения, поскольку только оно «способно побудить человека к действию во имя культуры, <...> ориентируя его на духовное и нравственное самосовершенствование <...> как на решающую цель культуры» [40].

Таким образом, именно культурное развитие человека может стать, по словам А. Печчеи, основой «общего самоусовершенствования и самовыяснения рода человеческого» [30]. Именно культура придает развитию человека подлинно гуманистический смысл, который, по словам Денниса Габора, требует от человека, «чтобы он перестал „заглядывать в будущее“ и начал „создавать“ его» [30]. Из сказанного вытекает, что ведущими, стратегическими целями нормального хода психического развития могут и должны стать такие культурные ценности, как **свобода, самостоятельность, творчество, самодостаточность и совесть** [2]. Но цель развития — это идеально представляемые результаты функционирования всей системы. Следовательно, обозначенные выше ценности культурного развития человека могут выступать в качестве *критериев нормального психического развития человека*.

Читатель возможно уже заметил определенное сходство методологических позиций Б.С. Братуся и автора данной статьи. Приступая к поиску критериев нормального психического развития человека, Б.С. Братусь и В.А. Аверин опираются на философскую трактовку концепции человека. Однако в нашем случае в качестве инструмента анализа этой концепции человека и его развития мы использовали философию культуры, то есть философское понимание культуры и культурное развитие человека.

Вместе с тем, признавая, что человек — это всегда ансамбль соподчиненных, сопряженных между собой общественных отношений, выражающихся в многочисленных свойствах, и качеств на всех уровнях его организации — индивида, личности, субъекта — возникает необходимость в поиске *системообразующего фактора* — «полезного результата системы», оказывающего «решающее влияние как на ход ее формирования, так и на все последующие реорганизации» [7].

У Б.С. Братуся «таким главным системообразующим представляется связь, *способ отношения к самому человеку*», в результате функционирова-

ния которого создаются условия нормального развития [10]. «Нормальное развитие, — пишет автор, — это такое развитие, которое ведет человека к обретению им родовой человеческой сущности. Условиями и одновременно критериями этого развития являются: отношение к другому человеку как к самоценности, как к существу, олицетворяющему бесконечные потенции рода „человек“ (центральное системообразующее значение); способность к децентрации, самоотдаче, любви как способу реализации этого отношения; творческий, целительный характер жизнедеятельности; потребность в позитивной свободе; способность к свободному волепроявлению; возможность самопроектирования будущего; вера в идеальные цели и осуществимость намеченного; внутренняя ответственность перед собой и другими, прошлыми и будущими поколениями; стремление к обретению сквозного общего смысла своей жизни» [10].

Поскольку мы отталкиваемся от понимания человека как многоуровневого образования — индивид, личность, субъект, индивидуальность, — предложенного Б.Г. Ананьевым, то любого из них можно представить в виде отдельной подсистемы, входящей в общую систему «человек». Отношения между ними строятся по иерархически-координационному принципу, на что указывал Б.Г. Ананьев [6]. Б.Ф. Ломов, анализируя характер взаимодействия между подсистемами, входящими в общую систему, указывает, что «важнейшим условием выявления взаимоотношений между разными подсистемами <...> является определение системообразующего фактора, благодаря которому различные механизмы объединяются в целостную функционально-динамичную систему» [23]. Для понимания процесса функционирования системы «человек» нужно, во-первых, определить содержание системообразующих факторов, действующих на уровне индивида, личности и субъекта деятельности, а во-вторых, общий системообразующий фактор всей системы «человек», благодаря которому различные подсистемы (уровни) «объединяются в целостную функционально-динамичную систему».

Что же выполняет функцию системообразующего фактора на уровне индивида? Б.Г. Ананьев, анализируя характер взаимоотношений между структурами индивида и личности, отмечал, что «структура личности включает структуру индивида в виде наиболее общих и актуальных для жизнедеятельности и поведения комплексов органических свойств» [5]. Следовательно, характеристики индивида оказываются включенными во внутреннюю структуру личности. В связи с этим важно установить системообразующий фактор, единый для

индивида и личности. Схема возможного взаимодействия разных уровней организации в структуре человека была показана на рисунке.

Роль такого единого для **индивида и личности системообразующего фактора** выполняет **направленность личности**, выражающая отношение личности к целям деятельности. Эта точка зрения была сформулирована ранее на основании результатов экспериментального исследования феномена направленности, как фактора успешности в деятельности педагога высшей школы [1]. Таким образом, направленность личности, в том числе и профессиональная, может выступать в качестве одного из критериев нормального развития личности.

Роль системообразующего фактора на уровне субъекта деятельности, по нашему мнению, выполняет **индивидуальный стиль деятельности** (см. рисунок). На системообразующий характер индивидуального стиля деятельности указывал В.С. Мерлин [26]. Важно отметить два момента во взглядах В.С. Мерлина. Во-первых, он подчеркивал, что «благодаря индивидуальному стилю возникают новые связи между индивидуальными свойствами разных иерархических уровней» [26]. Тем самым признается системообразующее значение индивидуального стиля в отношении не одного, но нескольких уровней в общей структуре человека. Во-вторых, хотя В.С. Мерлин и не называет точно эти «разные иерархические уровни», он указывает, что «индивидуальный стиль деятельности создает новые связи между **свойствами субъекта**» [26]. Тем самым подчеркивается системообразующее значение индивидуального стиля на уровне субъекта деятельности. Это совпадает и с нашей точкой зрения на место и роль индивидуального стиля деятельности как системообразующего фактора на уровне субъекта деятельности. Б.Г. Ананьев, рассматривая его структуру, утверждал, что «человек — субъект, прежде всего, основных социальных деятельностей — труда, общения, познания...» [5]. Содержание этих «социальных деятельностей» невозможно вне знаний, умений, навыков или, говоря сегодняшним языком, компетенций человека. Наверное, именно поэтому В.С. Мерлин, давая определение индивидуального стиля, говорит, что «...его следует понимать не как набор отдельных свойств, а как целостную систему взаимосвязанных действий, при помощи которых достигается определенный результат» [26]. В связи с этим нельзя не отметить очень важную деталь, отмеченную В.С. Мерлиным. Поскольку целостная система действий образуется вследствие целесообразного характера их связей, стиль деятельности не может быть ошибочным. Ошибочным может быть отдельное действие [26].

Так как в структуре субъекта выделяется, по меньшей мере, три основных вида деятельности, можно считать, что сообразно им формируются соответствующие индивидуальные стили — индивидуальный стиль познавательной деятельности, индивидуальный стиль общения и стиль трудовой деятельности. Последний, в свою очередь, по мнению В.С. Мерлина, также может быть представлен в нескольких видах [26]. Ведущим фактором в этой паре системообразующих факторов является направленность личности, так как именно на основе позитивного отношения личности к целям своей деятельности ищутся, находятся и приводятся в целесообразную систему способы достижения значимых для личности целей. Подчеркивая ведомое положение стиля деятельности, мы согласны с мнением Е.П. Ильина [17], что стиль деятельности, взятый в отдельности, без высокоразвитой способности, не может обеспечить высокоэффективную деятельность. Добавим к этому, что развитие способности возможно лишь в контексте выраженной направленности личности, поскольку только значимая для личности цель побуждает ее к формированию оптимальной системы действий, направленной на ее достижение.

Итак, роль системообразующего фактора на уровне личности выполняет направленность личности, а на уровне субъекта — индивидуальный стиль деятельности. Напомним слова Б.Ф. Ломова, что взаимоотношения между разными уровнями системы также регулируются системообразующим фактором, «...благодаря которому различные механизмы объединяются в целостную функционально-динамичную систему» [23]. Следовательно, взаимодействие между направленностью личности и индивидуальным стилем деятельности обусловлено действием еще одного регулирующего фактора.

Б.Г. Ананьев, исследуя структуру человека, ввел понятие индивидуальности, характеризующее, по его мнению, глубину личности. Он подчеркивал, что именно в индивидуальности «замыкается внутренний контур регулирования всех свойств человека как индивида, личности <...> и субъекта различных деятельностей» [5]. Указание Б.Г. Ананьева, что «индивидуальность — это „глубина“ личности и субъекта деятельности», по нашему мнению, подчеркивает ее функциональный характер [5]. Индивидуальность можно представить в виде некоего вектора, «пронизывающего» все уровни в структуре человека — индивида, личности и субъекта деятельности. Каждый человек всегда есть и индивид, и личность, и субъект относительно к степени сформированности или

выраженности соответствующих качеств и свойств. Однако далеко не каждый при этом индивидуальность не в смысле отдельных индивидуальных отличий на каждом из уровней человеческой организации, а в смысле их единства. Именно это единство является основой для максимально полного развития и выражения человеком своих способностей, качеств и свойств, когда человек, говоря словами Гегеля, «вкладывает свою сущность в произведенное», внося, тем самым, свой собственный неповторимый вклад в общественное развитие. **Индивидуальность выражает единство всех уровней организации человека** (см. рисунок).

Показав место индивидуальности в структуре человека и ее значение для его развития, Б.Г. Ананьев практически не затронул вопрос о ее психологической феноменологии. В то же время он подробно рассмотрел психологическое содержание структуры индивида, личности и субъекта. По нашему мнению, понятие *цельности* полнее других выражает психологическое содержание индивидуальности.

Роль системообразующего фактора (качества) на уровне личности, в структуре которого функционируют и природные свойства индивида, выполняет направленность личности. На уровне субъекта деятельности аналогичную роль выполняет индивидуальный стиль деятельности.

Взаимодействуя между собой, направленность личности и индивидуальный стиль деятельности обеспечивают содружество всех уровней, что выражается в единстве личностных и деятельностных характеристик человека [2, 3]. Это единство личности и субъекта деятельности находит свое выражение в функционировании человека, достигающего целей (ценностей) его психического развития — **свободы, самостоятельности, творчества, самодостаточности и совестливости**.

Нормальное психическое развитие человека обеспечивается механизмом активного взаимодействия двух тесно взаимосвязанных системообразующих факторов — *направленности личности и индивидуального стиля деятельности*.

Каково место цельности в приведенной выше конструкции? Опираясь на все сказанное, можно утверждать, что *цельность выступает в качестве психологического механизма, который обуславливает максимальный уровень достижений человека в ходе его нормального психического развития*.

Цельность человека понимается как единство системообразующих факторов — **направленности личности и индивидуального стиля деятельности**, презентующих в структуре человека **уровни индивида, личности и субъекта деятельности** [2, 3].

Именно поэтому цельность как психологическая категория представляется определяющей для понимания нормального хода психического развития, и может рассматриваться в качестве одного из **критериев нормы психического развития человека**.

Таким образом, опора на философскую трактовку концепции человека, в частности, на философское понимание культуры и культурное развитие человека, позволяет, во-первых, переформулировать проблему «норм(ы) психического здоровья» в проблему «норм(ы) психического развития человека» и, во-вторых, определить (сформулировать) эти нормы (показатели) нормального хода этого развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин В.А. Общая направленность личности и успешность воспитательной работы. В кн.: Психологические аспекты изучения направленности личности учащейся молодежи: Межвузовский сборник научных трудов. – Новосибирск: изд-во НГПИ, 1988. – С. 60–68. [Averin VA. Obshhaja napravlennost lichnosti i uspeshnost vospitatelnoj raboty. In: Psihologicheskie aspekty izuchenija napravlennosti lichnosti uchashhejsja molodezhi: Mezhvuzovskij sbornik nauchnyh trudov. Novosibirsk, Izd-vo NGPI; 1988. P. 60-68. (In Russ.)]
2. Аверин В.А. Психология медицинского образования. Автореф. дис. ... д-ра психол. наук. – СПб., 1997. [Averin VA. Psihologija medicinskogo obrazovaniya. [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 1997. (In Russ.)]
3. Аверин В.А. Цельность личности – субъективный фактор успешной деятельности человека. В кн.: Интегративный подход к познанию психологии человека / под научн. ред. Е.Ю. Коржовой. – СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2017. [Averin VA. Celnost lichnosti – subektivnyj faktor uspešnoj dejatel'nosti cheloveka. In: Integrativnyj podhod k poznaniyu psihologii cheloveka. EJu. Korzhovoj, editor. Saint Petersburg, Izdatel'stvo RGPU im. A.I. Gercena; 2017. (In Russ.)]
4. Аверинцев С.С. Попытки объясниться. – М., 1988. [Averincev SS. Popytki objasnitsja. Moscow; 1988. (In Russ.)]
5. Ананьев Б.Г. Человек как предмет познания. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1968. [Anan'ev BG. Chelovek kak predmet poznaniya. Leningrad, LGU; 1968. (In Russ.)]
6. Ананьев Б.Г. О проблемах современного человекознания. – М.: Наука, 1977. [Anan'ev BG. O problemah sovremennogo chelovekoznanija. Moscow, Nauka; 1977. (In Russ.)]
7. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. В кн.: Принципы си-

- стемной организации функций. – М.: Наука, 1973. [Anohin PK. Principialnye voprosy obshhej teorii funkcionalnyh sistem. In: Principy sistemnoj organizacii funkcij. Moscow, Nauka; 1973. (In Russ.)]
8. Библер В.С. Нравственность. Культура. Современность. – М.: Знание, 1990. [Bibler VS. Nравstvennost. Kultura. Sovremennost. Moscow, Znanie; 1990. (In Russ.)]
9. Братусь Б.С. Аномалии личности. – М., 1988. [Bratus BS. Anomalii lichnosti. Moscow; 1988. (In Russ.)]
10. Братусь Б.С. Аномалии личности. Психологический подход. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Ника, 2019. [Bratus BS. Anomalii lichnosti. Psihologicheskij podhod. 2-e Izd. pererab. i dop. Moscow: Nikeja; 2019. (In Russ.)]
11. Блауберг И.В., Юдин Э.Г. Становление и сущность системного подхода. – М., 1973. [Blauberger IV, Judin EG. Stanovlenie i sushhnost sistemnogo podhoda. Moscow; 1973. (In Russ.)]
12. Виндельбанд В. Философия в немецкой духовной жизни XIX столетия / пер. с нем. М.М. Рубинштейн и др. – М.: Наука, 1993. [Vindelband V. Filosofija v nemeckoj duhovnoj zhizni XIX stoletija. Moscow, Nauka; 1993. (In Russ.)]
13. Гинецинский В.И. Знание как категория педагогики: Опыт педагогической когитологии. – Л.: изд-во ЛГУ, 1989. [Ginecinskij VI. Znanie kak kategorija pedagogiki: Opyt pedagogicheskoy kogitologii. Leningrad: izd. LGU; 1989. (In Russ.)]
14. Гуревич П.С. Философия культуры. – М., 1994. [Gurevich PS. Filosofija kulture. Moscow; 1994. 317 p. (In Russ.)]
15. Давидович В.Е., Жданов Ю.А. Сущность культуры. – Ростов н/Д, 1979. [Davidovich VE, Zhdanov YuA. Sushhnost kulture. Rostov-na-Donu; 1979. (In Russ.)]
16. Запускалов С.В., Положий Б.С. Новые подходы к динамической оценке психического здоровья // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 1991. – № 2. [Zapuskalov SV, Polozhij BS. Novye podhody k dinamicheskoj ocenke psihicheskogo zdorovja. Obzrenie psichiatrii i med. psihologii im. V.M. Behтерева. 1991;(2). (In Russ.)]
17. Ильин Е.П. Стиль деятельности: новые подходы и аспекты // Вопросы психологии. – 1988. – № 6. – С. 85–94. [Il'in EP. Stil dejatel'nosti: novye podhody i aspekty. Voprosy psihologii. 1988;(6):85–94. (In Russ.)]
18. Карвасарский Б.Д. Медицинская психология. – Л., 1982. [Karvasarskij BD. Medicinskaja psihologija. Leningrad; 1982. (In Russ.)]
19. Клиническая психология / под ред. А.Б. Холмогоровой. В 4-х т. Т. 1. – М.: ИЦ «Академия», 2010. – 464 с. [Klinicheskaja psihologija. A.B. Holmogorovoj, editor. V 4 tomach. T. 1. Moscow; 2010. 464 p. (In Russ.)]
20. Круглый стол: Философия образования // Вопросы философии. – 1995. – № 11. [Kruglyj stol: Filosofija obrazovanija. Voprosy filosofii. 1995;(11). (In Russ.)]
21. Кузьмин В.П. Принцип системности в теории и методологии К. Маркса. 2-е изд. – М.: Политиздат, 1980. [Kuzmin VP. Princip sistemnosti v teorii i metodologii K. Marksa. 2-e izd. Moscow: Politizdat, 1980. (In Russ.)]
22. Лакосина Н.Д., Ушаков Г.К. Медицинская психология. – М.: Медицина, 1976. [Lakosina ND, Ushakov GK. Medicinskaja psihologija. Moscow: Medicina, 1976. (In Russ.)]
23. Ломов Б.Ф. О системном подходе в психологии // Вопросы психологии. – 1975. – № 2. [Lomov BF. O sistemnom podhode v psihologii. Voprosy psihologii. 1975;(2). (In Russ.)]
24. Лурья Н.А. Ценностно-деятельностная природа образованности и культурно-исторические условия изменения ее типа // Социально-философские проблемы образования: сб. статей. – М., 1992. [Lurja NA. Cennostno-dejatel'nostnaja priroda obrazovanosti i kulturno-istoricheskie uslovija izmenenija ee tipa. In: Socialno-filosofskie problemy obrazovanija. Sbornik statej. Moscow; 1992. (In Russ.)]
25. Ляхович Е.С., Стецюк Т.В. Философский подход к поискам новой концепции грамотности // Социально-философские проблемы образования: сб. статей. – М., 1992. [Ljahovich ES, Stecjuk TV. Filosofskij podhod k poiskam novoj koncepcii gramotnosti. In: Socialno-filosofskie problemy obrazovanija. Sbornik statej. Moscow; 1992. (In Russ.)]
26. Мерлин В.С. Очерк интегрального исследования индивидуальности. – М.: Педагогика, 1986. [Merlin VS. Oчерk integral'nogo issledovanija individualnosti. Moscow: Pedagogika; 1986. (In Russ.)]
27. Мэш Э., Вольф Д., Детская патопсихология. Нарушения психики ребенка. – СПб.: Прайм-еврознак, 2003. [Mjesh E, Volf D. Detskaja patopsihologija. Narushenija psihiki rebenka. Saint Petersburg: Prajm evroznak; 2003. (In Russ.)]
28. Образование в условиях перехода к регулируемой рыночной экономике: Сб. науч. тр. – М.: НИИВО, 1991. [Obrazovanie v uslovijah perehoda k regulirueмой rynochnoj jekonomike: Sbornik nauchnyh trudov. Moscow: NIIVO; 1991. (In Russ.)]
29. Пахомов Н.Н. Кризис образования в контексте глобальных проблем // Философия образования для XXI века: Сб. ст. / Ред. – сост. Н.Н. Пахомов, Ю.Б. Тупталов. – М.: Логос, 1992. – С. 18–31. [Pahomov NN. Krizis obrazovanija v kontekste globalnyh problem. In: Filosofija obrazovanija dlja XXI veka: Sb. statej. N.N. Pahomov, Yu.B. Tuptalov, editors. Moscow; 1992. P. 18–31. (In Russ.)]
30. Печчеи А. Человеческие качества. – М.: Прогресс, 1985. – 312 с. [Pechchei A. Chelovecheskie kachestva. Moscow: Progress; 1985. 312 p. (In Russ.)]

31. Риккерт Г. Естествоведение и культуроведение / пер. с нем. М.Я. Фитермана. – СПб., 1903. [Rikkert G. Estestvovedenie i kulturovedenie. Transl. from German. Saint Petersburg, 1903. (In Russ.)]
32. Семичов С.Б. Предболезненные психические расстройства. – М.: Медицина, 1987. [Semichov SB. Predboleznennye psihicheskie rasstrojstva. Moscow, Medicina; 1987. (In Russ.)]
33. Соколов Э.В. Понятие, сущность и основные функции культуры. – Л., 1989. [Sokolov EV. Ponjatie, sushhnost i osnovnye funkicii kultury. Leningrad; 1989. (In Russ.)]
34. Франкл В. Человек в поисках смысла / сост. Л.Я. Гозман, Д.А. Леонтьев. – М.: Прогресс, 1990. – 368 с. [Frankl V. Chelovek v poiskah smysla. Sost. K.Ya. Gozman, D.A. Leontyev. Moscow: Progress; 1990. 368 p. (In Russ.)]
35. Фролов Б.С. Система оценки прогнозирования психического здоровья при массовых психопрофилактических обследованиях. – Л.: Изд-во Военно-медицинской академии, 1982. [Frolov BS. Sistema ocenki prognozirovaniya psihicheskogo zdorovja pri massovyh psihoprofilakticheskikh obsledovaniyah. Leningrad: Voen. med. akad.; 1982. (In Russ.)]
36. Фромм Э. Человек для себя / Пер. с англ. и послесл. Л.А. Чернышевой. – Мн.: Коллегиум, 1992. [Fromm E. Man for Himself. An Inquiry into the Psychology of Ethics. Per. s angl. i poslesl. L.A. Chernyshevoj. Minsk: Kollegium; 1992. (In Russ.)]
37. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г. Культура, эмоции и психическое здоровье // Вопросы психологии. – 1999. – № 2. – С. 61–74. [Holmogorova AB, Garanjan NG. Kultura, jemocii i psihicheskoe zdorove. Voprosy psihologii. 1999;(2):61-74. (In Russ.)]
38. Ортега-и-Гассет Х. Эстетика. Философия культуры / Вступ. ст. Г.М. Фридендера; сост. В.Е. Багно. – М.: Искусство, 1991. – 588 с. [Ortega-i-Gasset H. Jestetika. Filosofija kultury. Vstup. st. G.M. Fridlendera; Sost. V.E. Bagno. Moscow, Iskustvo; 1991. (In Russ.)]
39. Шадриков В.Д. Философия образования и образовательная политика. – М.: Логос, 1993. [Shadrikov VD. Filosofija obrazovaniya i obrazovatel'naja politika. Moscow, Logos; 1993. (In Russ.)]
40. Швейцер А. Культура и этика / Пер. с нем. Н.А. Захарченко, Г.В. Колшанского. Общая редакция и предисловие проф. В.А. Карпушина. – М.: Прогресс, 1973. – 343 с. [Shvejcer A. Kultura i jetika / Per. s nem. N.A. Zaharchenko, G.V. Kolshanskogo. Obshhaja redakcija i predislovie prof. V.A. Karpushina. Moscow, Progress; 1973. 343 p. (In Russ.)]
41. Юдин Э.Г. Системный подход и принцип деятельности: методические проблемы современной науки. – М.: Наука, 1978. [Judin EG. Sistemnyj podhod i princip dejatel'nosti: metodicheskie problemy sovremennoj nauki. Moscow, 1978. (In Russ.)]
42. Bertalanfy L. Von Organisanion als System. Wiesbaden, 1972.

◆ Информация об авторе

Вячеслав Афанасьевич Аверин — д-р психол. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики факультета клинической психологии. ФГБУ ВО «Санкт Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: waverin@yandex.ru.

◆ Information about the author

Vyacheslav A. Averin — Dr. Sci. (Psychol.), Professor, Head, Department of General and Applied Psychology with a Courses of Biomedical Disciplines and Pedagogy of the Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: waverin@yandex.ru.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11591-96>

ВТОРИЧНАЯ КОРРЕКЦИЯ БЕСПЛОДИЯ И ОНКОФОБИИ ПОСЛЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ИНТЕРВЕНЦИИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

© С.А. Салехов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Новгород

Для цитирования: Салехов С.А. Вторичная коррекция бесплодия и онкофобии после психологической интервенции (описание клинического наблюдения) // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 91–96. <https://doi.org/10.17816/PED11591-96>

Поступила: 17.09.2020

Одобрена: 05.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

Описан случай эффективной однократной психологической интервенции у пациентки 23 лет с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) и прогрессирующим хроническим психологическим стрессом. Пациентка страдала онкофобией. В течение двух лет получала лечение от бесплодия, отказавшись от него в связи с безрезультатностью. Стратегия проведения консультации базировалась на принципе доминанты А.А. Ухтомского, теории функциональных систем П.К. Анохина, пирамиды потребностей А. Маслоу с учетом иерархии эмоционального напряжения и когнитивной функции в структуре психологического стресса, социальной иммобилизации и особенностей энергетического обеспечения центральной нервной системы. Был разработан алгоритм психологической консультации: 1. Под контролем психологического и физиологического состояния [калибровки нейролингвистического программирования (НЛП), верификации лжи и профайлинга] проведение провокативного воздействия для обеспечения высвобождения интенсивной эмоциональной реакции подавляемой агрессии на раздражитель (НЛП). 2. Торможение активности лимбической системы и «обнуление» эмоционального напряжения с применением «разрыва шаблона» (краткосрочное замешательство) с последующим управлением дыхания в условиях транзиторной гипоксии и перегрузкой репрезентативных систем. 3. Проведение ресурсно-релаксационного транса (эриксоновский гипноз). 4. Постгипнотическое внушение, когнитивный анализ и встраивание новых паттернов поведения и реагирования на стресс. 5. Обучение методике «обнуления» эмоционального напряжения и реакции реагирования на внешние раздражители. В течение 3 недель после однократной консультации у пациентки исчезло эмоциональное напряжение, нормализовались отношения в профессиональной сфере (переведена на более престижную работу с небольшим увеличением зарплаты), восстановились дружеские отношения с соседкой-подругой, достигнуто взаимопонимание с родителями. При этом на фоне регрессии гипертонуса матки исчезло болезненное образование в полости таза, воспринимаемое как онкологическая патология, и наступила беременность.

Ключевые слова: психологический стресс; психотравма; эмоции; психокоррекция; онкофобия; бесплодие; гипоксия.

SECONDARY CORRECTION OF INFERTILITY AND ONCOPHOBIA BY MEANS OF PSYCHOLOGICAL INTERVENTION (CLINICAL CASE DESCRIPTION)

© S.A. Salekhov

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Novgorod, Russia

For citation: Salekhov SA. Secondary correction of infertility and oncophobia by means of psychological intervention (clinical case description). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):91-96. <https://doi.org/10.17816/PED11591-96>

Received: 17.09.2020

Revised: 05.10.2020

Accepted: 23.10.2020

The analysis of psychological correction for post-traumatic stress disorder and progressive chronic psychological stress was carried out. At the same time, the strategy of the first consultation was based on the principle of A.A. Ukhomsky, the theory of functional systems by P.K. Anokhin, A. Maslow's pyramid of needs, taking into account the hierarchy of emotional stress and cognitive function in the structure of PS, social immobilization and the characteristics of the energy supply of the central nervous system. an algorithm for psychological counseling was developed: 1. Under the control of the psychological and physiological state (NLP calibration, lie verification and profiling), a provocative effect to ensure an intense emotional reaction of suppressed aggression to a stimulus (NLP). 2. Inhibition of the activity of the limbic system and zeroing of emotional stress with the use of breaking the template (short-term confusion), followed by breathing control under conditions of transient hypoxia and overload of the representative systems. 3. Conducting resource-relaxation trance (Ericksonian hypnosis). 4. Post-hypnotic suggestion, cognitive analysis and embedding of new patterns of behavior and response to stress. 5. Teaching the method of zeroing emotional stress and reaction to external stimuli. Within 3 weeks after a single consultation, emotional stress disappeared, relations in the professional sphere normalized (transferred to a more prestigious job with a slight increase in salary), friendly relations with a neighbor-friend were restored, and mutual understanding was achieved with parents. At the same time, against the background of regression of uterine hypertonicity, the painful formation in the pelvic cavity, perceived as an oncological pathology disappeared and the woman got pregnant.

Keywords: psychological stress; psychotrauma; emotions; psychocorrection; oncophobia; infertility; hypoxia.

Эффективность психологической коррекции в условиях ограниченной возможности получения информации на фоне интенсивного хронического стресса, сопровождающегося выраженными нарушениями не только психологического, но и физиологического состояния пациента, сомнительна. Соответственно, ее проведение диктует необходимость интегративного подхода, предусматривающего применение широкого арсенала методов с использованием медико-биологического и психологического воздействия [8].

В то же время необходимо сделать акцент на некоторых основных особенностях психологического инструментария, интегративное применение которого целесообразно при проведении психологического консультирования и коррекции по поводу посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) и ситуаций, связанных с психологическим стрессом (ПС).

Реакция на стрессовую ситуацию, реально угрожающую жизни и безопасности, происходит рефлекторно в формате стратегии «борьба–бегство», требующей незамедлительной интенсивной двигательной активности [2, 9]. При этом реакция на воздействие стрессора имеет эмоциональную окраску, определяющую психологию стресса [11, 13].

В то же время, изменение условий жизнедеятельности человека, сопровождавшихся трансформацией характеристик стрессоров и их восприятия, в сочетании с ограничивающими нормами и правилами, регламентирующими социально приемлемые шаблоны поведения, привели к пересмотру не только понимания природы стресса, но и паттернов реагирования на него [16].

Следует обратить внимание на особенности стрессоров и структуру ПС [4, 6], характерного для современного образа жизни, а также и на условия реагирования на него в рамках социально приемлемого поведения [7].

Приоритетными стрессорами стали непрерывно возрастающие эмоциональная напряженность и поток информации, которые адресованы центральной нервной системе человека. Стресс, обусловленный реальной угрозой жизни и безопасности, сменился психологическим стрессом, при котором ситуация лишь *воспринимается* как угроза жизни, безопасности, благосостоянию и оценке поведения человека со стороны социума [8, 11, 13].

На этом фоне изменилась стратегия реагирования человека на воздействие психологических стрессоров, адресованных центральной нервной системе (ЦНС). При этом реакция на ПС включает использование не только рефлекторной, эмоционально окрашенной реакции «борьба–бегство», но и когнитивную обработку информации, пред-

усматривающую поиск оптимального варианта решения конкретной ситуации, с учетом дополнительных факторов, прямо или косвенно связанных с ней, анализ ближайших и долгосрочных последствий принятых решений. Такая стратегия реагирования предполагает конкурентное преимущество при воздействии психологических стрессоров.

В то же время, замедленный ответ на ПС, увеличение времени на принятие решения, основанного на выученных в транзактном периоде паттернов поведения и личного жизненного опыта, снижает эффективность реакции на предъявляемые требования. При этом когнитивно оцениваются наиболее негативные сценарии развития событий и стратегии их разрешения, направленные на минимизацию последствий собственных действий. Более того, многократное проигрывание развития ситуаций после реакции на воздействие стрессоров приводит к перегрузке ЦНС, снижению фокуса внимания, нарастанию эмоционального напряжения на фоне перехода ПС в хроническую фазу.

Соответственно, реагирование на ПС современного образа жизни смещается с рефлекса «борьба–бегство», требующего немедленного активного двигательного ответа на воздействие стрессора, в сторону совладания и подавления эмоционального напряжения, с последующим переводом на реализацию когнитивной замедленной реакции [6, 8]. Развивается конфликт иерархии эмоционального напряжения и когнитивной обработки информации с последующими принятием и реализацией решения.

Особого внимания заслуживает то, что современный образ жизни предполагает одновременное либо последовательное воздействие на человека психологических стрессоров умеренной интенсивности, касающихся различных сфер его жизни. На этом фоне происходит быстрое переключение фокуса внимания с одной проблемы на другую, без решения предыдущей, что сопровождается накоплением эмоциональной и когнитивной информации, стиранием приоритетности между воздействиями стрессоров, формированием состояния выученной беспомощности и встраиванием шизофреногенных паттернов. При этом резко возрастают энергетические затраты при реализации реакции организма на ПС.

Кроме того, реакция на ПС реализуется в условиях социальной иммобилизации, регламентирующей социально приемлемые нормы поведения, несмотря на интенсивное воздействие психологических стрессоров [7].

Стратегия проведения консультации и оказания психологической помощи при этом должна базироваться на принципе доминанты А.А. Ухтомского [10], теории функциональных систем П.К. Ано-

хина [1], пирамиды потребностей А. Маслоу [3] с учетом иерархии эмоционального напряжения и когнитивной функции в структуре ПС [6], социальной иммобилизации и особенностей энергетического обеспечения ЦНС [7].

1. Согласно принципу доминанты А.А. Ухтомского, интенсивный очаг возбуждения, возникший в ЦНС вследствие воздействия психологических стрессоров, обеспечивается кислородом и энергетическим субстратом в приоритетном порядке. При этом обеспечение ресурсами остальных отделов мозга осуществляется в условиях дефицита по остаточному принципу.

2. В ответ на воздействие стрессора было необходимо переключить фокус внимания и сформировать функциональную систему, основной задачей которой было бы достижение конечного полезного результата, который в контексте данной консультации представлял собой снижение эмоционального напряжения и переключение приоритета на когнитивную обработку и оценку ситуации.

3. В пирамиде потребностей А. Маслоу выделяют первичные (обеспечение жизнедеятельности и безопасность) и вторичные (социальные) потребности. Приоритетными являются первичные потребности, располагающиеся на 1-й и 2-й ступенях. Возникающая в ответ на психологическое воздействие тревожность, сопровождающаяся интенсивной эмоциональной реакцией, которая реализуется в формате «борьба–бегство», воспринимается как угроза безопасности и располагается на 2-й ступени пирамиды А. Маслоу. При этом развивающиеся на фоне нарастания эмоционального напряжения нарушения сна и снижение аппетита относятся к 1-й ступени, отражающей обеспечение жизнедеятельности. То есть при проведении психологической консультации приоритетным является коррекция эмоционального состояния.

4. Социальная иммобилизация (обездвиживание), предписывающая следование социально одобряемым паттернам поведения, направлена на подавление реакции «борьба–бегство», что создает предпосылки для нарушения физиологического состояния и развития психосоматической патологии.

5. Для эффективного энергетического обеспечения ЦНС необходимы глюкоза и кислород, которые поступают в нейроны из крови, поскольку внутриклеточные запасы глюкозы минимальны. Для запуска аэробного катаболизма 1 молекулы глюкозы расходуется 2 молекулы АТФ (аденозин-трифосфата), но затем синтезируется 38 молекул АТФ. В отличие от этого при анаэробном катаболизме глюкозы при стартовом расходе 2 молекул АТФ затем синтезируется 4. То есть энергетическая ценность аэробного катаболизма в 18 раз превосходит эф-

фективность анаэробного, что имеет значение для регуляции процессов возбуждения и торможения в ЦНС. Так, управляемая транзиторная гипоксия позволяет снизить содержание кислорода в крови, что приведет к торможению доминантного очага возбуждения в лимбической системе, ретикулярной формации и амигдале. Следствием этого будет снижение эмоционального напряжения.

В соответствии с принципом доминанты А.А. Ухтомского появление приоритетного очага возбуждения в ЦНС будет в первую очередь обеспечиваться кислородом и энергетическим субстратом за счет перераспределения кровообращения, с увеличением объемного кровотока в активно функционирующих отделах головного мозга. При этом приоритетный очаг возбуждения при одновременном или последовательном воздействии психологических стрессоров будет формироваться в лимбической системе, отвечающей за эмоциональную реакцию на раздражитель. В это время резко снижается эффективность когнитивной функции

В то же время, функциональная система, сформировавшаяся в ответ на воздействие первого психологического стрессора, ввиду его умеренной интенсивности не успевает обеспечить достижение конечного полезного результата, когда перманентно начинают присоединяться один или несколько новых дополнительных психологических стрессоров. При этом на фоне нарастающего возбуждения в лимбической системе поступление и когнитивная обработка входящей информации резко снижается, но нарастает интенсивность эмоционального напряжения.

Соответственно, в условиях постоянно увеличивающегося количества и суммарной интенсивности воздействия психологических стрессоров конечным полезным результатом становится не разрешение конкретной конфликтной ситуации, а поддержание готовности к реакции в формате «борьба–бегство» на любое воздействие вне зависимости от его угрозы базовым первичным потребностям 1-й и 2-й ступени пирамиды А. Маслоу.

В то же время, развивается нарушение баланса между реализацией стратегии «борьба–бегство», сопровождающейся выраженной моторной активностью и социальной иммобилизацией, предписывающей соблюдение социально приемлемых норм поведения, что приводит к увеличению конфликтных ситуаций при сохраняющемся частичном подавлении двигательной агрессии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

За психологической помощью обратилась пациентка Д., 23 года, не замужем; проживает в съемной квартире вместе с подругой; состоит в близких от-

ношениях с молодым человеком. Получено письменное информированное согласие на проведение психологического интервью и проведение коррекции психологического состояния с применением провокативного подхода, психофизиологической коррекции эмоционального состояния, нейролингвистического программирования и эриксоновского гипноза [6, 8, 14, 15], а также подписано двухстороннее соглашение о неразглашении личных данных.

Во время интервью установлено:

1. Перманентное воздействие хронического психологического стресса с выраженным нарушением психологического состояния, проявляющегося высокой тревожностью, повышенной утомляемостью, снижением концентрации внимания, психоэмоциональной лабильностью (смена истерической и умеренной агрессивной реакции на любые задаваемые стандартные вопросы), высокая конфликтность во всех сферах жизни. Конфликты: в профессиональной деятельности с коллегами и руководством; в условиях проживания и быта с подругой; с родителями — детско-родительские отношения; в личной жизни с партнером.

2. При общении: эпизоды возрастной регрессии, с обвинением окружающих в своих проблемах, отказ конкретизировать и интерпретировать существующие конфликтные проблемные ситуации.

3. Физиологические реакции на фоне безадресной тревожности в виде нарушения сна и пищевого поведения (снижение аппетита), приступы тахикардии после конфликтных ситуаций. Во время интервью отмечалось напряжение мышц воротниковой зоны, скованность жестов, с быстрой реакцией на сторонние раздражители (внешние звуки, движения собеседника), закрытые позы; гипертонус мимических мышц, с характерным проявлением эмоций страха, гнева и презрения по шкале специальной кодировки AU в системе кодирования лицовой мимики [Facial Action Coding System (F.A.C.S.), разработанная Полом Экманом, Уоллесом Фризеном и Ричардом Дэвидсоном в 1978 г.].

4. Получение достоверной и детальной информации было затруднено нежеланием пациентки предоставлять конкретные сведения о психологических проблемах с окружающими людьми, ограничение возможности установить полноценный раппорт и трансляция ложной информации (комплексная оценка изменения вегетативных реакций, увеличение количества жестов-манипуляторов, точка ориентировочного замирания, дискоординация жестикуляции, мимики и речи, лингвистические и невербальные утечки: упущение, искажение и опущение информации, динамика жестов ног в ответ на конкретные вопросы).

Необходимо отметить, что косвенная информация свидетельствовала о психологической травме в подростковом возрасте. Кроме того, 3 года назад был поставлен диагноз бесплодия, по поводу которого проходила лечение в течение 2 лет, а в течение последнего года отказалась от его продолжения, мотивируя отказ неэффективностью проводимых процедур.

Исходя из сочетания нарушений психологического и физиологического состояния — высокая возбудимость и интенсивное эмоциональное напряжение в ответ на внешние раздражители, характерные для возрастной регрессии, реакции на них в формате «борьба–бегство» с низкой когнитивной оценкой разнообразных стрессовых ситуаций [4, 5], была разработана программа последовательной коррекции психологического состояния.

Основной акцент при проведении консультации был сделан на обеспечение интенсивного эмоционального реагирования с последующим «обнулением» активности лимбической системы, ее торможения. После чего было целесообразно проведение психологической коррекции для переключения приоритета на реализацию когнитивной функции.

Исходя из этого, был разработан алгоритм психологической консультации:

1. Под контролем психологического и физиологического состояния (калибровки НЛП, верификации лжи и профайлинга) проведение провокативного воздействия для обеспечения интенсивной эмоциональной реакции подавляемой агрессии на раздражитель (НЛП).

2. Торможение активности лимбической системы и «обнуление» эмоционального напряжения с применением разрыва шаблона (краткосрочное замешательство) с последующим управлением дыхания в условиях транзиторной гипоксии и перегрузки репрезентативных систем [5, 12].

3. Проведение ресурсно-релаксационного транса (эриксоновский гипноз).

4. Постгипнотическое внушение, когнитивный анализ и встраивание новых паттернов поведения и реагирования на стресс.

5. Обучение методике «обнуления» эмоционального напряжения и реакции реагирования на внешние раздражители.

После проведения психологической коррекции отмечались нормализация эмоционального состояния, улучшение настроения, установление полноценного раппорта, расслабление мимических мышц и воротниковой зоны, жесты стали плавными, исчезла реакция на внешние посторонние раздражители, дыхание стало спокойным, глубоким, ритмичным. Получен доступ к некоторым аспектам

личной информации, появилась адекватная реакция на юмор. Получено согласие пациентки на анализ дополнительной информации и расширенное интервью во время следующей консультации.

В дальнейшем, по телефону было принято решение провести повторную консультацию на более позднее время, через 2–3 недели.

По инициативе пациентки Д. повторная консультация состоялась через 3 недели. За время, прошедшее после коррекции, исчезло эмоциональное напряжение, нормализовались отношения в профессиональной сфере (переведена на более престижную работу с небольшим увеличением зарплаты), восстановились дружеские отношения с подругой-соседкой, достигнуто взаимопонимание с родителями.

Интегративная интерпретация и анализ полученной во время дальнейшей беседы информации представляет особый интерес.

Одной из причин «полной закрытости» во время первой консультации были следующие обстоятельства:

1. В 17 лет Д. подверглась групповому изнасилованию под угрозой оружия. Об этом событии она никому не рассказывала. После она стала воспринимать всех мужчин как угрозу и попытки построить отношения по ее инициативе заканчивались ссорой и разрывом.

2. Около года назад в полости таза появилось ощущение болезненного инородного тела, а интенсивность болей возрастала при физической нагрузке и дефекации. При самостоятельно проведенном ректальном исследовании обнаружила плотное болезненное образование, которое расценила как онкологическую патологию. Информацию скрыла от родителей и окружающих, приняла решение прекратить дальнейшее лечение бесплодия, отказалась от посещения врачей и дополнительного обследования.

Во время проведения провокативного воздействия пациентка повторно пережила психотравму, отождествляя консультанта с насильниками, проявила интенсивную агрессию в его адрес. После психологической коррекции реакция на мужчин как на угрозу исчезла, по ее мнению, стали возможны нормальные отношения.

На фоне «обнуления» эмоций, во время релаксационно-ресурсного транса при «установке о восходящей релаксации наружных мышц и внутренних органов» почувствовала, что образование в полости таза исчезло. Дома при ректальном исследовании образование — источник онкофобии — не определялось.

Проведя интегративный анализ дополнительных эффектов после психологического консультирования автор склонен объяснить наличие плотного образования в полости таза, ранее расцененного паци-

енткой как онкологическая патология, как находившуюся в интенсивном гипертонусе матку. В пользу этого свидетельствует исчезновение образования после релаксационного транса, что было расценено как расслабление и нормализация тонуса матки.

Причинами гипертонуса матки были психотравма, связанная с изнасилованием, в сочетании с прогрессивно нарастающим хроническим психологическим стрессом, которые взаимно усугубляли друг друга. В то же время, гипертонус матки играл ведущую роль в патогенезе бесплодия, что подтверждалось не только отсутствием беременности при активной регулярной половой жизни, но и неэффективностью проводимого в течение 2 лет лечения.

В течение перерыва между консультациями у пациентки Д. установились доверительные отношения с партнером, наступила беременность, подтвержденная при проведении ультразвукового исследования.

Следует отметить, что вряд ли можно рекомендовать подобный подход для широкого применения без соответствующей квалификации консультанта в области психофизиологии, клинической психологии и патофизиологии, владеющего широким арсеналом различных психологических и физиологических методик, способного сохранять и демонстрировать полное спокойствие и уверенность в экстремальных ситуациях и быстро реагировать на ее изменение.

Обязательным условием при работе с ПТСР и ПС должно быть проведение психологической коррекции без ограничений по времени, до достижения положительного результата.

Таким образом, интегративный подход с использованием психологических и психофизиологических методик, в сочетании с использованием управления функцией дыхания с моделированием транзиторной гипоксии и функциональной перегрузкой репрезентативных систем для торможения активности лимбической системы обеспечил не только положительный психологический эффект, но и патогенетически обоснованную коррекцию онкофобии и бесплодия как побочного эффекта при проведении психологической сессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К. Функциональная система как методологический принцип биологического и физиологического исследования. В кн.: Системная организация физиологических функций. – М., 1968. – С. 5–7. [Anokhin PK. Funktsionalnaya sistema kak metodologicheskii printsip biologicheskogo i fiziologicheskogo issledovaniya. In: Systemic organization of physiological functions. Moscow; 1968. P. 5-7. (In Russ.)]

2. Гринберг Дж. С. Управление стрессом. 7-е изд. – СПб.: Питер, 2002. – 496 с. [Grinberg Dzh. S. Upravleniye stressom. 7th ed. Saint Petersburg: Peter; 2002. 496 p. (In Russ.)]
3. Маслоу А. Г. Дальние пределы человеческой психики / Перев. с англ. А.М. Татлыбаевой. – СПб.: Евразия, 1999. – 432 с. [Maslou A.G. Far limits of the human psyche. Transl. from English A.M. Tatlybaeva. – Saint Petersburg: Eurasia; 1999. 432 p. (In Russ.)]
4. Салехов С.А., Мартыанова Л.М., Максимюк Н.Н., и др. Психофизиологические особенности возрастной регрессии и ее зависимость от интенсивности психологического стресса // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2017. – № 8 (106). – С. 113–116. [Salekhov SA, Mart'yanova LM, Maksimyuk NN, et al. Psychophysiological peculiarities of age regression and its dependence on intensity of psychological stress. *Vestnik NovSU*. 2017;(8):113-116. (In Russ.)]
5. Салехов С.А. Корабельникова И.А., Ларионова Т.И. Репорт: дыхание – ключ к состоянию (подстройка–синхронизация–управление). – Великий Новгород; Алматы: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2014. – 114 с. [Salekhov SA, Korabelnikova IA, Larionova TI. Report: dykhaniye – klyuch k sostoyaniyu (podstroyka–sinkhronizatsiya–upravleniye). Velikiy Novgorod; Almaty, Novgorodskiy gosudarstvennyy universitet imeni Yaroslava Mudrogo; 2014. 114 p. (In Russ.)]
6. Салехов С.А., Барикова А.Р., Яблочкина Е.С. Приоритетное влияние эмоционального стрессора на развитие ситуативной психосоматической реакции организма // International journal of medicine and psychology. – 2019. – Т. 2. – № 4. – С. 189–193. [Salekhov SA, Barikova AR, Yablochkina ES. Priority impact of emotional stressor on the development of the situative psychosomatic reaction of the organism. *International journal of medicine and psychology*. 2019;2(4):189-193. (In Russ.)]
7. Салехов С.А., Барикова А.Р., Яблочкина Е.С. Роль психологического стресса, его энергетического обеспечения и социальной иммобилизации в развитии психосоматики (интегративный подход) // Антология российской психотерапии и психологии. Вып. 7. Международный конгресс: «Психотерапия, психология, психиатрия – на страже душевного здоровья!», Санкт-Петербург, 22–24 марта 2019 года – 2019. – С. 161. [Salekhov SA, Barikova AR, Yablochkina ES. The role of psychological stress, its energy supply and social immobilization in the development of psychosomatics (integrative approach) // *Anthology of Russian psychotherapy and psychology*. Issue 7. International Congress, Saint Petersburg, March 22–24, 2019, p. 161. (In Russ.)]
8. Сланбекова Г.К., Жанкалова З.М., Лысенко Е.М., и др. Эффективность психокоррекции у студентов 1-го курса медицинского колледжа перед экзаменами // International Journal of Medicine and Psychology. – 2020. – Т. 3. – № 2. – С. 63–68. [Slanbekova GK, Zhankalova ZM, Lysenko EM, et al. Efficiency of psychocorrection in 1st year students of the medical college before exams. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2020;3(2):63-68. (In Russ.)]
9. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с. [Sudakov KV, Umryukhin PE. Sistemnyye osnovy emotsionalnogo stressa. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. 112 p. (In Russ.)]
10. Ухтомский А.А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров // Русский физиологический журнал. – 1923. – Т. VI. – № 1–3. – С. 31–45. [Ukhtomskiy AA. Dominanta kak rabochiy printsip nervnykh tse ntrov. *Russk. fiziol. zhurn*. 1923; VI(1-3):31-45. (In Russ.)]
11. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. 2-е изд. – СПб.: Питер, 2012. – 256 с. [Shcherbatykh YuV. Psihologiya stressa i metody korrektsii. 2-e izd. Saint Petersburg, Piter; 2012. 256 p. (In Russ.)]
12. Chambers R, Gullone E, Allen NB. Mindful emotion regulation: An integrative review. *Clin Psychol Rev*. 2009;29(6):560-572. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.06.005>.
13. Salekhov SA, Gordeev MN, Salekhova YS, Korabelnikova IA. Influence of emotional and informational factors in implementation of coping strategies in psychological stress. *Theoretical & Applied Science*. 2015;(11): 147-154. <http://doi.org/10.15863/TAS.2015.11.31.24>.
14. Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(4):213-225. <http://doi.org/10.1038/nrn3916>.
15. Trosper SE, Buzzella BA, Bennett SM, Ehrenreich JT. Emotion regulation in youth with emotional disorders: implications for a unified treatment approach. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2009;12(3):234-254. <http://doi.org/10.1007/s10567-009-0043-6>.
16. Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, et al. A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Hypertens Res*. 2013;36(4):328-333. <http://doi.org/10.1038/hr.2012.186>.

◆ Информация об авторе

Саид Абдуллаевич Салехов — д-р мед. наук, профессор кафедры общей патологии Института медицинского образования. ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Новгород. E-mail: ssalehov@mail.ru.

◆ Information about the author

Said A. Salekhov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Pathology of the Institute of Medical Education. Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Novgorod, Russia. E-mail: ssalehov@mail.ru.



ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

© В.Н. Горбунова, А.М. Полищук

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

Для цитирования: Горбунова В.Н., Полищук А.М. История возникновения и развития отечественной медицинской генетики // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 97–110. <https://doi.org/10.17816/PED11597-110>

Поступила: 15.09.2020

Одобрена: 07.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

К отличительным чертам ранних этапов становления генетики в нашей стране можно отнести выраженный интерес к евгенике, приоритетные достижения в области цитогенетики, программные системные исследования вклада наследственности в развитие многофакторных заболеваний, физических и психических особенностей человека. Сложившаяся к середине 1930-х годов мощная научная инфраструктура в области генетики была уничтожена в ходе серии политических решений руководства страны, начиная с кампаний по искоренению евгенических идей и заканчивая печально известной сессией ВАСХНИЛ 1948 г., повлекшей полный запрет на изучение генетики. Почти на четверть века, ключевых для развития этой науки во всем мире, ее прогресс в России был сначала полностью остановлен, а затем чрезвычайно затруднен. Возрождение медицинской генетики шло различными путями, опираясь на деятельность многих выдающихся специалистов в разных разделах генетики человека, чьи научные интересы сформировались еще до эпохи репрессий. Ими были основаны новые научные школы. Невзирая на колоссальный разрыв в уровне отечественной и мировой генетики, продолжившийся и в годы после снятия запрета, следует отметить серию важных работ в области радиационного мутагенеза, популяционной генетики, цитогенетики, а также ряд достижений мирового значения в области биохимической генетики и изучения болезней обмена. Постепенно, по мере осознания на государственном уровне важности генетики для медицины, в системе здравоохранения страны возникла разветвленная медико-генетическая служба. Условной точкой окончательной «реабилитации» медицинской генетики можно считать возникновение кафедр этой дисциплины в медицинских вузах страны в конце 1980-х годов. Несмотря на длящееся до сих пор отставание российской медико-генетической науки от мирового уровня, можно констатировать, что к настоящему времени разрыв этот несколько сократился.

Ключевые слова: генетика человека; медицинская генетика; цитогенетика; биохимическая генетика; история науки.

THE HISTORY OF EMERGENCE AND DEVELOPMENT OF MEDICAL GENETICS IN RUSSIA

© V.N. Gorbunova, A.M. Polischuk

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

For citation: Gorbunova VN, Polischuk AM. The history of emergence and development of medical genetics in Russia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):97-110. <https://doi.org/10.17816/PED11597-110>

Received: 15.09.2020

Revised: 07.10.2020

Accepted: 23.10.2020

The early years of human genetics in Russia were distinguished by a pronounced interest in eugenics, pioneering methodological achievements in human cytogenetics, systematic studies of the contribution of heredity to the development of multifactorial diseases, the physical and mental human characteristics. The vast scientific infrastructure in genetics that had developed by the mid-1930s was demolished in a series of political decisions beginning with the campaigns to eradicate eugenic ideas and ending with the notorious 1948 VASKhNIL session, which entailed a complete ban on the genetics. For almost 25 years, key to the development of this science throughout the world, its progress in Russia was first completely frozen, and then retarded profoundly. The revival of medical genetics went in different ways, by virtue of many prominent specialists in various fields of human genetics, formed before the era of repression.

New scientific schools were founded by them and their disciples. Despite the enormous gap in the level of domestic and world genetics, which lagged even after the ban was lifted, a series of important works in the field of radiation mutagenesis, population genetics, cytogenetics, as well as a number of world class achievements in the field of biochemical genetics and the study of metabolic diseases, should be noted. Gradually, as the state recognized the importance of genetics for medicine, an extensive medical genetic service arose in the country's healthcare system. The conditional point of the final "rehabilitation" of medical genetics can be recognized in the emergence of departments of this discipline in medical schools throughout the country in the late 1980s. Despite the gap, still persisting between the world's level of medical genetic science and the current state of it in our country, this gap has significantly reduced nowadays.

Keywords: human genetics; medical genetics; cytogenetics; biochemical genetics; history of science.

Генетика — это наука о наследственности и изменчивости. Как любая другая наука, она состоит из общих и частных разделов, посвященных изучению особенностей наследования у разных видов организмов. Среди них наиболее значима генетика человека. Те ее разделы, которые занимаются изучением патологии человека, составляют предмет медицинской генетики. Одним из наиболее мощных стимулов для развития медицинской генетики в начале прошлого века послужила евгеника — наука об улучшении человеческого рода. Евгеника была создана английским ученым Френсисом Гальтоном [47]. Вскоре она разделилась на две ветви: позитивную и негативную. Позитивная евгеника заключалась в попытке сознательного подбора супружеских пар, поощрения рождаемости среди тех, кого общество считает полезными и ценными гражданами. Цель негативной евгеники — ограничение рождаемости у лиц с наследственными недостатками. Начало 30-х годов прошлого века было расцветом евгеники и ее популярности в обществе.

В дальнейшем, однако, отношение общества к евгенике резко изменилось. Было не ясно, каковы критерии отнесения индивидуума к ценным для общества лицам, и кто мог бы быть тем компетентным и облеченным властью судьей, которому предстоит делить человечество на достойных и недостойных. Волну критики вызвали законы о насильственной стерилизации преступников и умственно неполноценных, принятые в некоторых штатах США и позже в ряде скандинавских стран. Но главная причина резко негативного отношения общества к евгенике состояла в том, что в нацистской Германии евгеника была подменена доктриной об избранности арийской расы, чистота которой должна была осуществляться благодаря расовой политике. Существенной частью расовой политики являлась расовая гигиена — название евгеники в Третьем рейхе. Эта политика, закрепленная законодательно в 1935 г., предусматривала расовую дискриминацию при приеме на государственную и военную службу, расовый отбор населения для насильственного труда, лишение

гражданства евреев и цыган, запрет браков между арийцами и евреями.

В качестве методов «очищения» использовались насильственная стерилизация, а позже и прямое уничтожение лиц и целых народов. В результате расово-гигиенических мероприятий в Германии более 300 000 людей были насильственно стерилизованы. Около 6 млн евреев и цыган расстреляны, отравлены газом или заморены тяжелой работой в лагерях смерти как представители низшей расы [43]. Все это дискредитировало евгенику, и сам термин «евгеника» долго ассоциировался с понятием «нацизм». Однако стремительное развитие генетики показало реальную возможность диагностики и профилактики наследственных заболеваний человека, что, по существу, и является целью негативной евгеники. Поэтому она продолжала развиваться в качестве самостоятельного направления, но уже под эгидой медицинской генетики [6].

В России начало евгенического движения следует датировать 1865 г., когда в журнале «Русская старина» были опубликованы очерки В.М. Флоринского «Усовершенствование и вырождение человеческого рода» [42]. Однако евгенические идеи Флоринского не нашли отклика среди широкой общественности главным образом потому, что генетики как науки еще не существовало. Евгеника вошла в научный обиход в России благодаря множеству переводов евгенических работ зарубежных авторов в начале XX в., когда генетика уже стала формироваться в самостоятельную дисциплину. Таким образом, в отличие от других стран, в России евгеника начала активно разрабатываться в то же время и теми же людьми, которые создавали генетику [5].

В 1920 г. в Москве возникло Русское евгеническое общество, председателем которого был избран Николай Константинович Кольцов. В деятельности общества принимали активное участие выдающиеся генетики А.С. Серебровский и Ю.А. Филипченко, антрополог В.В. Бунак, видные врачи А.Н. Абрикосов, Г.И. Россолимо, Д.Д. Плетнёв. Вскоре открылись филиалы Русского евгениче-

ского общества в Ленинграде, Киеве, Одессе, Саратове. При Обществе издавался «Русский евгенический журнал» (7 томов с 1922 по 1930 г.) [1, 8, 13]. Одним из основных направлений работы Общества был генетический анализ психических особенностей человека. С этой целью в «Русском евгеническом журнале» были собраны и опубликованы родословные писателей А.С. Пушкина, Л.Н. Толстого, П.Я. Чаадаева, Ю.Ф. Самарина, А.И. Герцена, П.А. Кропоткина, С.Н. Трубецкого, ученых Ч. Дарвина, Ф. Гальтона, акад. К.-Э. Бэра. Было прослежено наследование одаренности так называемых «выдвиженцев»: писателей М. Горького и Л.М. Леонова, певца Ф.И. Шаляпина, поэтов С. Есенина и В.С. Иванова.

В блестящей статье «Генетический анализ психических особенностей человека» Н.К. Кольцов представил целую программу изучения наследования элементарных психических актов, не устаревшую до сих пор. Тогда же, в 1920 г., в Институте экспериментальной биологии был организован евгенический отдел, развернувший исследования по генетике человека. Здесь были начаты первые работы по изучению наследования групп крови, цвета волос и глаз, изменчивости и наследственности сложных признаков с использованием близнецового метода. При отделе работала первая медико-генетическая консультация.

В Петрограде евгеника развивалась благодаря усилиям другого замечательного ученого — Юрия Александровича Филипченко, возглавлявшего организованную в 1919 г. кафедру генетики и экспериментальной зоологии в Петроградском государственном университете [40]. В 1921 г. Ю.А. Филипченко принял непосредственное участие в создании Бюро по евгенике при Комиссии по изучению естественных производительных сил России. Одной из главных задач Бюро было распространение среди населения сведений о законах наследования, целях и задачах евгеники путем издания популярных книг, брошюр и чтения лекций.

Научно-исследовательская работа сосредоточилась на теме наследования творческих способностей и таланта. В отличие от других авторов, Филипченко поставил задачу изучить происхождение людей с сильно развитыми творческими способностями и талантами и их судьбу «в смысле характера их потомства» [41]. В качестве лиц, обладающих выраженными творческими способностями, была выбрана интеллигенция Петрограда (ученые, педагоги, врачи, инженеры, общественные деятели, музыканты, художники, литераторы, артисты), в качестве обладателей таланта — академики последних трех четвертей XIX в. Результаты исследования

показали, что интеллигенция может происходить из всех слоев общества (рабочих, крестьян, духовенства, купечества), тогда как таланты в подавляющем большинстве случаев — это выходцы из интеллигенции. Потомство же талантливых людей почти всегда «возвращается в недра интеллигенции и в следующем поколении это ядро талантов формируется снова из наиболее одаренных потомков интеллигентов обычного типа». Филипченко предположил, что творческие способности определяются сочетанием нескольких генов, действующих аддитивно, предвосхитив на 15 лет представление о полигенах. Это первое и до сих пор уникальное популяционно-генетическое исследование творческих способностей и таланта. Бюро по евгенике, основанное Ю.А. Филипченко, после 1926 г. постепенно меняло свою тематику: в 1927 г. оно было переименовано в Бюро по генетике, в 1930 г. (год смерти Филипченко) — в Лабораторию генетики, и, наконец, в 1933 г. — в Институт генетики АН СССР.

Оформление медицинской генетики как самостоятельной дисциплины связано с именем Григория Соломоновича Левита [4]. В 1928 г. Левит организовал Кабинет наследственности и конституции человека при Медико-биологическом институте в Москве. В 1930 г. Кабинет был расширен до Генетического отделения Медико-биологического института, а Левит назначен директором института, что позволило ему переориентировать тематику института на генетику человека. Левит изучал генетику у А.С. Серебровского — ученика и сотрудника Н.К. Кольцова, а в 1931 г. стажировался в США в лаборатории будущего лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине (1946) Германа Мёллера.

Будучи убежденным коммунистом, Мёллер по приглашению Н.И. Вавилова переехал в СССР, привезя с собой уникальную коллекцию генетических линий дрозофилы, что позволило сразу развернуть в стране исследования по радиационному мутагенезу и популяционной генетике. Эти линии до сих пор используются в учебном процессе и в экспериментальных исследованиях, проводимых во многих генетических лабораториях мира. С 1934 по 1938 г. Мёллер работает в Институте генетики Академии наук (АН) в лаборатории проблем гена и мутагенеза. В это время он завершил написание евгенической книги «Выход из мрака», в которой, в частности, рассматривал вопрос, как с точки зрения генетики можно улучшить население Земли [48]. Однако взгляды Мёллера шли в разрез с идеологическими установками в биологии и генетике, его пребывание в стране стало

небезопасным, и он вынужден был уехать из Советского Союза.

В 1935 г. московский Медико-биологический институт в день своего пятилетия был переименован в Медико-генетический. Основная тематика института — «разработка с точки зрения генетики и смежных с нею наук проблем медицины, антропологии и психологии». Работы института развивались по трем направлениям: клинико-генетическому, близнецовому и цитологическому. Клинико-генетические исследования касались таких широко распространенных заболеваний человека, как бронхиальная астма, злокачественное малокровие, пароксизмальная тахикардия, диабет, рак молочной железы, язвенная болезнь. Целая серия работ была посвящена анализу роли наследственности и среды в изменчивости нормальных параметров человека, таких как рост, вес, размеры сердца, структура кожных капилляров, папиллярных узоров пальцев и др. Каждое из этих исследований выполнено на большом статистическом материале, и выводы, полученные на основании этих работ, звучат вполне современно. К другим достижениям следует отнести работу Левита «Проблема доминантности у человека». Успешно развивалось «близнецовое» направление. К 1937 г. в институте под наблюдением находилось 1700 пар близнецов.

Трудно переоценить роль цитогенетических исследований человека, проводимых в лабораториях П.И. Живаго и А.Г. Андреса сначала в Институте экспериментальной биологии, а затем в Медико-генетическом институте [25]. Уже в те годы был разработан метод культивирования клеток крови для кариологического анализа и впервые в мире представлен анализ тонкого морфологического строения хромосом человека [36]. Подчеркивая значение этих работ, президент III Международного конгресса по генетике человека Л.С. Пенроз в 1966 г. сказал: «...если бы эти лаборатории в СССР продолжали работать, то большинство открытий по кариотипу человека, сделанных в течение последних 9 лет, могли бы появиться на двадцать лет раньше». Институт был занят подготовкой IV тома «Трудов» и составлением двух монографий — «Генетика внутренних болезней» и «Физиология и патология близнецов». Итоги деятельности института и перспективы его развития были представлены на конференции, состоявшейся в мае 1934 г. На этой конференции Левит выступил с докладом «Антропогенетика и медицина», в котором определил новую дисциплину как медицинская генетика.

В это же время в Ленинграде медицинская генетика развивалась благодаря деятельности крупного

специалиста по нервным болезням Сергея Николаевича Давиденкова, который начал заниматься генетикой в Москве в институте Левита. В 1932 г. он переехал в Ленинград, где возглавил кафедру нервных болезней в Ленинградском институте усовершенствования врачей. Здесь был выполнен ряд замечательных работ по генетике болезней нервной системы. В 1932 г. вышло второе, переработанное и значительно расширенное издание его монографии «Наследственные болезни нервной системы» [20]. В этой книге впервые на русском языке изложена классификация наследственных заболеваний нервной системы, подробно описаны синдромальные формы патологии (нейрофиброматоз, туберозный склероз, хорея Хентингтона, болезнь Вильсона и др.) и, по-видимому, впервые в мировой литературе систематизированно представлена «Медико-евгеническая практика». Важным событием было появление в 1934 г. книги С.Н. Давиденкова «Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы» [21]. Обобщение и развитие всех этих идей нашли отражение в вышедшей уже после войны монографии Сергея Николаевича «Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии» (1947) [22]. «Впервые в истории медицины выходит труд, в котором один из труднейших разделов медицины освещается теоретической мыслью, охватывающей все современные основы биологии», — так охарактеризовал это произведение выдающийся физиолог академик Л.А. Орбели. В книге рассмотрены проблемы общей патологии и вариации нормы, плейотропии, клинического полиморфизма, условного тропизма (малые диспластические признаки), взаимодействия между нейротропными наследственными факторами и типами нервной системы.

Таким образом, к концу 1930-х годов медицинская генетика в Советском Союзе была в полном расцвете и соответствовала самым высоким мировым стандартам, переживая свой золотой век. Но как раз в тот момент, когда был подготовлен ее мощный взлет, развитие медицинской генетики в СССР было резко оборвано.

Создание той атмосферы в науке, при которой разгром медицинской генетики стал неотвратимым, непосредственно связано с Т.Д. Лысенко. Вопреки научным фактам Лысенко отрицал наличие специфического вещества наследственности («гены — это абстракция, а хромосомы не имеют отношения к наследственности») и разрабатывал теорию наследования приобретенных признаков [31]. Защищая свои взгляды, он превратил биологию в поле идеологической борьбы и противопоставил советскую биологию буржуазной. В сочетании со щед-

рыми обещаниями властям быстро решить продовольственную проблему, такая стратегия позволила ему захватить монопольное положение в биологии. Научный спор Лысенко превращал в политический конфликт, где научным аргументам противопоставлялись идеологические, а оппонентов объявляли пособниками буржуазного идеализма, а то и вовсе врагами советской власти [26]. В политической ситуации в Советском Союзе тех лет такие обвинения неминуемо влекли за собой репрессии.

Началом разгрома можно считать закрытие Русского евгенического общества и Русского евгенического журнала в 1929 г. В 1930 г. расформировали кафедру экспериментальной зоологии, организованную Кольцовым в Московском университете. В 1931 г. в Большой советской энциклопедии вышла статья о евгенике, в которой евгенические идеи Филипченко были названы буржуазными, Кольцова — фашистскими, а идеи Серебровского — примером «меньшевистствующего идеализма» [7]. В то же время в Ленинграде Ю.А. Филипченко был отстранен от преподавания в университете, а его кафедра была распущена. Нападки на Кольцова возобновились во время «большого террора» (1936–1939 гг.). В 1936 г. была созвана специальная сессия Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук имени В.И. Ленина (ВАСХНИЛ) для борьбы с буржуазной генетикой, где состоялась дискуссия между генетиками классического направления и сторонниками Лысенко. Газета «Правда» в январе 1939 г. писала: «Нетрудно убедиться в полном идейном родстве евгенических взглядов проф. Кольцова и современных фашистских ученых» [2]. В том же 1939 г. Президиум АН СССР рассмотрел вопрос «Об усилении борьбы с имеющимися лженаучными извращениями». От Кольцова требовали, чтобы он «дал разбор своих лжеучений, выполнив элементарный долг перед партией». Кольцов отказался и был уволен с поста директора Института экспериментальной биологии. В 1940 г. он умер от инфаркта.

Трагической оказалась судьба С.Г. Левита. В 1936 г. он был исключен из партии «за связь с врагами народа, протаскивание враждебных теорий в трудах института» и «меньшевистствующий идеализм». В вину ему поставили также тот факт, что он подписался под письмом в защиту арестованного друга и попытку на собрании скомпрометировать работу Т.Д. Лысенко. В 1937 г. Левит был уволен с должности директора, институт закрыт, его сотрудники были либо уволены, либо переведены в другие лаборатории. Спустя год Левит был арестован, приговорен к смертной казни за терроризм и шпионаж и расстрелян. Реабилитирован посмертно в 1956 г.

Гонениям подвергся выдающийся советский невропатолог профессор С.Н. Давиденков. На втором совещании по генетике и селекции в редакции журнала «Под знаменем марксизма» в 1939 г. он констатировал, что девять его научных работ по медицинской генетике годами лежат в редакциях журналов без движения, не получая ни разрешения к печати, ни запрета. Он с горечью процитировал совет, данный ему коллегой: «...бросьте заниматься генетикой, слово „наследственность“ нельзя произносить» [3]. Таким образом, после закрытия Института медицинской генетики все работы по генетике человека и медицинской генетике в Ленинграде также практически были прерваны на четверть века. В итоге целые поколения врачей остались без столь необходимых генетических знаний.

Во время Великой Отечественной войны репрессии заметно утихли, но вновь усилились уже в 1946 г. Разгром оппонентов Лысенко — «вейсманистов-морганистов» — произошел в августе 1948 г. на сессии ВАСХНИЛ, где генетику заклеили как «буржуазную лженауку». Августовская сессия ВАСХНИЛ послужила сигналом к широкомасштабной кампании по разгрому «идеалистической» биологии в Советском Союзе. Уже 24–26 августа состоялось расширенное заседание президиума АН СССР, 4 сентября — президиума Академии педагогических наук РСФСР, 9–10 сентября — президиума Академии медицинских наук (АМН) СССР. На этом заседании президиум АМН СССР официально запретил медицинскую генетику [6]. Все эти заседания высших научных учреждений страны были посвящены внедрению «единственно верной», «материалистической» «мичуринской» биологии. Последовали оргвыводы, предусматривающие кадровые перестановки: увольнения генетиков и замена их сторонниками Лысенко (были уволены или понижены в должности около 3 тыс. ученых [32]), пересмотр программ по биологии и генетике в университетах, медицинских, сельскохозяйственных и педагогических вузах, пересмотр научных планов в научно-исследовательских институтах и лабораториях соответствующего профиля. На генетику был наложен официальный запрет, который держался до 1964 г. Кроме генетики, разгрому подверглись цитология и физиология [2], отчасти химия, физика и даже математика [39]. «Мичуринская биология» (так назвал Лысенко свою концепцию) стала партийной платформой, и ее неприятие было уже опасным. Эти события самым пагубным образом повлияли на научное сообщество.

В это же время в начале 1950-х годов на Западе были сделаны принципиальные открытия в области

генетики, доказана генетическая роль ДНК и раскрыт молекулярный механизм наследственности. Эти открытия сопровождались появлением новых методов исследования, отсутствующих в СССР, что в конечном счете и привело к ужасающему отставанию советской биологической науки от западной. Это хорошо осознавали не только генетики. Были предприняты попытки убедить партийное руководство в ошибочности «лысенковской» концепции [2]. В 1955 г. в Президиум ЦК КПСС было направлено письмо, известное как «письмо трехсот», подписанное 297 учеными, среди которых были не только биологи. И тем не менее, как констатировал один из авторов этого письма профессор В.Я. Александров, эффективность этих протестов была очень скромной.

Восстановлению медицинской генетики способствовало развитие ядерной энергетики и космонавтики. В этот момент потребовалась разработка методов радиационной защиты и оценки опасности радиоактивного излучения для человека, что, в свою очередь, стимулировало возобновление работ по цитогенетике, которые начались раньше официального снятия запрета на генетику. В 1956 г. в Москве в Институте биологической физики была организована лаборатория радиационной генетики. Заведующим лабораторией был приглашен известный генетик Николай Петрович Дубинин, который после сессии ВАСХНИЛ 1948 г. работал орнитологом на Урале. Он собрал в лаборатории генетиков, отлученных от науки после погрома 1948 г., и развернул работы по радиационному мутагенезу. Среди других генетиков, сотрудником этой лаборатории была Александра Алексеевна Прокофьева-Бельговская, которой предстояло сыграть большую роль в восстановлении медицинской цитогенетики [10].

В 1957 г. в составе Сибирского отделения АН СССР (Новосибирск) был организован Институт цитологии и генетики. Директором назначен Н.П. Дубинин. Как и в Москве, он начал собирать изгнанных из науки генетиков. В частности, на должность заведующего лабораторией радиационной генетики он пригласил ученика Ю.А. Филипченко и Ф. Добжанского — Ю.Я. Керкиса, который после августа 1948 г. работал в Таджикистане сначала главным зоотехником совхоза, а затем его директором. Основные усилия лаборатории радиационной генетики сосредоточились на актуальной тогда задаче — определении дозы радиоактивного излучения, удваивающей частоту спонтанных мутаций у человека. Для этой цели Керкис с сотрудниками одними из первых в мире в качестве объекта исследования использовали культуру клеток человека, которую подвергали облучению

рентгеновскими лучами. В этих экспериментах они показали исключительно высокую радиочувствительность клеток человека: удваивающая доза оказалась равной 8–10 рентгенам [29].

В 1957 г. кафедру генетики Ленинградского университета, организованную в свое время Ю.А. Филипченко, возглавил убежденный сторонник классической генетики Михаил Ефимович Лобашёв, вынужденный работать до этого в Институте физиологии им. акад. Павлова. Он сменил на этом посту приверженца «лысенковских» взглядов философа И.И. Презента. Вскоре под редакцией Лобашёва был выпущен современный учебник по генетике, по которому учились многие поколения студентов, специализирующихся не только в области биологии, но также медицины и сельского хозяйства [30].

В 1958 г. под давлением стремительного развития медицинской генетики в мире ЦК КПСС и Правительство поручило Министерству здравоохранения СССР и АМН привлечь к работе по медицинской генетике шесть научно-исследовательских институтов и издать ряд книг по генетике человека. Тем самым медицинская генетика начала развиваться уже в рамках АМН.

В начале 1960-х годов Соломон Абрамович Нейфах, проделав огромную организационную работу, преобразовал лабораторию энзимологии в Институте экспериментальной медицины (ИЭМ) АМН в Ленинграде в лабораторию биохимической генетики, где начались интенсивные исследования молекулярных механизмов наследственных болезней. В дальнейшем в ИЭМ были организованы еще две генетические лаборатории, одну из которых по генетике микроорганизмов возглавил А.А. Тоталин, а другую по генетике развития — А.П. Дыбан. Нейфах одним из первых в мире высказал мысль о роли мутаций митохондриальной ДНК в этиологии болезней, наследуемых по материнской линии. Ученик Нейфаха А.М. Шапошников в 1967 г. создал первую диету для лечения фенилкетонурии [33]. В этой же лаборатории длительное время работал известный клинический генетик Санкт-Петербурга В.Г. Вахарловский, собравший обширную выборку больных гепатолентикулярной дегенерацией и разработавший эффективные схемы лечения этого тяжелейшего наследственного заболевания.

В 1960–70-х годах на базе лаборатории были проведены два всесоюзных и два международных симпозиума по проблемам биохимической и молекулярной генетики, сыгравшие заметную роль в становлении отечественных генетических исследований. С 1976 г. С.А. Нейфах был заместителем председателя Научного совета по генетике АМН

СССР и возглавлял проблемную комиссию по биохимической и молекулярной генетике, а также был экспертом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по наследственным болезням и региональным редактором международного журнала «Молекулярная и клеточная биохимия».

В дальнейшем лабораторию биохимической генетики ИЭМ РАМН возглавил один из наиболее талантливых учеников Нейфаха — В.С. Гайцхоки. Другой его ученик — О.И. Киселев — стал директором Института гриппа РАМН, в котором с его приходом возобновились исследования по молекулярной генетике вирусов.

На кафедре нервных болезней Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) занятия со студентами по основам медицинской генетики и наследственным заболеваниям нервной системы были возобновлены с 1955 г. в связи с приходом на заведование кафедры Евгении Федоровны Давиденковой, которая проработала в этой должности до начала 1970-х годов. В этот период на кафедре изучали основные хромосомные синдромы и особенности наследования биохимических нарушений при нервномышечных заболеваниях, эпилепсии, мозжечковой атаксии.

В начале 1960-х годов С.Н. Давиденков организовал Медико-генетическую лабораторию в ИЭМ АМН, в которую пригласил работать известного популяционного генетика Р.Л. Берг. Результатом совместной деятельности этих двух ученых стала книга Р.Л. Берг, С.Н. Давиденкова «Наследственность и наследственные болезни человека», вышедшая уже после смерти Сергея Николаевича в 1971 г. [9]. Лаборатория просуществовала несколько месяцев, но на ее базе была создана академическая группа, которую возглавила ученица и вдова Сергея Николаевича Е.Ф. Давиденкова. Под ее руководством впервые в стране начались интенсивные исследования по популяционной цитогенетике человека. Первые результаты были обобщены в книге «Хромосомные болезни человека» (1965) [23]. В 1975 г. вышла книга Е.Ф. Давиденковой и И.С. Либерман «Клиническая генетика», в которой впервые был использован системный подход для классификации наследственных болезней [24]. Научные исследования Евгении Федоровны отражены в 10 монографиях и многочисленных научных публикациях. Под ее руководством защищено 7 докторских и 22 кандидатских диссертации.

Очень яркие пионерские работы по биохимической генетике целого ряда наследственных энзимопатий были проведены в организованной в 1971 г. под руководством Александра Михайловича Шапошникова лаборатории медицинской энзимологии

Центральной научно-исследовательской лаборатории 1-го Ленинградского медицинского института имени академика И.П. Павлова (1 ЛМИ). Среди них наиболее значимым было исследование биохимических нарушений у больных фенилкетонурией (ФКУ). В то время ни диагностики, ни тем более скрининга этого тяжелейшего наследственного заболевания в СССР просто не существовало. Сотрудниками лаборатории в психоневрологических интернатах города были выявлены десятки взрослых больных ФКУ. Во вновь организованной в Ленинграде в 1969 г. медико-генетической консультации под руководством А.М. Шапошникова доктором С.П. Максимовой был начат клинический прием и обследование детей, больных ФКУ. Для них разработан естественный пищевой рацион с постоянным контролем уровня фенилаланина и тирозина. Одновременно была налажена количественная оценка фенилпировиноградной кислоты в моче для контроля состояния метаболизма фенилаланина и разработан оригинальный метод прямого определения активности фенилаланингидроксилазы в биоптатах печени больных. Результаты этих исследований суммированы в монографии «Наследственные болезни обмена веществ у детей», вышедшей в 1978 г. под редакцией А.М. Шапошникова [44]. Параллельно с этим в лаборатории проводились исследования по диагностике и лечению синдрома Леша–Нихана, нарушений обмена пуринов и связанных с ним патологических состояний, синдрома Марфана, гомоцистинурии, атипичных вариантов холинэстераз. К сожалению, лаборатория, в которой было проведено множество приоритетных исследований, просуществовала всего 10 лет и была закрыта партийными органами по идеологическим соображениям.

Один из учеников Давиденковой — Е.И. Шварц — в 1980-е годы возглавил Лабораторию молекулярной генетики человека в Институте ядерной физики АН. Евгений Иосифович первым в СССР применил метод полимеразной цепной реакции для диагностики наследственных заболеваний и тем самым внес весомый вклад в развитие молекулярно-диагностического направления в отечественной медицинской генетике. Колоссальная заслуга Е.И. Шварца выражалась в стремлении подвергать свои результаты полноценной международной экспертизе — он не жалел сил на подготовку статей для публикации в международных научных журналах — подобное стремление к интеграции в мировую науку было нетипичным для отечественных медико-биологических специалистов той эпохи.

Наиболее бурно возрождение медицинской генетики происходило в Москве, во многом благодаря

активности А.А. Прокофьевой-Бельговской [10, 12]. Она возглавила в Москве две лаборатории: лабораторию кариологии в Институте молекулярной биологии АН СССР (1962) и лабораторию цитогенетики в Институте морфологии человека АМН СССР (1964). На базе первой лаборатории были организованы курсы для обучения врачей методам цитогенетики. В течение 1962–1964 гг. эти курсы прошли десятки врачей. Примерно в то же время похожие курсы проводила в Ленинграде профессор Е.Ф. Давиденкова. Эти курсы были частью программы по созданию медико-генетической службы, над проектом которой работали А.А. Прокофьева-Бельговская, Е.Е. Погосянц, В.П. Эфроимсон при самом активном участии молодых коллег К.Н. Гринберга и В.М. Гиндилиса.

Во второй лаборатории, куда в качестве заместителя Прокофьевой-Бельговской был приглашен молодой генетик из Института атомной энергии К.Н. Гринберг, развернулись интенсивные исследования в области хромосомной природы ряда заболеваний и дефектов развития у человека. Прикомандированные к лаборатории стажеры, пройдя соответствующий курс обучения, впоследствии стали организаторами исследований по цитогенетике в союзных республиках СССР. В этой лаборатории воспитаны первые специалисты по медицинской генетике, передававшие свой опыт следующим поколениям: О. Подугольникова, В. Кухаренко, А. Ревазов, Г. Мирзаянц, Ю. Селезнёв, А. Синкус, А. Кулиев [14, 35].

В то же время, в 1963 г., в Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР была организована лаборатория цитогенетики, в которой под руководством Е.Е. Погосянц началось изучение цитогенетики лейкозов у человека. Впервые в этой лаборатории было показано, что хромосомы лимфоцитов больных синдромом Дауна более чувствительны к действию ионизирующей радиации по сравнению с хромосомами здоровых людей.

Большую роль в восстановлении клинической генетики сыграла монография В.П. Эфроимсона «Введение в медицинскую генетику», опубликованная в 1964 г. после трехлетней борьбы с лысенковцами. Эта книга долгие годы была единственным пособием по медицинской генетике для тысяч отечественных врачей [17, 45].

В сентябре 1965 г. на заседании Президиума АН СССР впервые открыто подверглись критике методы и результаты деятельности Лысенко. Запрет на генетику был снят, и медицинская генетика стала развиваться более быстрыми темпами. В 1967 г. В.П. Эфроимсон стал заведовать отделом генетики

Московского института психиатрии РСФСР. Здесь с его приходом были развернуты работы по генетике нервных болезней, олигофрении, психозов, эпилепсии, шизофрении. Совместно с М.Г. Блюминой написана книга «Генетика олигофрений, психозов и эпилепсий», где, в частности, дан ключ к разгадке большой изменчивости в характере проявления и наследования шизофрении [16, 46]. В 1969 г. под руководством и авторском участии Прокофьевой-Бельговской вышла книга «Основы цитогенетики человека» [37], ставшая важным учебным пособием для врачей и биологов, занявшихся медицинской генетикой. Прокофьева-Бельговская привлекла к написанию книги молодых авторов, непосредственно работавших в соответствующих областях: Н.П. Бочкова, К.Н. Гринберга, Г.Г. Мирзаянца, Е.Е. Погосянц, Е.К. Пяткина, А.А. Ревазова, Н.С. Стонову, каждый из которых в дальнейшем внес свой вклад в развитие медицинской генетики.

Важнейшим событием в этот период была организация Института медицинской генетики АМН в 1969 г. По рекомендации А.А. Прокофьевой-Бельговской директором института был назначен Н.П. Бочков, ученик выдающегося генетика Н.В. Тимофеева-Ресовского [14]. Этот институт стал ведущим и координирующим учреждением страны по медицинской генетике. В новый институт всем составом перешла лаборатория цитогенетики человека из Института морфологии человека, руководимая А.А. Прокофьевой-Бельговской, и были организованы еще две цитогенетические лаборатории: лаборатория общей цитогенетики под руководством А.Ф. Захарова и лаборатория мутагенеза и популяционной цитогенетики, возглавляемая Н.П. Бочковым.

Кроме того, в состав института вошел коллектив Московской медико-генетической консультации, который стал основой Лаборатории клинической генетики, возглавляемой Светланой Ивановной Козловой. В первые годы существования института «тон задавали» цитогенетические лаборатории. В лаборатории цитогенетики человека ИМГ исследования сосредоточились на трех направлениях: фенотипика хромосомных аномалий на клеточном уровне, цитогенетика спонтанных абортот и полиморфизм гетерохроматических районов хромосом человека. В ходе этих исследований в институте был создан музей культивируемых клеток человека с хромосомными и генными мутациями, который вскоре стал базовым во Всесоюзной коллекции клеточных культур.

В эти же годы в институте под руководством К.Д. Краснопольской начались исследования по наследственным болезням обмена веществ и были

разработаны скрининг-программы для ранней диагностики и профилактики этих заболеваний. Результаты этой работы нашли отражение в обширном справочном пособии для врачей, выпущенном учениками Ксении Дмитриевны уже после ее смерти [28]. Исследования по генетике развития и популяционной генетике человека разрабатывались под руководством еще двух учеников Н.В. Тимофеева-Ресовского — В.И. Иванова, ставшего директором ИМГ после Н.П. Бочкова, и Е.К. Гинтера, возглавившего институт в дальнейшем.

В 1982 г. по инициативе Н.П. Бочкова был открыт Томский отдел ИМГ АМН СССР (ИМГ). Отдел включал лабораторию популяционной генетики человека и лабораторию цитогенетики. Руководителем отдела был приглашен молодой энергичный доцент Новосибирского медицинского института В.П. Пузырёв. Через пять лет он возглавил НИИ Медицинской генетики в составе Томского научного центра Сибирского отделения АМН, организованного на базе этого отдела. В дополнение к существующим в отделе добавились лаборатория молекулярной генетики и лаборатория эволюционной генетики, позже была открыта генетическая клиника. Основными научными направлениями оставались популяционная генетика человека и генетика многофакторных заболеваний. В 1989 г. В.П. Пузырёв начал читать курс медицинской генетики в Томском медицинском институте. Позднее, уже после распада СССР, на базе курса была организована кафедра медицинской генетики [38].

Медицинская генетика в Ленинграде получила новый импульс к развитию в 1987 г. в связи с переходом из лаборатории биохимической генетики ИЭМ в Институт акушерства и гинекологии АМН им. Д.О. Отта двух специалистов — В.С. Баранова и В.Н. Горбуновой, принявших непосредственное участие в организации лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний. Возглавил лабораторию В.С. Баранов, защитивший к тому времени под руководством А.П. Дыбана докторскую диссертацию по цитогенетике эмбрионального развития млекопитающих. В руководимом им коллективе быстро наладили все известные в то время инвазивные методы забора материала плода, цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней, биохимические и молекулярные методы диагностики наиболее частых моногенных болезней, таких как муковисцидоз, миодистрофия Дюшенна, гемофилия А и В, фенилкетонурия и др. В течение более чем двух десятилетий подобная лаборатория была единственной в нашей стране.

Большой вклад в развитие медицинской генетики в Башкортостане внесли исследования, выполненные под руководством Эльзы Камилевны Хуснутдиновой в организованной ею в 1981 г. в отделе биохимии и цитохимии Уфимского Научного центра РАН лаборатории по изучению структуры генофонда народов Волго-Уральского региона. Под ее руководством были разработаны и внедрены в клиническую практику республики методы медико-генетического консультирования и ДНК-диагностики многих наследственных заболеваний. В дальнейшем Эльза Камилевна принимала участие в координации и проведении подобных этногенетических исследований во многих регионах Сибири, что способствовало созданию медико-генетических лабораторий в Новосибирске, Красноярске, Якутске.

Труднее всего восстанавливалась медико-генетическая служба в системе практического здравоохранения. Причина заключалась не только в недостаточном финансировании, но в не меньшей степени в ужасающей генетической необразованности практикующих врачей. Уже в те годы было известно, что в медико-генетическом консультировании нуждается как минимум 8 % населения [11]. Для оказания медико-генетической помощи необходимы, во-первых, широкая сеть медико-генетических консультаций в стране, и, во-вторых, хорошая генетическая образованность медицинской общественности, так как именно практикующие врачи формируют поток пациентов на медико-генетическое консультирование. Однако после почти 30-летнего запрета на медицинскую генетику ни о какой генетической образованности врачей говорить не приходилось. Преподавание же генетики в медицинских вузах развивалось крайне медленно.

Только в конце 1980-х годов начали создаваться кафедры генетики в медицинских вузах. В 1988 г. Н.П. Бочковым была организована кафедра медицинской генетики в 1-м Московском медицинском институте. В этом же году В.И. Иванов возглавил кафедру генетики на медико-биологическом факультете 2-го Московского ордена Ленина Государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова (МОЛГМИ), и с этого времени там начали готовить врачей — лаборантов-генетиков. Принципиально важной была организация в 1988 г. кафедры медицинской генетики в Центральном институте усовершенствования врачей МЗ СССР. Ее возглавила С.И. Козлова. В качестве базы использовали лабораторию клинической генетики ИМГ АМН и Медико-генетическую консультацию, также входящую в состав института. На этой кафедре

неоднократно проходили обучение все медицинские генетики страны, работавшие в системе практического здравоохранения.

В следующем году открылись сразу две кафедры медицинской генетики в Ленинграде. Одна кафедра была организована в Ленинградском институте усовершенствования врачей, ее возглавила Светлана Клементьева Клюева. В организации другой кафедры в Ленинградском педиатрическом институте непосредственное участие принимал Е.И. Шварц. Эта кафедра вошла в состав научно-учебного комплекса, включающего также лабораторию молекулярной генетики человека Ленинградского института ядерной физики АН. Благодаря этому студентов обучали не только общей медицинской генетике и частным разделам молекулярной медицины, но и практическим методам ДНК-диагностики. «Визитной карточкой» кафедры стало нетипичное для многих преподавательских коллективов стремление к выполнению востребованных научных исследований, широкое привлечение студентов к научной работе. Эта традиция сохраняется до сих пор — сотрудники кафедры приобрели значительную известность своими работами по изучению наследственных иммунодефицитов, аутовоспалительных заболеваний, патологии эндокринной системы, различных повторяющихся мутаций; их работы отличаются очень высокой цитируемостью как у нас в стране, так и за рубежом.

Врачей и лаборантов для медико-генетических консультаций готовили либо в Институтах усовершенствования врачей, либо в ординатурах или аспирантурах при специализированных кафедрах и научных лабораториях. Большая часть подготовленных таким образом специалистов продолжала свою карьеру в науке. Поэтому не случайно первые медико-генетические консультации организовывались по инициативе и под патронажем академических учреждений. В 1964 г. Ю.Я. Керкис организовал на базе своей лаборатории один из первых в стране практикумов по кариологии человека, где врачей Сибири и Дальнего Востока обучали новому тогда методу — «метафазному» анализу хромосом человека. В те же годы он инициировал создание в Новосибирске Медико-генетической консультации (МГК) и приложил много усилий для ее становления, в частности, для организации цитогенетической лаборатории при МГК [15, 34]. В конце 1970-х годов на базе его лаборатории и под его патронажем были начаты работы по культивированию амниотических клеток человека.

В 1967 г. были организованы три медико-генетических консультации в системе МЗ СССР. Первая МГК была образована в Ленинграде на базе дет-

ской поликлиники № 11. Ее руководителем стала Л.И. Кротова, а затем О.П. Романенко. Вторая МГК была создана в Москве, на базе детского психоневрологического диспансера № 6. Организаторами ее были директор диспансера К.Н. Назаров и детский психиатр М.Г. Блюмина. Впоследствии коллектив консультации перешел в состав ИМГ. Позднее появились консультативные кабинеты по медицинской генетике при республиканских, краевых и областных больницах.

Для дальнейшего развития медико-генетической службы было создано три медико-генетических центра: Центр по медико-генетическому консультированию на базе ИМГ (директор Н.П. Бочков), Центр патологии у детей на базе НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР (директор Ю.Е. Вельтищев), Центр по пренатальной патологии на базе медико-генетической лаборатории Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии МЗ СССР (директор Н.М. Побединский). Общее руководство центрами возлагалось на Научный совет по генетике при Президиуме АМН СССР (председатель Н.П. Бочков). Были сформулированы цели и задачи центров, определены нормы нагрузки на врача кабинета по медицинской генетике, проведен пересмотр программы преподавания курса генетики в медицинских вузах. Все это оказало несомненное стимулирующее воздействие на развитие медико-генетической службы в системе здравоохранения. Более 700 врачей, включая врачей-лаборантов, прошли подготовку по медицинской генетике на созданных кафедрах медицинской генетики Институты усовершенствования врачей МЗ СССР в Москве (зав. кафедрой С.И. Козлова) и Ленинграде (зав. кафедрой С.К. Клюева).

В 1987 г. вышла в свет книга «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» [27]. Эта книга, написанная коллективом авторов Института медицинской генетики и Карлова Университета в Праге под руководством С.И. Козловой, представляла первый иллюстрированный справочник на русском языке, содержащий описание 460 наследственных синдромов и включающий раздел по основным принципам расчета риска при медико-генетическом консультировании. Справочник сразу стал настольной книгой врачей-генетиков. Он неоднократно переиздавался и до сих пор сохраняет свою актуальность.

В дальнейшем прежние медико-генетические центры были упразднены, а вместо них были образованы республиканские и межобластные медико-генетические центры. Такой центр включал консультативный кабинет по медицинской генетике, цитогенетическую и биохимическую лаборатории

и отделение функциональной диагностики. На каждый такой центр возлагались теперь все те задачи, которые ранее были разбросаны по трем специализированным центрам. В частности, каждый центр помимо консультирования по вопросам прогноза потомства должен был осуществлять скрининг среди беременных с целью формирования групп риска по врожденным порокам развития и хромосомным заболеваниям у плода, скрининг новорожденных на наличие фенилкетонурии и некоторых других наследственных заболеваний и осуществлять диспансеризацию выявленных больных [18, 19]. В номенклатуру врачебных специальностей включены специальности «врач-генетик» и «врач-лаборант-генетик», благодаря чему медицинские генетики стали, наконец, полноправными служащими Министерства здравоохранения.

Ко времени распада СССР (1991) в стране функционировало 85 медико-генетических консультаций и кабинетов, включая 10 межобластных. В 7 медицинских вузах организованы кафедры медицинской генетики. Однако, несмотря на очевидные успехи, медицинская генетика в СССР к концу XX в. сильно отставала от западной. В течение 1964–1995 гг. наука на Западе шагнула далеко вперед. Вклад советской медицинской генетики в эти достижения был более чем скромный [39]. Советская медицинская генетика не заняла того места в мировой науке, на котором она находилась в 30-е годы, и в этом смысле она так и не восстановилась после разгрома. Причины этого — недостаточное финансирование и катастрофическая нехватка кадров.

Произошедшая в конце 1980-х годов политическая перестройка страны, распад СССР и запрет на деятельность КПСС имели двоякие последствия для науки. С одной стороны, прекратился идеологический диктат КПСС, и ученые получили свободу творчества, с другой — финансирование науки государством практически прекратилось. Начался процесс «утечки мозгов». «Железный занавес» рухнул, и поток ученых всех возрастов и особенно молодых специалистов хлынул за границу. С этой проблемой российская наука вступила в новое тысячелетие.

Начало XXI в. ознаменовалось взрывообразным развитием медицинской генетики во многих странах мира. В 2003 г. завершился международный проект «Геном человека», приведший к идентификации всех генов человека и определению молекулярной природы кодируемых ими белков. Одновременно были разработаны и введены в клиническую практику методы, позволяющие проводить индивидуальную молекулярную диагностику не только отдельных хромосом и генов, но и генома в целом. Таким образом, человечество всту-

пило в эпоху геномной медицины. Мощность современных молекулярно-генетических технологий позволяет в одном эксперименте проводить оценку до миллиона генетических маркеров. На этой основе появилась возможность персонального подхода к лечению больных с учетом их генотипических особенностей — предмет так называемой персонализированной медицины.

Стало очевидно, что без финансовой поддержки возрождение медицинской генетики в России на современном уровне уже невозможно. В настоящее время генетические технологии объявлены одним из приоритетных направлений инновационной деятельности в нашей стране. В целом, многие аспекты медико-генетической помощи значительно улучшились по сравнению с 1990-ми годами. В частности, в стране широко внедрена ПЦР-диагностика, растет доступность секвенирования нового поколения. Наблюдается определенное возрождение научной деятельности в области клинической генетики и смежных дисциплин.

Однако общее состояние дел в области медицинской генетики нельзя признать удовлетворительным. Очевидно, что государственная финансовая поддержка — это необходимое, но недостаточное условие для возрождения отечественной науки. Две основные проблемы существенно ограничивают развитие медицинской генетики у нас в стране. Первая — это острая нехватка специалистов. Сложилась парадоксальная ситуация, при которой значительное большинство российских ученых работают за рубежом. При этом трудно найти лабораторию в России, в которой работают иностранные специалисты. Для исправления ситуации необходимо обеспечить равноценные условия работы в отечественных лабораториях и центрах, не только в финансовом отношении и оснащении, но и в плане обеспечения свободы творчества, постановки привлекательных национальных проектов, направленных на изучение генетического разнообразия народов России, сохранения их генофонда, значительно пострадавшего от репрессий, войн и миграций XX в., поддержание генетического здоровья населения в настоящем и будущих поколениях. Вторая проблема — это низкая генетическая компетентность врачей всех уровней. В связи с этим очевидна необходимость совершенствования системы генетической подготовки студентов медицинских вузов, врачей и населения в целом.

Остается надеяться, что в ближайшие годы удастся преодолеть эти проблемы и одновременно тот колоссальный разрыв с западными странами, который сформировался ранее. Однако это уже не история, а будущее медицинской генетики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамс М.Б. Политика в области наследственности человека в СССР: 1920–1940 // Труды С.-Петербургского общества естествоиспытателей. – 1994. – Т. 2. – № 1. – С. 15–25. [Adams MB. Politika v oblasti nasledstvennosti cheloveka v SSSR: 1920–1940. *Trudy S.-Peterburgskogo obshchestva estestvoispytateley*. 1994;2(1):15-25. (In Russ.)]
2. Александров В.Я. Трудные годы советской биологии. Записки современника. – СПб.: Наука. – 1993. [Aleksandrov VYa. Trudnye gody sovetskoj biologii. *Zapiski sovremennika*. Saint Petersburg, Nauka; 1993. (In Russ.)]
3. Бабков В.В. Август 48-го и судьбы медицинской генетики. Медицинская газета // 5 августа, 1998. № 62. [Babkov VV. Avgust 48-go i sud'by meditsinskoj genetiki. *Meditsinskaya gazeta*. 1998 August 5;(62). (In Russ.)]
4. Бабков В.В. Медицинская генетика в СССР // Вестник РАН. – 2001. – № 10. – С. 928–937. [Babkov VV. Meditsinskaya genetika v SSSR. *Vestnik RAN*. 2001;(10):928-937. (In Russ.)]
5. Бабков В.В. Русское евгеническое общество / В.В. Бабков. Заря генетики человека. Русское евгеническое движение и начало медицинской генетики. – М.: Прогресс-Традиция, 2008. – С. 213–238. [Babkov VV. Russkoe evgenicheskoe obshchestvo. In: VV. Babkov. Zarya genetiki cheloveka. Russkoe evgenicheskoe dvizhenie i nachalo meditsinskoj genetiki. Moscow: Progress-Traditsiya; 2008. P. 213-238. (In Russ.)]
6. Бабков В.В. Ожидание нового человека / В.В. Бабков. Заря генетики человека. Русское евгеническое движение и начало медицинской генетики. – М.: Прогресс-Традиция, 2008. – С. 15–212. [Babkov VV. Ozidanie novogo cheloveka. In: VV. Babkov. Zarya genetiki cheloveka. Russkoe evgenicheskoe dvizhenie i nachalo meditsinskoj genetiki. Moscow: Progress-Traditsiya; 2008. P. 15-212. (In Russ.)]
7. Баткис Г. Евгеника // Большая Советская Энциклопедия. Т. 23. – М.: ОГИЗ РСФСР, 1931. – С. 812–819. [Batkis G. Evgenika. In: Bol'shaya Sovetskaya Entsiklopediya. T. 23. Moscow: OGIz RSFSR; 1931. P. 812-819. (In Russ.)]
8. Бедненко Г. Русское евгеническое общество при Институте экспериментальной биологии. [Bednenko G. Russkoe evgenicheskoe obshchestvo pri Institute eksperimental'noy biologii. Available from: <http://pryahi.indeep.ru/history/evgenika.html>. Accessed at: April 25, 2020) (In Russ.)]. Режим доступа: <http://pryahi.indeep.ru/history/evgenika.html>. Дата обращения: 25.04.2020.
9. Берг Р.Л., Давиденков С.Н. Наследственность и наследственные болезни человека. – Л.: Наука, 1971. [Berg RL, Davidenkov SN. Nasledstvennost' i nasledstvennye bolezni cheloveka. Leningrad: Nauka; 1971. (In Russ.)]
10. Богданов Ю.Ф. А.А. Прокофьева-Бельговская и ее вклад в науку // А.А. Прокофьева-Бельговская. Портрет на фоне хромосом / сост. Ю.Ф. Богданов, Н.А. Ляпунова, Ю.А. Ревазова; ред. Н.А. Ляпунова, Ю.Ф. Богданов. – М.: Научный мир, 2005. – С. 23–40. [Bogdanov YuF. A.A. Prokofeva-Bel'govskaya i ee vklad v nauku. In: A.A. Prokofeva-Bel'govskaya. Portret na fone khromosom. Sost. Yu.F. Bogdanov, N.A. Lyapunova, Yu.A. Pevazova; N.A. Kyapunova, Yu.F. Bogdanov, editors. Moscow: Nauchnyy mir; 2005. P. 23-40. (In Russ.)]
11. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 338 с. [Bochkov NP, Zakharov AF, Ivanov VI. Meditsinskaya genetika. Moscow, Meditsina; 1984. 338 p. (In Russ.)]
12. Бочков Н.П. Ученый по призванию // А.А. Прокофьева-Бельговская. Портрет на фоне хромосом / сост. Ю.Ф. Богданов, Н.А. Ляпунова, Ю.А. Ревазова; ред. Н.А. Ляпунова, Ю.Ф. Богданов. – М.: Научный мир, 2005. – С. 17–22. [Bochkov NP. Uchenyy po prizvaniyu. In: A.A. Prokofeva-Bel'govskaya. Portret na fone khromosom. Sost. Yu.F. Bogdanov, N.A. Lyapunova, Yu.A. Pevazova; N.A. Kyapunova, Yu.F. Bogdanov, editors. Moscow: Nauchnyy mir; 2005. P. 17-22. (In Russ.)]
13. Гершензон С.М., Бужиевская Т.И. Евгеника: 100 лет спустя // Человек. – 1996. – № 1. – С. 23–29. [Gershenzon SM, Buzhievskaya TI. Evgenika: 100 let spustya. *Chelovek*. 1996;(1):23-29. (In Russ.)]
14. Гиндилис В.М. Эпизоды из советской жизни. – М.: ОГИ, 2008. – 264 с. [Gindilis VM. Epizody iz sovetskoj zhizni. Moscow: OGI; 2008. 264 p. (In Russ.)]
15. Голубовский М.Д. Три периода жизни генетика Керкиса (1907–1977) // Знание – сила. – 1988. – № 8. – С. 50–51. [Golubovskiy MD. Tri perioda zhizni genetika Kerkisa (1907–1977). *Znanie – sila*. 1988;(8):50-51. (In Russ.)]
16. Голубовский М.Д. Предисловие // Эфроимсон В.П. Генетика этики и эстетики. – СПб.: Талисман, 1995. – 288 с. [Golubovskiy MD. Predislovie. In: Efroimson VP. Genetika etiki i estetiki. Saint Petersburg: Talisman; 1995. 288 p. (In Russ.)]
17. Голубовский М.Д. Гений и генетика (В.П. Эфроимсон) // Вестник. – 1999. – № 6 (213). Режим доступа: <http://www.vestnik.com/issues/1999/0316/win/golubov.htm>. Дата обращения: 30.12.2020. [Golubovskiy MD. Geniy i genetika (V.P. Efroimson). *Vestnik*. 1999;(6). Available from: <http://www.vestnik.com/issues/1999/0316/win/golubov.htm>. Accessed: Dec 30, 2020. (In Russ.)]
18. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика – путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 115–121. [Gorbu-

- nova VN. Molecular genetics — a way to the individual personalized medicine. *Pediatr.* 2013;4(1):115-121 (In Russ.]. <https://doi.org/10.17816/PED41115-121>.
19. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний: учебное пособие. – СПб., 1997. [Gorbunova VN, Baranov VS. Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolevaniy. Uchebnoye posobie. Saint Peterburg, 1997. (In Russ.)]
 20. Давиденков С.Н. Наследственные болезни нервной системы. – М.: Гос. мед. изд-во, 1932. [Davidenkov SN. Nasledstvennye bolezni nervnoy sistemy. Moscow: Gos. med. izd-vo; 1932. (In Russ.)]
 21. Давиденков С.Н. Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы: Клинико-генетическое исследование. – Л.: Изд-во Всес. ин-та эксперимент. Медицины, 1934. [Davidenkov SN. Problema polimorfizma nasledstvennykh bolezney nervnoy sistemy: Kliniko-geneticheskoye issledovanie. Leningrad: Izd-vo Vses. in-ta eksperiment. meditsiny; 1934. (In Russ.)]
 22. Давиденков С.Н. Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. – Л.: ГИУВ, 1947. [Davidenkov SN. Evolyutsionno-geneticheskie problemy v nevropatologii. Leningrad, GIUV; 1947. (In Russ.)]
 23. Хромосомные болезни человека / под ред. Е.Ф. Давиденкова. – Л.: Медицина, 1965. [Khromosomnye bolezni cheloveka. Davidenkova EF, editor. Leningrad: Meditsina; 1965. (In Russ.)]
 24. Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С. Клиническая генетика. – Л.: Медицина, 1975. [Davidenkova EF, Liberman IS. Klinicheskaya genetika. Leningrad: Meditsina; 1975. (In Russ.)]
 25. Иваницкая А.И., Пешков М.А., Сорокина М.Н., Берлин Е.А. Пётр Иванович Живаго. Серия научно-биографической литературы. – М.: Наука, 1975. [Ivanitskaya AI, Peshkov MA, Sorokina MN, Berlin EA. Petr Ivanovich Zhivago. Seriya nauchno-biograficheskoy literatury. Moscow: Nauka; 1975. (In Russ.)]
 26. К 15-летию совещания «О состоянии и перспективах развития генетики в СССР». Об ущербе, нанесенном Советской науке Т.Д. Лысенко и его сторонниками // Вестник ВОГиС. – 2003. – № 26. [K 15-letiyu soveshchaniya "O sostoyanii i perspektivakh razvitiya genetiki v SSSR". Ob ushcherbe, nanesennom Sovetskoy nauke T.D. Lysenko i ego storonnikami. *Vestnik VOGiS.* 2003;(26). (In Russ.)]
 27. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. [Kozlova SI, Demikova NS, Semanova E, Blinnikova OE. Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoye konsul'tirovanie. Moscow: Praktika; 1996. (In Russ.)]
 28. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. – М.: РОО ЦСАиРД «Фохат», 2005. [Krasnopol'skaya KD. Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv. Moscow: ROO TsSAiRD "Fokhat"; 2005. (In Russ.)]
 29. Лебедева Л.И., Захаров И.Л. Жизнь есть подвиг: к 100-летию со дня рождения генетика, профессора Юлия Яковлевича Керкиса (1907–1977) // Вестник ВОГиС. – 2007. – Т. 11. – № 1. – С. 16–38. [Lebedeva LI, Zakharov IL. Zhizn' est' podvig: k 100-letiyu so dnya rozhdeniya genetika, professora Yuliya Yakovlevicha Kerkisa (1907–1977). *Vestnik VOGiS.* 2007;11(1):16-38. (In Russ.)]
 30. Лобашёв М.Е. Генетика. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1967. [Lobashev ME. Genetika. Leningrad: Izd-vo LGU; 1967. (In Russ.)]
 31. Лысенко Т.Д. О двух направлениях в генетике. Доклад на IV сессии Академии сельскохозяйственных наук 23.12.1936 г. // Лысенко Т.Д. Агробиология. – М.: Сельхозгиз, 1952. [Lysenko TD. O dvukh napravleniyakh v genetike. Doklad na IV sessii Akademii sel'skokhozyaystvennykh nauk 23.12.1936 g. In: Lysenko TD. Agrobiologiya. Moscow: Sel'khozgiz; 1952. (In Russ.)]
 32. Медведев Ж. Взлёт и падение Лысенко. История биологической дискуссии в СССР (1929–1966). – М.: Книга, 1993. [Medvedev Zh. Vzlet i padenie Lysenko. Istoriya biologicheskoy diskussii v SSSR (1929–1966). Moscow: Kniga; 1993. (In Russ.)]
 33. Нейфах С.А., Шапошников А.М. Диета с уменьшенным содержанием белка для лечения фенилкетонурии // Вестник АМН СССР. 1967;22(7):62–72. [Neyfakh SA, Shaposhnikov AM. Dieta s umen'shennym soderzhaniey belka dlya lecheniya fenilketonurii. *Vestnik AMN SSSR.* 1967;22(7):62-72. (In Russ.)]
 34. Памяти Юлия Яковлевича Керкиса // Генетика. – 1978. – № 4. – С. 737–738. [Pamyati Yuliya Yakovlevicha Kerkisa. *Genetika.* 1978;(4):737-738. (In Russ.)]
 35. Подугольникова О.А. А вместе мы лаборатория. Салин (Мичиган); М.: [издано автором], 2009. [Podugol'nikova OA. A vmeste my laboratoriya. Salin (Michigan); Moscow; 2009. (In Russ.)]
 36. Прокофьева-Бельговская А.А. Очерки истории цитогенетики в нашей стране. Цитогенетика человека // А.А. Прокофьева-Бельговская. Портрет на фоне хромосом / сост. Ю.Ф. Богданов, Н.А. Ляпунова, Ю.А. Ревазова; ред. Н.А. Ляпунова, Ю.Ф. Богданов. – М.: Научный мир, 2005. – С. 96–129. [Prokofeva-Bel'govskaya AA. Ocherki istorii tsitogenetiki v nashey strane. Tsitogenetika cheloveka. In: A.A. Prokofeva-Bel'govskaya. Portret na fone khromosom. Sost. Yu.F. Bogdanov, N.A. Lyapunova, Yu.A. Revazova; N.A. Kyapunova, Yu.F. Bogdanov, editors. M.: Nauchnyy mir; 2005. P. 96-129. (In Russ.)]

37. Прокофьева-Бельговская А.А., Бочков Н.П., Гринберг К.Н. и др. Основы цитогенетики человека. – М.: Медицина, 1969. – 544 с. [Prokofeva-Bel'govskaya AA., Bochkov NP, Grinberg KN, et al. Osnovy citogenetiki cheloveka. Moscow: Meditsina; 1969. 544 p. (In Russ.)]
38. Пузырёв В.П., Воевода М.И. Предисловие к номеру // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10. – № 3. – С. 453–454. [Puzyrev VP, Voevoda MI. Predislovie k nomeru. *Vestnik VOGiS*. 2006;10(3):453-454. (In Russ.)]
39. Сонин А.С. Несколько эпизодов борьбы с «космополитизмом» в физике // Вестник РАН. – 1991. – Т. 61. – № 112. – С. 103–114. [Sonin AS. Neskol'ko epizodov bor'by s "kosmopolitizmom" v fizike. *Vestnik RAN*. 1991;61(12):103-114. (In Russ.)]
40. Филипченко Ю.А. Интеллигенция и таланты // Известия Бюро по евгенике. – 1925. – № 3. – С. 83–101. [Filipchenko YuA. Intelligentsiya i talanty. *Izvestiya Byuro po evgenike*. 1925;(3):83-101. (In Russ.)]
41. Филипченко А.А. Юрий Александрович Филипченко (биография со списком печатных трудов Ю.А. Филипченко, 128 названий) // Труды лаборатории генетики. – 1932. – № 9. [Filipchenko AA. Yuriy Aleksandrovich Filipchenko (biografiya so spiskom pechatnykh trudov Yu. A. Filipchenko, 128 nazvaniy). *Tr. labor. genetiki*. 1932;(9). (In Russ.)]
42. Флоринский В.М. Усовершенствование и вырождение человеческого рода. – Вологда: Северный печатник, 1866. [Florinskiy VM. Usovershenstvovanie i vyrozhdienie chelovecheskogo roda. Vologda: Severniy pechatnik; 1866. (In Russ.)]
43. Хен Ю.В. Евгеника: основатели и продолжатели // Человек. – 2006. – № 3. – С. 80–88. [Khen YuV. Eugenics: Founders and continuers. *Human being*. 2006;(3):80-88. (In Russ.)]
44. Наследственные болезни обмена веществ у детей / под ред. А.М. Шапошникова. – Л.: Медицина, 1978. [Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv u detey. Shaposhnikov AM, editor. Leningrad: Meditsina; 1978. (In Russ.)]
45. Эфроимсон В.П. Введение в медицинскую генетику. – М.: Медгиз, 1964. [Efroimson VP. Vvedenie v meditsinskuyu genetiku. Moscow: Medgiz; 1964. (In Russ.)]
46. Эфроимсон В.П., Блюмина М.Г. Генетика олигофрений, психозов и эпилепсий. – М.: Медицина, 1977. [Efroimson VP, Blyumina MG. Genetika oligofreniy, psikhozov i epilepsiy. Moscow: Meditsina; 1977. (In Russ.)]
47. Galton F. Inquiries into Human Faculty and Its Development. London: Macmillan; 1883.
48. Muller HJ. Out of the night: a biologist's view of the future. N.-Y.: The Vanguard Press; 1935.

◆ Информация об авторах

Горбунова Виктория Николаевна — д-р биол. наук, профессор профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vngor@mail.ru.

Анатолий Михайлович Полищук — д-р биол. наук.

◆ Information about the authors

Viktoriya N. Gorbunova — PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Molecular Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru.

Anatoly M. Polishchuk — Dr. Sci. (Biol.).



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы <http://gpma.ru/science/pediatr/>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

с другими авторами по вопросам, касающимся 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 благодарность 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 medisinske og jusstudenter. Tidsskr Nor Lægeforen. 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, Pfaffler 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, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.