

2020

ТОМ 11 Volume

Выпуск 6 Issue

Педиатр

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

В. Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. 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 ВИНТИ

Учредители:

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

ООО «Эко-Вектор»

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

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

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

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

<http://elibrary.ru>

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

Печатная версия по каталогу агентства

«Роспечать» 70 479

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (генеральный директор)

Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)

Смирнова И. В. (корректор)

Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел: (812) 784-97-51

e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25. Заказ 135. Подписано в печать 30.12.2020.

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. Микритичан — 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).

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*В.И. Орел, Н.А. Гурьева, О.М. Носырева,
В.И. Смирнова, Т.И. Булдакова, Е.Б. Либова,
Д.Н. Разгуляева, Л.Л. Шарафутдинова, А.Г. Кулев*

Современные медико-организационные особенности
коронавирусной инфекции 5

◆ EDITORIAL

*V.I. Orel, N.A. Gurieva, O.M. Nosyрева,
V.I. Smirnova, T.I. Buldakova, E.B. Libova,
D.N. Razgulyaeva, L.L. Sharafutdinova, A.G. Kulev*

Modern medical and organizational features of coronavirus
infection 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Т.В. Мелашенко, М.Ю. Фомина,
А.Б. Пальчик, О.И. Павлова*

Особенности электрофизиологической активности
у новорожденного с тяжелым постгипоксическим
повреждением головного мозга (постгипоксической
церебральной депрессией) 13

*В.О. Еркудов, А.П. Пуговкин, А.Т. Матчанов,
К.У. Розумбетов, Р.К. Даулетов, С.С. Рогозин,
М.А. Пахомова*

Анализ отклонений параметров физического развития
у юношей, проживающих в Приаралье, от международных
стандартизированных норм 21

Е.Н. Пильник, Д.В. Заславский, А.О. Пятибрат

Особенности полового развития, иммунного статуса
и биохимических показателей у мальчиков, страдающих
угревой болезнью 29

Н.Г. Павлова, А.А. Яковлева

Изменение параметров плодово-плацентарного комплекса
при неоднократном увеличении объема циркулирующей крови
у самки кролика 37

*А.П. Трашков, А.А. Мужикян, Н.В. Цыган,
А.В. Рябцев, А.В. Рыбакова, В.В. Кванчани,
А.А. Кравцова, А.Г. Васильев*

Сравнительный анализ радиосенсибилизирующего действия
соединений, содержащих акридонуксусную кислоту,
при проведении экспериментальной лучевой терапии
злокачественных новообразований на модели метастатического
колоректального рака у мышей линии BALB/c 45

◆ ОБЗОРЫ

*Г.В. Прутян, А.С. Жуков, Н.В. Лавров,
В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов*

Дерматологические проявления психических заболеваний 55

*К.А. Анисимова, Д.И. Василевский,
С.Г. Баландов, З.М. Хамид*

Морбидное ожирение в клинической практике: современные
концепции лечения 63

◆ ORIGINAL STUDIES

*T.V. Melashenko, M.Yu. Fomina,
A.B. Palchik, O.I. Pavlova*

Features of electrophysiological
activity in a neonate
with severe post-hypoxic brain damage
(post-hypoxic cerebral depression) 13

*V.O. Yerkudov, A.P. Pugovkin, A.T. Matchanov,
K.U. Rozumbetov, R.K. Dauletov, S.S. Rogozin,
M.A. Pakhomova*

An analysis of deviations from international standards
of physique development in male youngsters from the former
Aral Sea region 21

E.N. Pilnik, D.V. Zaslavsky, A.O. Pyatibrat

Features of sexual development, immune status
and biochemical parameters in boys suffering from
acne 29

N.G. Pavlova, A.A. Yakovleva

Fetoplacental complex parameters' changes
during repeated increase of the blood volume
in female rabbits 37

*A.P. Trashkov, A.A. Muzhikyan, N.V. Tsygan,
A.V. Ryabtsev, A.V. Rybakova, V.V. Kvanchiani,
A.A. Kravtsova, A.G. Vasiliev*

Comparative analysis of acridineacetate-containing
compounds' radio-sensitizing effect
during malignant tumor experimental radiotherapy
in a metastatic colorectal cancer model
in BALB/c mice 45

◆ REVIEWS

*G.V. Prutyany, A.S. Zhukov, N.V. Lavrov,
V.R. Khairutdinov, A.V. Samtsov*

Dermatological manifestations of psychic ailments 55

*K.A. Anisimova, D.I. Vasilevsky,
S.G. Balandov, Z.M. Hamid*

Morbid obesity in clinical practice:
current treatment concepts 63

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Д.О. Иванов, В.Н. Тимченко, Л.М. Починяева,
М.А. Шакмаева, Т.А. Каплина, М.Д. Субботина,
Т.М. Чернова, О.В. Булина*

Клинический случай эпидемического паротита,
протекавшего с орхоэпидидимитом у подростка 71

*Ю.А. Новиков, Д.В. Заславский, О.В. Правдина,
Е.А. Зыкова, А.С. Липатникова, Е.С. Большакова,
Е.С. Манылова, Л.Н. Дроздова*

Герпетиформный дерматит Дюринга в детской дерматологии:
вопросы диагностики и лечения 79

◆ CLINICAL OBSERVATION

*D.O. Ivanov, V.N. Timchenko, L.M. Pochinyaeva,
M.A. Shakmaeva, T.A. Kaplina, M.D. Subbotina,
T.M. Chernova, O.V. Bulina*

A clinical case of mumps incurred
in orhiepididimita a teenager 71

*Yu.A. Novikov, D.V. Zaslavsky, O.V. Pravdina,
E.A. Zyкова, A.S. Lipatnikova, E.S. Bolshakova,
E.S. Manylova, L.N. Drozdova*

During's herpetiform dermatitis in pediatric dermatology:
issues of diagnostics and treatment 79

◆ МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ ДЕТСКИХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Т.Г. Кузнецова, М.Л. Стружкин, Е.А. Родина

Проблемы и недостатки современной отечественной
системы организации работы дошкольных образовательных
организаций для детей раннего дошкольного возраста 87

◆ MEDICAL ASPECTS OF PRESCHOOL AND SCHOOL EDUCATION ORGANIZATION

T.G. Kuznetsova, M.L. Struzhkin, E.A. Rodina

Problems and negative features of contemporary Russian system
of preschool institutions (kindergardens) for children of early
preschool age 87

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 99

◆ INFORMATION

Rules for authors 99



СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© В.И. Орел, Н.А. Гурьева, О.М. Носырева, В.И. Смирнова, Т.И. Булдакова, Е.Б. Либова, Д.Н. Разгуляева, Л.Л. Шарафутдинова, А.Г. Кулев

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

Для цитирования: Орел В.И., Гурьева Н.А., Носырева О.М., Смирнова В.И., Булдакова Т.И., Либова Е.Б., Разгуляева Д.Н., Шарафутдинова Л.Л., Кулев А.Г. Современные медико-организационные особенности коронавирусной инфекции // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1165-12>

Поступила: 07.10.2020

Одобрена: 10.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

До настоящего времени в истории человечества пандемия объявлялась только два раза. Первый – пандемия гриппа H1N1 1918–1920 гг., известная как «испанский грипп», или «испанка». Второй – пандемия гриппа H1N1 2009–2010 гг., именуемая в средствах массовой информации «свиным гриппом». В конце 2019 г. произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 с эпицентром в Китайской Народной Республике в городе Ухань (провинция Хубэй), а с начала 2020 г. случаи новой коронавирусной инфекции фиксировались и в других странах, граждане которых посещали КНР. В некоторых территориях, таких как Южная Корея, Иран и Италия, резко осложнилась эпидемиологическая обстановка по COVID-19, что в последующем привело к значительному росту числа случаев заболевания в мире, связанных с поездками в эти страны. В связи со сложившейся эпидемиологической обстановкой 11 марта 2020 г. генеральный директор Всемирной организации здравоохранения Тедрос Адханом Гебрейесус на брифинге в Женеве заявил, что распространение нового коронавируса в мире приобрело характер пандемии. Как отмечают специалисты, новая коронавирусная инфекция имеет целый ряд особенностей, как эпидемиологических, так и клинических. В настоящее время сведения об этом довольно ограничены, что затрудняет профилактику и лечение этого заболевания. В нашей статье мы постарались представить некоторые аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19, ссылаясь на данные, опубликованные в открытых научных литературных источниках, и отчетные данные двух административных районов города Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: пандемия; новая коронавирусная инфекция COVID-19; особенности заболеваемости COVID-19.

MODERN MEDICAL AND ORGANIZATIONAL FEATURES OF CORONAVIRUS INFECTION

© V.I. Orel, N.A. Gurieva, O.M. Nosyreva, V.I. Smirnova, T.I. Buldakova, E.B. Libova, D.N. Razgulyaeva, L.L. Sharafutdinova, A.G. Kulev

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

For citation: Orel VI, Gurieva NA, Nosyreva OM, Smirnova VI, Buldakova TI, Libova EB, Razgulyaeva DN, Sharafutdinova LL, Kulev AG. Modern medical and organizational features of coronavirus infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):5-12. <https://doi.org/10.17816/PED1165-12>

Received: 07.10.2020

Revised: 10.11.2020

Accepted: 23.12.2020

So far in the history of mankind, the pandemic has been declared only twice. The first was the H1N1 influenza pandemic of 1918-1920, known as the "Spanish flu" or "Spanish". The second is the 2009-2010 H1N1 flu pandemic, referred to in the media as "swine flu". At the end of 2019, there was an outbreak of a new coronavirus infection COVID-19 with an epicenter in the people's Republic of China (PRC) in the city of Wuhan (Hubei province), and since the beginning of 2020, cases of a new coronavirus infection have been recorded in other countries whose citizens visited the PRC. In some territories, such as South Korea, Iran and Italy, the epidemiological situation for COVID-19 has sharply worsened, which subsequently led to a significant increase in the number of cases in the world associated with travel to these countries. In connection with the current epidemiological situation, on March 11, 2020, the Director-General of the world health organization (who),

Tedros Adhanom Ghebreyesus, said at a briefing in Geneva that the spread of the new coronavirus in the world has become a pandemic. According to experts, the new coronavirus infection has a number of features, both epidemiological and clinical. Currently, information about this is quite limited, which makes it difficult to prevent and treat this disease. In our article, we tried to present some aspects of the new coronavirus infection COVID-19, referring to data published in open scientific literature sources, and reporting data from two administrative districts of the city of St. Petersburg.

Keywords: pandemic; new COVID-19 coronavirus infection; features of COVID-19 morbidity.

Несмотря на то что официальной резолюции по объявлению пандемии COVID-19 Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принято не было, тревожные показатели распространения новой коронавирусной инфекции в мире и тяжесть ее последствий приводят ВОЗ к выводу, что вспышка COVID-19 может быть охарактеризована как пандемия. 11 марта 2020 г., выступая на пресс-брифинге по COVID-19, генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус отмечал: «Мы постоянно громко и четко говорим, что все страны все еще имеют возможность существенно изменить ход распространения пандемии» [30].

Есть разные определения понятия «пандемия» (от греч. *πάνδημος* — всеобщий, всенародный, весь народ):

- медицинская эпидемия, охватывающая целую область, страну или ряд стран [12];
- эпидемия, характеризующаяся распространением инфекционного заболевания на территории всей страны, территории сопредельных государств, а иногда и многих стран мира (например, холера, грипп).

Обычно под пандемией подразумевают болезнь, принявшую массовый, «повальный» характер, поражающую значительную часть населения или все население [29];

- эпидемия, принявшая широкие, всеобщие размеры [13].

Впервые случай заболевания новой коронавирусной инфекцией был зарегистрирован 31 декабря 2019 г. в г. Ухань, Китай.

До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В конце 2002 г. появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии. Всего за период эпидемии в 37 странах мира было зарегистрировано более 8000 случаев, из которых 774 со смертельным исходом. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано [3].

В 2012 г. мир столкнулся с новым коронавирусом MERS (MERS-CoV), явившимся возбудителем ближневосточного респираторного синдрома. Начиная с 2012 г. по 31 января 2020 г. зарегистри-

ровано 2519 случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 866 закончились летальным исходом. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82 % случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии). В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [3].

С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение новый коронавирус SARS-CoV-2 получил на территории КНР, где подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях. Наибольшее количество заболевших выявлено в юго-восточной части КНР с эпицентром в провинции Хубэй (84 % общего числа случаев в стране) [3].

Коронавирусная инфекция COVID-19 определена как потенциально тяжелая острая респираторная инфекция. По заявлению Центра контроля заболеваний (ЦКЗ) в городе Нинбо (КНР) уже в первый день степень заразности коронавируса составила в среднем 3 человека на одного выявленного носителя, в случае с бессимптомными переносчиками угроза меньше, это 7 положительных результатов тестов на 1500 человек, но и такая скорость распространения инфекции считается высокой [10].

В связи с этим в странах, где зафиксированы заболевания COVID-19, вводятся карантинные мероприятия с целью предупреждения распространения данной инфекции среди населения. Перед специалистами здравоохранения стоят задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным.

В России новая коронавирусная инфекция включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих*.

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Наиболее распространенный путь передачи — воздушно-капельный,

* Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».

который реализуется при кашле, чихании и во время разговора на близком расстоянии (менее 2 м). Инкубационный период составляет от 2 до 14 сут, в среднем 5–7 сут [3, 5, 11].

COVID-19 может протекать как в легкой (более 80 % всех подтвержденных случаев), так и в тяжелой форме (не более 5 % общего количества инфицированных). Наиболее распространенное специфическое осложнение — это двусторонняя вирусная пневмония, влекущая за собой острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (3–4 % пациентов) или дыхательную недостаточность с риском смертельного исхода. Летальность от новой коронавирусной инфекции COVID-19 в мире в первые месяцы пандемии составляла 6,5 % [1, 3].

По данным ряда авторов, среди клинических симптомов COVID-19 наиболее часто встречающиеся: повышение температуры тела зафиксировано у более 90 % пациентов, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) — в 80 % случаев, одышка — в 55 %, утомляемость — в 44 %, ощущение заложенности в грудной клетке — в 20 % случаев, также могут появляться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-му дню от момента инфицирования. Установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия (11 %), спутанность сознания (9 %), головные боли (8 %), кровохарканье (5 %), диарея (3 %), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела [1, 3, 10, 11].

Встречаются различные клинические варианты и проявления COVID-19: острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмония без дыхательной недостаточности; пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН); ОРДС; сепсис; септический (инфекционно-токсический) шок; тромбозы; тромбоэмболии. Гипоксемия (снижение SpO_2 менее 88 %) развивалась более чем у 30 % пациентов. У 80 % пациентов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ [1, 3, 10, 11].

Пятая часть подтвержденных случаев заболевания, зарегистрированных в КНР, были классифицированы органами здравоохранения как тяжелые (15 % тяжелых больных, 5 % в критическом состоянии). Из числа госпитализированных пациентов 75 % поступали в тяжелом и критическом состоянии. При тяжелом течении часто наблюдались быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, ОДН, ОРДС, сепсис и септический шок. В г. Ухань практически у всех

пациентов с тяжелым течением заболевания регистрировали прогрессирующую ОДН: пневмонию диагностировали у 100 % больных, а ОРДС — более чем в 90 % случаев [3, 10].

Появляется все больше свидетельств, что люди с хроническими заболеваниями или ослабленной иммунной системой подвергаются более высокому риску смерти от COVID-19. К хроническим заболеваниям можно отнести неинфекционные заболевания, такие как болезнь коронарных артерий, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет или инвалидность [1, 5].

Если оценивать заболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с точки зрения возраста, то пожилые люди в два раза больше других подвержены течению заболевания в тяжелой форме [7]. Средний возраст пациентов в КНР составляет 51 год, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет), среди заболевших пациентов отмечаются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет (20 %), артериальная гипертензия (15 %), другие сердечно-сосудистые заболевания (15 %). Одной из особенностей клинических проявлений у пациентов пожилого и старческого возраста явилась атипичная картина заболевания без лихорадки, кашля, одышки. Симптомы могли быть легкими и не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза. Атипичные симптомы COVID-19 у пациентов данного возраста включали делирий, падения, функциональное снижение, конъюнктивит, наблюдались бред, тахикардия или снижение артериального давления [3, 10].

Дети болеют реже, чем взрослые, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют, что дети составляют до 10 % в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2 % в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19 [6]. В Швейцарии заболеваемость детей до 10 лет составила 0,4 %, 10–19 лет — 2,6 % всех пациентов с COVID-19, в Швеции — 0,5 и 1,3 % соответственно, в Испании дети до 18 лет — 0,8 %, в Исландии дети старше 10 лет — 0,8 %. В США среди 2572 случаев заболевших детей младше 18 лет (1,7 % всех больных), лишь 3/4 имели симптомы болезни, такие как температура, кашель или затруднение дыхания (среди взрослых 18–64 лет — 93 %) и лишь 5,7 % потребовали госпитализации (среди взрослых в 2 раза больше — 10 %), летальных исходов не было [4].

В целом в Российской Федерации COVID-19 зарегистрирован у 7,6 % детей, менее чем у 3 % заболевание перешло в тяжелую или критическую стадию [4, 6]. Количество и возрастная структура манифестных заболеваний у детей в настоящее время не известны. Заболевание у новорожденных детей наблюдается крайне редко, при этом внутриутробной передачи инфекции не доказано. У детей существенно отличаются факторы риска, так как только в 9 % случаев заражение вирусом SARS-CoV-2 связано с путешествиями в другие страны и 91 % заболевших имели местные контакты, преимущественно в семье [6].

На сегодняшний день исследователи признают, что среди детей, в отличие от взрослых, в основном имеет место бессимптомное или малосимптомное течение болезни. Для детей не характерно развитие вирусной пневмонии, симптомы менее выражены, летальные исходы чрезвычайно редки. У детей, так же как у взрослых, доминируют лихорадка и респираторный синдром, наиболее тяжелое течение заболевания отмечалось у детей с хронической патологией, однако менее выражены лимфопения и воспалительные маркеры. В возрастной структуре летальности дети составляют 0,2 % [2–4, 6, 8, 9].

Уровень смертности среди населения от COVID-19 колеблется в диапазоне 2–3 %. Это намного ниже по сравнению с показателями смертности во время вспышек атипичной пневмонии (SARS) в 2003 г. (смертность 10 %) или ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2013 г. (смертность 35 %). Риск смерти повышен исключительно среди пожилого населения (в возрасте старше 60 лет) и людей с сопутствующими хроническими заболеваниями [7].

Нами были проанализированы данные отчетов о заболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в двух административных районах города Санкт-Петербурга за март–сентябрь 2020 г. Оба района имеют практически одинаковую численность населения, однако доля детей в них различается в 1,6 раза: в первом районе — 14,2 %, во втором — 22,7 %. Первый район находится в центральной части города, занимает первое место по плотности населения, имеет около 10 % коммунальных квартир, что может способствовать увеличению контактов детей и взрослых с инфицированными больными. Второй район относится к категории спальных районов, занимающий большую площадь в отличие от первого, доля коммунальных квартир в нем не превышает 2,0 %.

Согласно изученным отчетным данным двух районов, удельный вес лиц с подтвержденной коронавирусной инфекцией составил 1,6 % общей чис-

ленности населения в первом районе и 1,2 % — во втором, из числа больных дети 0–17 лет составили 10,4 и 7,5 % соответственно. Доля лиц трудоспособного возраста, у которых диагностирована новая коронавирусная инфекция, из числа заболевших COVID-19 в исследуемых районах составляет 36,8 и 37,9 %, из числа трудоспособного населения — 1,1 и 1,7 %. Таким образом, в структуре заболевших наибольший процент в обоих районах составили лица старше трудоспособного возраста — 52,8 и 54,6 %.

Среди заболевшего взрослого населения районов коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 (U07.1, U07.2), была диагностирована более чем у половины — 58,9 % (в 1-м районе) и 55,3 % (во 2-м районе), пневмонии неуточненные (потенциально COVID-19) (J12.8, J12.9, J18.0–J18.2, J18.8, J18.9) — у 17,1 и 19,0 % соответственно, пневмонии другие (J12.0–J12.3, J13, J14, J15.0–J15.9, J16.0, J16.8, J17.0–J17.3, J17.8) — у 28,9 и 29,6 % соответственно. У детей отмечалась несколько другая клиническая картина: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 (U07.1, U07.2), была диагностирована у большего числа — 83,2 % (в 1-м районе) и 85,5 % (во 2-м районе), пневмонии неуточненные (потенциально COVID-19) (J12.8, J12.9, J18.0–J18.2, J18.8, J18.9) — у 9,7 и 9,3 % соответственно, пневмонии другие (J12.0–J12.3, J13, J14, J15.0–J15.9, J16.0, J16.8, J17.0–J17.3, J17.8) — у 7,7 и 6,4 % соответственно.

Госпитализировано было в среднем 63,4 % заболевших, из них 3,7 % детей. Среди госпитализированных детей 58,3 % имели диагноз пневмония, из которых 33,3 % — пневмония неуточненная (потенциально COVID-19) (J12.8, J12.9, J18.0–J18.2, J18.8, J18.9) и 23,1 % — пневмония, вызванная не COVID-19 (J12.0–J12.3, J13, J14, J15.0–J15.9, J16.0, J16.8, J17.0–J17.3, J17.8).

Уровень летальности среди взрослого населения в изучаемых районах практически одинаковый 3,2 и 3,0 %, что не превышает общегородской показатель, 98,0 % умерли в стационарах, случаев смерти у детей не было. В структуре умерших 22,3 % составили лица трудоспособного возраста.

Таким образом, представленные данные подтверждают, что лица пенсионного возраста больше подвержены заболеванию новой коронавирусной инфекцией COVID-19, они же чаще погибают от данной патологии. Дети, наоборот, заболевают реже и легче переносят болезнь.

Еще один из значительных аспектов любой пандемии — изменение психоэмоционального состояния человека, не зависимо от того, болен он или нет. Исследования, проведенные во время вспы-

шек инфекционных заболеваний, показывали, что в этот период имеет место широкое распространение различных негативных психологических реакций, а также формирование психопатологической симптоматики. Люди могут испытывать страх заболеть или умереть, чувство беспомощности и проявления стигматизации. При вспышке гриппа от 10 до 30 % населения достаточно сильно обеспокоены возможностью заражения вирусом. Во время вспышки атипичной пневмонии многие исследования отмечали негативные психологические реакции со стороны неинфицированного сообщества, выявляя широкий спектр психических расстройств, которые больше проявлялись у лиц молодого возраста и сопровождались склонностью к самообвинению [14, 19, 25, 27].

В качестве факторов, негативно влияющих на психическое здоровье и психологическое благополучие населения, отмечаются: неопределенность ситуации, серьезность заболевания, дезинформация, социальная изоляция, экономические последствия пандемии COVID-19 и их влияние на благосостояние человека [15–17].

Разные авторы относят к группам с высоким риском неблагоприятных последствий для психического здоровья следующие категории граждан: собственно пациенты с COVID-19 и их семьи, лица с физическими или психическими заболеваниями, пожилые люди, бездомные, трудящиеся-мигранты, беременные женщины, дети и подростки, а также работники здравоохранения [14, 23, 26].

Экстремальные условия труда медицинских работников в период пандемии требуют от них высокой степени мобилизованности и самоотверженности. Появляются дополнительные трудности, усложняются условия работы, такие как длительный рабочий день, риск заражения, нехватка защитного снаряжения, одиночество, физическая усталость и разлука с семьями.

По данным проведенных исследований в разных странах, от 8,9 до 50,7 % медицинских работников сообщали о симптомах депрессии, от 18,1 до 44,7 % испытывали чувство тревоги в той или иной степени, нарушения сна отмечали 21,9–36,1 % респондентов, чрезмерное воздействие стресса — от 6,6 до 71,5 %, симптомы посттравматического стрессового расстройства — от 7,7 до 49,5 % [15, 18, 21, 22, 24, 28]. Подпороговые нарушения психического здоровья имели 36,0 % медицинского персонала, 34,4 % — легкие нарушения, 22,4 % — умеренные нарушения, 6,2 % — серьезные нарушения [20].

По результатам опроса российских медиков 87,7 % считают, что медицинским работникам, ока-

зывающим помощь пациентам с COVID-19, необходима психологическая поддержка [14].

Таким образом, представленные данные об особенностях эпидемиологии, клинических проявлений, заболеваемости и летальности новой коронавирусной инфекции COVID-19 ставят ее в число опасных для человека заболеваний. Наибольшую опасность она представляет для лиц старшей возрастной группы, как правило, пенсионного возраста. Отягощающим фактором, способствующим более тяжелому течению болезни и летальности, является наличие хронической патологии у человека.

Объявленная пандемия негативно влияет на психоэмоциональное состояние людей. В группе высокого риска возникновения проблем с психическим здоровьем находятся медицинские работники, оказывающие помощь инфицированным пациентам, поэтому они нуждаются в психологической поддержке.

Учитывая высокую опасность и распространенность новой коронавирусной инфекции, а также ограниченность знаний о ней, необходимо изучение всех аспектов нового заболевания для выработки мер профилактики, диагностики, тактики ведения пациентов, дезинфекции, реабилитационных программ и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Международные методические рекомендации по удостоверению и кодированию COVID-19 в качестве причины смерти. Основаны на международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ). Методические рекомендации ВОЗ от 20.04.2020. [Vsemirnaya organizaciya zdorovooxraneniya. Mezhdunarodnye metodicheskie rekomendacii po udostovereniyu i kodirovaniyu COVID-19 v kachestve prichiny smerti. Osnovany na mezhdunarodnoj statisticheskoy klassifikacii boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em (MKB). Metodicheskie rekomendacii VOZ ot 20.04.2020 (In Russ.)]
2. Иванов Д.О., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., и др. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 5–14. [Ivanov DO, Zabolotskij DV, Koryachkin VA, et al. Treatment of children infected with COVID-19 in a non-specialized hospital. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(2):5-14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED1125-14>
3. Камкин Е. Г., Костенко Н.А., Каракулина Е.В., Авдеев С.Н., и др. Профилактика, диагности-

- ка и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации (версия 5). – М.: 2020. [Kamkin E. G., Kostenko NA, Karakulina EV, Avdeev SN, et al. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii (versiya 5). Moscow; 2020. (In Russ.)]
4. Коронавирусная инфекция у детей. 2020. [Koronavirusnaya infekciya u detej. 2020. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/COVID-19/koronavirusnaya-infekciya-u-detey-05-05-2020.php>. Дата обращения: 15.12.2020.
 5. Макагонов Г.А. Пошаговое руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Лекция для врачей. 2020. [Makagonov GA. Poshagovoe rukovodstvo po profilaktike i lecheniyu novoy koronavirusnoj infekcii COVID-19. Lekciya dlya vrachej. 2020. (In Russ.)] Режим доступа: <https://shopdon.ru/blog/rukovodstvo-po-profilaktike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19/> Дата обращения: 15.06.2020.
 6. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации Минздрава России. 2020. [Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabol-evaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoj infektsiei (COVID-19) u detei. Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2020. (In Russ.)] Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf. Дата обращения: 02.12.2020.
 7. Официальная информация о коронавирусе в Российской Федерации. [Oficial'naya informaciya o koronavirusе v Rossijskoj Federacii. (In Russ.)] Режим доступа: <https://стопкоронавирус.рф>. Дата обращения 10.06.2020.
 8. Орел В.И., Иванов Д.О., Ким А.В., и др. Служба охраны матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2018–2019 годах: Учебно-методическое пособие / под ред. В.И. Орел. – СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2020. – 216 с. [Orel VI, Ivanov DO, Kim AV, et al. Sluzhba okhrany materi i rebenka Sankt-Peterburga v 2018–2019 godakh: Uchebno-metodicheskoe posobie. VI. Orel, ed. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGPMU; 2020. 216 p. (In Russ.)]
 9. Реннебом Р. Анализ эпидемии COVID-19: еще одно мнение и альтернативные меры реагирования // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 3. – С. 23–40. [Rennebom R. Analysis of the COVID-19 epidemic: an additional narrative; an alternative response. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(3):23–40. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED11323-40>.
 10. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. Первая клиническая больница. Медицинский Факультет университета Чжэцзян. 2020. [Spravochnik po profilaktike i lecheniyu COVID-19. Pervaya klinicheskaya bol'nica. Medicinskij Fakul'tet universiteta CHzheczyan. 2020. (In Russ.)] Режим доступа: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/Spravochnik_po_profilaktike_i_lecheniju_COVID_19.pdf. Дата обращения: 02.02.2021.
 11. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19). URL: <https://pro.ispringcloud.ru/acc/5LCYqyQzNzIz/s/3723-x6Rk0-yjaks-mhFgF> (дата обращения 14.12.2020).
 12. Словарь русского языка / под ред. А.П. Евгеньевой, в 4-х т., 2-е изд. Т. 3. – М.: Русский язык, 1981–1984. [Slovar' russkogo yazyka. Evgen'eva AP, ed. V 4-h t., 2-e izd. Vol. 3. Moscow: Russkij yazyk, 1981–1984. (In Russ.)]
 13. Толковый словарь русского языка / под ред. Д.Н. Ушакова, в 4-х т. Т. 3. – М.: Гос. ин-т «Сов. энцикл.» ОГИЗ; Гос. изд-во иностр. и нац. слов, 1935–1940. [Tolkovyy slovar' russkogo yazyka. Ushakova DN, ed. V 4-h t., Vol. 3. Moscow: Gos. in-t "Sov. encikl."; OGIZ; Gos. izd-vo inostr. i nac. slov., 1935–1940. Vol. 3. (In Russ.)]
 14. Треушникова Н.В., Бачило Е.В., Бородин В.И., Антонова А.А. Рекомендации для медицинских работников, находящихся в условиях повышенных психоэмоциональных нагрузок в период пандемии COVID-19 (версия 1). – М., 2020. [Treushnikova NV, Bachilo EV, Borodin VI, Antonova AA. Rekomendacii dlya medicinskih rabotnikov, nahodyashchih-sya v usloviyah povyshennyh psihoemocional'nyh nagruzok v period pandemii COVID-19 (v. 1). Moscow; 2020. (In Russ.)] Режим доступа: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/13-5-20/Rekomendacii_dlja_medrabotnikov.pdf. Дата обращения: 02.12.2020.
 15. Tan BYQ, Chew NWS, Lee GKH, et al. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore. *Ann Intern Med*. 2020;173(4): 317–320. <https://doi.org/10.7326/M20-1083>.
 16. Brahmabhatt M, Dutta A. On SARS type economic effects during infectious disease outbreaks. Policy research working papers. World Bank Group, 2008. <https://doi.org/10.1596/1813-9450-4466>.
 17. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227): 912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).

18. Cao W, Fang Z, Hou G. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry research*. 2020;287:112934. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112934>.
19. Hall RCW, Hall RiCW, Chapman MJ. The 1995 Kikwit Ebola outbreak: Lessons hospitals and physicians can apply to future viral epidemics. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(5):446-452. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.05.003>.
20. Kang L, Ma S, Chen M, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun*. 2020;87:11-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.028>.
21. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated with Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):203976. <https://doi.org/doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>.
22. Liu S, Yang L, Zhang C, et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):17-18. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30077-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30077-8).
23. Rajkumar R.P. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr*. 2020;52:102066. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102066>.
24. Rossi R, Socci V, Pacitti F, et al. Mental health outcomes among front and second-line health workers associated with the COVID-19 pandemic in Italy. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067801>.
25. Rubin GJ, Potts HWW, Michie S. The impact of communications about swine flu (influenza A H1N1v) on public responses to the outbreak: Results from 36 national telephone surveys in the UK. *Health Technol Assess*. 2010;14(34):183-266. <https://doi.org/10.3310/hta14340-03>.
26. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, et al. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019 – nCoV): mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(4):281-282. <https://doi.org/10.1111/pcn.12988>.
27. Sim K. Psychosocial and coping responses within the community health care setting towards a national outbreak of an infectious disease. *J Psychosom Res*. 2010;68(2):195-202. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.04.004>.
28. Chen Y, Zhou H, Zhou Y, et al. Prevalence of self-reported depression and anxiety among pediatric medical staff members during the COVID-19 outbreak in Guiyang, China. *Psychiatry Research*. 2020;288:113005. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113005>.
29. wikipedia.org [интернет] Пандемия. [wikipedia.org [internet]. Pandemiya. (In Russ.)] Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Пандемия>. Дата обращения: 11.11.2020.
30. who.int [интернет] Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. [who.int [internet]. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. – 11 March 2020] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Дата обращения: 11.11.2020.

◆ Информация об авторах

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

Наталья Алексеевна Гурьева — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Ольга Михайловна Носырева — канд. экон. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

Natalya A. Gureva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Olga M. Nosireva — PhD, Associate Professor. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Виктория Игоревна Смирнова — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Татьяна Игоревна Булдакова — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Елена Борисовна Либова — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Диана Николаевна Разгуляева — аспирант, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Любовь Леонидовна Шарафутдинова — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Андрей Геннадьевич Кулев — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

◆ Information about the authors

Viktoriya I. Smirnova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Tatiana I. Buldakova — MD, PhD, Associate Professor. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Elena B. Libova — MD, PhD, Associate Professor. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Diana N. Razgulyaeva — Postgraduate Student, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Lyubov' L. Sharafutdinova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Andrey G. Kulev — MD, PhD, Associate Professor. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.



ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У НОВОРОЖДЕННОГО С ТЯЖЕЛЫМ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ)

© Т.В. Мелашенко, М.Ю. Фомина, А.Б. Пальчик, О.И. Павлова

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

Для цитирования: Мелашенко Т.В., Фомина М.Ю., Пальчик А.Б., Павлова О.И. Особенности электрофизиологической активности у новорожденного с тяжелым постгипоксическим повреждением головного мозга (постгипоксической церебральной депрессией) // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 13–20. <https://doi.org/10.17816/PED11613-20>

Поступила: 09.10.2020

Одобрена: 11.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

В статье кратко приведены литературные данные и описание клинического динамического наблюдения пациента с тяжелым гипоксическим повреждением головного мозга (от неонатального периода до 4-го месяца жизни) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Представлены описание клинической картины, особенности пароксизмальных состояний и антиэпилептической терапии, динамика данных нейровизуализации, электроэнцефалографических феноменов, регистрируемых у пациента с церебральной депрессией и структурными церебральными повреждениями. Показана значимость электроэнцефалографического исследования в условиях отделения реанимации как информативного метода оценки церебральной активности у детей раннего возраста с синдромом угнетения центральной нервной системы. Дезорганизация фоновой активности, свидетельствующая о структурных церебральных повреждениях, длительное персистирование медленноволновой активности, выявление эпилептических изменений в виде генерализованных вспышек заостренных волн в диапазоне тета, паттерн альфа-комы, впоследствии сменившийся супрессией фонового паттерна у пациента, являются типичными электрофизиологическими нарушениями, регистрируемыми при тяжелой гипоксической энцефалопатии. В условиях ограничения возможностей визуальной диагностики пациента с нарушением сознания электроэнцефалография остается единственным методом получения информации о функциональном состоянии головного мозга, а данные, полученные при исследовании, — важным прогностическим критерием.

Ключевые слова: церебральная ишемия; доношенные новорожденные; межиктальные паттерны; иктальные паттерны; электроэнцефалограмма.

FEATURES OF ELECTROPHYSIOLOGICAL ACTIVITY IN A NEONATE WITH SEVERE POST-HYPOXIC BRAIN DAMAGE (POST-HYPOXIC CEREBRAL DEPRESSION)

© T.V. Melashenko, M.Yu. Fomina, A.B. Palchik, O.I. Pavlova

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

For citation: Melashenko TV, Fomina MYu, Palchik AB, Pavlova OI. Features of electrophysiological activity in neonate with severe post-hypoxic brain damage (post-hypoxic cerebral depression). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):13-20. <https://doi.org/10.17816/PED11613-20>

Received: 09.10.2020

Revised: 11.11.2020

Accepted: 23.12.2020

The article briefly presents the literature data and a description of the clinical dynamic observation of a patient with severe hypoxic brain damage (from the neonatal period to 4 months of life), in the conditions of the neonatal intensive care unit. The article describes the clinical picture, features of paroxysmal states and antiepileptic therapy, dynamics of neuroimaging data, electroencephalographic phenomena recorded in a patient with cerebral depression and structural cerebral injuries. The significance of electroencephalographic examination in the intensive care unit as an informative method for assessing cerebral activity in young children with central nervous system depression syndrome is shown. Disorganization of background activity, indicating structural cerebral damage, long-term persistence of slow-wave activity, detection of epileptic

changes in the form of generalized flashes of pointed waves in the theta range, alpha-coma pattern, subsequently replaced by suppression of the background pattern in the patient, are typical electrophysiological disorders recorded in severe hypoxic encephalopathy. In conditions of limited opportunities for visual diagnosis of a patient with impaired consciousness, EEG remains the only method of obtaining information about the functional state of the brain, the data obtained during the study are an important prognostic criterion.

Keywords: cerebral ischemia; full-term newborns; interictal patterns; ictal patterns; electroencephalogram.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) — один из основных методов диагностики церебральных нарушений. В отделениях реанимации и интенсивной терапии ЭЭГ широко используют для оценки церебральной активности, диагностики функционального состояния головного мозга, а также в определении прогноза церебральных нарушений у пациентов различного возраста, находящихся в состоянии комы [1, 14]. В условиях ограничения возможностей визуальной диагностики пациента с нарушением сознания ЭЭГ остается единственным методом получения информации о функциональном состоянии головного мозга.

С середины прошлого столетия благодаря безопасности и неинвазивности этот метод нашел широкое применение в неонатологии. Но, несмотря на длительное применение ЭЭГ, можно наблюдать ряд затруднений в интерпретации отдельных электрографических феноменов, выявляемых в неонатальном периоде [2, 4, 5, 7, 12]. Такие проблемы связаны, в первую очередь, с отсутствием стандартизации в оценке неонатальной ЭЭГ, недостаточностью систематизированных электрофизиологических критериев функциональной активности головного мозга в неонатальном периоде как в норме, так и при различных церебральных повреждениях. В доступной литературе недостаточно информации об электрофизиологических изменениях головного мозга у новорожденных с синдромом угнетения, вызванного структурными перинатальными повреждениями.

Синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных может быть одним из основных проявлений церебральной недостаточности, а среди этиологических факторов развития этого синдрома лидирующее положение занимает перинатальная гипоксическая ишемия. Один из общепринятых методов диагностики рассматриваемых нарушений с высокими показателями диагностической ценности — электроэнцефалография.

Приводим результаты клинического наблюдения, нейровизуализационного и электрофизиологического мониторингирования доношенного младенца с синдромом угнетения ЦНС, наблюдавшегося в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных в течение 4 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Новорожденный, доношенный мальчик, родился от третьей нормально протекавшей беременности, третьих срочных самостоятельных родов, с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов, поступил на отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных перинатального центра Клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета на 15-й день жизни в крайне тяжелом состоянии. Из анамнеза известно, что состояние при рождении расценивалось как крайне тяжелое, обусловленное перенесенной интранатальной асфиксией, а также тяжелыми респираторными нарушениями. При поступлении на отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных тяжесть состояния ребенка сохранялась, продолжена инвазивная респираторная терапия. В клинической картине наблюдались неонатальные судороги: генерализованные клонические судороги, а также генерализованные миоклонии по типу «генерализованного вздрагивания». Данные двигательные пароксизмы не купировались препаратами бензодиазепинового ряда (Реланиум 100 мкг/кг массы тела) и вальпроевой кислоты (Депакин до 50 мг/кг в сутки) в адекватных дозах, введение фенобарбитала в дозе 20 мг/кг в сутки также оказалось неэффективным. Ребенок введен в барбитуратную кому (тиопентал натрия 5 мг/кг в час — нагрузочная доза, с последующим переходом на поддерживающую дозу). На фоне медикаментозной комы и продолжения парентерального введения вальпроата (Депакин) наблюдалось уменьшение количества двигательных пароксизмов (генерализованных миоклонических судорог), ребенок выведен из медикаментозного угнетения ЦНС (в возрасте 4 нед.).

Немногочисленные двигательные и электрофизиологические пароксизмальные феномены сохранялись до 6 нед. жизни на фоне монотерапии препаратом вальпроевой кислоты. В клинической картине доминировал синдром угнетения ЦНС. При неврологическом обследовании (в возрасте 6 нед. жизни) отмечалась следующая симптоматика: на осмотр ребенок не реагировал, глаза не открывал, также отсутствовало спонтанное открывание глаз. Спонтанная двигательная активность отсут-

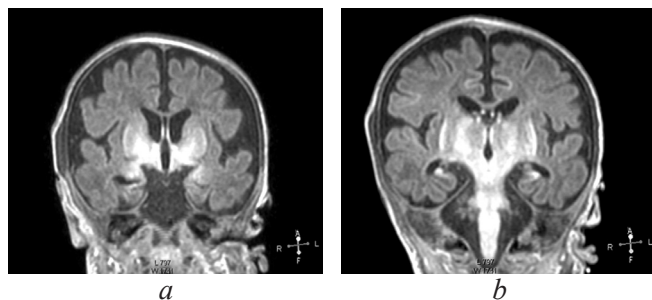


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента, фронтальный срез: *a* – на уровне базальных ганглиев; *b* – с визуализацией гиппокампов

Fig. 1. Patients brain, magnetic resonance imaging, front: *a* – T1 hyperintensity symmetric of basal nuclei; *b* – hippocampus, cortex and brain hypotrophy are evidence

ствовала. Отмечались патологические синкинезии при пассивных движениях в конечностях и при вызывании глубоких рефлексов. Наблюдался супрануклеарный офтальмопарез с обеих сторон. Сосательный, кашлевой рефлекс угнетены. Выявлен гипертонус конечностей с симметричным усилением в разгибателях рук, сгибателях пальцев кистей, сгибателях нижних конечностей. Глубокие рефлекс симметричные, высокие, с расширением рефлексогенных зон (на верхних и нижних конечностях), в то время как подошвенные сгибательные и разгибательные рефлекс получены не были. Отмечалась дисфункция вегетативной нервной системы, проявляющаяся термолабильностью (непостоянные эпизоды гипертермии без воспалительных изменений по результатам параклинических данных), эпизодами артериальной гипертензии (систолическое давление достигало 110 мм рт. ст.).

РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТА

Мультимодальная нейровизуализация включала краниальную сонографию (КСГ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Чрезродничковая КСГ выполнена на аппарате Philips XD11, Voluson E8 (Нидерланды) по стандартной методике с получением стандартных сканов с использованием микроконвексного (5 МГц) и линейного (7–12 Гц) датчиков. МРТ-исследование головного мозга проведено с помощью высокопольной магнитно-резонансной системы Philips (Нидерланды) 1,5 T, в стандартных режимах (импульсные последовательности T1, T2, DWI, Flair), с использованием неонатальных головных катушек, без применения седации.

Видео-ЭЭГ-мониторинг выполнен в динамике по стандартному международному неонатальному



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента, сагиттальный срез. Визуализируется гиперинтенсивный сигнал в области базальных ядер (тонкая стрелка), прецентральной извилины (толстая стрелка)

Fig. 2. Patients brain, magnetic resonance imaging, sagittal. Abnormal T1 hyperintensity is presented at the level of thalamic (thin arrow), motor cortex (thick arrow)

протоколу, с размещением электродов по международной системе в неонатальной модификации (10–20) в моно- и биполярных отведениях, с длительностью записи 60 мин (энцефалограф-анализатор Nicolet, 8-электродная система). Проведение ЭЭГ и интерпретация данных выполнены специалистами отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО СПб ГПМУ.

На 27-й день жизни выполнена МРТ головного мозга, диагностирована гипоксически-ишемическая энцефалопатия с двухсторонним поражением базальных ядер, ножек мозга, прецентральной извилины и гиппокампов. Кроме того, выявлена смешанная гидроцефалия по заместительному типу (рис. 1, 2). Визуализируется симметричное усиление МР-сигнала в области базальных ганглиев (рис. 1, *a*), гиппокампов (рис. 1, *b*), также определяется значительное расширение субарахноидальных пространств, преимущественно над лобными, височными долями больших полушарий с расширением силвиевой щели, расширение борозд и истончение коры больших полушарий (наружная гидроцефалия по заместительному типу), расширение передних отделов боковых желудочков.

Краниальную сонографию выполняли в динамике. При выполнении КСГ в последующие месяцы отмечалось нарастание атрофических изменений головного мозга — расширение субарахноидальных пространств (до 15 мм), истончение кортикальной пластины, расширение пространств между бороздами и извилинами, расширение боковых (передних и центральных отделов) и третьего желудочков мозга (рис. 3). Визуализируется смешанная гидроцефалия по атрофическому типу (расширение субарахноидальных пространств, межполушарной щели, передних отделов боковых

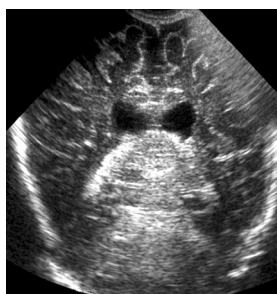


Рис. 3. Краниальная сонография пациента. Фронтальный скан в В-режиме

Fig. 3. Cranial ultrasound. Frontal scanner B-image

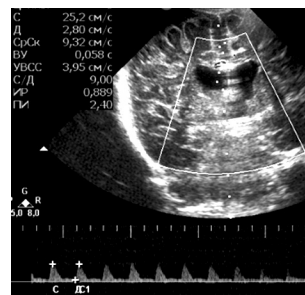


Рис. 4. Краниальная сонография пациента. Дуплекс церебральных сосудов. Результаты измерения скоростных потоков передней мозговой артерии — тенденция к рестриктивному типу

Fig. 4. Cranial ultrasound. Duplex of cerebral vessels. The results of measuring the velocity flows of the anterior cerebral artery—a tendency to a restrictive type

желудочков), истончение корковой пластины, расширение межбороздного пространства.

В доплеровском режиме выявлен рестриктивный тип церебрального кровотока (рис. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Выполнена серия многоканальных ЭЭГ с видеомониторированием в неонатальном и постнатальном возрасте.

Запись ЭЭГ № 1. Выполнена на 20-й день жизни ребенка на фоне антиэпилептической терапии вальпроатом натрия (Депакин) в дозе 40 мг/кг в сутки и Реланиумом (0,2 мг/кг на разовое введение). Основной паттерн электрофизиологической активности (ЭБА) представлен дезорганизованным дельта- и тета-ритмами в диапазоне 2–4 Гц. Средняя амплитуда основной активности достигала 40–60 мкВ. Межполушарная асимметрия составляла 30 %. Зарегистрированы 3 эпизода генерализованного мышечного вздрагивания (генерализованный миоклонус), которые сопровож-

дались изменением ЭБА — генерализованные вспышки высокоамплитудных заостренных тета-волн (до 300 мкВ) с наложением низкоамплитудных спайков. Такая патологическая активность расценена как эпилептическая (рис. 5). В данный момент у пациента отмечался генерализованный миоклонический приступ, который сопровождался на ЭЭГ вспышкой высокоамплитудных медленных волн в тета-диапазоне с наличием низкоамплитудных заостренных волн.

Запись ЭЭГ № 2. Повторная запись ЭЭГ выполнена на 23-й день жизни ребенка, судорожные пароксизмы сохранялись, антиэпилептическая терапия (АЭТ) усилена введением фенобарбитала в дозе 20 мг/кг в сутки парентерально. Основной ритм ЭЭГ представлен дельта- и тета-ритмом (2–4 Гц), средней амплитуды 40–60 мкВ, отмечались генерализованные вспышки заостренных тета-волн амплитудой 300–400 мкВ, которые сопровождалась двигательными феноменами — генерализованными миоклониями (рис. 6).

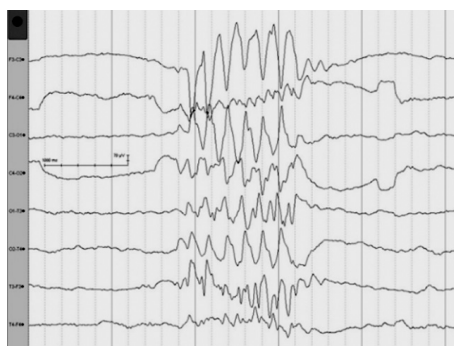


Рис. 5. Электроэнцефалограмма пациента в возрасте 20 дней. Иctalный паттерн

Fig. 5. Electroencephalogram of a patient at the age 20 days. Ictal pattern

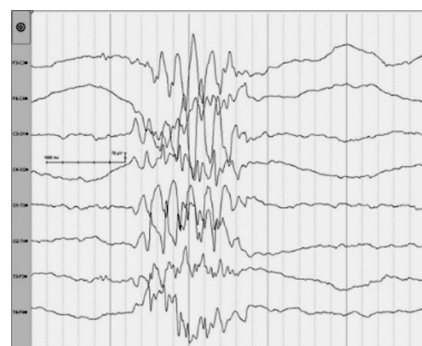


Рис. 6. Электроэнцефалограмма пациента в динамике, возраст 23 дня. На фоне проводимой антиэпилептической политерапии сохраняются иctalные паттерны

Fig. 6. Electroencephalogram of a patient in dynamics, age 23 days. Against the background of antiepileptic polytherapy, ictal patterns persist

Запись ЭЭГ № 3. Выполнена пациенту в возрасте 4 недель. На данном этапе ребенок выведен из тиопенталовой комы, синдром церебральной депрессии сохранялся. Антиэпилептическая терапия продолжена (вальпроат натрия в дозе 45 мг/кг в сутки, Реланиум 0,2 мг/кг внутривенное введение, фенobarбитал в дозе 5 мг/кг в сутки). Двигательные пароксизмы в виде генерализованных миоклонусов сохранялись, однако специфическими изменениями на ЭЭГ они не сопровождалась. Иных двигательных феноменов не отмечалось. Регистрировалась дезорганизованная непрерывная медленноволновая активность в диапазоне 2–4 Гц, до 20–30 мкВ, межполушарная асимметрия достигала 30 %. Фокальной, эпилептической и эпилептиформной активности не выявлено. На основании данных представленной ЭЭГ проведена коррекция лечения: доза вальпроата натрия снижена до 35 мг/кг в сутки, отменен фенobarбитал и Реланиум (рис. 7).

Запись ЭЭГ № 4. Выполнена пациенту в возрасте 6 недель. Сохраняется синдром угнетения ЦНС (нет реакции на осмотр, не открывает глаза спонтанно и при стимуляции, резко снижена спонтанная двигательная активность), судорожных пароксизмов не выявлено, центральный тетрапарез. Продолжается респираторная терапия, АЭТ (энтерально получает вальпроат натрия 35 мг/кг в сутки). На ЭЭГ паттерн фоновой активности устойчивый и представлен медленноволновым ритмом (2–4 Гц), средней амплитуды до 30–40 мкВ. Регистрировались участки альфаподобной актив-

ности 9 Гц низкой амплитуды (20 мкВ), а также диффузные вспышки тета-волн с амплитудой, незначительно превышающей основную активность (до 70–80 мкВ). Фокальных изменений не выявлено (рис. 8).

Запись ЭЭГ № 5. Выполнена пациенту в возрасте 3 месяцев. Неврологический статус ребенка прежний. Судорожных, пароксизмальных двигательных феноменов не выявлено. Сохраняется синдром угнетения ЦНС: ребенок на осмотр не реагирует, глаза не открывает (спонтанно и на осмотр), реакции на болевой раздражитель нет, спонтанная двигательная активность значительно снижена, кашлевой рефлекс вызывается. Дыхание самостоятельное (наложена трахеостома). Наблюдается центральная тетраплегия, наружный офтальмопарез с двух сторон. Продолжалась антиэпилептическая монотерапия вальпроатом (в дозе 35 мг/кг в сутки энтерально). При записи ЭЭГ фоновый паттерн уплощен, регистрируется низкоамплитудная активность, которая не сопровождается эпилептиформными и очаговыми изменениями (рис. 9). Пациент переведен в неврологический стационар по месту жительства с рекомендациями продолжить терапию препаратами вальпроевой кислоты.

Для наглядности в таблице представлены выявленные динамические ЭЭГ-изменения пациента с тяжелым гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга (двухсторонним повреждением базальных ядер, ножек мозга, гиппокампа).

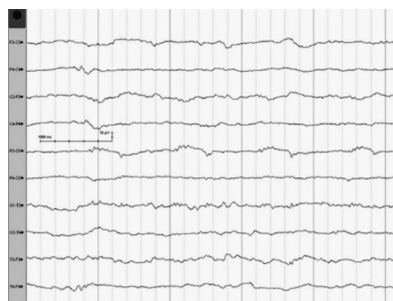


Рис. 7. Электроэнцефалограмма пациента в динамике, возраст 28 дней. Эпилептиформных и очаговых изменений нет. Двигательные феномены не сопровождались типичными эпилептическими паттернами

Fig. 7. Electroencephalogram of a patient in dynamics, age 28 days. There are no epileptiform or focal changes. Motor phenomena were not accompanied by typical epileptic patterns

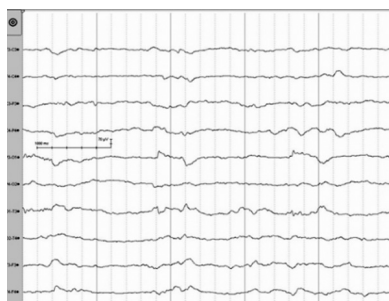


Рис. 8. Электроэнцефалограмма пациента в возрасте 42 дней на фоне монотерапии вальпроатом натрия. Эпилептиформная и очаговая активность не зарегистрированы

Fig. 8. Electroencephalogram of a patient at the age 28 days on the background of monotherapy with sodium valproate. Epileptiform and focal activity were not registered



Рис. 9. Электроэнцефалограмма пациента в возрасте 3 месяцев. Отмечается супрессия основного ритма, эпилептиформной активности и очаговых изменений нет

Fig. 9. Electroencephalogram of a patient at the age 3 months. There is a suppression of the main rhythm, epileptiform activity and no focal changes

Особенности изменения электробиологической активности пациента с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга в хронологическом порядке

Features of electrobiological activity changers in chronology order

Основные феномены ЭЭГ / Main EEG phenomena	Запись № 1 (20-й день жизни) / Record No. 1 (20 days)	Запись № 2 (23-й день жизни) / Record No. 2 (23 days)	Запись № 3 (28-й день жизни) / Record No. 3 (28 days)	Запись № 4 (1,5 мес.) / Record No. 4 (1.5 month)	Запись № 5 (3 мес.) / Record No. 5 (3 months)
Частотно-амплитудная характеристика основной активности / Frequency amplitude changers of background	Дельта- и тета-ритм (2–4 Гц), 40–60 мкВ / Delta and theta rhythm (2–4 Hz), 40–60 Mv	Дельта- и тета-ритм (2–4 Гц), 40–60 мкВ / Delta and theta rhythm (2–4 Hz), 40–60 Mv	Дельта- и тета-ритм (2–4 Гц), 30 мкВ / Delta and theta rhythm (2–4 Hz), 30 Mv	Дельта- и тета-ритм (2–4 Гц), 20–30 мкВ / Delta and theta rhythm (2–4 Hz), 20–30 Mv	Дельта- и тета-ритм (2–4 Гц), 10–20 мкВ / Delta and theta rhythm (2–4 Hz), 10–20 Mv
Дезорганизация основного ритма / Disorganization of background	Дезорганизация / Disorganization	Дезорганизация / Disorganization	Дезорганизация / Disorganization	Дезорганизация / Disorganization	Дезорганизация / Disorganization
Непрерывность основной активности / Continuity of background	+	+	+	+	+
Эпилептические/эпилептиформные феномены / Epileptiform phenomena	Генерализованные вспышки заостренных тета-волн со спайками / Generalization burst sharp θ -waves with spikes	Генерализованные вспышки заостренных тета-волн / Generalization burst sharp θ -waves with spikes	Нет / No	Нет / No	Нет / No
Иные феномены / Other phenomena EEG	–	–	–	Альфа-подобная активность (9 Гц, 20 мкВ), диффузные вспышки тета-волн (70–80 мкВ) / Alpha activity (9 Hz, 20 mV), diffuse burst of θ -waves (70–80 mV)	–

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении выполнен анализ особенностей изменений электрической активности головного мозга в неонатальном и постнатальном периодах у пациента с перинатальным постгипоксическим двусторонним повреждением базальных ядер, ножек, гиппокампа и длительным синдромом угнетения ЦНС. К характерным изменениям ЭБА головного мозга, наблюдаемым при структурных изменениях базальных ядер различной этиологии, относится дезорганизация основной активности, зарегистрированная в динамике у данного пациента. Регистрация медленноволновой основной активности, представленная в диапазоне 2–4 Гц, у данного пациента наблюдалась во всех записях ЭЭГ (включая запись, выполненную в возрасте 3 месяцев). Длительная

регистрация медленноволновой основной активности характерна для новорожденных и детей раннего возраста с тяжелой гипоксической энцефалопатией [13]. Регистрация медленноволновой основной активности у доношенных новорожденных с постгипоксическими церебральными структурными повреждениями была описана в ранее выполненном нами когортном исследовании изменений ЭБА у новорожденных детей [3].

На ЭЭГ у пациента также регистрировались фокальные патологические паттерны в виде вспышек заостренных генерализованных тета-волн, амплитудой 40–80 мкВ (ЭЭГ № 1, 2), которые сопровождалась пароксизмальными двигательными феноменами (миоклонусами) и были расценены как иктивные события. На ЭЭГ № 4 продолжали регистрироваться патологические паттерны в виде

заостренных диффузных тета-волн, но они не сопровождались пароксизмальными двигательными феноменами. Подобные заостренные генерализованные паттерны в диапазоне тета- и альфа-волн регистрируются у пациентов более старшего возраста с аноксической энцефалопатией в остром периоде, и находящихся в коме [6]. Известно, что регистрация эпилептиформных ЭЭГ-феноменов и миоклонических пароксизмов характеризуется неблагоприятным прогнозом [8], заостренные волны на ЭЭГ у новорожденных рассматриваются как биомаркер церебральной дисфункции [11].

Кроме того, необходимо отметить, что на записи ЭЭГ № 4 регистрировались участки низкоамплитудной (20 мкВ) быстроволновой активности (альфа-ритма 9 Гц). У пациентов старших возрастных групп, находящихся в коме, такая патологическая активность определяется феноменом альфа-кома и наблюдается при вегетативных состояниях [9]. Альфа-кома описана у пациентов с поражением ствола головного мозга, преимущественно ишемической этиологии [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги анализа серии ЭЭГ ребенка с интранатальным постгипоксическим двусторонним повреждением базальных ядер, ножек, гиппокампа и длительным синдромом угнетения ЦНС, среди основных изменений ЭБА можно отметить следующие прогностические неблагоприятные электрофизиологические феномены: регистрация характерной для структурных церебральных повреждений дезорганизованной активности, длительное персистирование медленноволновой активности, выявление эпилептических изменений в виде вспышек заостренного генерализованного тета-ритма и регистрация паттерна альфа-комы, впоследствии сменявшаяся супрессией фонового паттерна. Данное наблюдение свидетельствует о важности мультидисциплинарного подхода к решению проблемы диагностики и лечения пациентов с тяжелой гипоксической энцефалопатией, сопровождающейся пароксизмальными состояниями, затрагивающего сферу интересов неврологов, неонатологов, нейрофизиологов и специалистов лучевой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография (обзор литературы и перспективы использования метода). – М.: Мэйби, 1991. – 118 с. [Zhir-munskaja EA. Klinicheskaya ehlektroehntsefalografiya (obzor literatury i perspektivy ispol'zovaniya metoda). Moscow: Mehibi; 1991. 118 p. (In Russ.)]
2. Мелашенко Т.В., Фомина М.Ю. Изменения электробиологической активности головного мозга у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 73–84. [Melashenko TV, Fomina MYu. Changes in the electrobiological activity of the brain in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(2):73-84. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED11273-84>.
3. Мелашенко Т.В., Фомина М.Ю., Павлова О.И. Особенности межиктальной электрической активности головного мозга у доношенных новорожденных с судорожным синдромом при церебральной ишемии // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2018. – № 3(57). – С 8–14. [Melashenko TV, Fomina MYu, Pavlova OI. Features of interictal brain activity in term infants with convulsive syndrome in cerebral ischemia. *Neurosurgery and neurology of childhood*. 2018;3(57):8-14. (In Russ.)]
4. Понятишин А.Е., Пальчик А.Б. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии. – Санкт-Петербург: Сотис, 2010. – 172 с. [Ponjatishin AE, Pal'chik AB. Ehlektroehntsefalografiya v neonatal'noi nevrologii. Saint Petersburg: Sotis; 2010. 172 p. (In Russ.)]
5. Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В., Павлова О.И. Неонатальные судороги у доношенных новорожденных: клинко-электрофизиологические особенности // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 13–20. [Fomina MY, Melashenko TV, Pavlova OI. Neonatal seizures in term infants: clinical and electrophysiological features. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):13-20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED9513-20>.
6. Bauer G, Trinka E, Koplan PW. EEG patterns in hypoxic encephalopathies (post-cardiac arrest syndrome): fluctuations, transitions, and reactions. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(5):477-489. <https://doi.org/10.1097/wnp.0b013e3182a73e47>.
7. Hagberg H, Edwards AD, Groenendaal F. Perinatal brain damage: The term infant. *Neurobiol Dis*. 2016;92(Pt A):102-112. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.09.011>.
8. Simon RP, Aminoff MJ. Electrographic status epilepticus in fatal anoxic coma. *Ann Neurol*. 1986;20(3):351-355. <https://doi.org/10.1002/ana.410200313>.
9. Westmoreland B, Klass DW, Sharbrough FW, Reagan TJ. Alpha-coma: electroencephalographic, clinical, pathologic and etiological correlations. *Arch Neurol*. 1975;32(11):713-718. <https://doi.org/10.1001/archneur.1975.00490530035001>.
10. Wilson JA, Nordal HJ. EEG ved coma. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2013;133(1):53-57. (In Norwegian.) <https://doi.org/10.4045/tidsskr.11.1432>.

11. Wusthoff CJ, Sullivan S, Glass HC, et al. Interrater Agreement in the Interpretation of Neonatal Electroencephalography in Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Epilepsia*. 2017;58(3):429-435. <https://doi.org/10.1111/epi.13661>.
12. Volpe J, Inder T, Darras B, et al. Volpe's Neurology of the Newborn. 6th Edn. Elsevier; 2017.
13. Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, DeMelo JD. An electroencephalographic classification system for coma. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(4):320-325. <https://doi.org/10.1017/S0317167100032996>.
14. Young G.B. The EEG in Coma. *J of Clin Neurophysiol*. 2000;17(5):473-485. <https://doi.org/10.1097/00004691-200009000-00006>.

◆ Информация об авторах

Татьяна Владимировна Мелашенко — канд. мед. наук, ординатор Отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

Мария Юрьевна Фомина — д-р мед. наук, профессор, 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: myfomina@mail.ru.

Александр Бейнусович Пальчик — д-р мед. наук, профессор, 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: xander57@mail.ru.

Ольга Ивановна Павлова — ординатор, Отделение функциональной диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: eegenmg@mail.ru.

◆ Information about the authors

Tatiana V. Melashenko — MD, PhD, Resident doctor, Neonatal intensive care unit. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

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

Alexander B. Palchik — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: xander57@mail.ru.

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

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11621-28>

АНАЛИЗ ОТКЛОНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ЮНОШЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИАРАЛЬЕ, ОТ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ НОРМ

© В.О. Еркудов¹, А.П. Пуговкин¹, А.Т. Матчанов^{2,3}, К.У. Розумбетов², Р.К. Даулетов³, С.С. Рогозин¹, М.А. Пахомова¹

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Каракалпакский государственный университет имени Бердаха, Нукус, Республика Узбекистан;

³ Медицинский институт Каракалпакстана, Нукус, Республика Узбекистан

Для цитирования: Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Матчанов А.Т., Розумбетов К.У., Даулетов Р.К., Рогозин С.С., Пахомова М.А. Анализ отклонений параметров физического развития у юношей, проживающих в Приаралье, от международных стандартизированных норм // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 21–28. <https://doi.org/10.17816/PED11621-28>

Поступила: 15.10.2020

Одобрена: 10.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

Введение. Согласно общепринятой классификации, географическое деление территории Южного Приаралья отражает степень приближенности места проживания населения к центру экологической катастрофы. Нами были выявлены особенности строения тела у молодых людей, проживающих в «Зоне № 1» (критической), «Зоне № 2» (относительно благополучной) и «Зоне № 3» (благополучной). Цель данной работы – сравнительная характеристика отклонений значений длины и массы тела от международных стандартизированных норм у юношей, с рождения до 17 лет проживавших во всех трех указанных зонах территориального деления Приаралья как региона экологического бедствия.

Материалы и методы. Проведено измерение верхушечной длины и массы тела у 320 мужчин-добровольцев, уроженцев различных регионов Каракалпакстана (Узбекистан) в возрасте от 17 до 19 лет. На основании измерений рассчитан Z-индекс длины тела и индекса массы тела (ИМТ) по стандартам WHO Growth Reference, 2007. Межгрупповые различия в значениях Z-индекса длины и ИМТ изучали с помощью критерия Краскела–Уоллиса с апостериорными сравнениями по Манну–Уитни с поправкой Бонферрони. Категориальные признаки сравнивали с помощью точного критерия Фишера для таблиц сопряженности признаков 3×3 с вычислением доли детей с тем или иным отклонением массы тела. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. У юношей из группы «Зона № 1» обнаружены статистически значимо меньшие значения Z-индексов длины тела и ИМТ. Частота встречаемости Z-индексов исследованных показателей «ниже средних» значений (менее -1 SD) была статистически значимо выше в группе «Зона № 1» (критическая).

Выводы. Полученные особенности строения тела могут быть сформированы под влиянием поллютантов, обладающих эндокринразрушающим действием, и загрязняющих окружающую среду региона. Использованный в работе подход может быть применен для мониторинга состояния здоровья жителей Приаралья.

Ключевые слова: Z-индекс длины тела; Z-индекс ИМТ; юноши; Аральская экологическая катастрофа; пестициды; эндокринразрушающие соединения.

AN ANALYSIS OF DEVIATIONS FROM INTERNATIONAL STANDARDS OF PHYSIQUE DEVELOPMENT IN MALE YOUNGSTERS FROM THE FORMER ARAL SEA REGION

© V.O. Yerkudov¹, A.P. Pugovkin¹, A.T. Matchanov^{2,3}, K.U. Rozumbetov², R.K. Dauletov³, S.S. Rogozin¹, M.A. Pakhomova¹

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

² Karakalpak Berdakh State University, Nukus, Uzbekistan;

³ Medical Institute of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

For citation: Yerkudov VO, Pugovkin AP, Matchanov AT, Rozumbetov KU, Dauletov RK, Rogozin SS, Pakhomova MA. An analysis of deviations from international standards of physique development in male youngsters from the former Aral Sea region. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):21-28. <https://doi.org/10.17816/PED11621-28>

Received: 15.10.2020

Revised: 10.11.2020

Accepted: 23.12.2020

Introduction. According to the commonly accepted classification, geographical division of the Southern Near-Aral region (Karakalpakstan, Republic of Uzbekistan) is determined by the distance from the epicenter of the formal Aral Sea ecological disaster. The physique development was compared in male youngsters living in "Zone No. 1" (critical), "Zone No. 2" (stable) and "Zone No. 3" (normal). *The aim* was a comparison of body length and mass in male youngsters up to 17 years old living in all three zones.

Material and methods. Total body length and mass were studied in 320 male volunteers, age 17–19. Z-index of body length and body mass index (BMI) were estimated according to the standards of WHO Growth Reference, 2007. Batch-to-batch variations were studied with Kruskal–Wallis test, and Mann–Whitney criterion including Bonferroni correction for multiple comparison. Categorical features were compared using Fisher's exact test for 3×3 contingency tables with calculating the proportion of children with one or another deviation in body weight. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Subjects from Zone 1 possessed significantly lower valued of BMI and Z-index. The incidence of Z-index values lower than mean (less –1 SD) were significantly higher in Zone 1 (critical).

Conclusion. The results may be explained by via chemical pollution of the environment by the endocrine-disrupting chemicals in the critical zone of the Aral Sea region ecological disaster and can be implied for the health monitoring of the local population.

Keywords: Z-score height; Z-score BMI; youngsters; Aral Sea disaster; pesticides; Endocrine-Disrupting Chemicals.

ВВЕДЕНИЕ

Аральская экологическая катастрофа вызвана аридизацией [2, 4, 11], с одной стороны, и избыточным использованием пестицидов — с другой [2, 4]. Интенсивное засоление почвы вызвало нарушение естественной миграции и элиминации пестицидов, их накопление и распространение по всей территории Приаралья [2, 4, 11]. Выраженным токсическим действием в отношении роста и развития человека обладают хлорорганические соединения (ХОС) [21] и высокие концентрации тяжелых металлов, в особенности свинца в почве и воде [26], источник которых остается предметом дискуссии и по сей день [22]. Данные вещества с пищей [22] попадают в кровь [19], абсорбируются в различных органах и тканях [9], могут быть причиной высокой заболеваемости у жителей Приаралья [20, 28, 34] и нарушения у них роста [3] и полового созревания [20].

Территория Приаралья подразделяется на три зоны в зависимости от степени опустынивания и негативного воздействия ХОС и тяжелых металлов [4]. Первая зона, «критическая», включает в себя северные регионы. Вторая зона «относительного благополучия» включает г. Нукус и его окрестности. От первой ее отличает реализация мер по ликвидации последствий экологической катастрофы, а именно, общегородские мероприятия по очищению воды [4]. Третья зона, южный регион Приаралья, названа «благополучной».

Рост человека может меняться под воздействием пестицидов в постнатальном онтогенезе, поскольку они способны вмешиваться в гормональные механизмы его регуляции, являясь эндокринразрушающими

соединениями (ЭРС) [5, 10, 15, 23, 36]. Ранее нами были выявлены особенности строения тела у молодых людей, проживающих в первой, второй и третьей зоне Аральской экологической катастрофы [1]. Однако сравнительный анализ длины и массы тела с применением международных стандартов, разработанных экспертами Всемирной организации здравоохранения, у жителей Каракалпакии не проводился. Данный метод прост в использовании, материалы для его применения общедоступны и разработаны на основании результатов многоцентрового исследования антропометрических данных жителей шести стран, расположенных на пяти континентах [13]. Поэтому, при условии отсутствия региональных нормативов для Узбекистана, его можно считать единственно пригодным для осуществления поставленных задач.

Результаты подобных сопоставлений могут быть полезны для выделения маркеров возможного влияния ЭРС в критические периоды становления физического развития.

Поэтому целью данной работы было получить сравнительную характеристику отклонений значений длины и массы тела от международных стандартизированных норм у юношей, с рождения до 17 лет проживавших в различных зонах территориального деления Приаралья как региона экологического бедствия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании договора о сотрудничестве между ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» и Каракалпакским государственным университетом имени Бердаха, а также Нукусским филиалом Ташкентского педиатрического медицинского институ-

та проведено комплексное антропометрическое обследование 130 добровольцев-студентов мужского пола в возрасте от 17 до 20 лет. Испытуемые были разделены на три группы в зависимости от региона проживания. В группу «Зона № 1» (42 человека) были включены уроженцы Муйнакского, Кунградского, Шуманайского, Караузякского, Тахтакупырского районов Приаралья [4]. Группу «Зона № 2» (43 человека) составили уроженцы городов Нукус, Тахиаташ, Кегейли, Ходжели, Канлыккуль, Чимбай [4]. Группу «Зона № 3» (45 человек) составили уроженцы южной части Приаралья, а именно: Туркульского, Берунийского, Амударьинского районов, города Элликкалы [4].

Исследование проводили двое сотрудников и более в весенне-летний период 2019 г., при комфортной температуре в утренние часы в изолированной комнате с достаточным освещением. Испытуемый находился в легкой одежде. Массу тела измеряли на электронных медицинских весах ВЭМ-150-«Масса-К» (ЗАО «Масса-К», Россия) с точностью измерения от 50 до 150 г в зависимости от нагрузки. Измерение длины тела проводили с применением складного мобильного ростомера SECA 217 (Германия). У всех испытуемых производили расчет индекса массы тела (ИМТ), который считается общепринятой методикой для определения типа отклонения массы тела. Z-индекс длины тела и ИМТ рассчитывали по стандартам WHO Growth Reference, 2007 с помощью программы WHO AnthroPlus [13]. Длину тела и ИМТ каждого испытуемого оценивали не только определяя статистическую значимость различий из Z-индексов в указанных группах, но и индивидуально. Если значения Z-индекса попадали в диапазон от -1 SD до $+1$ SD, то ИМТ и длину тела квалифицировали как «средние», а его соответствие диапазонам менее -1 SD или более $+1$ SD — как отклонение «ниже средних» и «выше средних» значений соответственно [13].

Проверку статистической значимости отличий Z-индекса длины тела и ИМТ у обследуемых из групп «Зона № 1», «Зона № 2» и «Зона № 3» осуществляли с помощью теста Краскелла–Уоллиса. При наличии статистически значимых отличий в четырех выборках попарное сравнение проводили с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой на множественность сравнений по Бонферрони. Сравнение отклонения массы тела и длины тела, определенных по Z-индексам длины тела и ИМТ, было проведено оценкой однородности распределения «средних», «выше средних» и «ниже средних» значений каждого показателя. Для этого использовали точный критерий Фишера для таблиц

сопряженности признаков 3×3 с вычислением доли детей с тем или иным отклонением массы тела. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Вычисления производились с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010, программы статистической обработки данных Past version 2.17, Norway, Oslo, 2012, алгоритма статистической обработки данных StatXact-8 с программной оболочкой Cytel Studio version 8.0.0. Все данные представлены в виде средних (μ) значений Z-индекса длины тела (ИМТ) или доли отклонения длины тела (ИМТ), а также нижней (L.L.) и верхней границы (U.L.) 95 % доверительного интервала [μ (L.L.; U.L. 95 % CI)].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У юношей из группы «Зона № 1» обнаружены статистически значимо меньшие значения Z-индексов длины тела и ИМТ (табл. 1). Распределение отклонений длины тела неоднородно, и статистически значимо отличается (табл. 2) у обследованных из «Зоны № 1», «Зоны № 2» и «Зоны № 3». Следовательно, частота встречаемости Z-индексов длины тела в диапазоне «средних», «ниже средних» и «выше средних» значений зависит от места проживания испытуемого. Распределение отклонений ИМТ однородно, и статистически значимо не отличается (табл. 3) у обследованных из «Зоны № 1», «Зоны № 2» и «Зоны № 3». Следовательно, частота встречаемости Z-индексов ИМТ в диапазоне «средних», «ниже средних» и «выше средних» значений не зависит от места проживания испытуемого.

Применение международных стандартов для оценки длины тела позволило выявить статистически значимо большую частоту встречаемости малых размеров тела у юношей, проживающих в критической зоне Аральской экологической катастрофы. В среднем у 33 % обследованных из «Зоны № 1» Z-индекс был менее -1 SD, в то время как у юношей из г. Нукуса данный диапазон Z-индекса встречался только в 10 % случаев в среднем, а у представителей южных регионов вообще не имел места. Диапазон Z-индекса (более $+1$ SD), маркирующий высокие значения длины тела у добровольцев из критической зоны, не был определен в настоящем исследовании.

Таким образом, результаты данной работы позволяют описать тенденцию формирования регионарных особенностей длины тела у юношей-жителей Приаралья в постнатальном онтогенезе. Под влиянием ХОС и тяжелых металлов, концентрация которых различна в первой, второй и третьей зоне Аральской экологической катастрофы [2, 4], возможно, произошло

Таблица 1 / Table 1

Сопоставление Z-индексов длины тела и индекса массы тела у юношей, проживающих в различных зонах экологического бедствия в Приаралье [μ (L.L.; U.L. 95 % CI)]

Comparison of Body length Z-indexes and body mass indexes in youths residing in various ecologic disaster zones in Priaralie [μ (L.L.; U.L. 95 % CI)]

Z-индекс / Z-index	Группа / Group			Критерий Краскела–Уол- лиса / Cruskal– Wallis	Попарное сравнение p-значений / Paired comparison		
	«Зона № 1» / Zone #1	«Зона № 2» / Zone #2	«Зона № 3» / Zone #3		Регион 1– Регион 2 / Zone #1– Zone #2	Регион 1– Регион 3 / Zone #1– Zone #3	Регион 2– Регион 3 / Zone #2– Zone #3
Длина тела / Body length	–0,69 (–1,05; –0,34)	–0,045 (–0,36; 0,27)	0,47 (0,14; 0,81)	0,0001042	0,03518	0,0002206	0,04546
Индекс массы тела / Body mass index	–1,54 (–2,21; 0,88)	–0,55 (–0,98; –0,11)	0,34 (–0,18; 0,87)	0,000372	0,04743	0,001483	0,04572

Таблица 2 / Table 2

Распределение долей отклонений длины тела, определенных по Z-индексам у юношей, проживающих в различных зонах экологического бедствия в Приаралье [μ (L.L.; U.L. 95 % CI)]

Distribution of body length deviation shares according to Z-indexes in youths residing in various zones of ecological disaster in Priaralie [μ (L.L.; U.L. 95 % CI)]

Отклонение / Devuation	Группа / Group		
	«Зона № 1» / Zone #1	«Зона № 2» / Zone #2	«Зона № 3» / Zone #3
«Ниже среднего» / Below average	0,33 (0,09; 0,71)	0,11 (0,01; 0,37)	0 (0; 0,19)
«Среднее» / Average	0,67 (0,29; 0,91)	0,95 (0,55; 0,97)	0,70 (0,41; 0,89)
«Выше среднего» / Above average	0 (0,29)	0,06 (0,0009; 0,31)	0,30 (0,11; 0,59)

Примечание / Note: p = 0,0071.

Таблица 3 / Table 3

Распределение долей отклонений индекса массы тела, определенных по Z-индексам у юношей, проживающих в различных зонах экологического бедствия в Приаралье [μ (L.L.; U.L. 95 % CI)]

Distribution of body mass indexes deviation shares according to Z-indexes in youths residing in various zones of ecological disaster in Priaralie [μ (L.L.; U.L. 95 % CI)]

Отклонение / Devuation	Группа / Group		
	«Зона № 1» / Zone #1	«Зона № 2» / Zone #2	«Зона № 3» / Zone #3
«Ниже среднего» / Below average	0,58 (0,26; 0,86)	0,28 (0,09; 0,57)	0,20 (0,05; 0,46)
«Среднее» / Average	0,42 (0,14; 0,74)	0,67 (0,38; 0,88)	0,55 (0,27; 0,81)
«Выше среднего» / Above average	0 (0; 0,29)	0,06 (0,0009; 0,31)	0,25 (0,08; 0,54)

Примечание / Note: p = 0,0767.

снижение интенсивности роста вследствие эндокрин-разрушающего воздействия этих поллютантов в различные критические периоды развития человека.

В настоящее время можно считать установленным факт снижении длины тела у субъектов, проживающих на различных территориях, загрязнен-

ных ХОС [12, 16, 25, 29] и тяжелыми металлами [8, 14, 27]. Показано, что эти поллютанты ограничивают рост пренатально, легко проникая через плаценту и накапливаясь в тканях плода [21, 27]. Их высокие концентрации обнаружены в грудном молоке [30], в том числе и у матерей в Приара-

лье [6]. Это создает условия для воздействия ЭРС как перинатально и в период новорожденности [12, 27], так и, учитывая их накопление в организме [24], на протяжении всего постнатального онтогенеза: в допубертатном периоде [8, 14, 25], адrenaрхе [18] и пубертате [10, 15, 29, 35–37]. В эти периоды отмечается, что снижение концентрации гормона роста и инсулинозависимого фактора роста-1 (ИЗФР-1) под влиянием ЭРС [14, 37] и их антитериоидное действие [15] — это результат цитотоксического действия ХОС и тяжелых металлов. Кроме этого, обсуждается прямое действие тяжелых металлов на костную ткань, приводящее к снижению ее минерализации [17].

Многочисленные исследования в области раскрытия молекулярных и клеточных механизмов действия ЭРС [10, 15, 23, 36] показали, что они вызывают избыточную активацию внутриклеточного арил-угеводородного рецептора (АУР) [10, 15, 23, 36]. Считается, что АУР-опосредованные механизмы участвуют в нарушении синтеза и секреции андрогенов [10, 15, 29, 35–37]. Кроме того, как правило, имеет место снижение сроков начала пубертатного периода у юношей [29], проживающих в районах с избыточным содержанием ХОС вследствие модификации генетического аппарата, контролирующего начало полового созревания под действием ЭРС [10, 15, 23, 36]. Длительное нахождение ХОС во внешней среде и организме человека [24] не могло не привести к отсроченному антиандрогенному эффекту у обследованных в настоящей работе.

Таким образом, можно предположить, эндокринразрушающее воздействие ХОС и тяжелых металлов для мужского организма, реализуемое во все критические периоды детства [10, 12, 15, 27, 29, 35–37]. Вероятно, накопление данных ЭРС привело к снижению гормона роста, ИЗФР-1 и гормонов щитовидной железы до пубертатного периода и антиандрогенному эффекту во время полового созревания.

У юношей из экологически неблагоприятных регионов имело место статистически значимо меньшие значения Z-индексов ИМТ, чем у юношей из других регионов. При этом не обнаружено регионарных отличий частоты встречаемости отклонений массы тела, определяемых по Z-индексу ИМТ. Таким образом, стало понятно, что проживание в том или ином регионе Приаралья не является предрасполагающим фактором дефицита массы тела или ее избытка (ожирения). Тем не менее из литературы известно [31–33], что повышенное содержание ХОС в окружающей среде может провоцировать избыток массы тела и ожирение, поскольку

ку эти ЭРС способны снижать выработку лептина [7, 10], быть агонистом глюкокортикоидных рецепторов [32], а также активировать пролифератор пероксисом, принимающий участие в росте и дифференцировке жировой ткани [15, 32]. Для того чтобы ХОС могли вмешиваться в обмен веществ, необходимо сочетание нескольких факторов. Во-первых, они должны воздействовать пренатально или в периоде онтогенеза от рождения до адrenaрхе и пубертата [31–33]. Во-вторых, считается доказанной связь пренатального и допубертатного влияния ХОС и развития ожирения в юношеском возрасте только у матерей с избыточной массой тела [5, 32], и имеющих полиморфизм гена *PON1* [33].

Учитывая сказанное, необходимо заключить, что полученные регионарные особенности ИМТ, выявленные при сравнении Z-индексов, пока не могут быть объяснены описанными механизмами, поскольку не обнаружены различия частоты встречаемости отклонений массы тела. Однако эти результаты могут стать отправной точкой для дальнейших исследований в области влияния ЭРС на обмен веществ у жителей Приаралья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в настоящей работе отклонения значений длины и массы тела от международных стандартизированных норм у юношей, родившихся в период максимального использования пестицидов и с рождения до 17 лет проживавших в Приаралье, как регионе экологического бедствия, могут быть сформированы под влиянием поллютантов, обладающих эндокринразрушающим действием и загрязняющих окружающую среду региона. Использованный в работе подход может быть применен для мониторинга состояния здоровья жителей данного региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еркудов В.О., Заславский Д.В., Пуговкин А.П., и др. Антропометрические характеристики молодежи Приаралья (Узбекистан) в зависимости от степени экологического неблагополучия территории // Экология человека. – 2020. – № 10. – С. 45–54. [Yerkudov VO, Zaslavsky DV, Pugovkin AP, et al. Anthropometric characteristics of young adults in areas with different ecological risks in the Aral Sea Region, Uzbekistan. *Human Ecology*. 2020;(10): 45-54. (In Russ.)] <https://foi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-45-54>.
2. Курбанов А.Б., Ещанов Т.Б., Ибрагимов М.Ю., и др. Гигиеническая оценка пестицидов, применяемых в Республике Каракалпакстан. – Нукус: Билим; 2002. – 76 с. [Kurbanov AB, Eshchanov TB, Ibragimov MYu, et al.

- Gigienicheskaya otsenka pestitsidov, primenyaemykh v Respublike Karakalpakstan. Nukus: Bilim; 2002. 76 p. (In Russ.)]
3. Матуразова Э.М., Матуразов Б.М., Бегжанова Г. Исследование антропометрических показателей детей, проживающих в Южном Приаралье // Вестник Каракалпакского отделения Академии Наук Республики Узбекистан. – 2008. – № 1. – С. 49–52. [Maturazova JeM, Maturazov BM, Begzhanova G. Issledovanie antropometricheskikh pokazatelej detej, prozhivajushhih v Juzhnom Priaral'e. *Vestnik Karakalpakskogo otdelenija Akademii Nauk Respubliki Uzbekistan*. 2008;(1):49-52. (In Russ.)]
 4. Реймов Р.Р., Константинова Л.Г. Экологическая характеристика Приаралья и пространственная дифференциация его территории как зоны экологического бедствия // Вестник Каракалпакского отделения Академии Наук Республики Узбекистан. – 1992. – № 2. – С. 3–8. [Rejmov RR, Konstantinova LG. Jekologicheskaja harakteristika Priaral'ja i prostranstvennaja differenciacija ego territorii kak zony jekologicheskogo bedstvija. *Vestnik Karakalpakskogo otdelenija Akademii Nauk Respubliki Uzbekistan*. 1992;(2):3-8. (In Russ.)]
 5. Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, et al. Maternal and Neonatal Levels of Perfluoroalkyl Substances in Relation to Gestational Weight Gain. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(1):146. <https://doi.org/10.3390/ijerph13010146>.
 6. Ataniyazova OA, Baumann RA, Liem AK, et al. Levels of certain metals, organochlorine pesticides and dioxins in cord blood, maternal blood, human milk and some commonly used nutrients in the surroundings of the Aral Sea (Karakalpakstan, Republic of Uzbekistan). *Acta Paediatrica*. 2001;90(7):801-808. <https://doi.org/10.1080/080352501750315735>.
 7. Burns JS, Williams PL, Korrick SA, et al. Association between chlorinated pesticides in the serum of prepubertal Russian boys and longitudinal biomarkers of metabolic function. *Am J Epidemiol*. 2014;80(9):909-919. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu212>.
 8. Burns JS, Williams PL, Lee MM, et al. Peripubertal blood lead levels and growth among Russian boys. *Environ Int*. 2017;106:53-59. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.023>.
 9. Carrizo D, Grimalt JO, Ribas-Fito N, et al. Physical-chemical and maternal determinants of the accumulation of organochlorine compounds in four-year-old children. *Environ Sci Technol*. 2006;40(5):1420-1426. <https://doi.org/10.1021/es0518427>.
 10. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:135-162. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142200>.
 11. Crighton EJ, Elliott SJ, Upshur R, et al. The Aral Sea disaster and self-rated health. *Health Place*. 2003;9(2):73-82. [https://doi.org/10.1016/s1353-8292\(02\)00017-5](https://doi.org/10.1016/s1353-8292(02)00017-5).
 12. de Cock M, de Boer MR, Lamoree M, et al. First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors – a Dutch prospective cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(7):7001-7021. <https://doi.org/10.3390/ijerph110707001>.
 13. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr*. 2006;9(7):942-947. <https://doi.org/10.1017/phn20062005>.
 14. Fleisch AF, Burns JS, Williams PL, et al. Blood lead levels and serum insulin-like growth factor 1 concentrations in peripubertal boys. *Environ Health Perspect*. 2013;121(7):854-858. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206105>.
 15. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>.
 16. Guo H, Jin Y, Cheng Y, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and infant birth weight in China. *Chemosphere*. 2014;110:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.02.017>.
 17. Hamilton JD, O'Flaherty EJ. Influence of lead on mineralization during bone growth. *Fundam Appl Toxicol*. 1995;26(2):265-271. <https://doi.org/10.1006/faat.1995.1097>.
 18. Havelock JC, Auchus RJ, Rainey WE. The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche. *Semin Reprod Med*. 2004;22(4):337-347. <https://doi.org/10.1055/s-2004-861550>.
 19. Jensen S, Mazhitova Z, Zetterström R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan. *Sci Total Environ*. 1997;206(2-3):187-193. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(97\)80009-5](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(97)80009-5).
 20. Mamyrbayev A, Dyussebayeva N, Ibrayeva L, et al. Features of Malignancy Prevalence among Children in the Aral Sea Region. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(12):5217-5221. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2016.17.12.5217>.
 21. Mink PJ, Kimmel CA, Li AA. Potential effects of chlorpyrifos on fetal growth outcomes: implications for risk assessment. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(4):281-316. <https://doi.org/10.1080/10937404.2012.672150>.
 22. Muntean N, Jermini M, Small I, et al. Assessment of dietary exposure to some persistent organic pollutants in the Republic of Karakalpakstan of Uzbekistan.

- Environ Health Perspect.* 2003;111(10):1306-1311. <https://doi.org/10.1289/ehp.5907>.
23. Pilsner JR, Parker M, Sergeyev O, Suvorov A. Spermatogenesis disruption by dioxins: Epigenetic reprogramming and windows of susceptibility. *Reprod Toxicol.* 2017;69:221-229. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.03.002>.
 24. Ritter R, Scheringer M, MacLeod M, et al. Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom. *Environ Health Perspect.* 2011;119(2):225-231. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002211>.
 25. Robledo CA, Yeung E, Mendola P, et al. Preconception maternal and paternal exposure to persistent organic pollutants and birth size: the LIFE study. *Environ Health Perspect.* 2015;123(1):88-94. <https://doi.org/10.1289/ehp.1308016>.
 26. Rzymiski P, Klimaszuk P, Niedzielski P, et al. Pollution with trace elements and rare-earth metals in the lower course of Syr Darya River and Small Aral Sea, Kazakhstan. *Chemosphere.* 2019;234:81-88. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.036>.
 27. Sabra S, Malmqvist E, Saborit A, et al. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. *PLoS One.* 2017;12(10): e0185645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185645>.
 28. Sakiev K, Battakova S, Namazbaeva Z, et al. Neuropsychological state of the population living in the Aral Sea region (zone of ecological crisis). *Int J Occup Environ Health.* 2017;23(2):87-93. <https://doi.org/10.1080/10773525.2018.1425655>.
 29. Sergeyev O, Burns JS, Williams PL, et al. The association of peripubertal serum concentrations of organochlorine chemicals and blood lead with growth and pubertal development in a longitudinal cohort of boys: a review of published results from the Russian Children's Study. *Rev Environ Health.* 2017;32(1-2):83-92. <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0052>.
 30. Song S, Ma X, Pan M, et al. Excretion kinetics of three dominant organochlorine compounds in human milk within the first 6 months postpartum. *Environ Monit Assess.* 2018;190(8):457. <https://doi.org/10.1007/s10661-018-6850-9>.
 31. Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review. *Obes Rev.* 2011;12(8):622-636. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00871.x>.
 32. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect.* 2012;120(6):779-789. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104597>.
 33. Tinggaard J, Wohlfahrt-Veje C, Husby S, et al. Prenatal pesticide exposure and PON1 genotype associated with adolescent body fat distribution evaluated by dual X-ray absorptiometry (DXA). *Andrology.* 2016;4(4): 735-744. <https://doi.org/10.1111/andr.12194>.
 34. Turdybekova YG, Dosmagambetova RS, Zhanabayeva SU, et al. The Health Status of the Reproductive System in Women Living in the Aral Sea Region. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3(3):474-477. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.078>.
 35. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Schmidt IM, et al. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. *Environ Health.* 2011;10(1):79. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-79>.
 36. Zawatski W, Lee MM. Male pubertal development: are endocrine-disrupting compounds shifting the norms? *J Endocrinol.* 2013;218(2): R1-12. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0449>.
 37. Zumbado M, Luzardo OP, Lara PC, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) serum concentrations in healthy children and adolescents: relationship to level of contamination by DDT-derivative pesticides. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(1):63-67. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.07.003>.

◆ Информация об авторах

Валерий Олегович Еркудов — канд. мед. наук, старший преподаватель, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: verkudov@gmail.com.

Андрей Петрович Пуговкин — д-р биол. наук, старший научный сотрудник, профессор кафедры нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: apugovkin@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valerii O. Yerkudov — MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Human Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: verkudov@gmail.com.

Andrey P. Pugovkin — PhD, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Professor of the Department of Human Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: apugovkin@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Азат Таубалдиевич Матчанов — д-р. биол. наук, профессор, заведующий кафедрой общей биологии и физиологии. Каракалпакский государственный университета имени Бердаха, Нукус, Республика Узбекистан; заведующий кафедрой, Медицинский институт Каракалпакстана, Нукус, Каракалпакстан, Республика Узбекистан. E-mail: Matchanovazat@gmail.com.

Кенжабек Умар угли Розумбетов — магистрант, кафедра общей биологии и физиологии, Каракалпакский государственный университета имени Бердаха, Нукус, Республика Узбекистан. E-mail: rozumbetov96@mail.ru.

Руслан Калниязович Даулетов — студент 5-го курса. Медицинский институт Каракалпакстана, Нукус, Республика Узбекистан. E-mail: ruslnaagusha2505@gmail.com.

Сергей Степанович Рогозин — старший лаборант, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: box.rogozin@yandex.ru.

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

◆ Information about the authors

Azat T. Matchanov — PhD, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of General Biology and Physiology. Karakalpak Berdakh State University, Nukus, Uzbekistan; Head of Department, Medical Institute of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan. E-mail: Matchanovazat@gmail.com.

Kenzhabek Umar ugli Rozumbetov — Undergraduate Student, Department of General Biology and Physiology. Karakalpak Berdakh State University, Nukus, Uzbekistan. E-mail: rozumbetov96@mail.ru.

Ruslan K. Dauletov — 5th year Student. Medical Institute of Karakalpakstan, Nukus, Republic of Uzbekistan. E-mail: ruslnaagusha2505@gmail.com.

Sergej S. Rogozin — Senior Laboratory Assistant, Department of Human Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: box.rogozin@yandex.ru.

Maria A. Pakhomova — MD, Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11629-36>

ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ, ИММУННОГО СТАТУСА И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МАЛЬЧИКОВ, СТРАДАЮЩИХ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

© Е.Н. Пильник¹, Д.В. Заславский², А.О. Пятибрат²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Пильник Е.Н., Заславский Д.В., Пятибрат А.О. Особенности полового развития, иммунного статуса и биохимических показателей у мальчиков, страдающих угревой болезнью // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 29–36. <https://doi.org/10.17816/PED11629-36>

Поступила: 12.10.2020

Одобрена: 12.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

Введение. Среди заболеваний кожи у детей и подростков самая распространенная патология – угревая болезнь. Основное патогенетическое звено угревой болезни подростков – это гормональный дисбаланс. Влияние на сальные железы высоких концентраций дигидротестостерона вызывает изменение не только количественного, но и качественного состава сального секрета. Исследование посвящено оценке особенностей полового развития, иммунного статуса и биохимических показателей у мальчиков, страдающих угревой болезнью.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ состояния иммунитета, полового развития, биохимических показателей 147 мальчиков, страдающих угревой болезнью, и 142 практически здоровых мальчиков, не страдающих акне. Выявлено, что иммунный статус мальчиков, страдающих угревой болезнью, характеризовался снижением цитотоксических лимфоцитов, в периферической крови показатели сывороточного интерферона γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1, 2, 8 и 10, а также малых циркулирующих иммунных комплексов достоверно выше, чем у мальчиков группы контроля. У мальчиков, страдающих угревой болезнью, в пубертатном периоде концентрация пролактина в 13–14 лет достоверно ниже, а показатели тестостерона достоверно выше, чем в контрольной группе того же возраста. В 15–17-летнем возрасте концентрация лютеинизирующего гормона у юношей с угревой болезнью достоверно ниже, а тестостерона выше, чем в группе контроля. Оценка степени формирования вторичных половых признаков свидетельствует, что мальчики, страдающие угревой болезнью, отличались от своих сверстников из контрольной группы небольшим опережением в половом развитии. Таким образом, у мальчиков, страдающих угревой болезнью, определялось опережающее и дисгармоничное половое созревание.

Ключевые слова: угревая болезнь; здоровье подростков; половое развитие; пубертатный период; иммунный статус; биохимические показатели.

FEATURES OF SEXUAL DEVELOPMENT, IMMUNE STATUS AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN BOYS SUFFERING FROM ACNE

© E.N. Pilnik¹, D.V. Zaslavsky², A.O. Pyatibrat²¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;² St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pilnik EN, Zaslavsky DV, Pyatibrat AO. Features of sexual development, immune status and biochemical parameters in boys suffering from acne. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):29-36. <https://doi.org/10.17816/PED11629-36>

Received: 12.10.2020

Revised: 12.11.2020

Accepted: 23.12.2020

Among skin diseases in children and adolescents, the most common pathology is acne. The main pathogenetic link of acne in adolescents is hormonal imbalance. The effect on the sebaceous glands of high concentrations of dihydrotestosterone causes a change not only in the quantitative but also in the qualitative composition of the sebaceous secretion. The study is devoted to assessing the characteristics of sexual development, immune status and biochemical parameters in boys suffering from acne. Materials and methods.

Materials and methods. A comparative analysis of the state of immunity, sexual development, biochemical parameters of 147 boys suffering from acne, and 142 healthy boys who do not suffer from acne.

It was found that the immune status of boys suffering from acne was characterized by a decrease in cytotoxic lymphocytes. In the peripheral blood of these boys, serum interferon γ , tumor necrosis factor α , interleukins 1, 2, 8 and 10, as well as small circulating immune complexes were significantly higher than in the boys of the control group. In boys suffering from acne, in the puberty period, the concentration of prolactin in 13–14 years is significantly lower, and testosterone levels are significantly higher than in boys of the control group of the same age. At 15–17 years of age, the concentration of luteinizing hormone in boys with acne is significantly lower, and testosterone is higher than in boys in the control group. Evaluation of the degree of formation of secondary sexual characteristics indicates that boys suffering from acne differed from their peers from the control group by a small advance in sexual development. Thus, boys suffering from acne, characterized by advanced and disharmonious puberty.

Keywords: acne; adolescent health; sexual development; puberty; immune status; biochemical parameters.

Угревая болезнь (УБ), или акне, — самое распространенное заболевание кожи у детей и подростков. Акне страдают 85 % лиц в возрасте от 12 до 24 лет [9]. В препубертатном возрасте акне встречается у 69,9 % девочек и 73,6 % мальчиков [3], развивается у 100 % мальчиков и 90 % девочек [9]. Акне — это полиэтиологическое мультифакториальное заболевание [3, 4, 11, 15].

Ключевым звеном патогенеза УБ является значительное увеличение продуцирования кожного сала при стимуляции рецепторов сальных желез с высокой концентрацией андрогенов. В период полового созревания у подростков концентрация андрогенов может возрастать в несколько раз, при этом особую роль играют стрессовые реакции, влияющие на метаболизм андрогенов [1, 8, 12, 13, 18].

Переживание подростка по поводу своей внешности может быть мощным стрессором, вызывающим патологические гормональные реакции, что еще более усугубляет течение УБ. Многочисленные исследования свидетельствуют о достоверном снижении качества жизни у подростков, страдающих акне [5–8, 14, 16, 19]. Данные, представленные в научной литературе, свидетельствуют о тесной взаимосвязи УБ с формированием депрессивных расстройств у подростков. Учитывая «прокатившуюся» по стране волну подростковых суицидов, данную патологию можно считать актуальной проблемой [10, 11].

Особое значение УБ в педиатрической практике определяется ее высокой частотой и влиянием на формирование личности в подростковом периоде [11, 19].

Цель исследования — выявить особенности полового развития, иммунного статуса и биохимических показателей угревой болезни у мальчиков для разработки новых подходов к диагностике и лечению пациентов с этим заболеванием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были проанализированы карточки осмотров 147 мальчиков, страдающих УБ различной степени тяжести (группа УБ),

и 142 практически здоровых мальчиков, не страдающих УБ. Группы подростков, страдающих УБ, были разделены по возрасту: первую подгруппу составляли 71 подросток в возрасте 13–14 лет, вторую — 76 подростков в возрасте 15–17 лет [15, 17]. Контрольная группа (КГ) состояла из мальчиков, не страдающих УБ. Контрольную группу разделили на подгруппы по возрасту: первую составили 69 мальчиков в возрасте 13–14 лет и вторую — 73 юноши в возрасте 15–17 лет.

Исследование проводили в соответствии с «Порядком прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»*.

Оценивали степень выраженности вторичных половых признаков, антропометрические данные и концентрацию гормонов в периферической крови [2, 12]. Гормональные показатели в венозной крови — пролактин (ПРЛ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон (Тс) и эстрадиол определяли с помощью иммуноферментного анализа. Использовали наборы реагентов для иммуноферментного определения концентрации гормонов в сыворотке крови, производимые ООО «Алкор Био» (Россия). Показатели клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, CD19) определяли иммунофлуоресцентным методом с помощью проточного цитофлуориметра, далее рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Показатели гуморального иммунитета (иммуноглобулины IgA, IgM, IgG), уровень цитокинов (интерлейкины IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли TNF- α сыв., интерферон IFN- γ сыв.) в периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов, производимых АО «Вектор-Бест» (Россия). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли мето-

* Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них».

дом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Цик-Хема» (Россия). Общий белок, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХС), незатерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), мочевины, креатинин, глюкозу и активность ферментов аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансфераз определяли в соответствии с национальным руководством по клинической лабораторной диагностике с помощью автоматического биохимического анализатора Advia 1800 производства Siemens Healthcare Diagnostics (Германия), использовали набор картриджей с реагентами производства Mindray (Китай) [7].

Проводили дерматологический осмотр, который заключался в оценке соотношения воспалительных (папулы, пустулы и узлы) и невоспалительных (открытые и закрытые комедоны) элементов на коже лица, туловища и конечностей. Наблюдаемые у обследуемых подростков клинические формы акне представлены комедональной формой (*acne comedonica*), папулопустулезной формой (*acne papulopustulosa*), узловатокистозной формой (*acne nodulocystica*), конглобатными (шаровидными) угрями (*acne conglobata*).

Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью стандартных программ Excel, Statistica-10 [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в периферической крови у 13–14-летних мальчиков, страдающих УБ, достоверно не отличалась от концентрации этих гормонов у мальчиков КГ и соответствовала возрастным нормам. В 15–17-летнем возрасте концентрация ЛГ у мальчиков с УБ была достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у мальчиков группы контроля, хотя и не выходила за пределы референсных значений для этого возраста. Более низкая концентрация пролактина у мальчиков 13–14 лет с УБ достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у мальчиков группы контроля того же возраста. В группе с УБ у 13–14-летних мальчиков показатели тестостерона были достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группе контроля. При этом концентрация эстрадиола не отличалась в группах сравнения (табл. 1).

Концентрация лютеинизирующего гормона в 15–17-летнем возрасте у мальчиков, страдающих УБ, достоверно ниже ($p < 0,01$) на 24 %, чем в КГ. У мальчиков 13–14 лет, страдающих УБ, концентрация пролактина достоверно ниже ($p < 0,01$) на 25 %, а показатели тестостерона достоверно выше ($p < 0,01$) на 35 %, чем у мальчиков КГ того же возраста (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови мальчиков, страдающих угревой болезнью, и мальчиков контрольной группы, $M \pm \sigma$

Concentration of protein and steroid hormones in the blood of boys with acne and boys in the control group, $M \pm \sigma$

Показатель / Parameter	Группа, возраст, лет / Group, age, years			
	УБ / AD		КГ / CG	
	13–14 лет / years	15–17 лет / years	13–14 лет / years	15–17 лет / years
Лютеинизирующий гормон, мЕД/мл / LH, mu/ml	25,4 ± 5,4	27,2 ± 6,2*	21,8 ± 7,2	31,5 ± 4,7
Фолликулостимулирующий гормон, мЕД/мл / FSH, mu/ml	22,3 ± 1,4	13,4 ± 1,3	19,2 ± 2,4	13,6 ± 1,9
Пролактин, мЕД/мл / Prolactin, mu/ml	171,2 ± 14,5*	230,2 ± 16,7	226,3 ± 12,2	243,4 ± 18,4
Эстрадиол, нмоль/л / Estradiol, nmol/l	83,5 ± 19,5	121,8 ± 24,4	94,2 ± 21,3	142,3 ± 23,2
Прогестерон, нмоль/л / Progesterone, nmol/l	2,1 ± 0,7	3,3 ± 1,0	2,4 ± 0,8	3,5 ± 1,1
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/l	11,4 ± 3,6*	14,6 ± 5,7*	7,5 ± 0,7	8,9 ± 1,1

* Различия относительно контрольной группы аналогичного возраста; $p < 0,01$.

Примечание. УБ — угревая болезнь, КГ — контрольная группа.

* Differences in the control group of the same age; $p < 0.01$.

Note. AD – Among skin diseases, CG – control group.

Таблица 2 / Table 2

Характер оволосения лобка (P) и степень развития наружных половых органов (G) мальчиков, страдающих угревой болезнью, и мальчиков контрольной группы, %

The nature of pubic hair (P) and the degree of development of the external genitals (G) boys suffering from acne, and boys in the control group, %

Показатель / Indicator	Группа, возраст, лет / Group, age, years			
	УБ / AD		КГ / CG	
	13–14 лет / years	15–17 лет / years	13–14 лет / years	15–17 лет / years
Объем яичек, см ³ / Testicular volume, cm ³	23,6 ± 4,1*	29,5 ± 3,1	19,6 ± 4,2	27,4 ± 3,6
Наружные половые органы / External genitals				
G ₂	–	–	9	–
G ₃	38*	–	46	4
G ₄	55*	14	41	18
G ₅	7	86*	4	78
Лобковое оволосение / Pubic hair				
P ₂	–	–	8	–
P ₃	41*	–	56	9
P ₄	51*	29	32	24
P ₅	8*	71	4	67

* Различия относительно контрольной группы аналогичного возраста; $p < 0,01$.

Примечание. УБ — угревая болезнь, КГ — контрольная группа.

* Differences in the control group of the same age; $p < 0.01$.

Note. AD – Among skin diseases, CG – control group.

Представленные данные свидетельствуют об изменениях гуморальной регуляции у подростков с УБ.

Проведена сравнительная оценка полового развития практически здоровых подростков и подростков, страдающих УБ (табл. 2).

У 38 % 13–14-летних мальчиков, страдающих УБ, и у 46 % в контрольной группе степень развития наружных половых органов соответствовала уровню G₃, по классификации J.M. Tanner [14].

Таким образом, при оценке степени развития наружных половых органов различия между группами мальчиков с УБ и мальчиков, не страдающих УБ, определялись в 13–14-летнем возрасте. Мальчики, страдающие УБ, отличались от своих сверстников из КГ опережением в половом развитии в большей мере в 13–14 лет, чем в возрасте 15–17 лет.

Проведена оценка состояния иммунитета у подростков, страдающих УБ, и практически здоровых подростков различного возраста.

У мальчиков, страдающих УБ, обеих возрастных групп процентное содержание цитотоксических лимфоцитов CD8 и абсолютное значение содержания Т-лимфоцитов CD4 достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у мальчиков, не страдающих УБ (табл. 3).

Показатели гуморального иммунитета у маль-

чиков, страдающих УБ, повышены за счет малых комплексов и уровня ЦИК в периферической крови (табл. 4).

У мальчиков, страдающих УБ, обеих возрастных групп содержание сывороточного INF- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-8 и IL-10 достоверно выше ($p < 0,01$), чем у практически здоровых мальчиков (табл. 5).

При оценке биохимических показателей у мальчиков, страдающих УБ, необходимо обратить внимание на более высокие значения креатинина и глюкозы, а также более низкие значения активности аланиновой аминотрансферазы. Несмотря на то что эти показатели находятся в пределах референсных значений, их более высокие значения, чем у мальчиков КГ, свидетельствуют о повышенном уровне катаболических процессов, что может быть обусловлено нарушениями гормональной регуляции. У мальчиков с УБ определялись более высокие показатели креатинина, а также более низкие показатели свободных жирных кислот и активности ферментов аланиновой и аспарагиновой трансфераз, чем у мальчиков КГ (табл. 6).

Полученные результаты позволят разработать и обосновать новые подходы к диагностике и коррекции нарушений полового созревания у подростков, страдающих угревой болезнью.

Таблица 3 / Table 3

Показатели клеточного иммунитета у мальчиков, страдающих угревой болезнью, и мальчиков контрольной группы, $M \pm m$

Indicators of cellular immunity in boys suffering from acne, and boys in the control group, $M \pm m$

Показатель / Indicator	Группа, возраст, лет / Group, age, years			
	УБ / AD		КГ / CG	
	13–14 лет / years	15–17 лет / years	13–14 лет / years	15–17 лет / years
CD3, %	69,4 ± 1,4	67,5 ± 1,3	65,4 ± 1,1	64,2 ± 1,4
абс. ×10 ¹² /л / ab. ×10 ¹² / l	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,3
CD4, %	38,3 ± 0,2*	41,2 ± 1,1	42,4 ± 0,8	44,6 ± 0,4
абс. ×10 ¹² /л / ab. ×10 ¹² / l	0,6 ± 0,1*	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,2
CD8, %	32,2 ± 0,7*	36,2 ± 0,4	36,4 ± 0,1	37,1 ± 0,9
абс. ×10 ¹² /л / ab. ×10 ¹² / l	0,4 ± 0,2*	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2
ИРИ (CD4/CD8) у. е. / IRI (CD4/CD8) y. e.	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1
CD16, %	11,2 ± 0,7	10,8 ± 0,8	14,2 ± 0,3	15,1 ± 0,4
абс. ×10 ¹² /л / ab. ×10 ¹² / l	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
CD72, %	10,2 ± 0,7	9,5 ± 0,9	13,1 ± 0,8	14,3 ± 0,5
абс. ×10 ¹² /л (0,2–0,4) / ab. ×10 ¹² / l (0,2–0,4)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
В-лимфоциты (CD19 ⁺), % / B-lymphocytes (CD19 ⁺), %	12,2 ± 0,8	15,3 ± 0,7*	12,4 ± 0,4	11,6 ± 0,7
В-лимфоциты (CD19 ⁺) ×10 ¹² /л / B-lymphocytes (CD19 ⁺) ×10 ¹² / l	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1*	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1

* Различия относительно контрольной группы аналогичного возраста; $p < 0,01$.

Примечание. УБ — угревая болезнь, КГ — контрольная группа, ИРИ — иммунорегуляторный индекс.

* Differences in the control group of the same age; $p < 0.01$.

Note. AD – Among skin diseases, CG – control group, IRI – immynoregulatory index.

Таблица 4 / Table 4

Показатели гуморального иммунитета у мальчиков, страдающих угревой болезнью, и мальчиков контрольной группы, $M \pm m$

Humoral immunity in boys suffering from acne and boys in the control group, $M \pm m$

Показатель / Indicator	Группа, возраст, лет / Group, age, years			
	УБ / AD		КГ / CG	
	13–14 лет / years	15–17 лет / years	13–14 лет / years	15–17 лет / years
IgA, г/л / IgA, g/l	2,1 ± 0,4	2,2 ± 0,5	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,3
IgM, г/л / IgM, g/l	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,3
IgG, г/л / IgG, g/l	12,1 ± 0,7	12,3 ± 0,3	12,1 ± 0,4	12,2 ± 0,3
ЦИК (большие), % / CEC (large), % (у. е./мл / u. e./ml)	11,6 ± 0,1 (15,4 ± 0,8)*	11,5 ± 0,2 (14,5 ± 0,3)*	15,8 ± 0,3 (27,2 ± 0,2)	15,2 ± 0,3 (27,7 ± 0,1)
ЦИК (средние), % / CEC (average), % (у. е./мл / u. e./ml)	35,4 ± 0,7 (42,9 ± 0,7)	34,5 ± 0,6 (41,2 ± 0,4)	30,4 ± 0,8 (46,9 ± 0,6)	31,1 ± 0,2 (47,2 ± 0,4)
ЦИК (малые), % / CEC (small), % (у. е./мл / u. e./ml)	62,3 ± 0,6* (76,2 ± 1,3)*	63,5 ± 0,8* (72,7 ± 1,6)*	51,4 ± 0,2 (99,2 ± 1,6)	52,2 ± 0,1 (97,5 ± 1,8)
ЦИК (сумма), у. е./мл / CEC (amount), u. e./ml	127,3 ± 2,8*	121,7 ± 2,7*	173,2 ± 1,6	171,9 ± 2,1

* Различия относительно контрольной группы аналогичного возраста; $p < 0,01$.

Примечание. УБ — угревая болезнь, КГ — контрольная группа, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

* Differences in the control group of the same age; $p < 0.01$.

Note. AD – Among skin diseases, CG – control group, CEC – circulating immune complex.

Таблица 5 / Table 5

Показатели уровня цитокинов у мальчиков, страдающих угревой болезнью, и мальчиков контрольной группы, $M \pm \sigma$

Cytokine levels in boys with acne and boys in the control group, $M \pm \sigma$

Показатель / Indicator	Группа, возраст, лет / Group, age, years			
	УБ / AD		КГ / CG	
	13–14 лет / years	15–17 лет / years	13–14 лет / years	15–17 лет / years
IL-1	$2,6 \pm 0,1^{**}$	$2,2 \pm 1,2^*$	$0,9 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,5$
IL-2	$1,9 \pm 0,1^{**}$	$2,3 \pm 0,7^*$	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,3$
IL-4	$3,5 \pm 2,3$	$2,7 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,4$
IL-8	$74,4 \pm 12,9^*$	$86,5 \pm 16,7^*$	$59,5 \pm 9,4$	$67,9 \pm 11,3$
IL-10	$26,4 \pm 9,7^*$	$38,4 \pm 12,2^{**}$	$15,8 \pm 4,9$	$16,4 \pm 2,3$
TNF- α сыв. / TNF- α ser.	$21,4 \pm 9,4^{**}$	$16,5 \pm 7,4^{**}$	$3,1 \pm 1,2$	$2,6 \pm 0,4$
IFN- γ сыв. / IFN- γ ser.	$26,2 \pm 4,6^{**}$	$21,5 \pm 8,3^*$	$16,4 \pm 6,8$	$18,2 \pm 3,3$

* Различия относительно контрольной группы аналогичного возраста; $p < 0,05$; ** Различия относительно контрольной группы аналогичного возраста; $p < 0,01$. *Примечание.* УБ — угревая болезнь, КГ — контрольная группа.

* Differences in the control group of the same age; $p < 0,05$; ** Differences in the control group of the same age; $p < 0,01$. *Note.* AD – Among skin diseases, CG – control group.

Таблица 6 / Table 6

Показатели биохимического анализа крови у мальчиков, страдающих угревой болезнью, и мальчиков контрольной группы, $M \pm \sigma$

Indicators of biochemical blood analysis in boys suffering from acne, and boys in the control group, $M \pm \sigma$

Показатель / Indicator	Группа, возраст, лет / Group, age, years			
	УБ / AD		КГ / CG	
	13–14 лет / years	15–17 лет / years	13–14 лет / years	15–17 лет / years
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	$74,5 \pm 6,8$	$75,6 \pm 5,2$	$72,4 \pm 4,6$	$73,2 \pm 5,1$
Триглицериды, ммоль/л / TG, mmol/l	$1,2 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,5$
Общий холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	$5,1 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,3$	$4,4 \pm 0,9$	$4,9 \pm 1,2$
НЭЖК, ммоль/л / Essential fatty acids, mmol/l	$0,5 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1^*$	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	$6,4 \pm 0,5$	$6,8 \pm 1,1$	$5,7 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,8$
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μ mol / l	$69,2 \pm 16,2^*$	$63,6 \pm 11,8^*$	$44,5 \pm 11,3$	$43,4 \pm 12,9$
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol / l	$4,5 \pm 0,5^*$	$4,6 \pm 0,6^*$	$3,6 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,7$
АЛТ, МЕ/л / ALT, IU / l	$22,4 \pm 1,2^*$	$21,2 \pm 1,4^*$	$27,4 \pm 1,6$	$25,6 \pm 1,5$
АСТ, МЕ/л / AST, IU / l	$28,3 \pm 1,6$	$31,2 \pm 1,5$	$31,8 \pm 1,4$	$29,7 \pm 1,2$

* Различия относительно контрольной группы аналогичного возраста; $p < 0,01$.

Примечание. УБ — угревая болезнь, КГ — контрольная группа, НЭЖК — незатерифицированные жирные кислоты.

* Differences in the control group of the same age; $p < 0,01$.

Note. AD – Among skin diseases, CG – control group.

ВЫВОДЫ

1. Мальчики, страдающие УБ, отличаются от своих сверстников из контрольной группы небольшим опережением в половом развитии.

2. У мальчиков с УБ, концентрация лютеинизирующего гормона в периферической крови досто-

верно ниже, а тестостерона выше, чем у мальчиков контрольной группы.

3. У мальчиков обеих возрастных групп, страдающих УБ, определяются более высокие показатели креатинина, а также более низкие уровни незатерифицированных жирных кислот и активности фер-

ментов аланиновой и аспарагиновой трансфераз, чем у мальчиков контрольной группы.

4. Иммунный статус мальчиков, страдающих УБ, характеризуется незначительным лейкоцитозом, снижением количества цитотоксических лимфоцитов и повышением количества Т-лимфоцитов хелперов; в периферической крови наблюдается повышение сывороточного интерферона γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1, 2, 8 и 10, а также малых циркулирующих иммунных комплексов в сравнении с мальчиками группы контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбанова В.И. Новое в диете и медикаментозном лечении акне // Дерматология в России. – 2018. – S1. – С. 13–21. [Al'banova VI. Novoe v diete i medikamentoznom lechenii akne. *Dermatologija v Rossii*. 2018;(S1):13-21. (In Russ.)]
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М., и др. Универсальная оценка физического развития младших школьников. – М.: НЦЗД РАМН; 2010. – 34 с. [Baranov AA, Kuchma VR, Suhareva LM., et al. Universal'naja ocenka fizicheskogo razvitiya mladshih shkol'nikov. Moscow: NCZD RAMN; 2010. 34 p. (In Russ.)]
3. Баранова А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С. 14–22. [Barinova AN. Etiology, pathogenesis, classification and clinical picture of acne vulgaris. Modern view of the problem. *Russian Family Doctor*. 2018;22(3):14-22. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RFD2018314-22>.
4. Баранова А.Н. Современные методы лечения и реабилитации больных с вульгарными угрями // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22. – № 4. – С. 5–18. [Barinova AN. Modern methods of treatment and rehabilitation of patients with acne vulgaris. *Russian Family Doctor*. 2018;22(4):5-18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RFD201845-18>.
5. Валиева Н.М., Валиева Р.М. Влияние вульгарных угрей на качество жизни и психическое здоровье молодых людей // Научный медицинский вестник Югры. – 2015. – № 1–2 (7–8). – С. 76–79. [Velieva NM, Velieva RM. Vlijanie vul'garnyh ugrej na kachestvo zhizni i psicheskoe zdorov'e molodyh ljudej. *Nauchnyj medicinskij vestnik Jugry*. 2015;(1-2):76-79.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика / под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова – М.: Практика, 1998. – 459 с. [Glantz S. Medical and biological statistics. Buzikashvili NE, Samojlova DV, eds. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (In Russ.)]
7. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 томах. Том I / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с. [Klinicheskaja laboratornaja diagnostika: nacional'noe rukovodstvo. Dolgov VV, Men'shikov VV, eds. – Moscow: GJeOTAR-Media; 2012. 928 p. (In Russ.)]
8. Жильцова Е.Е., Ермошина Н.П. Психосоматические аспекты качества жизни у больных акне // Архив внутренней медицины. – 2016. – № S1. – С. 79. [Zhiltsova EE, Ermoshina NP. Psychosomatic aspects of the quality of life in patients with acne. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2016;(S1):79. (In Russ.)]
9. Мурашкин Н.Н., Иванов А.М., Заславский Д.В., Камилова Т.А. Вопросы эффективности и безопасности применения системных ретиноидов в терапии акне у подростков // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – Т. 86 – № 5. – С. 112–116. [Murashkin NN, Ivanov AM, Zaslavsky DV, Kamilova TA. Issues of the effectiveness and safety of the use of systemic retinoids in the treatment of acne in adolescents. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;86(5):112-116. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/vdv983>.
10. Носачева О.А., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. Психоэмоциональное состояние детей и подростков с угревой болезнью // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – № 4. – С. 42–47. [Nosacheva OA, Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS. Psychoemotional state of children and adolescents with acne. *Pediatric Pharmacology*. 2012;9(4):42-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v9i4.389>.
11. Попова О.В., Кузнецов С.И. Нейрогуморальные механизмы патогенеза угревой болезни и их психосоматическая коррекция в практике врача-терапевта // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3. – С. 122–125. [Popova OV, Kuznetsov SI. Neurohumoral mechanisms of acne pathogenesis and their psychosomatic correction in the practice of a general practitioner. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2011;(3)122-125. (In Russ.)]
12. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер изменений иммунологических показателей у пациентов с тяжелыми формами акне // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 23–27. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. The nature of changes in immunological parameters in patients with severe acne. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2017;(4):23-27. (In Russ.)]
13. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. – М.: Ютком, 2009. – 287 с. [Samcov AV. Akne i akneformnye dermatozy. Moscow: Jutkom; 2009. 287 p. (In Russ.)]
14. Цой Н.О., Цой О.Г. Иммунорегуляторная функция патогенетически значимых при угревой болезни

- гормонов // Клиническая Медицина Казахстана. – 2014. – № 2. – С. 26–32. [Tsoi NO, Tsoi OG. Immunoregulatory function of hormones pathogenetically significant in acne. *Klinicheskaja Medicina Kazahstana*. 2014;(2):26-32. (In Russ.)]
15. Cameron N. The methods of auxological anthropometry. In: Human Growth. Falkner F, Tanner JM, eds. New York: Plenum; 1986. P. 35-90.
 16. Lucky AW, Biro FM, Huster GA. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol*. 1994;130(3):308-314. <https://doi.org/10.1001/archderm.130.3.308>.
 17. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment: Review. *Clin. J. Endocrinol. Metab*. 1986;15(3):411-451. [https://doi.org/10.1016/s0300-595x\(86\)80005-6](https://doi.org/10.1016/s0300-595x(86)80005-6).
 18. Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmet Dermatol*. 2010;9(1):59-63. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2010.00478.x>.
 19. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, et al. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents / young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):298-306. <https://doi.org/10.1111/jdv.14475>.

◆ Информация об авторах

Елена Николаевна Пильник — аспирант, центральная научно-исследовательская лаборатория. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск. E-mail: pilnik.76@mail.ru.

Денис Владимирович Заславский — д-р мед. наук, профессор, кафедра дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: venerology@gmail.com.

Александр Олегович Пятибрат — д-р мед. наук, доцент, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: a5brat@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Elena N. Pilnik — Postgraduate Student, Central Research Laboratory. Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. E-mail: pilnik.76@mail.ru.

Denis V. Zaslavsky — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg. E-mail: venerology@gmail.com.

Alexander O. Pyatibrat — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Mobilization Healthcare Training & Catastrophe Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg. E-mail: a5brat@yandex.ru.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11637-44>

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ НЕОДНОКРАТНОМ УВЕЛИЧЕНИИ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ У САМКИ КРОЛИКА

© Н.Г. Павлова, А.А. Яковлева

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

Для цитирования: Павлова Н.Г., Яковлева А.А. Изменение параметров плодово-плацентарного комплекса при неоднократном увеличении объема циркулирующей крови у самки кролика // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 37–44. <https://doi.org/10.17816/PED11637-44>

Поступила: 20.10.2020

Одобрена: 18.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

Одним из обязательных этапов внедрения новых препаратов в акушерскую практику являются доклинические испытания, цель которых — изучить влияние лекарственных средств на развитие плодов и плацент. При проведении экспериментальных исследований основную группу животных, получающих лекарственный препарат, сопоставляют с контрольной группой животных, лекарственных средств не получающих. При этом объем испытуемого лекарственного средства, сам по себе, может значительно менять объем циркулирующей крови (ОЦК) экспериментального животного, особенно мелкого, а такое введение, повторенное многократно в течение нескольких дней, может кумулировать этот эффект, оказывая неблагоприятное влияние на функциональное состояние плода. На модели хронической плацентарной недостаточности, созданной на 18-й день беременности у самок кролика путем перевязки 1/3 преплацентарных сосудов в одном роге матки, изучено влияние на развитие мозга и плацент нормально развитых и отставших в развитии плодов многократных ежедневных (19–28-й день беременности) инфузий самкам физиологического раствора в объеме, составляющем 6 % ОЦК животного, и сопоставимом с объемом лекарственных препаратов, используемых при лечении плацентарной недостаточности в клинической практике (опытная группа самок). Установлено, что многократное ежедневное введение самке кролика во второй половине беременности физиологического раствора, составляющего около 6 % ОЦК, вызывает нарушение функционального состояния как нормально развитых ее плодов, так и, в еще большей степени, отставших в развитии. Это проявляется пониженной в 1,4 раза выживаемостью плодов в интактном роге матки и более выраженным нарушением метаболизма мозга у плодов интактного и подопытного рога по сравнению с таковыми плодов контрольной группы самок.

Ключевые слова: самки кролика; плод; плацентарная недостаточность; физиологический раствор.

FETOPLACENTAL COMPLEX PARAMETERS' CHANGES DURING REPEATED INCREASE OF THE BLOOD VOLUME IN FEMALE RABBITS

© N.G. Pavlova, A.A. Yakovleva

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

For citation: Pavlova NG, Yakovleva AA. Fetoplacental complex parameters' changes during repeated increase of the blood volume in female rabbits. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):37-44. <https://doi.org/10.17816/PED11637-44>

Received: 20.10.2020

Revised: 18.11.2020

Accepted: 23.12.2020

One of the mandatory stages of introducing new drugs into obstetric practice is preclinical trials, the purpose of which is to study the effect of drugs on the development of fetuses and placentas. When conducting experimental studies, the main group of animals receiving the drug is compared with the control group of animals that do not receive drugs. At the same time, the volume of the test drug itself can significantly change the blood volume (BV) of an experimental animal, especially a small one, and such administration repeated repeatedly over several days can accumulate this effect, having an adverse effect on the functional state of the fetus. A model of chronic placental insufficiency created on the 18th day of pregnancy in female rabbits by ligating 1/3 of the preplacental vessels in one uterine horn was used to study the effect on the development of the brain and placenta of normally developed and retarded fetuses of multiple daily (19–28 days of pregnancy) infusions of saline solution to females in a volume of 6% of the animal's BV and comparable to the volume of medications used in the treatment of placental insufficiency in clinical practice (main group of rabbits). It was found that repeated daily administration of saline solution to a female rabbit in the second half of pregnancy, which is about 6% of the BV, causes a violation of the functional state of her normally developed and, to an even greater extent, retarded fetuses. This is manifested by a 1.4-fold reduced survival rate of fetuses in the intact horn of the uterus and a more pronounced violation of brain metabolism in fetuses of the intact and experimental horns compared to those of the control group of females.

Keywords: rabbit female; fetus; placental insufficiency; blood volume.

Ключевая функция плаценты, которая обеспечивается плацентарным кровообращением, — это газообмен между матерью и плодом, а одним из факторов, способствующим увеличению поступления материнской крови к плоду, является объемная скорость кровотока через фетальную часть плаценты [10]. При нарушении регуляции плацентарного кровообращения у плода развивается гипоксия, приводящая к отставанию его роста и развития.

Плацентарная недостаточность является актуальной проблемой акушерства. Она характеризуется как универсальная реакция на различные заболевания матери, акушерские осложнения беременности, заболевания плода, в патогенезе которых играют важную роль сосудистые нарушения. Основным проявлением дисфункции плаценты считают расстройство ее кровообращения, в результате которого нарушается адекватное снабжение плода кислородом и питательными веществами, достаточное для его роста и развития в различные сроки беременности. Наиболее грозное осложнение хронической гипоксии плода — нарушение развития мозга, вследствие которого развиваются перинатальные неврологические осложнения различной степени тяжести [14]. У отстающих в развитии плодов имеется большой риск развития когнитивных нарушений, проявляющихся даже в школьном возрасте [12].

Несмотря на то что в последние годы значительно расширился арсенал лекарственных средств, направленных на коррекцию плацентарной дисфункции, спектр уже разрешенных к применению в акушерской практике препаратов ограничен. Одним из обязательных этапов внедрения новых препаратов являются доклинические испытания, цель которых — изучить влияние лекарственных средств на развитие плодов и плацент. При проведении экспериментальных исследований основную группу животных, получающих лекарственный препарат, сопоставляют с контрольной группой животных, лекарственных средств не получающих. При этом объем испытуемого лекарственного средства, сам по себе, может значительно менять объем циркулирующей крови (ОЦК) экспериментального животного, особенно мелкого, а такое введение, повторенное многократно в течение нескольких дней, может кумулировать этот эффект, оказывая неблагоприятное влияние на функциональное состояние плода. Внутрисосудистое введение дополнительного объема жидкости почти всегда сопровождается рядом рефлекторных реакций в материнском организме, в числе которых реакции сосудов матки. При этом функциональное состояние плодов, особенно при беременности,

осложненной плацентарной недостаточностью, может меняться весьма значительно. Это обстоятельство не всегда учитывают, определяя контрольную группу в экспериментальных исследованиях, проводимых на некрупных животных, например самках кролика.

Цель настоящего исследования — изучить влияние многократных инфузий физиологического раствора в объеме, сопоставимом с объемом лекарственных препаратов, используемых при лечении плацентарной недостаточности, на развитие плацент и мозга нормально развитых и отстающих в развитии плодов самок кролика во второй половине беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 21 самке кролика породы Шиншилла (*Oryctolagus cuniculus*) массой 3500–3800 г. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Все животные были вергильными и содержались в регламентированных условиях вивария ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» на стандартном рационе питания. Спаривание самок с самцами проводили в одно и то же время дня. Первым днем беременности считался следующий день после спаривания.

Для создания плацентарной недостаточности, сопровождающейся задержкой развития плодов, всем животным на 18-й день беременности, соответствующий началу второй половины беременности у человека, под эфирным масочным наркозом в условиях асептики осуществляли чревосечение. Матку с плодами выводили в операционную рану, подсчитывали количество плодов в обоих рогах матки, после чего один рог (интактный) погружали в брюшную полость, а в другом роге производили перевязку примерно 1/3 преплацентарных сосудов у каждого второго плодовместилища. Брюшную полость ушивали, животные самостоятельно выходили из наркоза. В последующем самок содержали в стандартных условиях.

Рандомизацию животных осуществляли методом последовательных номеров, представляющим собой метод простой случайной выборки (интернет-руководство по статистике для медико-биологических исследований). Все животные были пронумерованы по порядку. Затем с помощью функции Excel «СЛУЧМЕЖДУ» беременные самки кролика были разделены на 2 группы. Самки I группы ($n = 9$) после перевязки преплацентарных сосудов до конца беременности оставались интактными. Животным II группы ($n = 12$) с 19-го по 28-й дни беременности (10 дней) в одно и то же время суток в латеральную

ушную вену медленно одномоментно вводили 14,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, составляющего 6 % ОЦК самки кролика. Инфузии физиологического раствора производили животным, находящимся в естественном положении (сидя).

На 29-й день беременности под внутривенным тиопенталовым наркозом путем воздушной эмболии производили эвтаназию животных с последующим подсчетом выживших интактных и отставших в развитии плодов, взвешиванием плацент и плодов и забором биологического материала (ткани мозга плодов и плацент) для биохимических исследований.

В тканях мозга и плацент определяли уровень белка, общую антиоксидантную активность (ОАА), свободнорадикальное окисление (СРО), активность глутатионпероксидазы (ГП). В ткани мозга плодов исследовали специфические для мозга ферменты — ВВ-изоформу креатинкиназы (ВВ-КК) и нейроспецифическую енолазу. Определение содержания общего белка в пробах осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе Alcyon 300 (фирмы Abbott, США) с использованием тест-систем фирмы Thermoscientific (Финляндия). Для изучения интенсивности СРО был использован метод хемилюминесценции. Интенсивность СРО оценивали по величине H_2O_2 — индуцируемой хемилюминесценции, измеряемой на хемилюминесценции Emilite-1105 (Россия). Для оценки состояния антиоксидантной системы использовали определение общей антиоксидантной активности (ОАА) в гомогенатах тканей плодов, отражающей способность тормозить СРО субстрата в модельной системе [2]. ОАА тканей мозга определяли методом хемилюминесценции в системе, содержащей гомогенат тканей плодов, фосфатный буфер (Ph 7,4) и 1,01 мМ раствор $FeSO_4$. Инициацию процесса вызывали 2 % раствором H_2O_2 . Антиоксидантный потенциал пробы коррелировал с величиной тангенса угла наклона кривой на стадии максимального убывания вспышки и измерялся в условных единицах. Принцип метода определения ГП в тканях плацент и мозга плодов заключался в способности фермента окислять восстановленный глутатион в присутствии гидроперекиси третичного бутила. Активность фермента выражали в мМоль восстановленного глутатиона в минуту на 1 мг белка [4]. Определение активности ВВ-КК в центрифугате тканей мозга осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе Alcyon 300 (фирмы Abbott, США) с использованием тест-систем СК-MB FS фирмы DiaSys (Германия). Количественное опре-

деление содержания нейроспецифической енолазы в ткани мозга плодов кролика осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием набора CanAg NSE EIA (Швеция), предназначенного для количественного определения нейроспецифической енолазы (NSE) в человеческой сыворотке [3, 6].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica v. 10.0. Данные приводили в виде $M \pm SE$ (средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней арифметической), а в ряде случаев, в виде Me (медианы). Проверку характера распределения данных производили путем расчета критерия Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Сравнение данных зависимых выборок проводили при помощи T -критерия Стьюдента, критериев знаков и Вилкоксона. Сравнение независимых выборок осуществляли при помощи U -критерия Манна–Уитни.

Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным вероятности не менее 95 % ($p \leq 0,05$), что принято считать стандартом в медико-биологических исследованиях.

Научно-исследовательская работа проведена в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»¹, «Правилами лабораторной практики»^{2,3}, Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию вивариев⁴ и решением Локального этического комитета ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта», регламентирующими проведение научно-исследовательских работ с использованием лабораторных животных⁵.

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (1996) [11]. Перед началом исследования его план и стандартные операционные процедуры были рассмотрены и утверждены Этическим комитетом ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта».

¹ Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»..

³ Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 02 декабря 2009 г. № 544-ст. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

⁴ Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев. Утверждены Главным Государственным санитарным врачом 06.04.1973 № 1045-73.

⁵ Протокол № 64 от 01.04.2014.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведена выживаемость интактных и подопытных плодов самок, получавших (II группа) и не получавших (I группа) физиологический раствор. Выживаемость плодов в подопытном роге матки у животных I группы была на 29,3 % меньше, чем в интактном роге матки ($p < 0,05$), а у II группы животных их выживаемость была равнозначной. При этом доля выживших плодов к концу исследования в интактном роге самок II группы была в 1,4 раза меньше ($p < 0,01$), чем таковая самок I группы, у которых выжило большинство плодов. Доля выживших плодов в подопытном роге обеих групп самок не различалась.

У подопытных плодов самок I группы перевязка $1/3$ преплацентарных сосудов вызывала развитие плацентарной недостаточности: они отставали по массе от интактных плодов на 11,8 % ($p < 0,05$), хотя массы их плацент и мозга были равнозначны (табл. 2). Массы плодов, их мозга и плацент в интактном и подопытном роге матки самок II группы не различались.

В табл. 3 приведены биохимические показатели, характеризующие процессы метаболизма, наблюдающиеся в ткани мозга интактных и подопытных плодов самок контрольной и основной групп.

Известно, что развитие плацентарной недостаточности может сопровождаться развитием у плодов, в том числе в ткани их мозга, окислительного стресса, который может быть связан с нарушением баланса свободно-радикальных процессов и эффективности антиоксидантной защиты [1]. Окислительный стресс в зависимости от интенсивности и длительности воздействия повреждающего фактора может вызывать, на первом этапе, формирование адаптивных механизмов, заключающихся в появлении нового соотношения между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, а в дальнейшем, гибель клеток. При этом значительная роль в системе антиоксидантной защиты принадлежит ее глутатионзависимому звену [5].

Активность ГП у подопытных плодов самок I группы была почти в 2 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с таковой в мозге интактных плодов. Известно, что при окислительном стрессе, который наблюдается у подопытных плодов, нарушается баланс между про- и антиоксидантными системами биологического объекта как за счет неферментативного звена антиоксидантной защиты, о котором можно судить по значениям интегральных показате-

Таблица 1 / Table 1

Выживаемость плодов, развивавшихся в условиях нормального (интактные) и уменьшенного (подопытные) плацентарного кровообращения, самок I и II групп

Survival rate of fetuses that developed under normal (intact) and reduced (experimental) placental circulation in group I and II rabbit females

Группы животных / Groups of animals	Количество живых плодов / Number of live fetuses			
	интактные, $n = 100$ / intact		подопытные, $n = 24$ / experimental	
	18-й день / Day 18	29-й день / Day 29	18-й день / Day 18	29-й день / Day 29
I группа / Group I	39	34	19	11*
II группа / Group II	61	39**	23	16

* $p < 0,05$ дано по сравнению с интактными плодами; ** $p < 0,01$ дано по сравнению с интактными плодами I группы.

* $p < 0,05$ for the comparison with the intact fetuses; ** $p < 0,01$ given in comparison with intact fetuses of group I.

Таблица 2 / Table 2

Массы плацент, плодов и мозга плодов в интактном и подопытном роге матки у самок I и II групп

Placental, fetal and fetal brain weight in intact and experimental uterine horn in group I and II rabbit females

Масса / Weight	I группа / Group I		II группа / Group II	
	интактные / intact	подопытные / experimental	интактные / intact	подопытные / experimental
Плодов, г / Fetuses, g	$45,20 \pm 1,35$ ($n = 14$)	$39,89 \pm 1,77^*$ ($n = 11$)	$41,26 \pm 1,60$ ($n = 16$)	$36,41 \pm 2,31$ ($n = 15$)
Плацент, г / Placenta, g	$5,96 \pm 0,28$ ($n = 14$)	$5,21 \pm 0,29$ ($n = 11$)	$5,43 \pm 0,22$ ($n = 16$)	$4,85 \pm 0,28$ ($n = 15$)
Мозга, г / Brain, g	$1,13 \pm 0,02$ ($n = 14$)	$1,07 \pm 0,02$ ($n = 11$)	$1,07 \pm 0,03$ ($n = 16$)	$1,03 \pm 0,03$ ($n = 15$)

* $p < 0,05$ дано по сравнению с интактными плодами.

Примечание. n — количество плодов.

* $p < 0,05$ given in comparison with intact fetuses.

Note. n — number of rabbit fetuses.

Таблица 3 / Table 3

Показатели свободнорадикального окисления в ткани мозга интактных и подопытных плодов самок I и II групп
 Indicators of free radical oxidation in the brain tissue of intact and experimental fetuses of female groups I and II

Биохимические показатели / Biochemical parameters	I группа / Group I		II группа / Group II	
	интактные / intact	подопытные / experimental	интактные / intact	подопытные / experimental
Белок, мг/мл / Protein, mg/ml	4,18 ± 0,11 (n = 14)	4,38 ± 0,12 (n = 10)	4,40 ± 0,12 (n = 15)	4,41 ± 0,12 (n = 14)
Общая антиоксидантная активность, отн. ед. / Total antioxidant activity, rel. units	0,38 ± 0,01 (n = 13)	0,41 ± 0,03 (n = 11)	0,45 ± 0,03** (n = 16)	0,45 ± 0,03 (n = 15)
Свободнорадикальное окисление, отн. ед/мг белка / Free radical oxidation, rel. units/protein mg	23,10 ± 1,60 (n = 14)	20,89 ± 0,50 (n = 9)	27,03 ± 1,66 (n = 15)	29,38 ± 1,52** (n = 14)
Активность глутатионпероксидазы, мк MGSN в мин/мкг белка / Glutathione per- oxidase activity, mcg MGSN min/protein mg	2,45 ± 0,59 (n = 14)	4,81 ± 1,07* (n = 11)	1,53 ± 0,28 (n = 15)	1,16 ± 0,23** (n = 14)
Активность ВВ-изоформы креатинкиназы, ЕД/мг белка / ВВ-КК activity, U/proteinmg	7,41 ± 0,41 (n = 14)	7,57 ± 0,27 (n = 11)	7,6 ± 0,20 (n = 16)	6,48 ± 0,28*,** (n = 15)
Содержание енолазы, мкг/мг белка / Enolasecontent, mcg/proteinmg	2,10 ± 0,11 (n = 14)	2,06 ± 0,10 (n = 11)	2,09 ± 0,11 (n = 15)	2,06 ± 0,11 (n = 16)

* $p < 0,05$ дано по сравнению с интактными плодами; ** $p < 0,05$ дано по сравнению с I группой.

Примечание. n — количество плодов

* $p < 0.05$ for the comparison with the intact fetuses; ** $p < 0.05$ for the comparison with the I group.

Note. n – number of fetuses.

телей ОАА и СРО, так и ферментативного звена, важным представителем которого является ГП. Увеличение активности ГП у подопытных плодов в нашем случае говорит об изменении активности ферментативного звена антиоксидантной защиты. Активация глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты способствовала нормализации процессов СРО, интенсивность которых в тканях мозга подопытных плодов не изменилась, так же как показатель ОАА. Таким образом, у подопытных плодов в используемой нами экспериментальной модели наблюдалось развитие умеренного окислительного стресса, сопровождавшегося компенсаторной активацией в тканях их мозга ферментов глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты.

Специфичный для мозга фермент, содержащийся главным образом в астроцитах и нейронах, — ВВ-КК [13]. Многочисленные авторы считают, что на фоне гипоксии наблюдается переход ВВ-КК из мозговой ткани в общий кровоток [17]. Этот факт дает основание считать, что увеличение активности ВВ-КК в крови плодов/новорожденных является маркером повреждения клеток мозга, где активность ВВ-КК снижается. Другим маркером повреждения нейронов может быть нейроспецифическая енолаза, содержание которой в крови

в условиях гипоксии повышено [9]. Равнозначные активности ВВ-КК и содержания енолазы в тканях мозга подопытных и интактных плодов самок I группы, полученные в наших исследованиях, свидетельствуют об отсутствии повреждений клеток мозга у подопытных плодов при данной степени созданной у них гипоксии (табл. 3).

Таким образом, экспериментальная модель хронической плацентарной недостаточности, созданная путем перевязки 1/3 преплацентарных сосудов в одном роге матки самок кролика обеих групп, является адекватной, воспроизводящей условия хронической плацентарной дисфункции, приводящей к формированию отставания в развитии плодов в клинической практике. Это подтверждается как меньшей (на 11,8 %) по сравнению с интактными массой подопытных плодов, так и увеличением в 2 раза активности ГП в ткани их мозга при равнозначной активности ВВ-КК и содержании енолазы в тканях мозга интактных и подопытных плодов контрольной группы самок, что свидетельствует об отсутствии повреждений у них клеток мозга.

Патогенез изменений, происходящих у плодов при изменении у них ОЦК, мало изучен. В исследовании [15] было изучено влияние увеличения ОЦК на недоношенный плод овцы в III триместре беременности, вызванного введением декстрана

(в дозе 20 мл 6 % раствора) непосредственно плоду в нижнюю полую вену. Авторы исследовали в хроническом опыте церебральный кровоток и метаболизм катетеризированных плодов овцы при их нормоксии и гипоксии. Быстрое увеличение ОЦК при нормоксии у плода вызывало уменьшение концентрации гемоглобина и, следовательно, содержания кислорода в артериях плода. При этом артериальное давление и кровоток в мозге плода не изменялись. Авторы полагают, что быстрое увеличение ОЦК вызывает анемию у плода за счет гемоделиции, при которой не успевает развиться компенсаторное увеличение церебрального кровотока, что ведет к развитию гипоксии мозга. При наличии же гипоксии увеличение ОЦК еще больше нарушает снабжение плода кислородом и утяжеляет степень его гипоксии.

У плодов самок, которым производили инфузии физиологического раствора (II группа), отставания в росте подопытных плодов по сравнению с интактными плодами не было (табл. 2). У подопытных и интактных плодов масса тела, плацент и мозга были равнозначными. Не было различий в этой группе и между выживаемостью подопытных и интактных плодов (табл. 1). Однако функциональное состояние этих плодов значительно различалось, показателем чего было их выживание в конце опыта. Так, выживаемость интактных плодов самок II группы была в 1,4 раза меньше таковой у интактных плодов самок I группы ($p < 0,01$).

Активность ВВ-КК в ткани мозга подопытных плодов самок II группы была на 14,6 % меньше, чем у интактных плодов ($p < 0,01$), что по данным литературы может быть связано со снижением скорости метаболических процессов в мозговой ткани плодов, развивающихся в условиях хронической плацентарной недостаточности [16].

В тканях мозга интактных плодов II группы самок значения ОАА были выше по сравнению с таковыми интактных плодов самок I группы ($p < 0,01$), что свидетельствует, что многократное введение животным жидкости в объеме 14,0 мл приводило к изменению активности неферментативного звена антиоксидантной защиты и было значимым для метаболизма мозговой ткани интактных плодов II группы. Значения СРО в ткани мозга подопытных плодов самок II группы были в 1,4 раза выше, а активность ГП в 4,1 раза ниже по отношению к таковой подопытных плодов самок I группы. Следовательно, в ткани мозга подопытных плодов II группы окислительный стресс сопровождался подавлением активности ГП и увеличением СРО, что свидетельствует о развитии

окислительного стресса большей интенсивности по отношению к таковому подопытных плодов I группы.

Активность ВВ-КК в ткани мозга подопытных плодов II группы животных была почти в 1,2 раза ниже по сравнению с таковой подопытных плодов I группы ($p < 0,05$). Снижение активности ВВ-КК в тканях мозга этих плодов свидетельствует о срыве адаптивно-приспособительных реакций и сопровождается нарушением метаболизма клеток мозга. Содержание енолазы в тканях мозга подопытных и интактных плодов самок I и II группы не различалось (табл. 3).

Известно, что при введении больших объемов жидкости, в том числе и физиологического раствора, скорость их выведения из сосудистого русла относительно небольшая [8]. В доступной литературе отсутствуют данные о значимых изменениях кровообращения при введении малых объемов жидкости в хроническом опыте. По данным Е.М. Шифмана и А.Д. Тиканадзе [7], которые изучали в остром опыте влияние введения малых доз перфорана и физиологического раствора (6 % ОЦК) на процессы, происходящие в микроциркуляторном русле брызжейки крыс, было показано, что на фоне стабильных показателей артериального давления сразу после введения этих растворов на 1-й минуте в артериях наблюдается кратковременное увеличение кровотока, объемная скорость которого к 5-й минуте возвращается к исходному уровню и в последующем конкордантно снижается в обеих группах, составляя через 25–30 мин после введения примерно половину от исходной. Эти исследования показывают, что при незначительных изменениях ОЦК его восстановление происходит довольно быстро. Однако в нашем исследовании видно, что ежедневное введение физиологического раствора, даже в относительно небольших дозах, может значимо менять метаболизм мозга как интактных, так и, еще в большей степени, подопытных плодов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, многократное ежедневное введение физиологического раствора, составляющего 6 % ОЦК самки кролика, во второй половине беременности, вызывает нарушение функционального состояния нормально развитых и отставших в развитии плодов, что проявляется изменением их выживаемости и нарушением метаболизма мозга. Полученные результаты необходимо учитывать в экспериментальных исследованиях, направленных на доклиническую апробацию лекарственных средств.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Соблюдение этических стандартов. Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с *European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes* [11]. Перед началом исследования его план и стандартные операционные процедуры были рассмотрены и утверждены Этическим комитетом ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта».

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирюв Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1998. – № 7. – С. 43–51. [Vladimirov JuA. Svobodnye radikaly i antioksidanty. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1998;(7): 43-51. (In Russ.)]
2. Практикум по свободнорадикальному окислению: учебно-методическое пособие / под ред. Н.Д. Ещенко, М.Н. Масловой. – СПб., 2006. [Praktikum po svobodnoradikal'nomu okisleniju: Uchebno-metodicheskoe posobie. Eshhenko ND, Maslova MN, eds. Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)]
3. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Елаева Н.Л., и др. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94 – № 5. – С. 695–699. [Kashuro VA, Batotsyrenova EG, Elaeva NL, et al. Neurotrophic factors concentration in rat brain at the experimental coma. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(5):695-699. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/KMJ1922>.
4. Моин И.М. Простой и чувствительный метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лабораторное дело. – 1986. – Т. 65. – № 12. – С. 724–727. [Moin IM. Prostoi i chuvstvitel'nyi metod opredeleniya glutathionperoksidazy v ehritrotsitakh. *Laboratornoe delo*. 1986;65(12):724-727. (In Russ.)]
5. Прокопенко В.М., Павлова Н.Г. Роль глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты в функциональной активности плаценты человека // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 62–67. [Prokopenko VM, Pavlova NG. The role of glutathione-dependent antioxidant defense enzymes in the functional activity of the human placenta. *Obstetrics and gynecology*. 2014;(11):62-67. (In Russ.)]
6. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Дмитриева Т.Б., и др. Иммуноферментный анализ NSE и GFAP как критерий динамической оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера крыс при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136. – № 9. – С. 299–303. [Chekhonin VP, Lebedev SV, Dmitrieva TB, et al. Immunofermentnyi analiz NSE i GFAP kak kriterij dinamicheskoy ocenki pronicaemosti gematoencefalicheskogo bar'era krys pri perinatal'nom gipoksicheski-ishemicheskom porazhenii CNS. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2003;136(9):299-303. (In Russ.)]
7. Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д. Инфузионная терапия периоперационного периода: что, кому и сколько? – Петрозаводск: ИнтелТек; 2001. – 40 с. [Shifman EM, Tikanadze AD. Infuzionnaja terapija perioperacionnogo perioda: chto, komu i skol'ko? Petrozavodsk: IntelTek; 2001. – 40 s. (In Russ.)]
8. Altschule MD, Gilligan D. The effects on the cardiovascular system of fluids administered intravenously in man. II. The dynamics of the circulation. *J. Clin. Invest.* 1938;17(4):401-411. <https://doi.org/10.1172/JCI100966>.
9. Andronikou S, Bairaktari E, Vasiliadou AD, et al. Clinical significance of creatine kinase isoenzymes for fetal asphyxia in women at labor. *Fetal Diagn. Ther.* 1995;10(1):1-6. <https://doi.org/10.1159/000264182>.
10. Assali NS, Vaughn DL. Blood volume in pre-eclampsia: fantasy and reality. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1977;129(4):355-359. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(77\)90576-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(77)90576-2).
11. European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123, Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. Washington, D.C. 1996. Available from: <https://www.coe.int/ru/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123>.
12. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, et al. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(2):297-302. <https://doi.org/10.1002/uog.4084>.
13. Hemmer W, Zanolla E, Furter-Graves EM. Creatine Kinase Isoenzymes in Chicken Cerebellum: Specific Localization of Brain-type Creatine Kinase in Bergmann Glial Cells and Muscle-type Creatine Kinase in Purkinje Neurons. *Eur. J. Neurosci.* 1994;6(4): 538-549. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00298.x>.
14. Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage-from pathophysiology to prevention. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:70-79. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(03\)00175-1](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(03)00175-1).
15. Mayock DE, Gleason CA. Cerebrovascular effects or rapid volume expansion in preterm fetal sheep. *Pediatric Res.* 2004;55(3):395-399. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000111284.29388.E7>.
16. Pavlova NG. Fetal neurological tests. Proceeding of the 7th World Congress of Perinatal Medicine

- [abstract]. *J Perinat Med.* 2005;33(suppl 1):33 (WS_06_03).
17. Weiss E, Ulrich S, Berle P, Picard-Maureau A. CK-BB as indicator of perinatal brain-cell injury in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow velocities of the umbilical arteries. *J. Perinatal. Med.* 1994;22(3): 219-226. <https://doi.org/10.1515/jpme.1994.22.3.219>.

◆ Информация об авторах

Наталья Григорьевна Павлова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. E-mail: ngp05@yandex.ru.

Анастасия Александровна Яковлева — канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии Научно-образовательного института биомедицины. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. E-mail: biomed.1spbmgmu@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Nataliya G. Pavlova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ngp05@yandex.ru.

Anastasiya A. Yakovleva — PhD, Senior (Junior) Researcher, Laboratory of Pathophysiology of the Biomedical Research and Education Institute. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: biomed.1spbmgmu@yandex.ru.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ АКРИДОНУКСУСНУЮ КИСЛОТУ, ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА МОДЕЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/c

© А.П. Трашков¹⁻³, А.А. Мужикян^{1,2}, Н.В. Цыган^{1,2}, А.В. Рябцев², А.В. Рыбакова^{1,2}, В.В. Кванчиани², А.А. Кравцова⁴, А.Г. Васильев⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург;

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург;

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Трашков А.П., Мужикян А.А., Цыган Н.В., Рябцев А.В., Рыбакова А.В., Кванчиани В.В., Кравцова А.А., Васильев А.Г. Сравнительный анализ радиосенсибилизирующего действия соединений, содержащих акридонуксусную кислоту, при проведении экспериментальной лучевой терапии злокачественных новообразований на модели метастатического колоректального рака у мышей линии BALB/c // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 45–53. <https://doi.org/10.17816/PED11645-53>

Поступила: 14.10.2020

Одобрена: 17.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

Для увеличения эффективности лучевой терапии в лечении пациентов с онкологической патологией и снижения вредного системного действия излучения применяются радиосенсибилизаторы, селективно накапливающиеся в опухолевой ткани и усиливающие некробиотические процессы в ней при облучении. К сожалению, широкого внедрения радиосенсибилизирующих веществ в клиническую практику не произошло по причине невысокой эффективности исследуемых соединений и из-за их сильного побочного действия. Это определяет актуальность исследований эффективности радиосенсибилизаторов при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований на модели колоректального рака. Исследование проведено на 156 самцах мышей линии BALB/c, для моделирования опухолевого процесса был использован штамм аденокарциномы толстой кишки. Животным после трансплантации опухоли вводили лекарственные препараты на основе акридонуксусной кислоты Циклоферон и Процитол. Проводили сравнительную оценку динамики роста опухоли, частоты метастазирования. Выявлено, что комбинация гамма-облучения и исследуемых радиосенсибилизирующих препаратов оказало более выраженное терапевтическое действие по всем показателям роста и развития экспериментальной аденокарциномы толстой кишки, чем изолированный эффект лучевой терапии или противоопухолевых препаратов. Наблюдалось значительное торможение роста опухоли на 14-е и 28-е сутки, достоверное ингибирование лимфогенного и гематогенного метастазирования новообразования на всем протяжении периода наблюдений и статистически значимое увеличение продолжительности жизни подопытных животных. Радиосенсибилизирующее действие, противоопухолевая и антиметастатическая активность препарата Процитол в сочетании с лучевой терапией оказались более выраженными в сравнении с препаратом Циклоферон.

Ключевые слова: радиосенсибилизация; лучевая терапия; модель колоректального рака; акридинацетат.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ACRIDINEACETATE-CONTAINING COMPOUNDS' RADIO-SENSITIZING EFFECT DURING MALIGNANT TUMOR EXPERIMENTAL RADIOTHERAPY IN A METASTATIC COLORECTAL CANCER MODEL IN BALB/c MICE

© A.P. Trashkov¹⁻³, A.A. Muzhikyan^{1,2}, N.V. Tsygan^{1,2}, A.V. Ryabtsev², A.V. Rybakova^{1,2}, V.V. Kvanchiani², A.A. Kravtsova⁴, A.G. Vasiliev⁴

¹ National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

² B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre "Kurchatov Institute", Saint Petersburg, Russia;

³ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

For citation: Trashkov AP, Muzhikyan AA, Tsygan NV, Ryabtsev AV, Rybakova AV, Kvanchiani VV, Kravtsova AA, Vasiliev AG. Comparative analysis of acridineacetate-containing compounds' radio-sensitizing effect during malignant tumor experimental radiotherapy in a metastatic colorectal cancer model in BALB/c mice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):45-53. <https://doi.org/10.17816/PED11645-53>

Received: 14.10.2020

Revised: 17.11.2020

Accepted: 23.12.2020

Radio-sensitizing compounds are used to increase radiotherapy effectivity and reduce negative pathologic systemic effects of radiation. These radio-sensitizers selectively pile-up in tumor tissue and enhance necrobiotic processes caused by irradiation. Unfortunately, broad introduction of radio-sensitizers into clinical practice is hampered by their low effectivity and substantial negative side effects. This what determines radio-sensitizers effectivity studies high actuality in a colorectal cancer mice model. The study involved 156 male BALB/c mice who had been transplanted with colorectal cancer. After the transplantation they were injected with acridineacetate – containing compounds Cyclophosphorone and Procritol. A comparative assessment was undertaken of tumor growth dynamics and metastatic rate. A combination of gamma-irradiation with radio-sensitizing compounds produces a more substantial therapeutic effect according to all parameters of the experimental colorectal cancer growth and development than the isolated effect of radiotherapy or antitumor drugs. A considerable slowing down of tumor growth on the 14th and 28th day of the study was revealed as well as a reliable inhibition of lymphogenous and hematogenous metastatic spread of neoplasma during the entire study and a statistically valid increase of lifespan of the experimental animals. The radiosensitizing effect of Procritol in combination with radiotherapy turned out to be more substantial than that of Cyclophosphorone.

Keywords: radiosensitization; radiotherapy; colorectal cancer model; acridineacetate.

Онкологические заболевания остаются одной из ключевых проблем медицины, несмотря на впечатляющие успехи фундаментальной и клинической онкологии, расширение арсенала противоопухолевой химиотерапии и повышение технической оснащенности учреждений здравоохранения. Удельный вес опухолевой патологии в структуре общей заболеваемости и смертности в экономически развитых странах мира неуклонно нарастает с каждым годом во всех возрастных группах у мужчин и женщин.

Лучевая терапия с использованием в качестве элиминирующего агента ионизирующих излучений различных типов — одно из наиболее современных направлений противоопухолевой терапии, с которым связывают надежды на качественное улучшение результатов лечения онкологических пациентов с различными гистологическими типами злокачественных новообразований и их метастазов с одновременным снижением системного (токсического) воздействия противоопухолевой терапии [1].

Наряду с объективными достоинствами этого метода лечения новообразований, он не лишен недостатков, связанных как с неселективностью воздействия ионизирующего излучения на все органы и ткани, находящиеся в фокусе пучка излучения или в области действия радиофармацевтического препарата, так и с сильной технологической зависимостью лучевой терапии и высокой стоимостью проводимого лечения [2, 3, 8]. Одним из наиболее простых методов увеличения эффективности лучевой терапии и, одновременно, снижения системного (токсического) действия излучения является применение веществ радиосенсибилизаторов — селективно накапливающихся в опухолевой ткани соединений, усиливающих некробиотические процессы в ней при облучении [3, 5, 7].

Несмотря на значительный период изучения этого вопроса, широкого внедрения радиосенсибилизирующих веществ в клиническую практику не произошло либо по причине невысокой эффективности исследуемых соединений, либо по причине

их сильного побочного действия (например, метронидазола или соединений на его основе [6]), требующего проведения компенсирующих назначений.

Вышеизложенное определяет актуальность наших исследований по сравнительной оценке эффективности различных лекарственных препаратов — производных акридонуксусной кислоты — при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований на модели колоректального рака у лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 156 самцах мышей линии BALB/c, разведения питомника филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России. Масса тела животных на момент включения в исследование составляла 25–28 г. Содержание, питание, выведение животных из эксперимента и утилизацию биологических отходов проводили в соответствии с российскими и международными нормативными актами, регламентирующими работу с лабораторными животными, и правилами биоэтики.

Для моделирования опухолевого процесса был использован штамм аденокарциномы толстой кишки (АКАТОЛ), полученной из ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» (ИНЦ РАН). Выбор тест-системы обусловлен ее удовлетворительными темпами развития и распространения в организме животного с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, а также высокой биологической эквивалентностью онкологическим заболеваниям у человека (колоректальный рак) [4]. Воспроизведение новообразования производили общепринятым способом, посредством прямой трансплантации злокачественных клеток, полученных от животных-опухоленосителей, в объеме 0,2 мл взвеси опухолевой массы в 0,9 % растворе натрия хлорида в соотношении 1 : 10, подкожно в область правого бока.

Были выделены 6 экспериментальных групп:

1. «АКАТОЛ» (патогенез; $n = 26$) — животные, которым была трансплантирована аденокарцинома толстой кишки с последующим анализом показателей ее роста и развития.
2. «Лучевая терапия» (ЛТ; $n = 26$) — животные, которым на 5-е сутки после трансплантации АКАТОЛ производили лучевую терапию.
3. «Циклоферон» ($n = 26$) — животные, которым была трансплантирована опухоль и начиная со 2-х суток на протяжении 3 сут от начала эксперимента вводили лекарственный препарат на основе акридонуксусной кислоты Циклоферон.
4. «Процитол» ($n = 26$) — животные, которым была трансплантирована опухоль и начиная со 2-х суток на протяжении 3 сут от начала эксперимента вводили лекарственный препарат на основе акридонуксусной кислоты и L-лизина Процитол.
5. «ЛТ + Циклоферон» ($n = 26$) — животные, которым была трансплантирована опухоль и начиная со 2-х суток на протяжении 3 сут от начала эксперимента вводили лекарственный препарат на основе акридонуксусной кислоты Циклоферон и на 5-е сутки осуществляли лучевую терапию.
6. «ЛТ + Процитол» ($n = 26$) — животные, которым была трансплантирована опухоль и начиная со 2-х суток на протяжении 3 сут от начала эксперимента вводили лекарственный препарат на основе акридонуксусной кислоты и L-лизина Процитол и на 5-е сутки осуществляли лучевую терапию.

Каждая группа мышей включала в себя 61 животное и была разделена на 2 подгруппы, в которых оценивали: 1) продолжительность жизни мышей и динамику роста первичного опухолевого узла ($n = 6$), 2) изучаемые онкологические показатели (рост опухолевого узла и динамику метастазирования) в контрольных точках исследования ($n = 20$; $10 + 5 + 5$).

Лучевую терапию проводили на стандартной гамма-установке РХ-гамма-30, ВО «Изотоп». Доза облучения составила 2 Гр.

Введение лекарственных препаратов Циклоферон и Процитол производилось внутривенно, в растворе 0,9 % натрия хлорида. Объем введения — 0,5 мл. Доза вводимого препарата — 100 мг/кг массы тела животного (по акридонуксусной кислоте).

Оценивали следующие показатели развития новообразования:

1. Торможение роста опухоли (ТРО), по формуле:
$$\text{ТРО (\%)} = [(V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}) / V_{\text{контроль}}] \cdot 100 \%,$$
где V — объем опухоли в см^3 . Клинически значимый уровень ТРО $> 50 \%$. Для этого предварительно оценивали объем опухолевого узла (изменение объема узла в контрольных точках исследования; три взаимоперпендикулярных размера — $a \times b \times c$; см^3).
2. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) животных (сутки).
3. Увеличение продолжительности жизни, по формуле:
$$\text{УПЖ - (\%)} = [(СПЖ(\text{опыт}) - СПЖ(\text{контроль})) / СПЖ(\text{контроль})] \cdot 100 \%.$$
Клинически значимый уровень УПЖ $> 25 \%$.

4. Частота метастазирования опухоли (по органам) — процент животных с метастазами по отношению к общему количеству животных в группе.
5. Среднее число метастазов на одно животное, имеющее метастазы, в каждой группе (по органам).
6. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ), по формуле:

$$\text{ИИМ (\%)} = [(A_k \cdot B_k) - (A \cdot B) / A_k \cdot B_k] \cdot 100 \%,$$

где A_k и A — частота метастазирования в органы у животных контрольной и опытной групп; B_k и B — среднее число метастазов в органе одного животного в контрольной и опытной группах. Клинически значимый уровень $>75\%$.

Контрольными точками исследования брали 14, 28 и 42-е сутки от момента трансплантации опухоли. В указанные периоды проводили полную некропсию животного и оценивали размеры опухоли и ее распространенность в организме. Макроскопически измененные лимфатические узлы и печень изучали при помощи бинокулярной лупы (десятикратное увеличение) и при наличии оснований осуществляли гистологический анализ общепринятым способом, с подготовкой микропрепаратов и окраской гематоксилином и эозином с целью верификации метастазов новообразования.

Статистическую обработку производили при помощи пакета программ SPSS for Windows. Данные приведены в виде $M \pm m$ (средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней арифметической). Проверку характера распределения данных осуществляли расчетом критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних величин количественных данных независимых выборок производили при помощи t -критерия Стьюдента. Анализ качественных данных — путем расчета критерия χ^2 Пирсона. Точные доверительные интервалы (ДИ) для долей вычисляли по методу Клоппера–Пирсона с помощью свободно доступной программы Confint. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При указанном выше объеме трансплантируемого опухолевого материала новообразование развивалось у всех животных, включенных в исследование. При этом время выявления первичного опухолевого узла в экспериментальных группах существенно отличалось. В целом, для АКАТОЛ было характерно относительно медленное развитие, динамика роста новообразования приведена в табл. 1.

Лучевая терапия опухоли у мышей была клинически эффективной на начальных этапах роста АКАТОЛ. На 14-е сутки эксперимента в группе

Таблица 1 / Table 1

Влияние лекарственных препаратов с радиосенсибилизирующим действием Циклоферон и Процитол на торможение роста первичного опухолевого узла экспериментальной аденокарциномы толстой кишки у подопытных мышей при проведении лучевой терапии, см³, $M \pm m$

The effects of radio-sensitizing compounds Cyclophosphamide and Procritol upon inhibition of growth of primary tumor node of experimental colonic adenocarcinoma in experimental animals during radio-therapy, cm³, $M \pm m$

Группы / Experimental groups	Объем опухоли [ТРО] / Tumorsize [TGI]		
	14-е сутки / 14 th day	28-е сутки / 28 th day	42-е сутки / 42 nd day
АКАТОЛ / CAC	1,3 $\pm$ 0,20	7,4 $\pm$ 1,09	16,5 $\pm$ 1,71
Лучевая терапия (ЛТ) / Radiotherapy (RT)	0,6 $\pm$ 0,07 ¹ [54 %] ⁴	6,2 $\pm$ 1,24 [16 %]	15,1 $\pm$ 1,66 [9 %]
Циклоферон / Cyclophosphamide	1,0 $\pm$ 0,36 [23 %]	6,0 $\pm$ 1,19 [19 %]	14,2 $\pm$ 1,85 [14 %]
Процитол / Procritol	0,8 $\pm$ 0,28 [39 %]	7,1 $\pm$ 1,74 [4 %]	13,6 $\pm$ 3,20 [18 %]
ЛТ + Циклоферон / RT + Cyclophosphamide	0,4 $\pm$ 0,06 ^{1,*} [69 %] ⁴	4,3 $\pm$ 0,56 ¹ [42 %]	13,5 $\pm$ 2,01 [18 %]
ЛТ + Процитол / RT + Procritol	0,5 $\pm$ 0,02 ^{1,**} [62 %] ⁴	2,0 $\pm$ 0,50 ^{1,2,3,**} [73 %] ⁴	12,9 $\pm$ 1,93 [22 %]

¹ Отличия от среднего значения группы «АКАТОЛ» статистически значимы ($p < 0,05$); ² отличия от среднего значения группы «ЛТ» статистически значимы ($p < 0,05$); ³ отличия от среднего значения группы «ЛТ + Циклоферон» статистически значимы ($p < 0,05$); ⁴ торможение роста опухоли клинически значимо ($>50\%$); * у 3 особей не наблюдалось развития новообразования в указанный период времени; ** у 2 особей не наблюдалось развития новообразования в указанный период времени. *Примечание.* АКАТОЛ — аденокарцинома толстой кишки; M — средняя арифметическая, m — ошибка средней арифметической, ТРО — торможение роста опухоли.

¹ Statistically valid difference from group CAC ($p < 0,05$); ² statistically valid difference from group RT ($p < 0,05$); ³ statistically valid difference from group RT + Cyclophosphamide ($p < 0,05$); ⁴ TGI is clinically substantial ($>50\%$); * no neoplasm growth in 3 mice; ** no neoplasm growth in 2 mice. *Notes.* CAC – colonic adenocarcinoma, M – mean, m – mean error, TGI – tumor growth inhibition.

животных, получавших лечение, наблюдалось статистически значимое торможение роста опухоли до 54 % ($p = 0,044$). При этом установлено, что действие однократного гамма-облучения на используемой модели опухолевого роста имеет кратковременный характер — замедление развития АКАТОЛ под действием ионизирующего излучения практически не прослеживалось в отдаленный период наблюдений (на 28-е и 42-е сутки) (табл. 1).

Химиотерапия препаратами Циклоферон и Процитол не оказала значительного эффекта на используемой модели опухолевого процесса. Достоверных отличий между исследуемыми препаратами при оценке динамики роста АКАТОЛ выявлено не было ($p = 0,327$; табл. 1).

Применение лучевой терапии на фоне лечения АКАТОЛ препаратами на основе акридонуксусной кислоты оказало сильное и пролонгированное воздействие на динамику роста новообразования. В этих экспериментальных группах и на 14-е сутки, и на 28-е сутки отмечалось достоверное уменьшение объема первичного опухолевого узла по сравнению с группой животных, не получавших лечение (табл. 1). На 14-е сутки эффект ингибирования развития новообразования был максимально выражен и достигал клинически значимого уровня (69 % для группы животных, получавших лучевую терапию на фоне применения Циклоферона, и 62 % — Процитола). В указанный период времени только в этих группах животных у части особей (табл. 1) не отмечалось развития новообразования на уровне пальпируемого узла.

Сравнительный анализ выявил большую эффективность Процитола, как радиосенсибилизирующего средства, в отношении торможения развития аденокарциномы толстой кишки у мышей. На 28-е сутки исследования средний объем опухоли у животных этой группы статистически значимо отличался не только от контрольных значений, но и от показателей в группах мышей, получавших только лучевую терапию и лучевую терапию на фоне применения Циклоферона ($p < 0,05$; табл. 1). Торможение роста опухолевого узла в этот период времени также достоверно превышало клинически значимый уровень и составляло 73 %.

Введение животным исследуемых препаратов как в режиме монотерапии, так и в сочетании с гамма-облучением приводило к замедлению не только темпов роста первичного узла АКАТОЛ в области трансплантации клеток новообразования, но и к умеренному замедлению интенсивности распространения новообразования в организме животных, регистрируемого на всех этапах эксперимента (табл. 2).

Уже на 14-е сутки эксперимента у большинства животных были зарегистрированы метастазы в лимфатические узлы (71 %) и печень (43 %), что подтверждают данные литературы о смешанном лимфогенном и гематогенном характере распространения АКАТОЛ в организме [8, 9]. К окончанию периода наблюдений (42-е сутки) у всех животных, не получавших лечение, были выявлены метастазы в лимфатических узлах; метастазы в печени были выявлены у 71 % мышей этой группы (табл. 2).

На фоне применения лучевой терапии в качестве единственного метода лечения новообразования наблюдалось полное отсутствие гематогенных метастазов АКАТОЛ в печень и умеренное снижение интенсивности метастазирования в лимфатической системе в 1,8 раза ($p = 0,315$) на 14-е сутки развития опухоли. В отсроченный период наблюдений (28-е и 42-е сутки эксперимента) терапевтический эффект гамма-облучения ослабевал и в указанных контрольных точках существенных отличий от показателей контрольной группы по степени интенсивности метастазирования не наблюдалось (табл. 2).

Применение исследуемых препаратов Циклоферон и Процитол оказало существенное влияние в отношении ингибирования метастазирования АКАТОЛ на раннем этапе развития новообразования (14-е сутки; табл. 2). В указанный период времени метастазы новообразования в лимфатические узлы у мышей, получавших монотерапию этими препаратами, регистрировались в 10 % случаев, что было достоверно ниже, чем в группе нелеченных животных ($\chi^2 = 4,380$; $p = 0,037$). При этом метастазирование опухоли гематогенным путем было полностью блокировано — ни у одного животного не наблюдалось метастазов АКАТОЛ в печени. Начиная с 28-х суток исследования антиметастатический эффект препаратов, содержащих акридонуксусную кислоту, постепенно ослабевал и статистически значимо не отличался от показателей контрольной группы и группы мышей, получавших лучевую терапию.

Сочетанное применение обоих исследуемых препаратов и лучевой терапии оказало наибольший антиметастатический эффект на обследуемой модели опухолевого процесса (табл. 2). На 14-е сутки исследования единичные метастазы опухоли в лимфатических узлах были зарегистрированы у 10 % животных группы «ЛТ + Процитол», что было достоверно ниже показателей группы «АКАТОЛ» в среднем в 7 раз ($\chi^2 = 4,380$; $p = 0,037$). При этом в указанный период наблюдений метастазов в печень не наблюдалось ни в одном случае.

Таблица 2 / Table 2

Влияние лекарственных препаратов с радиосенсибилизирующим действием Циклоферон и Процитол на интенсивность метастазирования аденокарциномы толстой кишки у мышей при проведении лучевой терапии
The effects of radio-sensitizing compounds Cyclophosphamide and Procritol upon experimental colonic adenocarcinoma metastatic spread intensity in experimental animals during radio-therapy

Группа / Group	Количество мышей с метастазами / Number of mice with metastases			Среднее число метастазов у мышей с опухолями, $M \pm m$ / Mean number of metastases in mice with tumor, $M \pm m$	Индекс ИМ, % / MI index, %
	Орган / Organ	%	95 % ДИ / 95 % CI		
14-е сутки / Day 14 th					
АКАТОЛ / CAC	Лимфоузлы / Lymph nodes	71	29,0–96,3	1,4 ± 0,25	–
	Печень / Liver	43	9,9–81,6	1 – const.	–
Лучевая терапия (ЛТ) / Radiotherapy (RT)	Лимфоузлы / Lymph nodes	40	12,1–73,8	1 – const.	–
	Печень / Liver	0	0	0	–
Циклоферон / Cyclopheron	Лимфоузлы / Lymph nodes	10 ¹	0,2–44,5	1 – const.	–
	Печень / Liver	0	0	0	–
Процитол / Procitol	Лимфоузлы / Lymph nodes	10 ¹	0,2–44,5	1 – const.	–
	Печень / Liver	0	0	0	–
ЛТ + Циклоферон / RT + Cyclopheron	Лимфоузлы / Lymph nodes	0	0	0	–
	Печень / Liver	0	0	0	–
ЛТ + Процитол / RT + Procitol	Лимфоузлы / Lymph nodes	10 ¹	0,2–44,5	1 – const.	–
	Печень / Liver	0	0	0	–
28 сутки / Day 28 th					
АКАТОЛ / CAC	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	5,0 ± 1,00	–
	Печень / Liver	56	21,2–86,3	2,4 ± 0,60	–
ЛТ / RT	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	5,0 ± 0,71	→ 0
	Печень / Liver	63	24,5–91,5	2,2 ± 0,49	(–)3,1
Циклоферон / Cyclopheron	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	3,6 ± 1,40	28,0
	Печень / Liver	38	8,5–75,5	1,8 ± 0,80	49,1
Процитол / Procitol	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	3,0 ± 0,84	40,0
	Печень / Liver	50	15,7–84,3	1,6 ± 0,40	40,5
ЛТ + Циклоферон / RT + Cyclopheron	Лимфоузлы / Lymph nodes	88	47,4–99,7	2,0 ± 0,63 ^{1,2}	64,8
	Печень / Liver	63	24,5–91,5	1,2 ± 0,20	43,8
ЛТ + Процитол / RT + Procitol	Лимфоузлы / Lymph nodes	88	47,4–99,7	1,4 ± 0,40 ^{1,2}	75,4 ³
	Печень / Liver	50	15,7–84,3	1,2 ± 0,20	55,4
42 сутки / Day 42 nd					
АКАТОЛ / CAC	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	9,0 ± 1,78	–
	Печень / Liver	71	29,0–96,3	4,3 ± 0,85	–
ЛТ / RT	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	8,0 ± 1,14	11,1
	Печень / Liver	50	11,8–88,2	4,8 ± 0,97	21,4
Циклоферон / Cyclopheron	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	7,4 ± 1,50	17,8
	Печень / Liver	50	11,8–88,2	2,8 ± 0,58	54,1
Процитол / Procitol	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	6,0 ± 1,64	33,3
	Печень / Liver	67	22,3–95,7	2,8 ± 0,58	38,6
ЛТ + Циклоферон / RT +Cyclopheron	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	7,4 ± 1,29	17,8
	Печень / Liver	50	11,8–88,2	2,2 ± 0,58	64,0
ЛТ + Процитол / RT + Procitol	Лимфоузлы / Lymph nodes	100	→ 100	8,6 ± 1,83	4,4
	Печень / Liver	33	4,3–77,7	2,0 ± 0,55	78,4 ³

¹ Отличия от значения группы «АКАТОЛ» статистически значимы ($p < 0,05$); ² отличия от значения группы «ЛТ» статистически значимы ($p < 0,05$); ³ ингибирование метастазирования опухоли клинически значимо ($>75\%$). *Примечание.* ИМ — интенсивность метастазирования, АКАТОЛ — аденокарцинома толстой кишки, M — средняя арифметическая, m — ошибка средней арифметической.

¹ Statistically valid difference from group CAC ($p < 0,05$); ² statistically valid difference from group RT ($p < 0,05$); ³ metastatic spread inhibition is clinically substantial ($>75\%$). *Notes.* MI – metastatic spread intensity, CAC – colonic adenocarcinoma, M – mean, m – meanerror.

В группе «ЛТ + Циклоферон» в указанный период времени лимфогенных и гематогенных метастазов опухоли не наблюдалось ни в одном случае. При этом достоверных отличий между этими экспериментальными группами нет ($\chi^2 = 1,053$; $p = 0,305$).

На 28-е сутки эксперимента в группах животных, получивших сочетанное лечение исследуемыми препаратами и гамма-облучением, сохранялось статистически значимое ослабление метастатической активности АКАТОЛ, проявляющееся прежде всего в снижении среднего количества метастазов, выявляющихся в лимфатических узлах мышей, по сравнению с контрольной группой и группой животных, получавших только лучевую терапию (в 2,5 раза в группе «ЛТ + Циклоферон» ($p = 0,034$) и в 3,6 раза в группе «ЛТ + Прокитол» ($p = 0,013$). При этом в группе «ЛТ + Прокитол» был зарегистрирован высокий, клинически значимый уровень индекса ингибирования метастазирования опухоли по лимфогенному пути (75 %) (табл. 2).

На 42-е сутки исследования (более 5 нед. после окончания комбинированной терапии) в этих группах мышей неожиданно было зафиксировано выраженное ингибирование метастатической активности АКАТОЛ по гематогенному пути (табл. 2), более выраженное у животных, получавших лучевую терапию на фоне применения препарата Прокитол (ИИМ = 78 %). При этом достоверных отличий между этими экспериментальными группами отмечено не было ($p > 0,100$). В рамках нашего исследования дать исчерпывающие объяснения этому феномену объективно не представляется возможным. В рамках предварительного обсуждения ав-

торы статьи и их коллеги высказывали различные предположения, наиболее вероятным из которых, на наш взгляд, является не только усиление элиминирующего действия ионизирующего излучения на опухолевые клетки и элементы стромы новообразования при селективном насыщении области роста опухоли акридонуксусной кислотой, но и прямое пролонгированное цитостатическое действие исследуемых препаратов, механизмы которого нуждаются в дополнительном углубленном изучении.

Высокая противоопухолевая и антиметастическая активность исследуемых препаратов, прежде всего при их комбинации с лучевой терапией, отразилась на интегральном показателе терапевтического действия — увеличении средней продолжительности жизни животных (табл. 3).

Однократное применение гамма-излучения для терапии АКАТОЛ, а также применение обоих исследуемых препаратов в монорежиме коротким курсом практически не оказало существенного влияния на продолжительность жизни подопытных животных (табл. 3). В то же время, комбинация этих видов противоопухолевой терапии показала выраженную эффективность в отношении оцениваемого показателя. И в группе «Лучевая терапия + Циклоферон» и в группе «Лучевая терапия + Прокитол» средняя продолжительность жизни мышей была статистически значимо выше контрольных значений ($p < 0,05$). При этом максимальная продолжительность жизни животных была зафиксирована в группе мышей, получавших гамма-облучение на фоне применения препарата Прокитол. Коэффициент УПЖ в этой группе достигал клинически значимого уровня (табл. 3).

Таблица 3 / Table 3

Влияние лекарственных препаратов с радиосенсибилизирующим действием Циклоферон и Прокитол на продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой толстой кишки при проведении лучевой терапии, сутки, $M \pm m$

The effects of radio-sensitizing compounds Cyclophosphamide and Proctol upon lifespan of mice with experimental colonic adenocarcinoma during radio-therapy, days, $M \pm m$

Группа / Group	Продолжительность жизни / Lifespan	Приращение продолжительности жизни / Lifespan increment, %
АКАТОЛ / CAC	46,0 $\pm$ 3,06	—
Лучевая терапия (ЛТ) / Radiotherapy (RT)	49,1 $\pm$ 6,30	7
ЛТ / RT	49,8 $\pm$ 5,17	8
Прокитол / Proctol	47,5 $\pm$ 4,29	3
ЛТ + Циклоферон / RT + Cyclophosphamide	57,2 $\pm$ 3,53 ¹	24
ЛТ + Прокитол / RT + Proctol	63,4 $\pm$ 5,40 ¹	38 ³

¹ Отличия от среднего значения группы «АКАТОЛ» статистически значимы ($p < 0,05$); ² отличия от значения группы «ЛТ» статистически значимы ($p < 0,05$); ³ ингибирование метастазирования опухоли клинически значимо ($>25\%$). Примечание. АКАТОЛ — аденокарцинома толстой кишки, M — средняя арифметическая, m — ошибка средней арифметической.

¹ Statistically valid difference from group CAC ($p < 0,05$); ² statistically valid difference from group RT ($p < 0,05$); ³ metastatic spread inhibition is clinically substantial ($>25\%$). Notes. CAC — colonic adenocarcinoma, M — mean, m — mean error.

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования воспроизведена модель колоректального рака — аденокарцинома толстой кишки мышей линии BALB/c (АКАТОЛ), характеризующаяся относительно невысокими темпами роста первичного опухолевого узла и интенсивным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

2. Однократное применение лучевой терапии новообразования на гамма-излучающей установке показала умеренную эффективность в отношении используемой модели опухолевого процесса на начальных этапах его развития, вызывая достоверное клинически значимое торможение роста АКАТОЛ и ингибирование обоих путей распространения опухоли (лимфогенного и гематогенного) на 14-е сутки эксперимента.

3. Монотерапия АКАТОЛ препаратами, содержащими акридонуксусную кислоту, Циклоферон и Процитол, в дозе 100 мг/кг массы тела животного путем ежедневного введения на протяжении 72 ч, оказалась эффективной в отношении ингибирования распространения опухоли в первые 14 сут эксперимента. На 28-е и 42-е сутки исследования ингибирование метастазирования опухоли в этих экспериментальных группах постепенно ослабевало.

4. Комбинация гамма-облучения и исследуемых препаратов оказала выраженное терапевтическое действие в отношении всех оцениваемых показателей роста и развития экспериментальной аденокарциномы толстой кишки. Наблюдалось значительное торможение роста АКАТОЛ на 14-е и 28-е сутки, достоверное ингибирование лимфогенного и гематогенного метастазирования новообразования на всем протяжении периода наблюдений и статистически значимое увеличение продолжительности жизни подопытных животных.

5. Радиосенсибилизирующее действие, противоопухолевая и антиметастатическая активность препарата Процитол в сочетании с лучевой терапией оказались более выраженными в сравнении с референсным препаратом Циклоферон.

Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ № 1363 от 25.06.2019).

ЛИТЕРАТУРА

- Бойко А.В., Дунаева Е.А., Демидова Л.В., и др. Профилактика и лечение ранних лучевых осложнений гидрогелевым материалом с деринатом у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5. – № 6. – С. 5–11.
- Boyko AV, Dunaeva EA, Demidova LV, et al. Prevention and treatment of early radiation complications by the hydrogel material with derinat in patients with malignant neoplasms of the female genital organs. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(6): 5-11. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/onkolog2016565-11>.
- Жариков А.А., Терехов О.В. Онкологическая заболеваемость органов малого таза, лучевые повреждения и их диагностика (обзор литературы) // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22. – № 3. – С. 57–64. [Zharikov AA, Terekhov OV. Pelvic cancer, radiation induced injury, diagnostics (review of literature). *Radiacija i risk*. 2013;22(3):57-64. (In Russ.)]
- Малиновская Е.А. Исследование эффективности гепатопротектора лохеина в комплексной терапии экспериментальных злокачественных опухолей // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 17–21. [Malinovskaya EA. The study of the efficacy of lokhein hepatoprotector in the complex therapy of experimental malignant tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2003;(4):17–21. (In Russ.)]
- Островская Л.А., Корман Д.Б., Варфоломеев С.Д., и др. Полисукцинимид – противоопухолевая активность в эксперименте // Биофизика. – 2015. – Т. 60. – № 2. – С. 371–376. [Ostrovskaya LA, Korman DB, Varfolomeev SD, et al. Polysuccinimide: experimental antitumor activity. *Biophysics*. 2015;60(2):371-376. (In Russ.)]
- Cherdyntseva NV, Kokorev OV, Konovalova NP, Kagiya VT. Radiosensitizer AK-2123 enhances cytotoxic and cytostatic activity of splenocytes and macrophages in lewis lung carcinoma bearing mice treated with cyclophosphamide. *Experimental Oncology*. 1997;19(4): 333-337.
- Ягубов С.А., Аманджолов Б.С., Доненко Ф.В., и др. Влияние метронидазола на биологическое действие доксорубина // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 16–22. [Yagubov SA, Amandzholov BS, Donenko FV, et al. Influence of metronidazole on the biological action of doxorubicin. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017;4(3): 16-22. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-2>.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-578. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>.
- Creutzberg C, Althoff V, de Hoog M, et al. Quality control study of the accuracy of patient positioning in irradiation of pelvic fields. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 1996;34(3):697-708. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)02034-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)02034-9).

◆ Информация об авторах

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий центром доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва; заведующий центром доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург; доцент кафедры биофизики ФГАОУВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, E-mail: trashkov_ap@pnpi.nrcki.ru

Арман Артушович Мужикян — канд. вет. наук, ведущий научный сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва; ведущий научный сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург. E-mail: vetdiagnostics.spb@gmail.com.

Николай Васильевич Цыган — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва; ведущий научный сотрудник центра доклинических и клинических исследований ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург. E-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru.

Александр Владимирович Рябцев — младший научный сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург. E-mail: ryabtsev26@gmail.com.

Анна Владимировна Рыбакова — канд. вет. наук, старший научный сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва; старший научный сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург. E-mail: rybakova_av@pnpi.nrcki.ru.

Варвара Валерьевна Кванчиани — канд. вет. наук, научный сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург. E-mail: kvanchiani_vv@pnpi.nrcki.ru.

Алефтина Алексеевна Кравцова — канд. биол. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alexander P. Trashkov — PhD, MD, Head of Preclinical and Clinical Studies Center, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia; Head of Preclinical and Clinical Studies Center, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia; Assoc. Professor, St. Petersburg Polytechnical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: trashkov_ap@pnpi.nrcki.ru.

Arman A. Muzhikyan — PhD, Leading Researcher in Preclinical and Clinical Studies Center, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia; Leading Researcher in Preclinical and Clinical Studies Center, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetdiagnostics.spb@gmail.com.

Nikolay V. Tsygan — PhD, MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher in Preclinical and Clinical Studies Center, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia; Leading Researcher in Preclinical and Clinical Studies Center, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru.

Alexander V. Ryabtsev — Junior Researcher in Preclinical and Clinical Studies Center. B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ryabtsev26@gmail.com.

Anna V. Rybakova — PhD, Senior Researcher in Preclinical and Clinical Studies Center, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia; Senior Researcher in Preclinical and Clinical Studies Center, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rybakova_av@pnpi.nrcki.ru.

Varvara V. Kvanchiani — PhD, Senior Researcher in Preclinical and Clinical Studies Center. B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of the National Research Centre “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kvanchiani_vv@pnpi.nrcki.ru.

Aleftina A. Kravtsova — PhD, Associated Professor, Department Pathophysiology and Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Department Pathophysiology and Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Уникальный архив медицинских исторических научных материалов уже доступен!

Впервые в России создан уникальный медицинский портал архива научных журналов, монографий, лекций и докладов российских ученых за историю развития науки <http://медархив.эко-вектор.рф>

С 1 декабря стал доступен электронный архив сканированных копий выпусков научных журналов по медицине. В его основе – коллекция российских научных журналов по различным направлениям в области медицины за период конца XIX – начала XXI века, включая метадаанные публикаций, списки литературы, полные тексты статей или прямые ссылки на сайты издателей (при наличии).

Оцифрованы в формате скан-копий и находятся в открытом доступе архивы ряда важнейших изданий российской медицины. Данный проект реализует издательство «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 с целью распространения научных знаний в понятной 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, накоплены 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), на котором размещены 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 том числе медицине. Следует отметить, что РИНЦ, Web of Science и Scopus, наиболее популярные в России международные базы данных, прежде всего являются мультидисциплинарными порталами научного цитирования и по некоторым предметным областям обладают далеко не полной информацией.

Российская научная общественность нуждается в ресурсе, способствующем выявлению актуальных научных достижений, распространению научных знаний в доступной форме для широкого круга людей, освещению современных научных достижений, изобретений российских ученых. С помощью портала «Электронный архив научных публикаций “Медицина”» и публикаций оригинальной информации, отчетов, репортажей по широкому кругу тематических направлений в сфере медицины это стало возможным.

**ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**© Г.В. Прутян¹, А.С. Жуков², Н.В. Лавров³, В.Р. Хайрутдинов², А.В. Самцов²¹ Филиал № 13 Федерального государственного казенного учреждения «442 военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Гатчина;² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Прутян Г.В., Жуков А.С., Лавров Н.В., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Дерматологические проявления психических заболеваний // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 55–62. <https://doi.org/10.17816/PED11655-62>

Поступила: 07.10.2020

Одобрена: 16.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

Увеличение числа пациентов с психодерматологическими проявлениями и выявление определенной коморбидности в течении заболеваний у пациентов дерматологического профиля заставляет по-новому взглянуть на эту проблему. Предлагается даже термин «психодерматология» как актуального и, в то же время, наименее разработанного направления современной медицины, которое находится на стыке психиатрии и дерматовенерологии. Психиатрия и психотерапия изучают внутренний мир человека; дерматовенерология занимается диагностикой и лечением болезней кожи человека и ее придатков, а психодерматология объединила в себе эти два раздела медицины. В современном мире в результате увеличения объема поступающей сенсорной информации, ускорения ритма жизни, действия вредных экологических факторов человек может подвергаться чрезмерным психоэмоциональным нагрузкам, приводящим к развитию психических расстройств. Зачастую именно кожные высыпания становятся объективным проявлением таких нарушений. Ранняя диагностика психодерматозов и признаков обсессивно-компульсивной патологии у больных людей способствует своевременному выявлению категории лиц, входящих в группу риска возникновения психотических реакций и психических заболеваний. Это особенно актуально для молодых пациентов. На фоне гормональной перестройки организма, особенностей подросткового возраста, возросшей учебной нагрузки на них в школе, кризиса института семьи и брака, переизбытка сенсорной информации и гиподинамии увеличивается частота возникновения психодерматозов во всем мире, в том числе в нашей стране.

Ключевые слова: психодерматология; психодерматозы; нервно-психические расстройства; искусственный дерматит; невротические экскориаии; патомимия.

DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF PSYCHIC AILMENTS© G.V. Prutyanyan¹, A.S. Zhukov², N.V. Lavrov³, V.R. Khairutdinov², A.V. Samtsov²¹ Branch No. 13, 442 Military Clinical Hospital, Gatchina, Leningrad Region, Russia;² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Prutyanyan GV, Zhukov AS, Lavrov NV, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Dermatological manifestations of psychic ailments. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):55-62. <https://doi.org/10.17816/PED11655-62>

Received: 07.10.2020

Revised: 16.11.2020

Accepted: 23.12.2020

An increase in the number of patients with psychodermatological manifestations and the identification of a certain comorbidity during the course of diseases in patients with a dermatological profile makes us take a fresh look at this problem. Psychodermatology is one of the relevant and, at the same time, the least studied areas of modern medicine, which is at the junction of psychiatry and dermatovenereology. Psychiatry and psychotherapy studies the inner world of a person; Dermatovenereology deals with the diagnosis and treatment of diseases of the human skin and its appendages, and psychodermatology combines these two sections of medicine. In the modern world, as a result of increasing the amount of incoming sensory information, accelerating the rhythm of life, the action of harmful environmental factors, a person can

be subjected to excessive psycho-emotional stress, leading to the development of mental disorders. Often it is skin rashes that are an objective manifestation of such disorders. Early diagnosis of psychodermatosis and signs of obsessive-compulsive pathology in sick people contributes to the timely identification of the category of people at risk of psychotic reactions and mental illness. This is especially true for young patients. Against the background of hormonal changes in the body, the crisis of adolescence, the increased educational load on them at school, the destroyed institute of family and marriage, an overabundance of sensory information and physical inactivity, the incidence of psychodermatosis throughout the world, including in our country, is increasing.

Keywords: psychodermatology; psychodermatoses; nervously-mental disorders; artificial dermatitis; neurotic excoriations; skin-picking disorder.

Изучение психических расстройств в дерматологической практике приобретает все большую актуальность в связи с их высокой распространенностью. Встречаемость психопатологии у амбулаторных пациентов дерматологических клиник колеблется в диапазоне 21–34 %, а среди пациентов кожно-венерологических стационаров достигает 31–60 % [8]. Имеется довольно отчетливая тенденция к увеличению числа пациентов психодерматологического профиля в последние годы, что связано как с повышением частоты выявления данной категории лиц, так и с общим увеличением психопатологии в популяции. Вместе с тем нет достоверных сведений о распространенности психодерматозов среди населения нашей страны, поскольку существующие формы медицинской отчетности и их нозологическая принадлежность, согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), не позволяют отчетливо выделить эту группу пациентов. До сих пор отсутствует единый подход к формулировке диагнозов при психодерматозах, нет даже общепризнанного названия этой группы заболеваний.

В настоящее время существует целый ряд дефиниций, принятых в различных дерматологических и психиатрических школах для обозначения совокупности этих болезней, что вносит определенную путаницу при диагностике патологии: «патомимия», «самодеструктивные дерматозы, коморбидные психическим расстройствам», «самовызванные и бредовые дерматозы», «первично-психогенные дерматозы», «дерматологические синдромы, обусловленные психическими расстройствами», «кожные симптомы психических заболеваний» и некоторые другие обозначения [8, 11].

Все вышеперечисленные факторы обуславливают повышенный научный интерес и перспективность изучения психических расстройств, проявляющихся аутодеструктивными действиями в отношении кожи и ее придатков, а также возникающих на фоне хронических дерматозов.

В данном обзоре не рассматриваются вторичные нервно-психические изменения и психические за-

болевания, возникающие у пациентов с хроническими кожными заболеваниями, такими как псориаз, атопический дерматит, экзема, а описаны собственно психодерматозы — заболевания, кожные проявления которых могут быть следствием первичных изменений нервно-психической сферы.

Обычно к психодерматозам относят:

- кожные проявления обсессивно-компульсивных расстройств (эксориированные акне, невротические эксориации, трихо- и онихотилломания, хейлофагия);
- дисморфофобия/дисморфомания;
- дерматозный бред;
- патомимии (артифициальный дерматит).

В то же время согласно классификации Американской психиатрической ассоциации 5-го пересмотра (DSM-5) от 2013 г. приводятся следующие виды патологии:

- обсессивно-компульсивные расстройства;
- дисморфические расстройства тела;
- расстройства накопления;
- трихотилломания;
- эксориации;
- обсессивно-компульсивные и связанные расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- другие специфические обсессивно-компульсивные и связанные расстройства.

Причем последняя группа включает следующие расстройства, относящиеся к кожным проявлениям:

- кусание ногтевых пластинок;
- кусание губ;
- жевание щек;
- отрывание кутикулы ногтя [15].

Более детальное разделение кожных проявлений обсессивно-компульсивных расстройств позволяет улучшить выявление начальных признаков психиатрической патологии на более ранних этапах. Тем не менее в нашей стране данная классификация не общепринятая и по этой причине мы рассматриваем традиционно сложившиеся нозологии [13].

Для большинства психодерматозов характерны следующие признаки [8]:

- мономорфность высыпаний;
- регулярность появления новых высыпаний;
- превалирование вторичных элементов кожной сыпи;
- выраженные границы очагов поражения с неизменной кожей вокруг;
- линейное, «правильное» расположение элементов сыпи;
- отсутствие высыпаний в труднодоступных и невидимых пациенту участках тела;
- резистентность к проводимой терапии и регулярное рецидивирование высыпаний;
- наличие связи формирования высыпаний с психотравмирующими факторами.

Наиболее частой формой аутодеструктивных дерматозов среди молодых людей являются *эксориированные невротические акне* (рис. 1) — пограничное состояние, обусловленное не только психоневрологической патологией, но и реально существующим кожным заболеванием — вульгарными угрями (акне). В отличие от обычного течения дерматоза, при эксориированных акне выражены явления самоповреждения первичных элементов в виде эксориаций (артифициальных эрозий и язв) и последствий их заживления — гиперпигментных пятен и рубцов. Зачастую при осмотре таких пациентов бывает сложно найти неизменный первичный морфологический элемент сыпи, поскольку при появлении высыпаний пациенты почти сразу совершают над ними деструктивные действия (выдавливание, повреждение ногтями). Ключ к постановке диагноза в подобных случаях — наличие неизменных первичных элементов (комедонов, папул, пустул) на участках кожи, недоступных для воздействия пациента или не привлекающих его внимания (межлопаточная область, задняя поверхность шеи).

Невротические эксориации (рис. 2), в отличие от эксориированных акне, возникают без предшествующих первичных морфологических элементов сыпи. Пациенты производят самоповреждения неизменной кожи, а образующиеся эксориации покрываются серозно-геморрагическими корками, которые они впоследствии непрерывно удаляют, формируя замкнутый «порочный круг» заболевания. Чаше самоповреждения больные наносят в вечернее время, а также после стрессовых ситуаций. В ряде случаев расчески производятся «машинально» в дневное время.

В отличие от пациентов с патомимией и бредовыми расстройствами, пациенты с невротическими эксориациями обычно полностью осознают и не

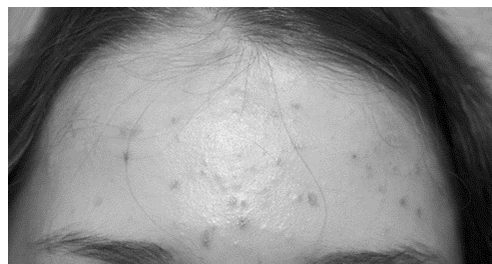


Рис. 1. Многочисленные эрозии, корки, единичные комедоны и папулы

Fig. 1. Numerous erosions, crusts, single comedones and papules



Рис. 2. Невротические эксориации. Эрозии, корки, рубцы

Fig. 2. Neurotic excoriation. Erosion, peels, scars

отрицают своей роли в формировании высыпаний, более того, они в большинстве случаев понимают патологический характер своих аутодеструктивных действий и не возражают против консультации психиатра или психотерапевта. По данным многих авторов, у пациентов с невротическими эксориациями наиболее часто обнаруживаются обсессивно-компульсивные расстройства, сверхценные идеи («ипохондрия красоты»), депрессивные эпизоды, тревожные расстройства [7, 16]. Самоповреждениям нередко предшествует визуальный осмотр или прикосновение к коже с «обнаружением дефекта» на ее поверхности. Вслед за этапом самоповреждений (когда удалены все корки) наступает этап временного облегчения, внутреннего удовлетворения, однако через некоторое время неизбежно вновь следует нарастание дискомфорта, недовольства состоянием кожи, непреодолимое желание производить манипуляции над имеющимися элементами сыпи.



Рис. 3. Трихотилломания. Очаг, лишенный волос, на коже затылочной области головы

Fig. 3. Trichotillomania. The center, deprived of hair, on the skin of the occipital region of the head



Рис. 5. Срединная каналообразная дистрофия ногтей. Деформация ногтевых пластинок первых пальцев рук

Fig. 5. Median canal-like dystrophy of nails. Deformation of the nail plates of the first fingers



Рис. 4. Онихотилломания. Эрозии, эритема, сухость, шелушение кожи дистальных ногтевых фаланг

Fig. 4. Onychotillomania. Erosion, erythema, dryness, peeling of the skin of the distal nail phalanges

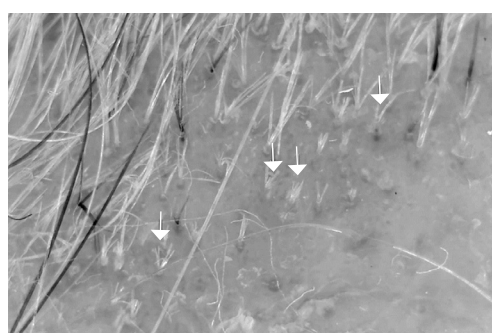


Рис. 6. Дерматоскопическая картина при трихотилломании. Стрелками обозначены волосы с трихоптилозом. Имеются обломанные стержни волос разной длины

Fig. 6. Dermatoscopic picture with trichotillomania. Arrows indicate hair with trichoptilosis. Broken hair stems of different lengths

Трихотилломания и онихотилломания — компульсивные повторяющиеся действия пациента, направленные на аутоэкстракцию (самостоятельное выдергивание) волос (рис. 3) и аутодеструкцию (самоповреждение) ногтевых пластинок и окружающих их тканей (рис. 4) соответственно. Трихотилломания и онихотилломания считаются проявлениями обсессивно-компульсивных расстройств, тревожных или депрессивных эпизодов. Пациенты в большинстве случаев не страдают серьезными психическими нарушениями и осознают свою роль в формировании повреждений.

Чаще всего аутодеструктивные действия производятся руками (ногтями) путем расчесывания и сдираания корок. Вариант онихотилломании выражается в срединной каналообразной дистрофии ногтей (рис. 5), возникающей в результате регулярной неосознанной травматизации проксимального околоногтевого валика, где находится зона роста. Постоянное воздействие на матрикс ногтя приводит к развитию своеобразной ониходистрофии.

В некоторых случаях аутодеструкция производится при обкусывании ногтей зубами (онихофа-

гия) или предметами обихода (ножницы, лезвия, булавки, иголки). Использование посторонних предметов для самоповреждения кожи считается признаком более тяжелого течения патологического процесса [3, 9, 16].

При установлении диагноза трихотилломании проведение дерматоскопического (трихоскопического) исследования позволяет выявить характерные симптомы болезни [обломанные стержни волос разной длины, волосы по типу «пламени», «кисточек» (трихоптилоз), скрученные волосы, фолликулярные кровоизлияния] [5, 12] (рис. 6).

Хейлофагия — навязчивое облизывание или прикусывание красной каймы губ, приводящее к развитию искусственного хейлита, преимущественно с прямолинейным расположением трещин, гиперемией, слабо выраженной инфильтрацией (рис. 7).

Дисморфофобия/дисморфомания — психическое расстройство с доминированием идеи мнимого физического дефекта кожного покрова. Проявляется чрезмерной озабоченностью малозначимыми дерматологическими изменениями кожи (морщины,

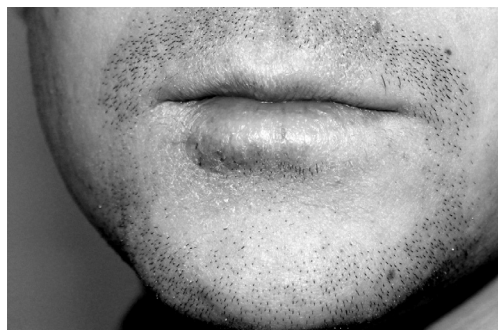


Рис. 7. Хейлофагия. Сухость, линейные трещины и корки на губах

Fig. 7. Cheilofagiya. Dryness, linear cracks and crusts on the lips



Рис. 8. Дерматозойный бред. Множественные нормотрофические рубцы и гиперпигментные пятна на месте предшествующей травматизации

Fig. 8. Dermatozoic delirium. Multiple normotrophic scars and hyperpigmented spots at the site of previous trauma

избыточное оволосение лица, выпадение волос, шрамы, видимые сосуды, бледность или краснота лица) [10].

Дерматозойный (зоопатический, акарофобный) бред (рис. 8) — бредовое расстройство, заключающееся в убежденности пациента в том, что в коже завелись какие-то паразиты (насекомые, черви, личинки).

Это заболевание относится к группе паранойяльных психозов, поскольку имеет основные признаки паранойяльного бреда:

- аутохтонная манифестация — дебют заболевания по типу «вспышки», «внезапного озарения» — острое одномоментное появление мысли о заражении паразитами;
- тенденция к систематизации — разработка пациентом «сюжета» бреда, детальное описание внешности, особенностей жизнедеятельности, витального цикла несуществующих паразитов;
- бредовое поведение — характерные действия пациента [сбор и демонстрация врачу «паразитов»: частичек волос, кожи, элементов тканей одежды, собираемых пациентом в емкости и представляемых в качестве «вещественного доказательства» (симптом «спичечного коробка»)]; действия, направленные на «борьбу с паразитами» и «защиту окружающих» — многократные обращения к врачам, в санэпиднадзор, применение дезинфектантов и инсектицидов, кипячение белья и посуды [4, 7].

Кожные проявления дерматозойного бреда представлены искусственными эрозиями или язвами небольших размеров, расположенными на местах, доступных для осмотра и манипуляций пациента. Часто эти высыпания приурочены к реально существующим первичным морфологическим элементам сыпи: больные могут воспринимать любые образования на коже (невусы, папилломы,

себорейные кератомы) как «очаги скопления», «гнезда», «кладки яиц» несуществующих паразитов. При дерматозойном бреде пациенты чаще, чем при невротических экскариациях, применяют для самоповреждения посторонние предметы: практически всегда для «извлечения паразитов из кожи» используются пинцеты или другие инструменты.

В отличие от пациентов с невротическими экскариациями, больные дерматозойным бредом не осознают своего заболевания и не имеют к нему критического отношения. Более того, они могут проявлять негативное отношение к окружающим, в частности, к медицинским работникам, пытающимся убедить их в отсутствии у них паразитарного заболевания. Такие пациенты часто меняют врачей, обращаются за помощью в санэпидстанции, с негодованием отвергают рекомендации получить консультацию у психиатра и требуют особого внимания и специфического подхода к терапии [4].

В отечественной дерматологии термином «*патомимия*» обычно обозначают все кожные аутодеструктивные проявления, маскирующие первичные психические расстройства, относящиеся к различным нозологическим группам. Другие авторы данным термином определяют только тяжелые формы аутоагрессивного поведения, проявляющиеся уродующими самоповреждениями и не относящимся к перечисленным выше нозологиям [1, 2, 6].

Патомимии в большей степени подвержены люди молодого возраста, чаще женщины. Появление первых повреждений кожи на фоне существующего психического расстройства часто провоцируется разнообразными социальными конфликтами, психотравмирующими ситуациями. В рамках психопатологической классификации расстройств, объединяемых понятием «патомимия», рассматриваются психопатические состояния и широкий спектр коморбидной психической патологии,



Рис. 9. Патомимия. Многочисленные эрозии и язвы, корки, рубцы на участках тела, доступных для воздействия

Fig. 9. Pathomimia. Numerous erosions and ulcers, crusts, scars on body areas available for exposure



Рис. 10. Платяной педикулез. Множественные эрозии, язвы, корки на местах плотного прилегания одежды

Fig. 10. Hanging lice. Multiple erosions, ulcers, crusts in places of tight clothing



Рис. 11. Гранулематоз Вегенера. Множественные язвы

Fig. 11. Wegener's granulomatosis. Multiple ulcers

включающие личностные (психопатии истерического, паранойяльного, шизоидного круга), психогенные диссоциативные расстройства (посттравматическое стрессовое расстройство), депрессии, органические заболевания центральной нервной системы, наркоманию и токсикоманию. Патомимия может быть одним из проявлений шизофрении [7]. Высыпания при патомимии представлены эрозиями, язвами, корками и рубцами различной формы, глубины и размеров. Причудливые, геометрически неправильные очертания высыпаний, их линейная, многоугольная форма, различный размер элементов являются наиболее достоверным критерием в аспекте дерматологической диагностики патомимии (рис. 9). Очаги поражения локализуются в подавляющем большинстве случаев на областях кожного покрова, которые доступны для воздействия самому пациенту (лицо, предплечья, верхняя треть спины и др.). Несмотря на очевидные признаки искусственного происхождения повреждений кожи, пациенты всегда отрицают факт аутоагрессии [1, 7].

При сборе анамнеза от больного можно услышать неправдоподобные рассказы о возникновении заболевания (действия «пришельцев», радиоактивное облучение, «сглаз» и т. п.). Внешний вид и поведение пациентов также зачастую говорит о наличии психической патологии: странное поведение, ведение разговоров с собой, грязный и неухоженный вид. Чаще всего эти психические расстройства манифестируют на фоне изменения гормонального фона, повышения физических и психических нагрузок.

Дифференциальную диагностику психодерматозов следует проводить с группой паразитарных (чесотка, педикулез) (рис. 10), зудящих дерматозов (строфулюс, нейродермит), кожным зудом и некоторыми формами васкулитов (рис. 11).

По данным зарубежных авторов, встречаемость легких форм психодерматозов (эксориированные акне, невротические эксориации, трихо- и онихотилломании, хейлофагия) достаточно высока, но их своевременная диагностика остается на низком уровне [14]. Большинство пациентов критически относятся к своему состоянию и оценке роли собственных действий в формировании кожного процесса, поэтому редко обращаются за помощью специалиста. Несмотря на это, выявление подобных больных представляется весьма актуальной задачей. Ввиду того что наличие клинических проявлений легких форм психодерматозов может свидетельствовать о тревожно-депрессивных эпизодах или обсессивно-компульсивных нарушениях, таким пациентам вне зависимости от объема проводимого медицинского осмотра (обследования) должна быть назначена консультация психиатра (психотерапевта) для профилактики возможных аутоагрессивных и суицидальных действий.

При яркой клинической картине, подтвержденной характерным внешним видом пациента и особенностями его поведения, диагностика психодерматоза не вызывает трудности. Но в некоторых случаях искусственность (искусственность) повреждений может быть не очевидна. У таких пациентов требуется выполнение дополнительных

диагностических процедур (соскобы, гистологическое исследование кожи) и выжидательная тактика с назначением местной терапии, соответствующей характеру поражения.

Своевременное выявление заболеваний, сопровождающихся самоповреждениями кожи и ее придатков, представляется важным аспектом работы врача-дерматовенеролога. Правильная диагностика психодерматозов позволит избежать ненужных методов обследования и лечения таких пациентов, а также возможно снизить смертность от суицидальных попыток и несчастных случаев, связанных с аутоагрессивными действиями.

Учитывая все вышеизложенное, дальнейшее изучение вопросов психодерматологии в целом и аутодеструктивных дерматозов в частности представляется весьма актуальной и перспективной задачей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дороженко И.Ю., Львов А.Н., Терентьева М.А. Рисперидон при терапии патомимии в клинике психодерматологии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 5. – № 6. – С. 236–237. [Dorozhenok IYu., L'vov AN, Terent'eva MA. Risperidon pri terapii patomimii v klinike psihodermatologii. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2003;5(6):236-237. (In Russ.)]
2. Колюцкая Е.В. Обсессивно-фобические расстройства при шизофрении и нарушениях шизофренического спектра: автореф. дис. ... д-р мед. наук. – М., 2001. – 26 с. [Kolyuckaya EV. Obsessivno-fobicheskie rasstrojstva pri shizofrenii i narusheniyah shizofrenicheskogo spektra [dissertation abstract]. Moscow, 2001. 26 p. (In Russ.)]
3. Львов А.Н., Терентьева М.А. Невротические эксфолиации, коморбидные инволюционной истерии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 40–44. [L'vov AN., Terent'eva MA. Neurotic excoriation, involuntary comorbid hysteria. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2005;(6):40-44. (In Russ.)]
4. Романов Д.В. Психопатология дерматозойного бреда и спектра расстройств одержимости кожными паразитами. Часть I // Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – № 1 – С. 10–15. [Romanov DV. Psihopatologiya dermatozojnogo bredda i spektra rasstrojstv oderzhimosti kozhnymi parazitami. Chast' I. *Mental disorders in general medicine*. 2013;(1):10-15. (In Russ.)]
5. Романов Д.В. Психические расстройства в дерматологической практике: автореф. дис. ... д-р мед. наук. – М.: 2014. – С. 24. [Romanov DV. Psihicheskie rasstrojstva v dermatologicheskoy praktike [dissertation abstract]. Moscow, 2014. 24 p. (In Russ.)]
6. Романов Д.В. Психические расстройства, реализующиеся в пространстве кожного покрова в отсутствие дерматологической патологии. Лекция № 10. В кн.: Лекции по психосоматике / под ред. А. Смулевич. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2014. – С. 176–192. [Romanov DV. Psihicheskie rasstrojstva, realizuyushchiesya v prostranstve kozhnogo pokrova v otsutstvie dermatologicheskoy patologii. In: Lekcii po psihosomatike. Smulevich A, ed. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2014. 176-192 p. (In Russ.)]
7. Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженко И.Ю. Психодерматология: современное состояние проблемы // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – Т. 104. – № 11. – С. 4–14. [Smulevich AB, Ivanov OL, L'vov AN, Dorozhenok IYu. Psihodermatologiya: sovremennoe sostoyanie problemy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;(11):4-14. (In Russ.)]
8. Тамразова О.Б., Гуреева М.А. Патомимии у детей // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 3. – С. 76–84. [Tamrazova OB, Gureeva MA. Pathomimia in children. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(3):76-84. (In Russ.)]
9. Терентьева М.А., Львов А. Н. Клиника и терапия невротических эксфолиаций // Психиатрия. – 2007. – № 1. – С. 14–26. [Terent'eva MA, L'vov AN. Klinika i terapiya nevroticheskikh ekskoriacij. *Psihiatriya*. 2007;(1):14-26. (In Russ.)]
10. Тлиш М.М., Карташевская М.И., Бойко Е.О., Зайцева О.Г. Психические расстройства в дерматологии как актуальная междисциплинарная проблема. // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12. – № 2. С. 104–109. [Tlish MM, Kartashevskaya MI, Boyko EO, Zaytseva OG. Mental disorders in dermatology as a current interdisciplinary problem. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(2):104-109. (In Russ.)]
11. Шамрей В.К., Баурова Н.Н., Марченко А.А., и др. Медицинская психология. – СПб.: Спецлит. – 2019. – С. 30–40. [Shamrej VK, Baurova NN, Marchenko AA, et al. Medicinskaya Psihologiya. Saint Petersburg: Speclit, 2019. P. 30-40. (In Russ.)]
12. Balachandra S, Ankad et al. Trichoscopy in Trichotillomania: A Useful Diagnostic Tool. *Int J Trichology*. 2014;6(4):160-163. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.142856>
13. Grant JE, Chamberlain SR. Expanding the definition of addiction: DSM-5 vs. ICD-11. *CNS Spectr*. 2016;21(4):300-3. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000183>.
14. Jafferany M, Patel A. Skin-Picking Disorder: A Guide to Diagnosis and Management. *CNS Drugs*. 2019;

- 33(4):337-346. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00621-7>.
15. Oliveira ECB, Fitzpatrick CL, Kim HS, et al. Obsessive-compulsive or addiction? Categorical diagnostic analysis of excoriation disorder compared to obsessive-compulsive disorder and gambling disorder. *Psychiatry Res.* 2019;281:112518. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112518>.
 16. Warnock J K, Kestenbaum T. Obsessive-compulsive disorders in dermatology patients. In: Koo JYM, Lee CS. *Psychocutaneous Medicine*. New York – Basel: 2003. P. 170-175

◆ Информация об авторах

Григорий Валерьевич Прутян — врач-дерматовенеролог. Филиал № 13 ФГКУ «442 ВКГ» МО РФ, Гатчина, Ленинградская область, Россия. E-mail: pruty99@mail.ru.

Александр Сергеевич Жуков — канд. мед. наук, докторант кафедры кожных и венерических болезней. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: doctor-vma@mail.ru.

Никанор Васильевич Лавров — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nikanlavr@rambler.ru.

Владислав Ринатович Хайрутдинов — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: haric03@list.ru.

Алексей Викторович Самцов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: avsamstov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Grigori V. Prutyany — Dermatovenerologist. Branch No. 13, 442 Military Clinical Hospital, Gatchina, Leningrad Region, Russia. E-mail: pruty99@mail.ru.

Alexander S. Zhukov — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Doctoral Student of the Department of Skin and Venereal Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Ministry of Defense, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doctor-vma@mail.ru

Nikanor V. Lavrov — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nikanlavr@rambler.ru.

Vladislav R. Khairutdinov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Ministry of Defense, Saint Petersburg, Russia. E-mail: haric03@list.ru.

Alexey V. Samstov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Ministry of Defense, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avsamstov@mail.ru.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11663-69>

МОРБИДНОЕ ОЖИРЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

© К.А. Анисимова, Д.И. Василевский, С.Г. Баландов, З.М. Хамид

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург*Для цитирования:* Анисимова К.А., Василевский Д.И., Баландов С.Г., Хамид З.М. Морбидное ожирение в клинической практике: современные концепции лечения // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 63–69. <https://doi.org/10.17816/PED11663-69>

Поступила: 08.10.2020

Одобрена: 12.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

В обзоре рассмотрены современные методы лечения морбидного ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Известно, что ожирение приводит к инвалидности людей, в том числе молодого возраста, из-за частого развития тяжелых коморбидных заболеваний. Согласно современным клиническим рекомендациям, главными целями лечения пациентов с ожирением являются: снижение массы тела, достижение хорошего метаболического контроля, улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением. Небольшой выбор препаратов для лечения ожирения, необходимость строгого соблюдения показаний и противопоказаний к их назначению значительно ограничивают возможности медикаментозной терапии морбидного ожирения. При морбидном ожирении эффективность консервативного лечения составляет всего 5–10 %. До 60 % пациентов не могут удержать результат снижения веса в течение 5 лет наблюдения. Многолетнее применение бариатрических операций, цель которых изначально состоит в снижении массы тела у больных морбидным ожирением, показало определенные возможности хирургии в компенсации ряда ассоциированных с ожирением заболеваний. Поэтому в настоящее время концепция бариатрической хирургии заключается не просто в уменьшении веса пациента, но также в достижении благоприятных метаболических эффектов (нормализации гликемии, липидного обмена). В связи с этим современные бариатрические вмешательства объединены термином «метаболическая хирургия». Доказано, что компенсация сахарного диабета 2-го типа после бариатрических вмешательств отмечается у 42–95 % пациентов в зависимости от вида операции, длительности сахарного диабета 2-го типа и базального уровня С-пептида. В результате многолетних исследований бариатрическая хирургия позволила впервые сформулировать термин «ремиссия сахарного диабета 2-го типа».

Ключевые слова: морбидное ожирение; осложнения ожирения; консервативное лечение пациентов с ожирением; хирургическое лечение пациентов с ожирением; бариатрическая хирургия; метаболическая хирургия.

MORBID OBESITY IN CLINICAL PRACTICE: CURRENT TREATMENT CONCEPTS

© K.A. Anisimova, D.I. Vasilevsky, S.G. Balandov, Z.M. Hamid

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

For citation: Anisimova KA, Vasilevsky DI, Balandov SG, Hamid ZM. Morbid obesity in clinical practice: current treatment concepts. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):63-69. <https://doi.org/10.17816/PED11663-69>

Received: 08.10.2020

Revised: 12.11.2020

Accepted: 23.12.2020

The article discusses modern methods of treatment of morbid obesity and associated diseases. It is known that obesity leads to disability in people, including young people, due to the frequent development of severe comorbid diseases. According to current clinical guidelines, the main goals of treating obese patients are: weight loss, achieving good metabolic control, and improving the course of diseases associated with obesity. A small selection of drugs for the treatment of obesity, the need for strict adherence to indications and contraindications to their appointment, significantly limits the possibilities of drug therapy for morbid obesity. With morbid obesity, the effectiveness of conservative treatment is only 5–10%. Up to 60% of patients cannot maintain the result of weight loss within 5 years of observation. Long-term use of bariatric surgeries, the purpose of which was initially to reduce body weight in patients with morbid obesity, showed certain possibilities of surgery in compensating for a number of diseases associated with obesity. Therefore, at present, the concept of bariatric surgery is not only to reduce the patient's weight, but also to achieve beneficial metabolic effects (normalization of glycemia, lipid metabolism). In this regard, modern bariatric interventions are united by the term "metabolic surgery". It has been proven that compensation of non-insulin-dependent diabetes mellitus after bariatric interventions is observed in 42–95% of patients, depending on the type of surgery, duration of non-insulin-dependent diabetes mellitus and basal C-peptide level. As a result of many years of research, bariatric surgery has allowed for the first time to formulate the term "remission of non-insulin dependent diabetes mellitus".

Keywords: morbid obesity; complications of obesity; conservative treatment of obesity; surgical treatment of obesity; bariatric surgery; metabolic surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня морбидное ожирение представляет серьезную медико-социальную проблему, что связано не только с высокой распространенностью, но и существенными затратами на лечение его осложнений [7].

В России распространенность избыточной массы тела составляет 59,2 %, а ожирения 24,1 %. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое [14].

Известно, что ожирение приводит к инвалидности людей, в том числе молодого возраста, из-за частого развития тяжелых коморбидных заболеваний. Занимая пятое место в списке основных факторов, повышающих риск смерти, ожирение сокращает продолжительность жизни на 5–20 лет в зависимости от пола, возраста и национальности. Установлено, что с увеличением индекса массы тела на 5 единиц риск смертности возрастает на 31 %. При индексе массы тела более 40 кг/м² в возрастной группе 35–45 лет смертность увеличивается в 6 раз, а в возрастной группе 25–30 лет смертность в 12 раз выше, чем у людей с нормальной массой тела. Данные, опубликованные Всемирной организацией здравоохранения, свидетельствуют, что ежегодно около 3,4 млн взрослого населения умирают вследствие избыточного веса и ожирения [3, 7, 10, 15].

В настоящее время ожирение определяется как хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении, характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме. Морбидным считают ожирение с индексом массы тела ≥ 40 кг/м² или с индексом массы тела ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением [3, 14, 15].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Согласно современным клиническим рекомендациям, главными целями лечения пациентов с ожирением являются: снижение массы тела, достижение хорошего метаболического контроля, улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением [3, 5, 13].

Как первый этап лечения ожирения рекомендуется изменение образа жизни: коррекция режима и состава питания, расширение объема физических нагрузок [17–19].

Коррекция питания заключается в снижении суточной калорийности и объема пищи, что приво-

дит к уменьшению массы тела всего на 0,5–1,0 кг в неделю. Такое снижение массы тела сохраняется в течение 3–6 мес., после чего потеря веса приостанавливается и сменяется периодом его стабилизации (6–12 мес.). В этот период важным становится получение устойчивых положительных результатов лечения, индивидуально решается вопрос о необходимости дальнейшего снижения массы тела или удержания достигнутого веса [3, 13].

Стоит отметить, что большинству пациентов с морбидным ожирением не удастся изменить прочно укоренившиеся привычки в питании и достичь стойких результатов лечения. Кроме этого, эффективность диет с ограничением преимущественно углеводов или жиров не подтверждена доказательной базой, а в ряде случаев, особенно при резком ограничении углеводов, такие диеты могут привести к ухудшению состояния здоровья [10, 13].

Не менее важный компонент лечения на этапе снижения массы тела — физическая активность. Физические нагрузки умеренной интенсивности способствуют улучшению чувствительности тканей к действию инсулина, снижению уровня триглицеридов, повышению функционального резерва сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Для поддержания результатов по снижению массы тела физическая активность становится одним из главных прогностических факторов сохранения желаемого веса [3, 10, 13].

Для многих пациентов с морбидным ожирением расширение режима физической активности не представляется возможным в связи с наличием выраженной патологии опорно-двигательного аппарата, а также сердечной и дыхательной недостаточности [3, 13]. Поэтому изменение образа жизни, как первого этапа лечения ожирения, часто бывает недостаточно для клинически значимого снижения массы тела и воздействия на течение ассоциированных с ожирением заболеваний (сахарного диабета 2-го типа, атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, синдрома обструктивного апноэ во сне и т. д.) [3, 10].

Медикаментозная терапия ожирения назначается при индексе массы тела ≥ 30 кг/м² или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний при индексе массы тела 27–29,9 кг/м² [3, 10, 13, 18].

В настоящее время для лечения ожирения на российском фармацевтическом рынке представлены препараты орлистат, сибутрамин, лираглутид. Препараты для лечения ожирения должны иметь известный механизм действия, положительно влиять не только на снижение веса, но и на течение ассоциированных с ожирением метаболиче-

ских нарушений, не вызывать зависимости, быть эффективными и безопасными при длительном применении. На сегодняшний день исследование безопасности длительного непрерывного приема препарата было проведено только для орлистата, в сроки всего до 4 лет у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [10].

Результаты рандомизированного исследования показали повышенный риск нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта при длительном применении сибутрамина у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, единственный разрешенный к применению препарат у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями — орлистат. Следует также учитывать, что лираглутид у грызунов может индуцировать медуллярный рак щитовидной железы, поэтому препарат противопоказан больным медуллярным раком щитовидной железы и при синдроме множественной эндокринной неоплазии 2-го типа [10].

Небольшой выбор препаратов для лечения ожирения, необходимость строгого соблюдения показаний и противопоказаний к их назначению, значительно ограничивает возможности медикаментозной терапии морбидного ожирения. При морбидном ожирении эффективность консервативного лечения составляет всего 5–10 %. До 60 % пациентов не могут удержать результат снижения веса в течение 5 лет наблюдения [3, 10].

Неудовлетворительные многолетние результаты консервативного лечения морбидного ожирения приводят к развитию ассоциированных с ожирением заболеваний тяжелого течения, что сказывается не только на качестве жизни пациентов, но и ее продолжительности. Поэтому при отсутствии эффекта в отношении снижения массы тела и достижения улучшения метаболических нарушений на фоне консервативного лечения пациентов с морбидным ожирением или при наличии противопоказаний к медикаментозному лечению применяют хирургические методы [3, 5, 15].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Многолетнее применение бариатрических операций, целью которых изначально было снижение массы тела у больных морбидным ожирением, показало определенные возможности хирургии в компенсации ряда ассоциированных с ожирением заболеваний. Поэтому в настоящее время концепция бариатрической хирургии заключается не просто в уменьшении веса пациента, но также в достижении благоприятных метаболических эф-

фектов (нормализация гликемии, липидного обмена). В связи с этим современные бариатрические вмешательства объединены термином «метаболическая хирургия» [3, 5, 15, 16].

В настоящее время бариатрические вмешательства выполняют пациентам в возрасте от 18 до 60 лет, при индексе массы тела более 40 кг/м², при индексе массы тела ≥ 35 кг/м² и наличии ассоциированных с ожирением заболеваний (сахарного диабета 2-го типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы, поражений суставов, синдрома обструктивного апноэ сна и др.), а также индексе массы тела ≥ 30 кг/м² ($\geq 27,5$ кг/м² для азиатской популяции) при отсутствии эффекта в отношении снижения массы тела и контроля гликемии на фоне консервативного лечения [2, 3, 5, 6, 11, 15, 16].

Показания к хирургическому лечению ожирения при индексе массы тела более 40 кг/м² основаны на результатах многочисленных исследований, с наиболее высоким уровнем доказательности. Так, после бариатрических операций у пациентов с индексом массы тела больше 35 кг/м² функция бета-клеток поджелудочной железы значительно улучшается. Преимущества хирургического лечения при индексе массы тела выше 35 кг/м² обоснованы не только достижением ремиссии сахарного диабета 2-го типа, стойкой потерей массы тела, но и снижением смертности [3, 5, 15].

Для пациентов азиатского происхождения норма индекса массы тела может быть снижена на 2,5 пункта. Это обусловлено тем, что наличие избыточного веса у азиатов связано с большей вероятностью возникновения ассоциированных с ожирением заболеваний, чем эквивалентное увеличение веса у европейцев [5, 15].

При определении показаний к бариатрическим операциям следует учитывать как текущий вес, так и максимальный в течение жизни. Потеря веса, достигнутая в ходе предоперационной подготовки перед хирургическим вмешательством, и снижение индекса массы тела ниже 35–40 кг/м² не является противопоказанием для операции. Бариатрическая операция показана тем пациентам, которым удалось снизить вес консервативными методами лечения, но они не смогли длительно удерживать полученный результат и начали вновь набирать массу тела (даже в случае, если индекс массы тела не достиг 35–40 кг/м²) [3, 6, 11, 15, 16].

Показания к бариатрическим операциям у пациентов старше 60 лет рекомендуется рассматривать индивидуально, оценивая соотношение риска и ожидаемой пользы от хирургического лечения у конкретного пациента, на основании предоперационного обследования [3, 15].

К современным бариатрическим вмешательствам, получившим широкое распространение, относятся: внутрижелудочный баллон, продольная резекция желудка, гастрощунтирование по Ру, минигастрощунтирование, билиопанкреатическое шунтирование в различных модификациях.

Эндоскопическая процедура установки баллона в желудок по-прежнему остается наиболее доступным и малоинвазивным способом лечения пациентов с ожирением. Современные внутрижелудочные баллоны имеют сферическую форму, объем их составляет 500–700 мл, заполняются физиологическим раствором, окрашенным метиленовым синим. Сроки применения составляют до 6 мес., после чего баллон должен быть удален эндоскопически, по стандартной методике под эндотрахеальным наркозом. Наличие баллона в желудке способствует более быстрому насыщению и как следствие — уменьшению объема употребляемой пищи, в результате чего происходит снижение избыточной массы тела до 30 % [3, 9, 15].

Методика может применяться в качестве самостоятельного метода лечения пациентов с ожирением, но чаще применяется в качестве предоперационной подготовки у пациентов с ожирением и развившимися ассоциированными заболеваниями тяжелого течения, для снижения массы тела и компенсации или улучшения течения сопутствующих патологий (сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний дыхательной системы, синдрома обструктивного апноэ сна и т. д.). Все это помогает снизить риск последующего бариатрического вмешательства, анестезиологического пособия и уменьшить частоту развития и тяжесть осложнений у коморбидных пациентов [3, 9, 15].

Наиболее распространенное и часто выполняемое бариатрическое вмешательство сегодня — продольная резекция желудка. В ходе этой операции удаляют большую часть желудка с помощью хирургических сшивающих аппаратов в продольном направлении, с сохранением кардиального сфинктера и привратника и формированием равномерной узкой желудочной трубки объемом 100–150 мл, расположенной вдоль малой кривизны [3, 9, 15].

Важно то, что помимо гастроограничительного компонента продольная резекция желудка включает также удаление грелинпродуцирующей зоны фундального отдела желудка — это способствует подавлению чувства голода и уменьшению аппетита.

Желудочное шунтирование или гастрощунтирование по Ру (в зарубежной литературе — Roux-en-Y-Gastric Bypass) предусматривает формирование

малого желудка объемом до 20–30 мл и анастомоза между ним и тонкой кишкой, выключенной по Ру. Таким образом из пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки. В зависимости от длины выключаемого сегмента тонкой кишки желудочное шунтирование может быть выполнено в стандартном варианте, на длинной петле и очень длинной петле (дистальное желудочное шунтирование), выключенной по Ру [3, 15].

Минигастрощунтирование (Mini-Gastric Bypass, Omega-loop Gastric Bypass) — вариант желудочного шунтирования. Операция предусматривает сохранение большей части малой кривизны желудка, по сравнению с желудочным шунтированием по Ру. Формируется один анастомоз между узкой продольной трубкой сформированного желудка и петель тонкой кишки, на расстоянии 200–250 см от связки Трейтца. В результате из пассажа пищи выключается начальный отдел тонкой кишки, что приводит к ускоренному поступлению пищи в дистальный отдел тонкой кишки [3, 12, 15].

Билиопанкреатическое шунтирование (отведение) с выключением двенадцатиперстной кишки (Biliopancreatic Diversion/Duodenal Switch — BPD-DS) состоит из продольной резекции желудка с сохранением кардиального сфинктера и привратника и формированием культи объемом 100–300 мл. Из пассажа пищи выключается основная часть двенадцатиперстной кишки, а также практически вся тощая кишка. Формируется один анастомоз между начальным отделом двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишкой и второй межкишечный анастомоз по Ру. Таким образом тонкая кишка делится на 3 сегмента: алиментарную петлю длиной 200–250 см, общую петлю длиной 50–120 см и билиопанкреатическую петлю (остальной сегмент тонкой кишки) [1, 3, 15].

В ходе билиопанкреатического шунтирования с единственным дуодено-илеоанастомозом (Single-anastomosis duodenoileal by pass with sleeve gastrectomy — SADI) формируется продольная резекция желудка и дуоденоилеоанастомоз между начальным отделом двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишкой в 250–300 см от илеоцекального угла [1, 3, 15].

Несмотря на широкий спектр бариатрических вмешательств во всем мире наиболее часто выполняют продольную резекцию желудка. Относительная простота выполнения, короткая продолжительность операции, меньшая степень развития дефицита витаминов и микроэлементов, все эти преимущества, вероятно, и становятся причиной ее сохраняющейся популярности [3, 9, 15].

В настоящее время вопрос выбора методики бариатрической операции остается дискуссионным. Часто выбор бариатрической операции определяют степенью ожирения, наличием ассоциированных с ожирением заболеваний и их осложнений, психологическими особенностями пациента, типом пищевого поведения и приверженностью его к лечению и изменению образа жизни. Но в связи с отсутствием четких показаний и критериев для каждого вида операции имеют место случаи, когда выбор метода бариатрического вмешательства и подготовка к нему определяется личным опытом хирурга [2, 3, 11, 15, 16].

Бариатрическая хирургия подтвердила свою высокую эффективность в лечении пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, превышающую возможности современной консервативной терапии. Доказано, что компенсация сахарного диабета 2-го типа после бариатрических вмешательств отмечается у 42–95 % пациентов в зависимости от вида операции, длительности сахарного диабета 2-го типа и базального уровня С-пептида. В результате многолетних исследований бариатрическая хирургия позволила впервые сформулировать термин «ремиссия сахарного диабета 2-го типа». Уже в раннем послеоперационном периоде обычно снижается или полностью исчезает потребность в сахароснижающих препаратах. Нормализация гликемии после бариатрических операций наступает в результате: стойкого снижения массы тела, повышения чувствительности тканей к инсулину, улучшению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, мальабсорбции, изменения продукции инкретинов, прежде всего глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинопотропного пептида [3–5, 8, 15, 16].

Достижение целевых уровней артериального давления после хирургического лечения ожирения отмечается у 45–85 % пациентов. Такие данные позволяют рассматривать бариатрические операции в качестве эффективного метода лечения артериальной гипертензии, в том числе резистентной к медикаментозной терапии у лиц с ожирением. Это связано не только со снижением массы тела, приводящим к уменьшению объема циркулирующей крови и периферического сосудистого сопротивления, но и устранением эндотелиальной дисфункции, нормализацией уровня липидов в крови, а также адипокинов. Такое значительное и стойкое снижение артериального давления уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [8].

Современные клинические исследования также подтвердили снижение в крови уровней холестерина, триглицеридов и нормализацию коэффици-

ента атерогенности после бариатрических операций. Выраженный и стабильный эффект снижения уровня холестерина в крови и триглицеридов составляет 30–65 % исходного уровня, кроме этого отмечается повышение уровня липопротеинов высокой плотности. Улучшение показателей липидного обмена представляется не только как следствие уменьшения массы тела, но и как снижение инсулинорезистентности. Поэтому решение вопроса о коррекции или отмене гиполипидемической терапии должно проводиться в индивидуальном порядке [8, 9, 16].

В настоящее время проведено лишь одно крупное исследование Swedish Obese Subjects (SOS), позволяющее судить о долгосрочных результатах хирургического лечения пациентов с морбидным ожирением. Наиболее значимым аспектом этого исследования является смертность в группе пациентов, перенесших бариатрическое вмешательство, которая оказалась ниже на 23 %, чем в контрольной группе пациентов с морбидным ожирением, получавших консервативное лечение [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бариатрическая хирургия существенно расширяет возможности лечения пациентов с морбидным ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями. Хирургическое лечение ожирения позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, что облегчает выполнение рекомендаций по питанию и образу жизни, помогает в выработке новых пищевых привычек, расширяет возможности физической активности. Все эти изменения способствуют длительному и значительному снижению избыточной массы тела от 55–90 % [3, 15, 16].

Таким образом, хирургическое лечение пациентов с морбидным ожирением на сегодняшний день — самый эффективный метод, существенно сокращающий как частоту развития сопутствующих ожирению заболеваний, так и смертность больных [3, 15, 16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бордан Н.С., Яшков Ю.И. Эволюция билиопанкреатического шунтирования в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 201–209 [Bordan NS, Yashkov Yul. Evolution of biliopancreatic diversion in the treatment of morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):201-209. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/7928>.
2. Василевский Д.И., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. История хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений //

- Педиатр. – 2018. Т. 9. – № 4. – С. 87–104. [Vasilevsky DI, Sedletsky YI, Anisimova KA, Davletbaeva LI. History of surgical treatment of obesity and metabolic disorders. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):87-104. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED9487-104>.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 53–70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>.
 4. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21 – № 5. – С. 364–375. [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):364-375. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM9730>.
 5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-е издание // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22 – № 1(S1) – С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
 6. Ершова Е.В., Трошина Е.А. Применение бариатрических операций при сахарном диабете 2 типа: в помощь практическому врачу // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – № 1. – С. 50–56. [Ershova EV, Troshina EA. Use of bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: help to the practitioner. *Diabetes mellitus*. 2016;13(1):50-56. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/OMET2016150-58>.
 7. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А., и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 20–26. [Leskova IV, Ershova EV, Nikitina EA, et al. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):20-26. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/omet9988>.
 8. Мирчук К.К., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Метаболические эффекты бариатрических операций // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 99–109. [Mirchuk KK, Vasilevskiy DI, Anisimova KA, Davletbaeva LI. Bariatric surgery metabolic effects. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):99-109. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED10299-109>.
 9. Неймарк А.Е., Попова В.Ф., Анисимова К.А. Применение внутрижелудочных баллонов при лечении больных с ожирением и метаболическим синдромом // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174 – № 3. – С. 59–62. [Neimark AY, Popova VF, Anisimova KA. Application of intragastric balloon in treatment of patients with obesity and metabolic syndrome. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015;174(3):59-62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-3-59-62>.
 10. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – № 4. – С. 270–276. [Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):270-276. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl9315>.
 11. Трошина Е.А., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 50–55. [Troshina EA, Ershova EV, Mazurina NV. Endocrinological aspects of bariatric surgery. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):50-55. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190336>.
 12. Цветков Б.Ю., Иванов С.А., Мешков С.В., Кричмар А.М. 2-летние результаты лапароскопического минигастрошунтирования у больных сахарным диабетом 2 типа // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17. – № 1–2. – С. 525–531. [Tsvetkov BYu, Ivanov SA, Meshkov SV, Krichmar AM. 2-year results of laparoscopic minigastrectomy bypass in patients with diabetes mellitus type 2. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2015;17(1-2):525-531. (In Russ.)]
 13. Чазов И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. – М.: 2013. – С. 4–6. [Chazov IE, Nedogoda SV, Zhernakova YuV. Klinicheskie rekomendatsii. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Moscow; 2013. P. 4-6. (In Russ.)]
 14. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Национальные клинические рекомендации Российского кардиологического общества по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. – 2017. – С. 6–7. [Shljahto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Nacional'nye klinicheskie rekomendatsii Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva po diagnostike, lecheniju, profilaktike ozhirenija i associirovannyh s nim zabolevanij. 2017;6-7.

- (In Russ.)) Режим доступа https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf
15. Российское общество хирургов, Общество бариатрических хирургов. Клинические рекомендации по бариатрической и метаболической хирургии. – М.: 2014. [Rossiiskoe obshchestvo khirurgov, Obshchestvo bariatricheskikh khirurgov. Klinicheskie rekomendacii po bariatricheskoy i metabolicheskoy hirurgii. Moscow; 2014. (In Russ.)]
 16. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – № 3. – 13–17. [Jashkov Jul., Ershova EV. "Metabolicheskaja" hirurgija. *Ozhirenie i metabolizm*. 2011;8(3):13-17. (In Russ.)]
 17. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1567-1582. <https://doi.org/10.2337/dc15-1081>.
 18. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(3):1-203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>.
 19. Mechanick JI, Youdim A, Jones D.B, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by american association of clinical endocrinologists, The obesity society, and american society fo. *Obesity*. 2013; 21(1):1-27. <https://doi.org/10.1002/oby.20461>.
 20. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219-234. <https://doi.org/10.1111/joim.12012>.
 21. Sjostrom L, Narbo K, Sjostrom D, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>.

◆ Информация об авторах

Кристина Александровна Анисимова – врач-хирург, хирургическое отделение № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

Дмитрий Игоревич Василевский – д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

Станислав Георгиевич Баландов – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vesikaada@gmail.com.

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

◆ Information about the authors

Kristina A. Anisimova – Surgeon of the Surgical Department No 2. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

Dmitrij I. Vasilevsky – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Surgery. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

Stanislav G. Balandov – MD, PhD, Head, Surgical Department No. 2. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: stasbal@gmail.com.

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 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zarina.hamid@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: grpmafpk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА, ПРОТЕКАВШЕГО С ОРХОЭПИДИДИМИТОМ У ПОДРОСТКА

© Д.О. Иванов¹, В.Н. Тимченко¹, Л.М. Починяева², М.А. Шакмаева¹, Т.А. Каплина¹, М.Д. Субботина¹, Т.М. Чернова¹, О.В. Булина¹

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

«Детская городская клиническая больница № 5 имени Нила Федоровича Филатова», Санкт-Петербург

Для цитирования: Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Починяева Л.М., Шакмаева М.А., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Чернова Т.М., Булина О.В. Клинический случай эпидемического паротита, протекавшего с орхоэпидидимитом у подростка // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 71–78. <https://doi.org/10.17816/PED11671-78>

Поступила: 07.10.2020

Одобрена: 17.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

Эпидемический паротит в настоящее время относится к управляемой вакцинопрофилактикой инфекции. Однако он до сих пор продолжает оставаться актуальной проблемой во всем мире в связи с периодическими подъемами заболеваемости у детей старшего возраста (в том числе у привитых против данной инфекции), у взрослых (заболевание нередко протекает негладко с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем). В литературе описаны различные неблагоприятные последствия перенесенного лицами мужского пола эпидемического паротита, в частности бесплодие, атрофия яичек, опухоли тестикул, импотенция, гинекомастия и др. В статье представлены сведения о заболеваемости эпидемическим паротитом в РФ и Санкт-Петербурге, клиническая картина инфекции. Отмечено, что у мальчиков-подростков и мужчин частым проявлением болезни является наличие орхита (орхоэпидидимита). Показано, что частота воспаления яичек увеличивается с возрастом пациентов. Дано краткое описание современных методов лабораторной диагностики и терапии в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения. Представлен клинический случай ЭП, комбинированная тяжелая форма (паротит + орхоэпидидимит), у мальчика 17 лет. Проанализированы особенности течения заболевания, результаты лабораторно-инструментального обследования и проведенного лечения. Консервативная терапия (противовирусная и антибактериальная) эпидемического паротита, а также своевременное хирургическое лечение орхоэпидидимита обусловили полное клинико-лабораторное выздоровление пациента.

Ключевые слова: эпидемический паротит; подростки; орхоэпидидимит.

A CLINICAL CASE OF MUMPS INCURRED IN ORHIEPIDIDIMITA A TEENAGER

© D.O. Ivanov¹, V.N. Timchenko¹, L.M. Pochinyaeva², M.A. Shakmaeva¹, T.A. Kaplina¹, M.D. Subbotina¹, T.M. Chernova¹, O.V. Bulina¹

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

² N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, St. Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Timchenko VN, Pochinyaeva LM, Shakmaeva MA, Kaplina TA, Subbotina MD, Chernova TM, Bulina OV. A clinical case of mumps incurred in orhiepididimita a teenager. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):71-78. <https://doi.org/10.17816/PED11671-78>

Received: 07.10.2020

Revised: 17.11.2020

Accepted: 23.12.2020

Mumps currently is a vaccine-preventable infections. However, mumps still remains an urgent problem all over the world, due to periodic increases in the incidence in older children (including the vaccinated ones against this infection), in adults (the disease often does not go smoothly with involving various organs in the pathological process and systems). The literature describes the various adverse effects of male mumps, including infertility, testicular atrophy, testicular tumors, impotence, gynecomastia, etc. The article provides information on the incidence of mumps in the Russian Federation

and St. Petersburg, the clinical manifestation of the infection. It was noted that in adolescent boys and men, the presence of orchitis (orchoepididymitis) is a frequent symptom of the disease. It is shown in the article, that testicular inflammation rate increases with age of patients. A brief description of modern methods of laboratory diagnostics and therapy is given in accordance with clinical recommendations and treatment standards. A clinical case of mumps, combined severe form (mumps + orchoepididymitis), in a 17-year-old boy is presented in this article. The features of the course of the disease, the results of laboratory and instrumental examination and treatment have been analyzed in this item. Conservative therapy (antiviral and antibacterial) of mumps, as well as timely surgical treatment of orchoepididymitis, led to a complete clinical and laboratory recovery of the patient.

Keywords: mumps; adolescents; orchoepididymitis.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемический паротит — острое инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, поражением слюнных желез, центральной нервной системы, а также частым вовлечением в патологический процесс других органов и систем, таких как поджелудочная железа и семенники [12, 13, 15]. Источником является больной человек, который становится заразен за 2 дня до появления первых клинических симптомов. Индекс контагиозности составляет 70–85 % [8, 11, 12].

В настоящее время ЭП является управляемой инфекцией в связи с проведением специфической профилактики данного заболевания. Массовая вакцинация против ЭП в РФ, начатая в 1980 г., позволила ликвидировать смертность, резко снизить заболеваемость и тяжесть течения болезни [1, 3, 5, 6, 10, 12]. Однако ЭП остается актуальной проблемой во всем мире, включая Россию, в связи с возможностью заболевания привитых, тяжестью течения у подростков и взрослых, неблагоприятными исходами [6, 8, 11, 14, 16, 18].

В 2009–2014 гг. регистрировалось снижение заболеваемости в РФ, однако начиная с 2015 г. отмечается подъем (до 3,03 на 100 тыс. населения в 2017 г.) (рис. 1) [7].

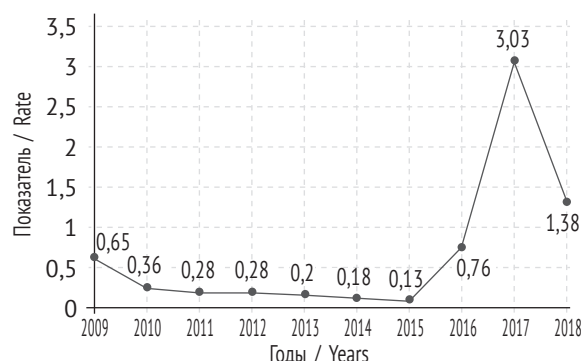


Рис. 1. Заболеваемость эпидемическим паротитом в Российской Федерации в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. человек)

Fig. 1. The morbidity of mumps in the Russian Federation 2009–2018 (per 100 thousand people)

В Санкт-Петербурге отмечалась аналогичная тенденция: после неуклонного снижения заболеваемости в 2009–2016 гг. начиная с 2016 г. отмечается тенденция к росту (с 0,08 до 0,64 на 100 тыс. населения) (рис. 2) [2].

Особенность клинической картины типичных форм ЭП выражается в наличии фебрильной лихорадки, интоксикации, поражении различных железистых органов, чаще всего околоушных слюнных желез. При последовательном вовлечении в патологический процесс новых желез заболевание нередко протекает волнообразно, с повторными подъемами температуры тела [1, 8, 12–15, 17]. У лиц мужского пола часто развивается поражение половых желез (орхит, эпидидимит, простатит) [11–13, 15, 16, 18]. С наступлением периода полового созревания орхиты встречаются чаще: в возрастной группе 11–15 лет — у 17 % больных; в 16–17 лет — в 34 % случаев. У мужчин частота возникновения орхита составляет 68 % [12].

Для лабораторной диагностики ЭП используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) — для обнаружения РНК вируса в крови, спинномозговой жидкости (СМЖ) и в других биологических жидкостях организма, и метод иммуноферментного анализа (ИФА) крови — для выявления специфических антител класса IgM и IgG к возбудителю [1, 12, 13].



Рис. 2. Заболеваемость эпидемическим паротитом в Санкт-Петербурге в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. человек)

Fig. 2. The morbidity of mumps in St. Petersburg 2009–2018 (per 100 thousand people)

В соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения больных ЭП в терапии рекомендованы: интерферон альфа-2b (Виферон), обладающий противовирусным (подавляет репликацию РНК-содержащих вирусов), иммуномодулирующим и антипролиферативным свойствами, иммуноглобулин человека нормальный, а также другие препараты патогенетической и симптоматической терапии [4, 9].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Юноша С., 17 лет, переведен из ДГБ № 1 в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова с основным диагнозом: «Эпидемический паротит (клинически)», сопутствующим: «Левосторонний эпидидимит (состояние после ревизии мошонки от 02.05.2019)».

Анамнез жизни: ребенок от нормально протекавшей беременности, срочных родов, рос и развивался по возрасту. Наследственность неотягощена. На диспансерном учете не состоит. Профилактические прививки у мальчика проведены по возрасту (в том числе — от ЭП). Перенесенные инфекционные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция (до 3 раз в год), ветряная оспа. Аллергологический анамнез спокойный. Контакты с больными инфекционными заболеваниями, в том числе вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, туберкулезом отрицает.

Анамнез болезни: 01.05.2019 ночью у ребенка появились боли в левой половине мошонки на фоне нормальной температуры тела. Вызванная бригада скорой медицинской помощи госпитализировала мальчика в хирургическое отделение ДГБ № 1.

При поступлении: состояние ребенка удовлетворительное. Сознание ясное, мальчик на осмотр реагирует адекватно. Температура тела 36,6 °С. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые, влажные. Слизистые оболочки полости рта обычной окраски, налетов на небных миндалинах нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, эластичны, безболезненны. Частота сердечных сокращений — 75 в минуту, частота дыхания — 19 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание — везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Симптом поколачивания по пояснице отрицательный. Размеры печени и селезенки не увеличены. Диурез адекватный, стул оформленный. Менингеальные симптомы отрицательные. Местный статус: умеренный отек и гиперемия левой половины мошонки. Левое яичко незначительно увеличено в размерах, болезненное при пальпации, подтянуто

к корню мошонки. Правое яичко интактно. Паховые кольца свободны. Поставлен диагноз: заворот левого яичка?

02.05.2019 (2-й день болезни): проведена ревизия левой половины мошонки под наркозом, гидатидэктомия. Выставлен послеоперационный диагноз: «Острый левосторонний эпидидимит». 03.05.2019–04.05.2019 (3–4-й дни болезни): уменьшение отека левой половины мошонки, сохранялась умеренная болезненность, появилась субфебрильная лихорадка. 4.05.2019 (4-й день болезни): вечером отмечалось повышение температуры тела до 38,6 °С, появились припухлость и болезненность в правой околоушной области. Поставлен диагноз: «Эпидемический паротит (клинически)», ребенок изолирован в отдельный бокс.

05.05.2019 (5-й день болезни): пациент переведен в инфекционное отделение в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Мальчик в сознании, охотно идет на контакт, адекватный. Температура тела на момент осмотра — 38,0 °С. Кожа обычной окраски и влажности, без инфекционной сыпи. Тургор тканей сохранен. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные. Слизистая оболочка ротоглотки умеренно гиперемирована, налетов нет. Отмечается отек и гиперемия в области выводного протока околоушной слюнной железы справа (симптом Мурсона). Язык обложен белым налетом. Околоушная слюнная железа справа увеличена, отечна, тестоватой консистенции, чувствительна при пальпации, отек переходит на правую щечную область, цвет кожи не изменен. Пальпируются единичные лимфатические узлы шейной группы до 1 см в диаметре, безболезненные, эластичные, не спаянные с окружающими тканями. Частота сердечных сокращений — 88 в минуту, частота дыхания — 20 в минуту. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные. Дыхание — везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка в размерах не увеличены. Диурез адекватный, стул оформленный. В левой половине мошонки отмечается отек, гиперемия и умеренная болезненность при пальпации и ходьбе, левое яичко увеличено в размерах. Менингеальные симптомы отрицательные.

06.05.2019–07.05.2019 (6–7-й дни болезни): сохраняется повышение температуры тела до 38,0 °С, отек и болезненность в области правой околоушной слюнной железы с переходом на правую щечную область. Выявлено незначительное увеличение околоушной слюнной железы слева, умеренные пастозность и болезненность. Симптом Мурсона положительный с обеих сторон. Пациент осмотрен

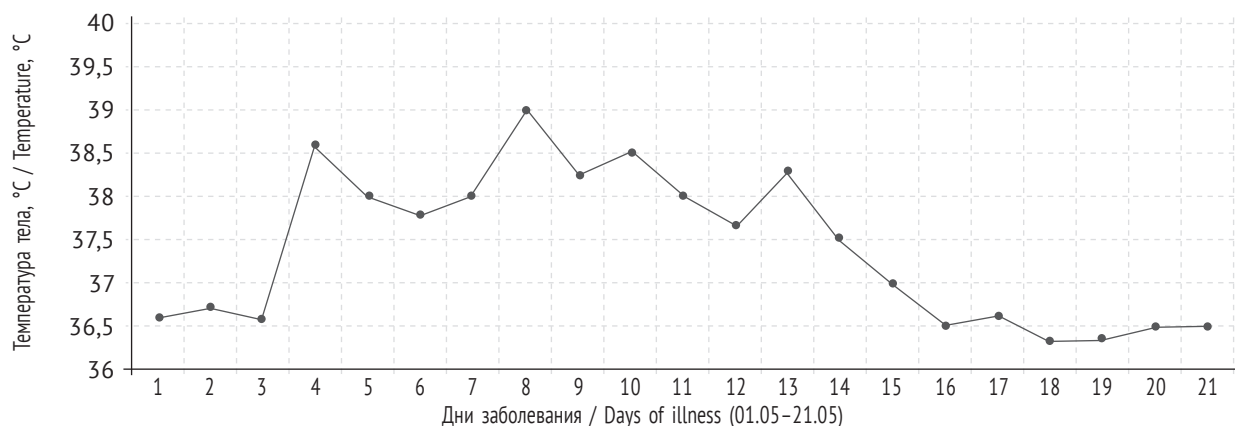


Рис. 3. Температурная кривая у больного эпидемическим паротитом подростка С., 17 лет

Fig. 3. The temperature curve of the teenager S., 17 years old

хирургом: отек, гиперемия и болезненность в области мошонки слева в динамике уменьшились. Запланировано снятие хирургических швов на 09.05.2019.

08.05.2019 (8-й день болезни): ребенок вялый, продолжает лихорадить — отмечался двукратный подъем температуры тела до 39,0 °C с положительным эффектом от жаропонижающих препаратов. Симптом Мурсона справа положительный. Сохраняется отек в области правой околоушной слюнной железы и болезненность при употреблении твердой пищи, незначительное увеличение околоушной слюнной железы слева, а также отек и болезненность в области мошонки слева при ходьбе. Учитывая сохраняющуюся фебрильную лихорадку и местные изменения со стороны мошонки (отек, гиперемия и болезненность), снятие хирургических швов решено отложить.

09.05.2019–10.05.2019 (9–10-й дни болезни): состояние ребенка прежнее, сохраняется лихорадка до 38,5 °C. Однако уменьшилась болезненность при пальпации в области правой околоушной слюнной железы и мошонки. Симптом Мурсона справа отрицательный. Отечность правой околоушной слюнной железы сохраняется, левая околоушная слюнная железа нормальных размеров, в области мошонки слева отек и гиперемия сохраняются.

11.05.2019–12.05.2019 (11–12-й дни болезни): температура тела до 38,0 °C. Уменьшился отек в области правой околоушной слюнной железы. Отек и гиперемия мошонки слева сохранялись.

13.05.2019 (13-й день болезни): сохранялась лихорадка до 38,3 °C. Отмечалась положительная динамика со стороны правой околоушной слюнной железы в виде нормализации ее размеров. Сохраняются отек и болезненность мошонки слева (проявление орхоэпидидимита), в связи с чем пациент переведен в хирургическое отделение.

14.05.2019 (14-й день болезни): самочувствие у ребенка не нарушено, лихорадка субфебрильная — до 37,5 °C. Status localis: умеренный отек и болезненность, увеличение левого яичка и придатка сохраняется, швы состоятельны.

15.05.2019–16.05.2019 (15–16-й дни болезни): ребенок не лихорадит. Отек мошонки в динамике уменьшился, болезненность не отмечается.

17.05.2019–18.05.2019 (17–18 дни болезни): синдром лихорадки отсутствует. Местный статус: отек в динамике уменьшился, отмечается чувствительность при пальпации, швы состоятельны.

19.05.2019–20.05.2019 (19–20-й дни болезни): состояние и самочувствие удовлетворительные. Status localis: отека и болезненности в области мошонки нет, швы сняты.

21.05.2019 (21-й день болезни) ребенок выписан.

Температурная кривая пациента представлена на рис. 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Диагноз эпидемического паротита у ребенка подтвержден 06.05.2019 положительным результатом IgM(+) к вирусу эпидемического паротита (Mumps-virus) в реакции ИФА, а также IgG(+), титр — 200 ОЕд/мл.

Результаты серологического обследования на ВЭБ-моноклеоз, цитомегаловирусную инфекцию: отрицательные (06.05.2019).

Проведен мониторинг биохимического и клинического анализов крови (табл. 1, 2).

Показатели аланинаминотрансферазы, общей амилазы в динамике исследования колебались в пределах нормы. В остром периоде отмечалось умеренное повышение С-реактивного белка со снижением в динамике.

Таблица 1 / Table 1

Мониторинг биохимического анализа крови подростка С., 17 лет
Monitoring of biochemical blood test of the child S., 17 years old

Дата исследования / Date of the test	АЛТ, Ед/л / ALT, u/l	Амилаза общая, Ед/л / Amylase, u/l	С-реактивный белок, мг/дл / CRP, mg/dl
04.05.2019	10,0	100	4,8
13.05.2019	14,4	99	5,5
14.05.2019	15,3	95	7,9
21.05.2019	29,9	88	0,1

Таблица 2 / Table 2

Мониторинг клинического анализа крови подростка С., 17 лет
Monitoring of complete blood count of the child S., 17 years old

Показатели крови / Blood counts	Дата исследования / Date of the test				
	02.05.2019	06.05.2019	13.05.2019	14.05.2019	20.05.2019
Гемоглобин, г/л / HGB, g/l	167	157	138	147	149
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ / RBC, $\times 10^{12}/l$	5,81	5,34	4,79	5,03	5,08
Гематокрит, % / HCT, %	45,7	45	40,4	43,1	43,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ / PLT, $\times 10^9/l$	265	218	212	238	344
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ / WBC, $\times 10^9/l$	12,0	5,2	7,8	7,4	9,5
Палочкоядерные нейтрофилы, % / R-S-NEU, %	2	1	6	4	0
Сегментоядерные нейтрофилы, % / S-NEU, %	65	50	59	40	41
Лимфоциты, % / LYM, %	17	38	30	46	56
Эозинофилы, % / EOS, %	0	0	0	4	0
Моноциты, % / MON, %	16	11	5	6	3
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / ESR, mm/h	8	9	38	21	12

К концу 1-й недели болезни отмечалось снижение количества лейкоцитов. В остром периоде — умеренное повышение количества палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, а также СОЭ со снижением в динамике. Перед выпиской из стационара выявлен лимфоцитоз.

Ультразвуковое исследование (УЗИ):

- мошонки от 01.05.19 — контуры яичек ровные, кровоток не нарушен;
- слюнных желез от 04.05.19 — УЗИ-признаки сиалоаденита справа;
- мошонки от 11.05.19 — левое яичко и придаток увеличены в размерах;
- органов брюшной полости от 11.05.19 — без патологии.

ЛЕЧЕНИЕ

С момента поступления в стационар проводилась комплексная терапия:

1. Противовирусная: Инозин пранобекс внутрь в дозе 500 мг 4 раза в сутки (06.05–15.05, 10 сут).

2. Антибактериальная:

- цефотаксим в дозе 1,5 г 3 раза в сутки внутримышечно (02.05–08.05, 7 сут);
- цефтриаксон в дозе 1,5 г 1 раз в сутки внутримышечно (09.05–15.05, 7 сут);
- амикацин в дозе 300 мг 2 раза в сутки внутримышечно (09.05–15.05, 7 сут);
- ципрофлоксацин в дозе 200 мг 2 раза в сутки в/в капельно (16.05–20.05, 5 сут).

3. Наружная терапия на околоушные слюнные железы: сухое тепло на область околоушных слюнных желез.

4. Лечение орхита: ревизия левой половины мошонки под наркозом, гидатидэктомия от 02.05.19, повязки с димексидом и фурацилином на область мошонки, обработка швов раствором фукурцина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ЭП детей в патологический процесс вовлекаются околоушные слюнные железы (паротит), подчелюстные слюнные железы (субмандибулит),

подъязычные слюнные железы (сублингвит), поджелудочная железа (панкреатит), половые железы, центральная нервная система (менингит, менингоэнцефалит), другие органы и системы. У мальчиков-подростков часто развивается орхит (орхоэпидидимит), который обычно возникает на 4–6-е сутки от начала заболевания (паротита). Однако встречается воспаление яичек до увеличения околоушных слюнных желез (предшествующий орхит), возможно только развитие орхита («автономный» орхит). У наблюдаемого нами подростка, вакцинированного против ЭП в сроки, установленные Национальным календарем профилактических прививок, заболевание началось с клинических признаков левостороннего орхоэпидидимита на фоне нормальной температуры тела, что обусловило трудности диагностики и госпитализацию ребенка в хирургическое отделение соматического стационара. На 4-й день болезни у подростка появились типичные признаки эпидемического паротита: повышение температуры тела, интоксикация, увеличение, отечность, болезненность околоушной слюнной железы справа, положительный симптом Мурсона. На 6-й день болезни отмечено увеличение левой околоушной слюнной железы. Лихорадка у ребенка сохранялась в течение 10 дней, признаки интоксикации — 7 дней, симптомы воспаления левого яичка и придатка — 18 дней. Противовирусная терапия проводилась препаратом Инозин пранобекс. Антибактериальная терапия — в течение 19 дней. Пациент выписан на 21-й день болезни в удовлетворительном состоянии под наблюдением участкового врача-педиатра и врачей-специалистов (хирурга, уролога).

Таким образом, консервативная терапия (противовирусная и антибактериальная) эпидемического паротита, а также своевременное хирургическое лечение орхоэпидидимита обусловили полное клинико-лабораторное выздоровление пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемический паротит. Современное представление о возбудителе, клиника, диагностика, профилактика / под ред. А.П. Агафонова. Новосибирск: ЗАО Медико-биологический Союз. – 2007. – 82 с. [Epidemicheskij parotit. Sovremennoe predstavlenie o vozбудителе, klinika, diagnostika, profilaktika. Agafonov AP, ed. Novosibirsk: ZAO Mediko-biologicheskij Soyuz; 2007. 82 p. (In Russ.)]
2. Данные по заболеваемости организационно-методического отдела инфекционной службы Комитета по здравоохранению. СПб: 2009–2018 гг. [Dannye po zaboлеваemosti organizacionno-metodicheskogo otdela infekcionnoj sluzhby Komiteta po zdravooohraneniyu. Saint Petersburg; 2009–2018. (In Russ.)]
3. Детские прививки в СССР и России. [Detskie privivki v SSSR i Rossii. (In Russ.)] Дата обращения: 29.11.2020. Режим доступа: <http://mhlife.ru/prevention/infections/kid-vaccination-history.html>.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным эпидемическим паротитом. ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2015. [Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam bol'nym epidemicheskim parotitom. FGBU NIIDI FMBA, Russia; 2015. (In Russ.)] Дата обращения: 29.01.2021. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/ba8dd601-7b01-40b6-806c-21bf63436a55.pdf>.
5. Контарова Е.О., Юминова Н.В., Борисова Т.К. Современное состояние вакцинопрофилактики эпидемического паротита // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 77–80. [Kontarova EO, Yuminova NV, Borisova TK. Modern status of vaccine prophylaxis of mumps. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011;1(1):77-80. (In Russ.)]
6. Лихтшангоф А.З. Основные этапы изучения детских инфекционных заболеваний // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 116–122. [Lihtshangof AZ. Main stages of studying childhood infectious diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(3):116-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED53116-122>.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2009–2018 гг.: Государственные доклады. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. [O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2009–2018 gg.: Gosudarstvennyye doklady. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka. (In Russ.)]
8. Покровский В.И. Эпидемический паротит: руководство для врачей. М. – 2009. – 248 с. [Pokrovskij VI. Ehpide-micheskii parotit: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow; 2009. 248 p. (In Russ.)]
9. Садыкова А.А., Тобокалова С.Т. Интерферонотерапия эпидемического паротита у подростков // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11. – № 4 – С. 54–57. [Sadykova AA, Tobokalova ST. Interferon Therapy of Epidemic Parotiditis in Adolescents. *Children's infections*. 2012;11(4):54-57 (In Russ.)]
10. Селезнева Т.С., Заргарьянц А.И., Яковлева И.В. Эпидемиологические особенности эпидемического паротита на территории Российской Федерации в современных условиях // Эпидемиология и здоровье. – 2010. – № 5(54). – С. 12–23. [Selezneva TS,

- Zargaryants AI, Yakovleva IV. Epidemiological features of mumps in the Russian Federation in modern conditions. *Epidemiology and health*. 2010;(5):12-23 (In Russ.)]
11. Тимченко В.Н. Эпидемический паротит – эволюция, причина бесплодного брака, современная терапия, экстренная профилактика. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 261 с. [Timchenko VN. *Epidemicheskij parotit – evolyuciya, prichina besplodnogo braka, sovremennaya terapiya, ekstrennaya profilaktika*. Saint Petersburg, ELBI-SPb; 2007. 261 p. (In Russ.)]
 12. Инфекционные болезни у детей / под ред. В.Н. Тимченко. 4-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит. – 2012. – 623 с. [Timchenko VN. *Infekcionnye bolezni u detej*. Saint Petersburg: SpecLit; 2012. 623 p. (In Russ.)]
 13. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Михайлов И.Б., Хмилевская С.А. Диагностика и лечение детских инфекций. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 476 с. [Timchenko VN, Pavlova EB, Mihajlov IB, Hmylevskaya SA. *Diagnostika i lechenie detskikh infektsii*. Saint Petersburg, SpecLit; 2020. 476 p. (In Russ.)]
 14. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Эпидемический паротит у детей – актуальность проблемы // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 28–31. [Kharchenko GA, Kimirilova OG. Mumps in children – the relevance of the problem. *Children's infections*. 2017;16(3):28-31. (In Russ.)]
 15. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза: Руководство. 2-е изд., доп. и перераб. – СПб.: Сотис, 2002. – 346 с. [Cinzerling AV, Cinzerling VA. *Sovremennye infektsii. Patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza: Rukovodstvo*. 2-e izd., dop. i pererab. Saint Petersburg, Sotis; 2002. 346 p. (In Russ.)]
 16. Davis FN, McGuire B, Mahon JA, et al. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. *BJU International*. 2010;105(8):1060-1065. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09148.x>.
 17. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008;371(9616):932-944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60419-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60419-5).
 18. Wharton LP, Chaudhry AH, French ME. A case of mumps epididymitis. *Lancet*. 2006;367(9511):702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68274-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68274-3).

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов – д-р мед. наук, профессор, ректор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Владимир Николаевич Тимченко – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Любовь Михайловна Починяева – заместитель главного врача по медицинской части. ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: detinfection@mail.ru.

Мария Александровна Шакмаева – ординатор, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: shakmaevainf@mail.ru.

Татьяна Анатольевна Каплина – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: k.kta@yandex.ru.

Мария Дмитриевна Субботина – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: m.03@bk.ru.

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Vladimir N. Timchenko – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Lyubov M. Pochinyaeva – Deputy Chief Physician for the Medical Department. N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Maria A. Shakmaeva – Resident Doctor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shakmaevainf@mail.ru.

Tatyana A. Kaplina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: k.kta@yandex.ru.

Maria D. Subbotina – MD, PhD, Associate Professor Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: m.03@bk.ru.

◆ Информация об авторах

Татьяна Маратовна Чернова — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: t-chernova@mail.ru.

Оксана Владимировна Булина — канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

◆ Information about the authors

Tatyana M. Chernova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: t-chernova@mail.ru.

Oksana V. Bulina — MD, PhD, Associate Professor Department of Rehabilitation AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТИТ ДЮРИНГА В ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

© Ю.А. Новиков¹, Д.В. Заславский³, О.В. Правдина², Е.А. Зыкова², А.С. Липатникова¹, Е.С. Большакова³, Е.С. Манылова³, Л.Н. Дроздова³

¹Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер», Омск;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Новиков Ю.А., Заславский Д.В., Правдина О.В., Зыкова Е.А., Липатникова А.С., Большакова Е.С., Манылова Е.С., Дроздова Л.Н. Герпетиформный дерматит Дюринга в детской дерматологии: вопросы диагностики и лечения // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 79–86. <https://doi.org/10.17816/PED11679-86>

Поступила: 05.10.2020

Одобрена: 16.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

В данной статье представлен случай клинического наблюдения ребенка 5 лет с герпетиформным дерматитом Дюринга. Этот редкий дерматоз характеризуется хроническим рецидивирующим течением, наличием зудящих полиморфных высыпаний, типичными гистологическими и иммуноморфологическими признаками. Диагноз был выставлен на основании клинической картины, данных гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата кожи, а также данных результатов исследования HLA-типирования методом ПЦР. Клиническое наблюдение этого случая представляет интерес для практикующих врачей-дерматологов в связи с редкой встречаемостью герпетиформного дерматита Дюринга у детей, сложностью дифференциально-диагностического поиска, что требует дальнейшего обобщения опыта с применением гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Герпетиформный дерматит представляет собой хронические интенсивно зудящие папуло-везикулезные высыпания, которые, как правило, имеют симметричную локализацию на разгибательных поверхностях конечностей. Заболевание четко дифференцируется от других высыпаний с образованием субэпидермальных пузырей по гистологическим, иммунологическим и гастроинтестинальным критериям. Распространенность дерматоза в различных популяциях европеоидной расы составляет от 10 до 39 случаев на 100 000 населения. Герпетиформный дерматит Дюринга может развиваться в любом возрасте (зарегистрированы случаи детской формы герпетиформного дерматита Дюринга), однако чаще всего заболевание встречается в возрасте 40–50 лет. Герпетиформный дерматит персистирует неопределенно долго с переменной степенью тяжести. У пациентов с дерматитом Дюринга нередко отмечается ассоциированная глютен-чувствительная энтеропатия, в большинстве случаев протекающая бессимптомно.

Ключевые слова: герпетиформный дерматит Дюринга; субэпидермальные пузыри; реакция иммунофлуоресценции.

DURING'S HERPETIFORM DERMATITIS IN PEDIATRIC DERMATOLOGY: ISSUES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

© Yu.A. Novikov¹, D.V. Zaslavsky³, O.V. Pravdina², E.A. Zyкова², A.S. Lipatnikova², E.S. Bolshakova³, E.S. Manylova³, L.N. Drozdova³

¹Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region “Clinical Dermatovenereologic Dispensary”, Omsk, Russia;

²Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia;

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

For citation: Novikov YuA, Zaslavsky DV, Pravdina OV, Zyкова EA, Lipatnikova AS, Bolshakova ES, Manylova ES, Drozdova LN. During's herpetiform dermatitis in pediatric dermatology: issues of diagnostics and treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):79-86. <https://doi.org/10.17816/PED11679-86>

Received: 05.10.2020

Revised: 16.11.2020

Accepted: 23.12.2020

This article presents a case of clinical observation of a 5-year-old child with herpetiformis dermatitis (Dühring's). This rare dermatosis is characterized by a chronic relapsing course, the presence of itching polymorphic rashes, typical histological and immunomorphological signs. The diagnosis was made on the basis of the clinical picture, histological and immunohistochemical studies of skin biopsy, as well as the results of HLA typing by PCR. Clinical observation of this case is of interest to practicing physicians-dermatologists due to the rare occurrence of Dühring's herpetiformis in children,

the complexity of differential diagnostic search, which requires further generalization of experience using histological, immunohistochemical and molecular genetic research methods. The disease is clearly differentiated from other rashes with the formation of subepidermal blisters according to histological, immunological and gastrointestinal criteria. The prevalence of dermatosis in various populations of the European race ranges from 10 to 39 cases per 100,000 population. Dühring's dermatitis herpetiformis can develop at any age (cases of the childhood form of Dühring's dermatitis herpetiformis have been reported), but most often the disease occurs at the age of 40–50 years. Dermatitis herpetiformis persists indefinitely with variable severity. In patients with Dühring's dermatitis, associated gluten-sensitive enteropathy is often noted, which in most cases is asymptomatic.

Keywords: Dühring's herpetiformis dermatitis; subepidermal vesicles; immunofluorescence reaction.

Герпетиформный дерматит (dermatitis herpetiformis Dühring; болезнь Дюринга) представляет воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с глютеневой энтеропатией и характеризующееся зудящими полиморфными высыпаниями, хроническим рецидивирующим течением, гранулярным отложением IgA в сосочках дермы. Герпетиформный дерматит является редким заболеванием. Впервые его продемонстрировал дерматолог Л.А. Дюринг (Louis Adolphus Dühring) 1 мая 1884 г. перед Американской медицинской ассоциацией о наблюдении за заболеванием, о котором он говорил еще ранее, в 1871 г. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Северной Европе, в различных странах заболеваемость колеблется от 0,4 до 3,5 случаев на 100 000 населения в год, распространенность от 1,2 до 75,3 случаев на 100 000 населения [1]. Случаи заболевания регистрируются в любом возрасте, в том числе и у грудных детей, хотя преимущественно встречается в возрасте 40–50 лет [2, 5].

Как было указано выше, дерматит Дюринга рассматривается как специфическое кожное проявление целиакии (глютеневой энтеропатии). Оба эти заболевания возникают у глютен-чувствительных пациентов, имеющих одинаковые HLA-гаплотипы — DQ2 и DQ8. У предрасположенных лиц глютен и образованные модифицированные формы глиадина не всасываются, что характеризуется образованием антител IgA к ферментам тканевой трансглутаминазе и эпидермальной трансглутаминазе с развитием реакции воспаления и атрофией слизистой оболочки кишечника, а также специфического воспаления на коже с привлечением нейтрофильных лейкоцитов [4]. Пациенты с герпетиформным дерматитом иногда предъявляют жалобы, связанные с синдромом мальабсорбции. У 60–70 % лиц с данным заболеванием отмечается энтеропатия различной степени выраженности, а у 25 % пациентов с целиакией развивается дерматит Дюринга [6, 7]. В патогенезе имеет значение повышенная чувствительность к йоду и бром, аутоиммунные нарушения. Дебют герпетиформного дерматита может быть спровоцирован перенесенными бакте-

риальными и вирусными заболеваниями (ветряная оспа, скарлатина, респираторно-вирусные заболевания, грипп, пневмония), вакцинацией. У детей герпетиформный дерматит Дюринга всегда начинается остро, сопровождается нарушением общего состояния в виде вялости, сонливости, снижения аппетита, бледности кожных покровов [6].

Клиническими проявлениями при этом заболевании являются полиморфные, симметричные, сгруппированные, зудящие элементы, представленные эритематозными пятнами, уртикарными бляшками, папулами, везикулами и пузырями различной величины. Пузыри носят напряженный характер, с плотной крышкой, наполненные прозрачным или геморрагическим содержимым, образуются на отечном гиперемизованном основании. При вскрытии пузырей образуются эрозии, которые быстро эпителизируются, оставляя гиперпигментацию. Высыпания локализуются на разгибательных поверхностях конечностей, коленях, локтях, волосистой части головы, а также в области плеч, ягодиц, крестца. Слизистая оболочка полости рта поражается редко [9, 10]. Лабораторная диагностика пациентов с дерматитом Дюринга включает исследование содержимого пузырей на эозинофилию, гистологическое исследование биоптата кожи, полученного из свежего очага поражения, содержащего полость (пузырь), исследование биоптата кожи методом прямой иммунофлюоресценции, исследование сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) (определение содержания IgA-антител к тканевой трансглутаминазе в крови; определение содержания IgA-антител к эндомизию в крови) [4, 11, 12]. В наиболее сложных случаях рекомендовано проведение HLA-типирования (DQ2/DQ8) и проведение дуоденальной биопсии, определение маркеров мальабсорбции (уровень железа, витамина B₁₂, фолиевой кислоты) [13]. При патогистологическом исследовании обнаруживаются субэпидермальные везикулы или пузыри со скоплением нейтрофильных гранулоцитов (с примесью значительного количества эозинофильных гранулоцитов) в области верхушек сосочков дермы [15]. Характерно формирование микроабсцес-

сов и некротических изменений ткани сосочков с образованием субэпидермальных щелей.

Дифференциальный диагноз герпетиформного дерматита проводят с буллезной формой токсидермии, многоформной экссудативной эритемой, буллезным пемфигоидом, вульгарной пузырчаткой, буллезной стрептодермией, врожденным буллезным эпидермолизом и крапивницей [6]. Клинической диагностике герпетиформного дерматита Дюринга помогает проведение пробы с йодом (проба Ядасона). Она проводится двояким образом: местная (накожная) проба в виде компресса с 50 % мазью йодистого калия наносится на участок здоровой кожи, и общая — прием внутрь чайной (столовой) ложки 3 % раствора йодистого калия (у детей проведение общей пробы нежелательно из-за возможности развития генерализованной реакции). При положительной пробе уже в течение 1–2 сут на коже появляются эритема, волдыри, пузырьные элементы, усиливается зуд. Важное диагностическое значение имеет выявление в содержимом пузырей и в периферической крови эозинофилов (10–30 %). Могут быть проведены гистологическое (субэпидермальное расположение пузыря) и цитологическое исследования — отсутствие акантолитических клеток в мазках-отпечатках, и иммунофлюоресцентное — выявление отложений иммуноглобулина А в области сосочков дермы под базальной мембраной [6].

Различаются следующие клинические разновидности герпетиформного дерматита:

- крупнопузырная, при которой наблюдается мономорфная сыпь в виде пузырей размером от лесного ореха до голубинового яйца и даже крупнее;
- мелкопузырная (герпесоподобная) форма, характеризующаяся и полиморфностью высыпаний и обилием сгруппированных пузырей размером с просыное зерно;
- трихофитоидная, при которой высыпания располагаются кольцами;
- строфулоподобная — сыпь представлена сгруппированными серопапулами, милиарными и лентикулярными папулами, образующими бляшки. Характерен резко выраженный зуд;
- вегетирующая — процесс локализуется преимущественно в складках, характеризуется сочетанием гипертрофированных папул и пузырей, после вскрытия которых обнажается влажная бархатистая, сосочковая поверхность. Эта форма часто осложняется вторичной инфекцией. Пациенты испытывают боль в очагах поражения [6].

Основу терапии герпетиформного дерматита Дюринга составляет безглютеновая диета (не допу-

скаются в пищу продукты из пшеничной и ржаной муки, хлеб, каши, макаронные изделия, сдоба), приводящая к разрешению кожного процесса, устранению энтеропатии, исчезновению IgA-антител к глиадину, эндомиозию и тканевой трансглутаминазе, а также назначение дапсона. Из рациона пациента и кормящей грудью матери исключаются йодсодержащие продукты (морепродукты, морская рыба, консервы, йодированная соль) [6].

Для иллюстрации особенностей клинического течения заболевания приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка М., 2015 года рождения, поступила на стационарное лечение в дерматологическое отделение № 2 БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» Омска 10.06.2019 с жалобами на высыпания на коже верхних и нижних конечностей, туловища, сопровождавшиеся интенсивным зудом.

Из анамнеза заболевания: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, роды срочные, масса тела при рождении 2750 г, рост 47 см, оценка по шкале Апгар 7/8, церебральная ишемия 1-й степени, синдром возбуждения, задержка внутриутробного развития. Ребенок находился на грудном вскармливании до 1 года, введение прикормов с 6 мес. Со слов мамы, болеет с мая 2019 г., когда впервые после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, осложненной острым отитом, появились высыпания на коже лба в виде единичных везикул, сопровождающиеся интенсивным зудом. Обращались к дерматологу по месту жительства. Была назначена терапия (название препаратов уточнить затрудняется), без клинического эффекта. Постепенно патологический процесс распространился на другие участки кожного покрова. Пациентка направлена на стационарное лечение в дерматологическое отделение № 2 БУЗ ОО «ККВД» с диагнозом: «Герпетиформный дерматит Дюринга, осложненный пиодермией».

Из анамнеза жизни: аллергологический анамнез без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, острая респираторная вирусная инфекция 3–4 раза в год, острый отит.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение астеническое. Рост — 100 см, вес — 12 кг (дефицит массы 23 %). Подкожно-жировая клетчатка истончена. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание пузильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ритм правильный. Пульс — 76 в мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, слегка вздут.

Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус: патологический процесс носит распространенный характер (рис. 1).

На коже туловища, разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, а также в зоне крестца, ягодич расположены множественные эритематозные пятна, волдыри, лентикулярные папулы багрово-красного цвета, сгруппированные везикулы и пузыри различной величины. Пузыри расположены на гиперемизованном отечном основании, напряженного характера, с плотной покрывкой, наполненные серозно-геморрагическим содержимым. После вскрытия везикул и пузырей образуются эрозии ярко-красного цвета, с четкими границами, до 1 см в диаметре, обрывки рогового слоя эпидермиса. По всему кожному покрову имеются множественные пустулы размером до 0,2 см в диаметре, серозно-гнойные корочки. Слизистая оболочка полости рта не поражена.

Был проведен следующий комплекс исследований.

Общий анализ крови: эозинофилия.

Общий анализ мочи: без патологии.

Биохимический анализ крови: повышение уровня печеночного фермента АсАт, холестерина, триглицеридов.

Исследование содержимого пузырей на эозинофилы: в мазках-отпечатках со дна свежих пузырей эозинофилы в количестве 9 %.

Исследование содержимого пузырей на клетки Тцанка, 5-кратно: не обнаружены.

Копрограмма: обильный, рыхлый стул, слизь в умеренном количестве, с каплями жира, без клеточных элементов и включений.

Исследование кала на гельминтозы сверхчувствительным методом: изменений не обнаружено.

Исследование кала на микробиоценоз кишечника: выявлены количественные изменения в составе микробиоценоза кишечника в виде дефицита бифидобактерий, кишечной палочки. Ферментативная активность энтерококков, снижение количества лактобактерий.

Фиброгастродуоденоскопия: органической патологии не обнаружено.

Консультация педиатра: дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу.

В соответствии с клиническими рекомендациями назначена системная терапия дапсоном (DDS — диамино-дифенилсульфон), начиная с дозы 50 мг перорально в сутки, с повышением дозировки до 200 мг в зависимости от клинической картины заболевания и динамики на фоне лече-

ния перорально в сутки (до наступления стойкого эффекта на фоне безглютеновой диеты). Детям дапсон рекомендуется в начальной дозе 2 мг/кг 2 раза в день циклами по 5–6 дней с перерывами в 1–3 дня. При достижении контроля доза препарата назначается из расчета 0,5–1 мг/кг массы тела пациента в течение 1–2 лет. Но мама пациентки отказалась от терапии дапсоном, так как была не уверена в диагнозе.

Во время нахождения в стационаре пациентка получала следующую терапию: Аевит 0,2 г по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 10 дней; преднизолон 15 мг в сутки в течение 10 дней, затем преднизолон 10 мг в сутки в течение 5 дней (доза постепенно была снижена до 5 мг в сутки); глюконат кальция 0,5 г по 1/2 таблетке 3 раза в сутки в течение 10 дней; Супрастин 25 мг по 1/2 таблетке 3 раза в сутки в течение 10 дней; суспензия «Амоксиклав» 400 мг по 5 мл 3 раза в сутки в течение 10 дней; местная терапия: вскрытие пузырей, обработка раствором KMnO_4 3 раза в сутки; крем «Метилпреднизолона ацепонат», спрей «Бетаметазона дипропионат», крем «Бетаметазона дипропионат + гентамицин». Была выписана с клиническим улучшением. С целью исключения целиакии, в плановом порядке пациентке было рекомендовано продолжить обследование и лечение в условиях кожно-венерологического отделения ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, где были проведены следующие виды лабораторно-диагностических исследований и консультаций.

Гистологическое исследование тонкого кишечника: в биоптате из слизистой оболочки антрального отдела желудка отмечаются очаговый склероз, полнокровие, мелкоочаговые кровоизлияния, диффузная слабо выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы. *Helicobacter pylori* определяются на поверхности эпителия и в просвете желез. В биоптатах из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в строме ворсин — полнокровие сосудов, мелкоочаговые кровоизлияния, умеренная диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью эозинофильных лейкоцитов. Заключение: «Хронический неактивный хеликобактерный гастрит. Хронический неактивный дуоденит».

Диагностика целиакии: антитела IgA к тканевой трансглутаминазе 0,44 ед/мл, антитела IgG к тканевой трансглутаминазе 1,08 ед/мл в пределах нормы.

Водородный дыхательный тест с фруктозой: положительный.

Гистологическое исследование кожи: эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием с гиперкератозом, акантозом. На границе с дермой отмечаются микроабсцессы,

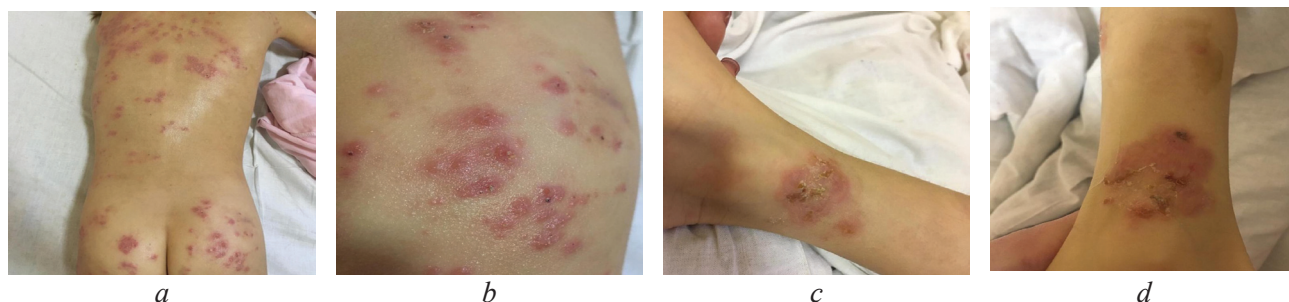


Рис. 1. Фото пациентки М., 2015 г.р., страдающей герпетиформным дерматитом Дюринга (до лечения): *a* – локализация высыпаний на коже спины; *b* – на коже ягодиц; *c* – в области передней поверхности голени; *d* – в области внутренней поверхности голени

Fig. 1. Photo of patient M., born in 2015, suffering from Dühring dermatitis herpetiformis (before treatment): *a* – localization of rashes on the skin of the back; *b* – on the skin of the buttocks; *c* – in the anterior surface of the lower leg, *d* – in the area of the inner surface of the lower leg

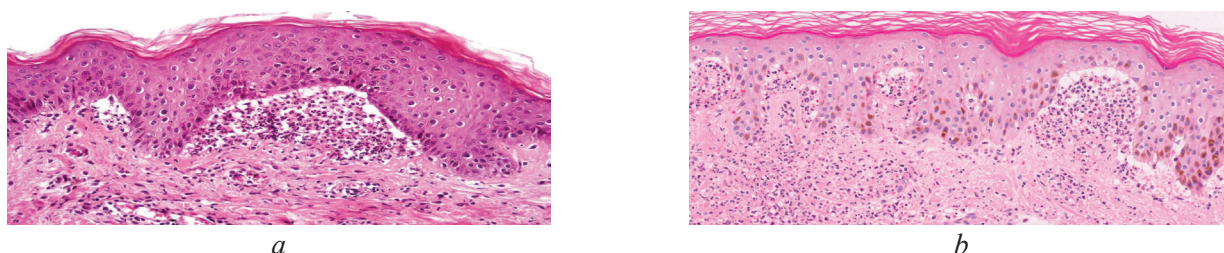


Рис. 2. Гистологическое исследование у пациентки М., 2015 г. р.: *a* – участок кожи, покрытый многослойным плоским ороговевающим эпителием. В эпидермисе изменений не наблюдается; *b* – субэпидермально, в папиллярных (сосковых) отделах дермы отмечаются скопления нейтрофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×200

Fig. 2. Histological examination in patient M., born in 2015: *a* – an area of the skin covered with stratified squamous keratinizing epithelium. No changes are observed in the epidermis; *b* – subepidermal, papillary (nipple) parts of the dermis, accumulations of neutrophilic leukocytes are noted. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×200

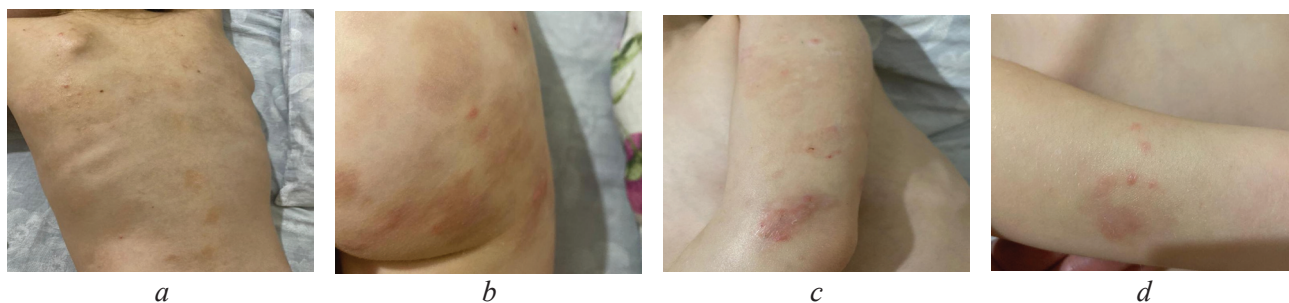


Рис. 3. Фото пациентки М., 2015 г. р., страдающей герпетиформным дерматитом Дюринга (на фоне терапии, 10-й день): *a* – регресс патологического процесса на коже спины; *b* – ягодиц; *c*, *d* – верхних конечностей

Fig. 3. Photo of patient M., born in 2015, suffering from Dühring's dermatitis herpetiformis (during therapy, 10 day): *a* – regression of the pathological process on the skin of the back; *b* – buttocks; *c*, *d* – upper limbs

заполненные фибрином, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами (рис. 2).

Иммуногистохимическое исследование с антителами к IgA: положительное. Отмечается экспрессия в клетках эпителия вокруг микроабсцессов и пузырей. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: уплотнение стенок желчного пузыря. УЗИ щитовидной железы: без патологии.

HLA-типирование по определению наследственной предрасположенности к целиакии методом

ПЦР: выявлен гаплотип молекулы DQ2, отвечающий за наследственную предрасположенность к целиакии.

Консультация эндокринолога: «Темповая поддержка роста конституционально-соматическая. Гиперлипидемия».

Консультация гастроэнтеролога: «Целиакия, атипичная форма. Хронический гастродуоденит, субремиссия. Белково-калорийная недостаточность 2-й степени, смешанного генеза».

На основании результатов клинико-лабораторного обследования пациентке был подтвержден клинический диагноз: «Герпетиформный дерматит Дюринга, осложненный пиодермией».

Проведено следующее лечение (на базе кожно-венерологического отделения ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ): безглютеновая диета, Аевит 0,2 г по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 10 дней, Преднизолон 15 мг в сутки в течение 10 дней, затем преднизолон 10 мг в сутки в течение 5 дней (доза постепенно была снижена до 5 мг в сутки); глюконат кальция 0,5 г по 1/2 таблетке 3 раза в сутки в течение 10 дней; местная терапия: вскрытие пузырей, обработка раствором хлоргексидина биглюконата 3 раза в сутки, крем «Метилпреднизолон ацепонат». Также применяли: Креон 5000 ЕД 3 раза в сутки во время еды в течение 3 нед. (курсом 1 раз в 3 мес.), витамин D по 2000 МЕ в сутки длительно, Бификол по 5 доз 3 раза в сутки в течение 3 нед., затем Бак-Сет Форте по 1 саше 1 раз в сутки в течение 1 мес., смесь «Пептамен Юниор» по 150–200 мл 3 раза в сутки длительно.

ОБСУЖДЕНИЕ

На 10-е сутки терапии патологический процесс регрессировал, отмечалось уменьшение эритемы в очагах, папулы приблизились к уровню здоровой кожи, везикулы и пузыри подсохли в корочки, эрозии эпителизовались, серозно-геморрагические корочки отошли (рис. 3).

Пациентка была выписана с клиническим улучшением с диагнозом: «Герпетиформный дерматит Дюринга»; с клиническим выздоровлением с диагнозом: «Пиодермия».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной терапии была достигнута клиническая ремиссия дерматоза. Девочка выписана домой с рекомендациями: соблюдение безглютеновой диеты, прием дапсона по 1 мг/кг в сутки, наблюдение педиатра, гастроэнтеролога, эндокринолога, дерматолога по месту жительства. Даны рекомендации по диете и лечению, так как, по нашим данным, 40,1 % подростков и 38,2 % родителей предпочитают не рассказывать врачу о нарушениях режима питания и лечения [7, 8, 14, 16].

Данное клиническое наблюдение представляет интерес для практикующих врачей-дерматологов в связи с редкой встречаемостью герпетиформного дерматита Дюринга у детей, сложностью дифференциально-диагностического поиска, что требует дальнейшего обобщения опыта с применением гистологических, иммуногистохимических и мо-

лекулярно-генетических методов исследования. Это обосновывает необходимость комплексного исследования как структурно-функциональных особенностей кожных покровов у этих пациентов, так и особенностей их гормонального статуса для полного понимания механизмов их взаимного влияния и коррекции существующих схем терапии и профилактики [3].

Источник финансирования: не указан.

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонифаци Э. Дифференциальная диагностика в детской дерматологии. – М.: Издательство Панфилова, 2014. – С. 104–110. [Bonifaci E. Differential diagnosis in pediatric dermatology. Moscow: Panfilov Publishing House; 2014. P. 104–110. (In Russ.)]
2. Бутов Ю.С., Потеев Н.Н. Руководство для врачей по дерматовенерологии. – М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 276–301. [Butov YuS, Potekaeв NN. Rukovodstvo dlya vrachej po dermatovenerologii. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media; 2017. P. 276–301 (In Russ.)]
3. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 88–90. [Vasiliyev AG, Zaslavskiy DV, Trashkov AP, et al. Changes in the hormonal status of patients with focal psoriasis vulgaris. Vestnik dermatologii i venerologii. 2011;(5):88–90. (In Russ.)]
4. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. – М.: Издательство Фолиант; 2016. – С. 45–55. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. Bolezni kozhi novorozhdennyh i grudnyh detej. Moscow: Izdatel'stvo Foliant; 2016. P. 45–55. (In Russ.)]
5. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Куликова С.Ю. О заболеваниях, ассоциированных с нарушением барьерной функции кожи // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 3. – С. 111–114. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Kulikova SYu. About the diseases associated with impaired barrier function of the skin. Pediatrician (St. Petersburg). 2013;4(3):111–114. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED43111-114>.
6. Горланов И.А., Заславский Д.В., Куликова С.Ю., и др. Детская дерматовенерология: учебник / под ред. И.А. Горланова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 337–341. [Gorlanov IA, Zaslavsky DV, Kulikova SYu, et al. Detskaja dermatovenerologija: uchebnik. Gorlanov IA, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 337–341 (In Russ.)]

7. Горланов И.А., Микиртичан Г.Л., Заславский Д.В. и др. Клинико-социологические проблемы комплаентности в детской дерматологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – Т. 87. – № 1. – С. 36–40. [Gorlanov IA, Mikirtichan GL, Zaslavskij DV, et al. Clinical and social problems of compliance in pediatric dermatology. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011;87(1)36-40. (In Russ.)]
8. Заславский Д.В., Харбедия Ш.Д., Хведелидзе М.Г., и др. Результаты оценки пациентами деятельности медицинского персонала // Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении: материалы IX Российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова / под общей ред. О.В. Кравченко, Г. Хана. – Новосибирск: Сибирский Центр Деловых Технологий, 2010. – С. 28–29. [Zaslavsky DV, Harbedia SD, Hvedelidze MG, et al. Rezul'taty ocenki pacientami dejatel'nosti medicinskogo personala. In: *Novye gorizonty: innovacii i sotrudnichestvo v medicine i zdravooxranenii: Materialy IX rossijsko-nemeckoj nauchno-prakticheskoy konferencii Foruma im. R. Koha i I.I. Mechnikova*. Kravchenko OV, Han G, eds. Novosibirsk: Sibirskii Tsent Delovykh Tekhnologii; 2010. P. 28-29. (In Russ.)]
9. Потеекаев Н.Н., Львов А.Н. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Москва: Издательство Панфилова. – 2015. – С. 714–720. [Potekaev NN, Lvov AN. *Dermatologija Ficpatrika v klinicheskoy praktike*. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova. 2015;714-720 (in Russ.)]
10. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдилов А.А. Дерматология. Иллюстрированное руководство клинической диагностики по профессору Родионову А.Н. / под ред. А.Н. Родионова. – М.: Издательский дом «Граница», 2018. – 944 с. [Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sydikov AA. *Dermatology: The illustrated guide to clinical diagnostics to professor Rodionov A.N.* Moscow: Izdatel'skii dom "Granitsa"; 2018. 944 p (In Russ.)].
11. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., и др. Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи. – Ташкент, 2014. – 208 с. [Rodionov AN, Zaslavskij DV, Chuprov IN, et al. *Dermatopatologija vospalitel'nyh zabolevanij kozhi*. Tashkent; 2014. 208 p. (In Russ.)]
12. Тихоновская И.В., Катина М.А. Буллезные дерматозы: методические рекомендации. – Витебск: ВГМУ, 2018. – С. 25–32. [Tikhonovskaya IV, Katina MA. *Bulljoznye dermatozy: metodicheskie rekomendacii*. Vitebsk: Vitebskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2018. P. 25-32. (In Russ.)]
13. Шнайдерман П., Гроссман М. Дифференциальная диагностика в дерматологии. – М.: Бином, 2017. – С. 42–51. [Schneiderman P, Grossman M. *Differencial'naja diagnostika v dermatologii*. Moscow: Binom; 2017. P. 42-51. (In Russ.)]
14. Харбердия Ш.Д., Моисеева К.Е., Заславский Д.Д., Ермакова Н.С. Результаты оценки отдельных показателей работы дерматовенерологической службы Северо-Западного Федерального округа // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4. – № 2. – С. 13–19. [Harberdiya ShD, Moiseeva KE, Zaslavskij DV, Ermakova NS. Results of the assessment of individual indicators of the work of the dermatovenerological service of the North-Western Federal District. *Meditina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2019;4(2):13-19. (In Russ.)]
15. Хэбиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение. – М.: Медпресс-информ, 2016. – С. 341–344. [Hebif TP. *Skin diseases. Diagnosis and treatment*. Moscow: Medpress-inform; 2016. P. 341-344. (In Russ.)]
16. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Витенко Н.В., и др. Некоторые результаты оценки пациентами качества медицинской помощи // Ученые записки СПбГМУ им. акад. Павлова И.П. – 2010. – Т. 17. – № 2. – С. 5–7. [Yuryev VK, Zaslavsky DV, Vitenko NV, et al. Nekotorye rezul'taty ocenki pacientami kachestva medicinskoj pomoshhi. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. Pavlova IP*. 2010;17(2):5-7. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Юрий Александрович Новиков — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии. БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер», Омск. E-mail: buzoo.kkvd@mail.ru.

Денис Владимирович Заславский — д-р мед. наук, профессор, кафедра дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: venerology@gmail.com.

Ольга Валерьевна Правдина — канд. мед. наук, доцент, кафедра дерматовенерологии и венерологии. ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск. E-mail: pravdina76@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Yuri A. Novikov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department Dermatovenereology and Cosmetology, Chief Physician. Omsk, Russia. E-mail: buzoo.kkvd@mail.ru»

Denis V. Zaslavsky — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: venerology@gmail.com.

Olga V. Pravdina — MD, PhD, Associate Professor, Department of dermatovenereology and cosmetology. Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. E-mail: pravdina76@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Елена Александровна Зыкова — канд. мед. наук, ассистент, кафедра дерматовенерологии и косметологии. ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск. E-mail: zyk.alena@mail.ru.

Анастасия Сергеевна Липатникова — врач-дерматовенеролог поликлинического отделения № 1 БУЗОО «ККВД». БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер», Омск. E-mail: Lime-as@mail.ru.

Елена Семеновна Большакова — врач-дерматовенеролог, заведующая кожно-венерологическим отделением клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: bolena2007@rambler.ru.

Елена Сергеевна Манылова — врач-дерматовенеролог клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tulechka78@mail.ru.

Людмила Николаевна Дроздова — врач-дерматовенеролог клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: luddrozd@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena A. Zykova — MD, PhD, Assistant Professor, Department of dermatovenereology and cosmetology. Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. E-mail: zyk.alena@mail.ru.

Anastasia S. Lipatnikova — Doctor-dermatovenereologist of the polyclinic department No. 1 KKVD. Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Omsk, Russia. E-mail: Lime-as@mail.ru.

Elena S. Bolshakova — doctor-dermatovenereologist, Head of the dermatovenereological department of the clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bolena2007@rambler.ru.

Elena S. Manylova — Doctor-dermatovenereologist of the clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tulechka78@mail.ru.

Lyudmila N. Drozdova — Doctor-dermatovenereologist of the clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: luddrozd@mail.ru.



МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ ДЕТСКИХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11687-97>

ПРОБЛЕМЫ И НЕДОСТАТКИ СОВРЕМЕННОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© Т.Г. Кузнецова¹, М.Л. Стружкин¹, Е.А. Родина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук», Санкт-Петербург;

² Государственное бюджетное детское образовательное учреждение Детский сад № 81, Санкт-Петербург

Для цитирования: Кузнецова Т.Г., Стружкин М.Л., Родина Е.А. Проблемы и недостатки современной отечественной системы организации работы дошкольных образовательных организаций для детей раннего дошкольного возраста // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 6. – С. 87–97. <https://doi.org/10.17816/PED11687-97>

Поступила: 07.10.2020

Одобрена: 12.11.2020

Принята к печати: 23.12.2020

Появление данной работы обусловлено современными требованиями законодательства Российской Федерации, в том числе Федеральным законом от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», о необходимости расширения сети дошкольных образовательных организаций, имеющих группы для детей раннего возраста, и создании групп для детей младенческого возраста, начиная с 2 мес. Авторами статьи проведен анализ существующих условий пребывания детей в дошкольных организациях в нашей стране и за рубежом. Показано, что для сохранения здоровья, успешной адаптации и развития ребенка к дошкольной организации и создания групп для детей до года необходимо не только привести в соответствие существующую нормативно-правовую базу, но и провести значительную реорганизацию устройства дошкольных организаций с целью создания адекватных условий для детей младенческого и раннего возраста без нанесения ущерба их здоровью и социальному благополучию семьи. Подчеркивается необходимость сформулированных рекомендаций для родителей по охране здоровья и подготовке младенца к детскому саду, осуществления адресной медицинской, социальной и материальной помощи родителям для осознанного выбора родителями между воспитанием их ребенка в домашних условиях или в дошкольной организации. Обращается внимание на необходимость серьезной финансовой поддержки дошкольных организаций для обустройства зданий и территорий для безопасного нахождения малыша в дошкольной образовательной организации, адекватного ухода за ним, воспитания и благополучного его развития при непременном условии сбережения его здоровья. Подчеркивается необходимость пересмотра штатных расписаний дошкольных организаций с целью возвращения педиатров, медицинских сестер, учителей-логопедов, педагогов-психологов в состав сотрудников. В работе проведено сопоставление организации работы дошкольных образовательных организаций за рубежом и в России. Кратко рассматриваются некоторые особенности психофизиологического и физического состояния детей раннего и младенческого возраста, даются необходимые рекомендации родителям. Обсуждаются возможности улучшения периода адаптации к дошкольным образовательным организациям РФ без нанесения ущерба здоровью детей раннего и младенческого возраста.

Ключевые слова: детский сад; здоровье ребенка; воспитание; образование; адаптация; рекомендации родителям.

PROBLEMS AND NEGATIVE FEATURES OF CONTEMPORARY RUSSIAN SYSTEM OF PRESCHOOL INSTITUTIONS (KINDERGARDENS) FOR CHILDREN OF EARLY PRESCHOOL AGE

© T.G. Kuznetsova¹, M.L. Struzhkin¹, E.A. Rodina²

¹ Pavlov Institute of physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

² State Budgetary Preschool Educational Institution No. 81, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kuznetsova TG, Struzhkin ML, Rodina EA. Problems and negative features of contemporary Russian system of preschool institutions (kindergardens) for children of early preschool age. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):87-97. <https://doi.org/10.17816/PED11687-97>

Received: 07.10.2020

Revised: 12.11.2020

Accepted: 23.12.2020

The appearance of this work governs by the modern requirements of the Russian Federation legislation, including Federal Law of 29.12.2012 No. 273-FL "Education in the Russian Federation", Federal State Educational Standard, SanPiN and other regulatory acts of the Russian Federation Government with necessity to expand the network of preschool educational organizations having groups for young children and creating groups for infants starting from 2 months. The authors of the article analyzed the existing conditions in preschool organizations in our country and abroad. It is shown that in order to maintain health, successfully adapt and develop an infant and young child to preschool organizations, create groups for children up to a year old, it is necessary not only to bring the existing legal framework into line, but also to conduct a significant reorganization of the structure of preschool organizations, with the aim of creating adequate conditions for infants without harming the health of the newborn child and the social well-being of the family. It emphasizes the need to provide parents with recommendations for protecting health and preparing the baby for kindergarten by providing targeted financial assistance to parents for a conscious choice between home education and training in the context of early childhood care. Serious financial support is also required for preschool organizations to equip buildings and territories for the care, upbringing and safe development of children of this age. The need for the return of pediatricians, nurses, speech therapists, educators, psychologists to the staff of preschool organizations is emphasized that is the need for review in the direction of increasing staffing levels. A comparison is made of the preschool educational organizations work organization abroad and in Russia. Some features of the young children and infants psychophysiological and physical condition are briefly reviewed, and necessary recommendations are given to parents. The article discusses the possibility of improving the adaptation period to preschool educational institutions in Russian Federation without harming the health of young children and infants.

Keywords: kindergarten; child health; upbringing; education; adaptation; recommendations to parents.

Каждый ребенок с момента рождения, а лучше, с момента зачатия, должен иметь возможность жить здоровой и полноценной жизнью. Здоровье детей — это показатель благополучия общества, который не только отражает настоящую ситуацию в стране, но и определяет ее будущее [28, 29, 31, 37, 39].

Младенческий и ранний дошкольный возраст ребенка, с одной стороны, наиболее эффективное время его развития, но с другой, самая уязвимая пора его физического, психического и социального развития. В первые два года формируется *Человек* со всеми его потребностями.

На сегодняшний день неблагоприятная тенденция ухудшения психофизического здоровья детей приобрела настолько устойчивый характер, что создается реальная угроза национальной безопасности. Россия оказалась на 79-м месте из 180 стран мира по качеству жизни детей и их перспективам в будущем, а количество детей-сирот при живых родителях в РФ на сегодняшний день достигло 89,5 тыс. человек [28]. Причины этого кроются в различного рода реформированиях, в том числе в системе образования, здравоохранения, свертывании профилактической работы, социально-экономической нестабильности общества. В результате ослабла ценность семьи, увеличилось количество разводов, а число матерей-одиночек возросло до 6,2 млн [24, 25]. На 1 января 2019 г. в России проживало 30,2 млн человек младше 18 лет, из которых свыше 5 млн оказались детьми из многодетных, малоимущих, молодых и неполных семей [8, 13, 29].

Такая ситуация обуславливает необходимость увеличения мест в дошкольных детских учреждениях, где ребенок в течение 10–12 ч может находиться под профессиональным присмотром и уходом педагогов-воспитателей.

Потребности общества в образовании и воспитании детей дошкольного возраста диктуются объективными факторами развития современного цивилизованного общества и экономики страны. Расширение сети детских садов, увеличение в них количества мест и введение групп для детей до 1–2 лет является острой потребностью граждан. Детский сад — это первый институт, где вступают в права социально-коммуникативные отношения ребенка с обществом, при условии неукоснительной необходимости сохранения его психофизического здоровья и раннего выявления детей с задержкой психического и речевого развития. В настоящее время в РФ детские сады посещает примерно 65 % детей дошкольного возраста, тогда как в странах западной Европы и Америке дошкольные образовательные учреждения охватывают почти 90 % детей за счет обязательного посещения ребенком в возрасте 6–7 лет дошкольного учреждения [6, 9, 10, 12, 32].

Система дошкольного образования в РФ, обобщаемая в понятие «новая социокультурная ситуация развития детства», требует обновления и изменения форм и условий воспитания и обучения детей. Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 01.03.2020¹, определяя

¹ Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (ред. от 01.03.2020).

нижнюю границу воспитания, развития и образования детей младенческого и раннего дошкольного возраста двухмесячным возрастом, явно не проработан. Однако на сегодняшний день нет *понимания* проблемы *организации* работы детской образовательной организации (ДОО) с детьми младенческого и раннего возраста, а сами рекомендации этих документов *в том виде, как они прописаны* порождают принципиальные противоречия между требованиями законов и нормативных актов с возможностями ДОО. Для их разрешения требуется тщательный, скрупулезный и всесторонний анализ создания дополнительных мест в ДОО для детей до года и мер адресной поддержки семей с детьми раннего возраста. Важнейшей проблемой остается сам статус ДОО и подход к организации его работы. Необходимо расширение и обустройство помещений для хранения молочных смесей для детей до года, прогулочных и игровых площадок, спальных комнат для 2–3-разового дневного сна малыша на воздухе или проветриваемые веранды, что связано с большими денежными вложениями в бюджеты самих ДОО [19, 23, 29, 36].

По данным на 1 января 2020 г. в России максимальный размер пособия по уходу за ребенком составляет 27984 руб. 66 коп., а минимальный размер пособия на первого, второго и последующего малыша с 1 июня 2020 г. достиг 6752 руб. в сравнении с 4852 руб. в 2020 г. [5, 13, 19, 23, 29]. Однако эти пособия напрямую зависят от минимального размера оплаты труда (МРОТ) и региональных и районных индексируемых коэффициентов. В то же время оплата пребывания ребенка в детском саду определяется 40 % среднего заработка родителей, не превышая 27984,66 руб.

В Санкт-Петербурге денежная компенсация родителям за детей, посещающих детский сад за счет средств из бюджета города, определяется 20 % фактической оплаты за содержание первого ребенка, 50 % — за второго ребенка, и 70 % — за третьего и следующего по счету ребенка. При этом месячная оплата в группе неполного дня за ребенка 2–3 лет составляет 515 руб., а в группе целого дня за ребенка от 3 лет — 1219,7 рублей [19].

Однако проблемы граждан в РФ, учитывая их социально-бытовое состояние, не сводятся только к материальной помощи и увеличению мест в государственных бюджетных дошкольных образовательных учреждениях (ГБДОУ). Для того чтобы мать имела возможность сама заниматься собственным ребенком необходима всесторонняя помощь и поддержка со стороны государства. И здесь отечественная система дошкольного образования, осо-

бенно для детей младенческого и раннего возраста, сталкивается со множеством проблем.

Необходимость реорганизации дошкольного образования очевидна, но встает вопрос — *с чего начать?*

С нашей точки зрения, прежде всего, необходимо провести анализ основных нормативных документов с целью приведения их в соответствие с потребностями граждан и возможностями государства, при участии медицинских и социальных работников, педагогов, психологов и профессиональных организаторов дошкольного образования.

Для осуществления режимных моментов (кормления, сна, игр, прогулок) в группах для детей до года в ДОО необходимы воспитатели, знакомые с *медико-психологическими* и педагогическими аспектами работы, постоянное присутствие квалифицированных врачей-педиатров, выведенные из штатного расписания ДОО были переданы в ведение Министерства здравоохранения РФ, коррекционных психологов и психофизиологов. Необходимо пересмотр программ их обучения, разработка профессиональных стандартов и должностных инструкций при обязательной переподготовке и предварительной апробации специалистов для работы в таких группах. Для организации питания младенца, учитывая его переход от грудного вскармливания к питанию смесями и введения прикорма, для организации 4–6-разового приготовления пищи грудным детям требуется специалист-диетолог. Однако у разработчиков нововведений нет четкого понимания вопроса, какими знаниями должен обладать персонал в группах для детей младенческого возраста — педагогическими? медицинскими? социальными?

Эти вопросы могут быть решены только на законодательном уровне при комплексном междисциплинарном *взаимодействии* и *взаимопонимании* представителей систем здравоохранения и высшего и среднего образования.

Рождение ребенка — величайшая, часто долгожданная радость и, вместе с этим, огромная ответственность за новую жизнь, за ее будущее. Все девять месяцев беременности ребенок ощущает тесный телесный и духовный контакт с матерью, полное единение и защищенность.

После появления на свет малышу остро необходим непосредственный контакт с матерью. На основе врожденной программы импринтинга — психофизиологического механизма, в соответствии с которым впечатление или образ, воспринятые в определенный критический период развития, прочно запечатлеваются в мозгу, превращаясь

в устойчивую поведенческую программу — у ребенка формируется система «мать–ребенок» при обязательном условии удовлетворения таких жизненно важных (базисных) взаимных потребностей, как непосредственный тактильный контакт и ласка, внимание к своим потребностям, запечатлевая любовь матери, ребенок учится воспринимать мир как свой родной дом. У ребенка формируется поведение привязанности, доверия, возможности получить поддержку, ощущение безопасности и уверенности в себе и своих возможностях. Малыш сам учится чувствовать потребности окружающих его людей (эмпатия). В противном случае он интуитивно ощущает свою ненужность, «брошенность» и учится самостоятельно находить не всегда адекватные способы их удовлетворения. Стратегия поведения, выработанная в раннем детстве, может сохраняться в течение жизни [3, 14–18, 26, 31, 34].

Переход малыша из домашних условий в ДОО — сильнейший стресс и для ребенка, и для его матери. Любая, даже кратковременная, их разлука трудно переживается обоими и не способствует его психофизическому здоровью [4, 6, 9–12, 17, 26, 33, 39].

Из-за прекращения грудного вскармливания в случае помещения ребенка в раннем возрасте в дошкольное учреждение у него страдает его и без того еще не сформированный иммунитет [1, 7, 21, 30], а питание детскими смесями нередко ведет к проявлению аллергических реакций и, как результат, снижению иммунитета и увеличению количества простудных и вирусных заболеваний.

К тому же в первые 2–3 мес. после родов ослабленный организм матери не готов к ежедневному напряженному труду, что ранее учитывалось при увеличении декретного отпуска. Поместив на целый день ребенка в детский сад, мать, в свою очередь, тревожится за него, что сказывается как на ее психическом состоянии, так и на качестве ее работы. Вернувшись вечером домой и окунувшись в повседневные хлопоты, она часто уже физически не в состоянии полноценно заняться малышом.

Таким образом, совокупность бытовых условий, финансовых возможностей, чрезмерное карьерное стремление женщины и другие причины не позволяют в полной мере формироваться нормальным взаимоотношениям матери и ребенка, не способствует оптимальному процессу психического и личностного его развития. В результате ни у матери, ни у ребенка не формируется привязанность друг к другу, о чем свидетельствует тот факт, что только у 6,2 % детей, воспитываемых в семьях, формируются относительно безопасные модели привязанности и поведения [3, 26, 31].

В ГБДОУ Детский сад № 81 Красногвардейского района Санкт-Петербурга был проведен опрос 124 родителей детей в возрасте от 2 до 3 лет, согласно которому оказалось, что у 77 % детей выражена сильнейшая привязанность к одному из близких, как правило, к маме. При этом 55 % детей тяжело переносят даже кратковременную разлуку с близкими.

Усиливает психологическое напряжение ребенка и неподготовленность его родителями к посещению дошкольной организации. Тот же опрос показал, что при поступлении ребенка в детский сад малыш не умеет пользоваться ложкой и жевать твердую пищу. Ему незнакомо и непривычно большинство блюд детского меню из-за неправильно организованного питания или питания «со взрослого» стола. Несоблюдение режима домашнего кормления влечет за собой неустойчивый аппетит у малыша, а из-за несоблюдения режима дня в 47 % случаев дети не могут заснуть и/или проснуться в положенное время. При этом многие родители, используя «пустышку», укачивают ребенка при засыпании (28 %). К моменту поступления в ДОО ребенок не приучен пользоваться туалетом и использует подгузники. В 40–45 % случаев у детей нет потребности общаться с другими детьми и взрослыми людьми, у 36 % детей в течение дня отмечается неустойчивое настроение с частым переходом к слезам.

Неготовность ребенка к поступлению в детский сад вынуждает его «здесь и сейчас» экстренно без учета его типологии и индивидуальных особенностей формировать новые навыки. И это дополнительный стресс. Тревогу и беспокойство ребенка усиливает и психологическая напряженность воспитателя, который физически не может одновременно успеть занять 25–30 детей, одеть/переодеть, накормить, высадить на горшок и т. д.

Высокая наполняемость групп — еще один фактор, затрудняющий адаптацию вновь поступившего малыша. «Новенький», попав в большой незнакомый коллектив, либо постоянно плачет в ожидании прихода родителей, либо молча переживает свой страх где-то в стороне, компенсируя его сосанием пальца, раскачиванием, нередко агрессией. Так создаются предпосылки для развития синдрома госпитализма и/или его подобию у конкретного малыша. Неадекватное поведение одного ребенка создает неустойчивый эмоциональный климат всей группы. В результате даже при идеальном уходе и правильном и своевременном кормлении у ребенка замедляется рост и развитие, снижается иммунитет, запаздывает двигательное и эмоциональное развитие, страдает интеллект, речь и психика

[2, 4, 14, 15, 17, 18, 22, 26, 39]. В результате регулярно посещают детский сад не более половины из зачисленных детей. Особенно это касается детей младенческого и младшего возраста. И это при дефиците и высокой востребованности мест в ДОО!

В странах Европы и Америки с группой из 14–15 детей одновременно работают два педагога, два ассистента и нередко дежурный родитель. Новых детей в группу вводят постепенно по 1–2 человека при наличии кого-то из родителей или няни [4, 9, 10, 12, 33]. Небольшое количество детей в группе не только способствует нормализации психологического климата в ней, но влечет за собой медицинские, педагогические и социальные выгоды [38]. Давно доказано, что физическое и психическое развитие ребенка тесно взаимосвязаны, и отклонения в физическом здоровье нередко ведут к психическим нарушениям [11, 13, 14, 35].

Многолетним опытом установлено, что наиболее подходящий возраст перехода ребенка в ДОО после 3–4 лет, когда он уже умеет общаться с другими детьми и взрослыми, может некоторое время оставаться без матери и ему можно объяснить, что мать (отец, бабушка) ушла «не навсегда» и скоро придет [3, 14, 17]. Однако и в этом случае необходима постепенная адаптация, если ребенок не плачет явно, еще не значит, что он спокоен. Он напряженно ждет возвращения родителей. Можно считать, что ребенок адаптировался к условиям ДОО, если он действительно охотно остается утром без родителей, ощущает психологический комфорт от пребывания в коллективе детей, усвоил правила поведения, у него нормализовались сон и аппетит, он овладел необходимыми навыками самообслуживания и коммуникации с детьми и воспитателями.

Следует обратить внимание на тот факт, что к посещению ребенком детского сада часто не готовы и сами родители. Они не только заранее не позаботились подготовить малыша к самостоятельной жизни в детском саду, не научили его элементарным правилам самообслуживания, сами недооценили или вовсе не посчитали необходимым освоить особенности адаптационного периода ребенка к жизни в новых условиях.

Совокупность этих факторов порождает психологическое, социальное и бытовое рассогласование между реальностью и ожиданиями самих родителей: ребенок *формально находится в ДОО, но реально находится там не может*. Большую часть времени малыш остается дома, мать вынуждена брать больничный лист по уходу за ним, нанимать няню, звать бабушку и т. д.

Необходимо учитывать, что значительная часть современных детей даже второго года жизни по

состоянию здоровья и иммунобиологическим характеристикам не готова к условиям пребывания в детском коллективе. В России ежегодно рождается почти полмиллиона детей с различными заболеваниями, а доля новорожденных в 2019 г. с каким-либо заболеванием составила 31 % всех родившихся детей. В течение же первого года жизни было зарегистрировано больше 3,5 млн детей, у которых было диагностировано какие-либо отклонения в здоровье [2, 27, 28].

Врожденный иммунитет, полученный ребенком после рождения и при вскармливании его грудным молоком матери, постепенно утрачивается, а собственный только нарабатывается. При расширении контактов в случае перехода из домашних условий в ДОО по восприимчивости к различного рода инфекции малыш сразу попадает в группу риска. По данным педиатров, гигиенистов и организаторов здравоохранения удельный вес часто болеющих организованных детей колеблется в пределах от 7,4 до 25 %. Обращаемость их в поликлиники в 1,5 раза выше, чем неорганизованных (соответственно 3677,1 и 2290,0 случая на 1000 обследованных). Дети в младенческом и раннем возрасте склонны к микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов и повторным вирусным. В этот период начинают проявляться многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни (гломерулонефрит, васкулиты и др.). Становятся более четкими признаки иммунодефицитов (атопический, лимфатический, аутоаллергический). Установлена более высокая заболеваемость организованных детей первого и второго годов жизни (соответственно 3909,8 и 4057,9 случаев), при этом у неорганизованных детей наименьшая заболеваемость в возрастной группе до одного года (1665,6 случаев) [1, 2, 20, 27, 28, 30]. К тому же многие дети не имеют прививок по возрастному регламенту. Массовый незаконный отказ от прививок привел к увеличению числа заболеваний туберкулезом, корью, краснухой, полиомиелитом и вошел в десятку основных проблем в мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2, 21, 27, 30]. Их поступление в ДОО не только увеличивает риск заболевания данного ребенка, но и создает проблемы для организации работы ДОО, так как установленные правила требуют разобщения не привитых детей на срок до 60 дней с детьми, у которых эти прививки проведены. Встает вопрос — куда поместить этих малышей? ДОО вынуждено действовать по принципу «должен взять — нельзя взять». В результате такие дети вынуждены кочевать из группы в группу без учета их возраста и физического состояния.

Кроме воспалительных и инфекционных заболеваний, по данным ВОЗ, более 15 % детского населения Земли страдает аллергическими заболеваниями, про которые уже говорят как про «чуму III тысячелетия». И Россия здесь не исключение. Одно из ведущих мест в общей структуре аллергических заболеваний в младенческом и детском возрасте занимает атопический дерматит. В разных странах им страдают от 10–28 % детей. Первые проявления атопического дерматита у 70 % детей наблюдаются в возрасте от 3 мес., которые переходят в 64 % случаев в острую крапивницу на пищевые продукты. Нередко этому сопутствуют отек Квинке, токсикодермия. К 3–4 годам у 40–50 % детей с атопическим дерматитом развивается бронхиальная астма, поллиноз и/или аллергический ринит, у 5 % детей до 1 года встречается аллергический ринит [1, 7, 20, 21]. Особого внимания к себе требуют дети с наследственной предрасположенностью к аллергиям, которые приводят к социальной дезадаптации и инвалидизации ребенка [27, 30].

Вероятность проявления различного рода аллергических реакций у детей колеблется в пределах 20–70 %, если аллергическими заболеваниями страдает мать, и в 12–40 % случаев — если аллергик отец. В случае, если оба родителя аллергики, вероятность проявления ее у ребенка достигает 80 % [1]. Проявления аллергических реакций, равно как острых заболеваний и травм, требуют *немедленного* вмешательства врача, чем обуславливается его постоянное пребывание в ДОО. А если его нет в ДОО?!

Из сказанного вытекает третья проблема — экономическая. Временная нетрудоспособность женщины нарушает график работы предприятия. И тогда правомерен следующий вопрос: насколько эффективен ранний выход матери на рабочее место с точки зрения экономики? Государство, с одной стороны, из-за частых болезней ребенка и нередко ранней его выписки в ДОО получает большое и, возможно, мало трудоспособное поколение в будущем, а с другой, возникают экономические потери и рост безработицы уже сегодня, так как женщина, часто отсутствующая на рабочем месте, не нужна работодателю [39].

Перечисленные проблемы усугубляются новыми требованиями Закона об образовании в редакции от 07.2020²

«Дети сегодня — это народ завтра» [16]. Россия в рейтинге из 180 государств по младенческой смертности оказалась на 51-м месте и 79-м — по

качеству жизни детей и их перспективам в будущем [13, 27, 29]. Для матери отдать малыша в дошкольную организацию с двухмесячного возраста — это возможность продолжить учебу, работу, обеспечить себе карьерный рост, но благо ли это для ее ребенка? Женщине, если у нее есть материальная возможность, не следует пренебрегать своим правом находиться в декретном отпуске до 3-летнего возраста малыша и воспитывать его дома во имя сохранения своего здоровья и благополучия ребенка.

Отсюда ключевая проблема государства — *междисциплинарное и межведомственное взаимодействие* здравоохранения, педагогики, социальных институтов и родителей для создания благоприятных условий сохранения здоровья и развития ребенка. Задача государства — помочь в осознанном выборе родителями вариантов воспитания, развития и обучения ребенка с учетом допустимых рисков для здоровья подрастающего поколения. Обязанность государства и социальных институтов — организация курсов (семинаров) обучения родителей по подготовке их детей к детскому саду либо на базе ближайшего ГБДОУ, либо в специально организованных на муниципальном уровне консультативных пунктов для того, чтобы родители смогли реально оценить ситуацию: готов ли их ребенок физически и психологически к пребыванию в детском коллективе и сможет ли он провести там целый день? (ред. от 01.03.2020)

За рубежом, по данным литературных источников [4, 6, 9, 10, 12, 33, 36], родители имеют возможность выбирать удобный для них вариант воспитания ребенка и ухода за ним: няня, детский сад не полного дня, частный детский сад.

С целью реализации этих задач необходимы:

- 1) организация консультативных центров и родительских клубов с целью медицинского и педагогического просвещения;
- 2) разъяснение физиологических особенностей ребенка;
- 3) создание условий для общения детей и родителей между собой, их знакомства с потенциальными будущими педагогами и образовательной организацией, которую они планируют выбрать для дальнейшего посещения;
- 4) получение квалифицированных консультаций педиатров, логопедов, коррекционных психологов и других специалистов, включая ортопедов, детских психиатров и т. д.;
- 5) развитие сети центров игрового развития на базе дошкольных образовательных организаций.

² Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (от 07.2020).

Для функционирования таких центров следует:

- 1) организовать сетевое взаимодействие ДОО и детских поликлиник на уровне городских, районных и муниципальных организаций здравоохранения;
- 2) предусмотреть возможность оказания консультативной помощи по сопровождению родителей детей, остающихся в домашних условиях;
- 3) создать службы ранней помощи семьям с детьми до года.

При осознанном подходе родителей к этим важнейшим вопросам, оценке собственных возможностей и состояния здоровья ребенка некоторые родители, возможно, предпочтут временно не занимать место в детском саду, освободив место для остро нуждающихся семей. А последние, в свою очередь, приложат все усилия, чтобы поступление малыша в детский сад не стало семейным стрессом. Вместе с этим необходимо *повысить* резко снизившуюся за последние годы *социальную ответственность* самих родителей за психофизическое состояние ребенка, его воспитание и обучение. В 2019 г. 46 157 родителей лишили родительских прав или ограничили в них, в стране выявлено 47 640 детей-сирот и/или детей, оставшихся без попечения родителей [13].

Всем взрослым — родителям, педагогам, врачам, социальным работникам, всем заинтересованным лицам и организациям без исключения — необходимо понять и помнить, что физическое и психическое развитие ребенка тесно взаимосвязаны и отклонения в физическом здоровье влечет за собой психические нарушения.

Однако, несмотря на все трудности адаптации ребенка и его родителей к ДОО, не достаточно разработанные и продуманные нормативные документы по организации работы детских садов и спорные моменты в организации групп для детей раннего и младшего возраста, ребенку все-таки следует посещать дошкольную организацию с учетом его возраста, состояния здоровья и семейной ситуации, памятуя о том, что отпуск по уходу за ребенком до 3 лет может быть предоставлен не только маме, но и любому его родственнику.

Для малыша старше 2 лет пребывание в детском саду может стать вполне полезным и комфортным *после периода* его полной адаптации с помощью родителей и квалифицированных воспитателей. Под руководством профессионалов у детей развиваются двигательные навыки, совершенствуется координация движений, его развитием занимаются специалисты и педагоги, происходит первичная социализация, обучение коммуникативным навыкам и общению, взаимодействию в коллективе свер-

стников, познавательному и речевому развитию, самостоятельности и элементарному самообслуживанию.

В настоящее время в Санкт-Петербурге в рамках дошкольного образования для детей раннего возраста организуются группы кратковременного пребывания (не более 2–3 ч). В качестве переходной меры адаптации ребенка и семьи такая форма вполне оправдана. Это наилучший выход для детей от 1 года до 2 лет, где ребенок привыкает к обстановке ДОО, формирует и/или совершенствует общение с педагогами и детьми, но не испытывает эмоционального напряжения из-за длительного расставания с семьей и резким изменением уклада жизни. Возможна организация семейных групп и консультационных и игровых центров. Допустимо частичное совмещение образовательных дошкольных организаций с домами проживания одиноких пенсионеров, которым будет в радость присматривать за малышами.

Для определения потребностей родителей в организации работы групп для детей до года целесообразно провести мониторинг и выяснить *нужны* ли им такие места в ДОО и будут ли полностью востребованы.

Родителям детей старше 1,5 лет можно организовать и предложить на выбор: а) посещение их детьми группы кратковременного пребывания в ДОО при последующем обязательном переводе ребенка в группу полного дня *того же* детского сада, так как при предоставлении возможности посещения малышом группы кратковременного пребывания детей родителей снимают с очереди на предоставление места в детском саду; б) сохранение выплат мамам по уходу за ребенком до 1,5–3 лет или до предоставления места в дошкольной образовательной организации. В ряде регионов такие выплаты осуществляются, и они очень востребованы родителями.

Нормально развивающиеся и подготовленные дети старше 2 лет легче приспосабливаются к изменениям в жизни и к пребыванию в ДОО. Именно поэтому необходимо поддерживать и создавать достаточное количество мест в них особенно в районах новостроек, где проживает большое количество молодых и остро нуждающихся семей в местах в детских садах. При этом в первую очередь следует обеспечивать местами в группах детей раннего возраста семьи, где работают оба родителя.

С целью реализации этих предложений в Санкт-Петербурге необходимо:

1. Прежде всего выяснить мнение родителей, имеющих детей до года: насколько такие группы будут востребованы, нужно ли это родителям?

2. Организовать проведение образовательных мероприятий для родителей детей раннего возраста для разъяснения им проблем адаптации ребенка и его психофизиологических особенностей.
3. Созвать региональную междисциплинарную конференцию специалистов в области здравоохранения и дошкольного образования детей младшего дошкольного возраста для выработки единого плана (необходимости) организации групп в ДОО для детей до года, их воспитания и развития.
4. Подготовить методические рекомендации для родителей и специалистов в области дошкольного образования по сохранению здоровья и развития детей младенческого и раннего возраста.

Вместе с этим, для организации ДОО в РФ следует учесть и работу зарубежных дошкольных учреждений. Так, в странах Европы и Северной Америки существуют ясли, где детей принимают с 2 мес. Но, как правило, это частные учреждения, где бесплатно можно оставлять ребенка на несколько часов, а его пребывание полный день оплачивается, составляя примерно 30 000 \$ в год, но и в этих условиях количество детей в детских группах редко превышает 5–6 человек [4, 6, 9, 12, 33].

В Норвегии, например, в детские сады детей принимают с 1 года. Новых детей принимают в группу по 1–2 человека в неделю при условии, что *кто-то из родителей или няня находится с ребенком целый день*, пока он адаптируется к новым условиям. На каждую группу детей более 14 человек приходится по 4 воспитателя: 2 старших + 1 обычный воспитатель + 1 ассистент на полный рабочий день и еще один ассистент на неполный рабочий день. При этом за первого ребенка в семье родители платят (в пересчете на наши деньги) 9000–10 000 руб., за второго — около 6000, за третьего — примерно 3500 руб., а четвертый пользуется услугами детского сада бесплатно [33].

В Швеции создаются родительские кооперативы или детские сады семейного типа на дому, но и в этих случаях количество малышей не превышает 5–6 человек. Обязательное условие для этих учреждений — наличие отдельной оборудованной специальной комнаты с душем и туалетом вне зависимости от того, есть ли в детском саду особые детишки или нет.

В Англии основную финансовую нагрузку за обеспечение ребенка уходом и образованием несут семьи. Бесплатным и доступным для всех является лишь временный (несколько часов в день) уход за детьми 3–4 лет. В США стоимость пребывания

ребенка до года в детском саду обходится родителям в пересчете на наши деньги около 65 000 руб. в месяц [9, 12, 33].

В РФ оплата за пребывание ребенка полный день колеблется от 10 000–15 000 до 25 000 рублей в обычном частном детском саду, в элитных же, где работают носители языка, профессиональные тренеры и другие специалисты, плата достигает 50 000 руб.

Совокупность здоровья и продолжительность жизни отдельно взятого индивида отражают состояние цивилизованного общества. Именно поэтому главнейшая ценность каждого человека и населения в целом — его здоровье. Отличительной чертой педагогики оздоровления в дошкольном и, особенно, в раннем дошкольном возрасте является представление о здоровом и счастливом ребенке как о практически достижимой норме детского развития, начиная, как минимум, с момента его рождения, а еще лучше при подготовке будущих родителей к появлению нового человека.

Имеются убедительные доказательства, что качество персонала в сфере дошкольного образования влияет на обучение детей. Привлечение квалифицированных педиатров и воспитателей педагогических вузов для работы в детских дошкольных учреждениях должно выступать важным компонентом обеспечения качественного ухода и формирования здорового поколения [22, 34, 39].

Здоровье ребенка — залог успешного, целеустремленного и самодостаточного здорового взрослого человека. Ребенок — это будущее нации и обязанность государства обеспечить ему здоровое детство.

В заключение следует еще раз подчеркнуть необходимость анализа всех условий организации работы с детьми младенческого и раннего возраста в ДОО, тщательной проработки законодательных актов, объединения усилий фундаментальной науки, практики дошкольного образования и, конечно, семьи. В современных условиях крайне необходимо проведение просветительской работы среди родителей с расширением сети консультативных центров и популяризации семьи как социального института, где родители могут получить квалифицированную консультацию педагогов, психологов и неонатологов и даже сексологов. Но главное, необходимо обратить внимание родителей и государства на целесообразность нововведений. Общество должно понять, будут ли они полезны детям, нужны ли они их родителям и обществу в целом, каковыми окажутся экономические и социальные последствия и отдаленный результат такой реорганизации дошкольного воспитания и образования?

Не появятся ли в обществе «холодные, брошенные» личности? К сожалению, на сегодняшний день Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 01.03.2020³ в том виде, как он принят, не способствует ни увеличению рождаемости, ни поддержке семей, ни здоровому развитию и нормальному образованию ребенка, ни демографической ситуации в РФ в целом. Создание нормальных условий жизни и развития для детей и их родителей должно стать приоритетной задачей государства, основной, неукоснительной задачей для формирования физически и социально здоровой личности и восстановления демографического роста в РФ.

Работа выполнена в рамках госзадания по Программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук (направление 63).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуцуляк С.А. Аллергические заболевания у детей: Учебное пособие. – Иркутск: ИГМУ; 2013. – 112 с. [Guculjak SA. Allergicheskie zabojevanija u detej: Uchebnoe posobie. Irkutsk: IGMU; 2013. 112 p. (In Russ.)]
2. Баранов А.А. Детские болезни. – М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. – 880 с. [Baranov AA. Detskie bolezni. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. 880 p. (In Russ.)]
3. Боулби Дж. Привязанность / под ред. Г.В. Бурменской. – М.: Гардарики; 2003. – 447 с. [Bowlby J. Affection. Burmenskaya GV, ed. Moscow: Gardariki; 2003. 447 p. (In Russ.)]
4. Веракса А.Н. Английская система дошкольного образования // Современное дошкольное образование – 2008. – № 1. – С. 120–125. [Veraksa AN. Angliyskaya sistema doshkol'nogo obrazovaniya. *Preschool Education Today*. 2008;(1):120-125. (In Russ.)].
5. skolkos.ru [интернет-ресурс]. Во сколько обойдётся детский сад. [skolkos.ru [Internet resource]. Voskol'ko obojdjotsja detskij sad. (In Russ.)] Режим доступа: <https://skolkos.ru/vo-skolko-obojdetsya-chastnyj-detskij-sad/> Дата обращения: 09.12.2020.
6. maam.ru [интернет-ресурс] Корик С. Главные особенности дошкольных образовательных систем мира. [maam.ru [Internet resource] Korik S. Glavnyye osobennosti doshkol'nykh obrazovatel'nykh sistem mira. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www.maam.ru/detskij-sad/glavnye-osobennosti-doshkolnyh-obrazovatelnyh-sistem-mira.html> Дата обращения: 09.12.2020.
7. Гостищева Е.В., Тарасова Е.С. Частота встречаемости и причины развития острых аллергических реакций в детском возрасте // Молодой ученый. – 2016. – № 2. – С. 330–333. [Gostishheva EV, Tarasova ES. Chastota vstrechaemosti i prichiny razvitiya ostryh allergicheskikh reakcii v detskom vozraste. *Molodoj uchënyj*. 2016;(2):330-333. (In Russ.)] Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/106/25225/>. Дата обращения: 10.12.2020.
8. pfr.gov.ru [интернет-ресурс]. Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей в РФ. 2018 год. [pfr.gov.ru [Internet resource] Gosudarstvennyj doklad o polozhenii detej i semej, imejushhih detej v RF. 2018 god. (In Russ.)] Режим доступа: https://www.gov.spb.ru/static/writable/ckeditor/uploads/2020/01/15/10/2019.1129_Mintrud_doklad_deti.pdf. Дата обращения: 09.12.2020.
9. euro-pulse.ru [интернет-ресурс]. Миланова М. Детские сады в Финляндии: как это устроено. [euro-pulse.ru [Internet resource] Milanova M. Detskie sady v Finljandii: kak jeto ustroeno. (In Russ.)] Режим доступа: <https://euro-pulse.ru/euroexpress/detskie-sadyi-v-finlyandii-kak-eto-ustroeno>. Дата обращения: 09.12.2020.
10. euro-pulse.ru [интернет-ресурс]. Миланова М. Детские сады и ясли во Франции. [euro-pulse.ru [Internet resource] Milanova M. Detskie sady i jasli vo Francii. (In Russ.)] Режим доступа: <https://euro-pulse.ru/euroexpress/rodyi-v-finlyandii-kak-eto-ustroeno>. Дата обращения: 09.12.2020.
11. Дубровинская Н.В., Фарбер Д.А., Безруких М.М. Психофизиология ребенка. Психофизиологические основы детской валеологии: учебное пособие. – М.: Владос; 2000. – С. 55–103, 125–139. [Dubrovinskaja NV, Farber DA, Bezrukih MM. Psihofiziologija rebenka. Psihofiziologicheskie osnovy detskoj valeologii: uchebnoe posobie. Moscow: Vlados; 2000. P. 55-103, 125-139. (In Russ.)]
12. www.forumdaily.com [интернет ресурс]. Как устроены детские сады в Америке. [www.forumdaily.com [Internet resource] How kindergartens are arranged in America. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www.forumdaily.com/kak-ustroeny-detskie-sady-v-amerike/> Дата обращения: 09.12.2020.
13. Как живут дети в России. Фонд «Нужна помощь». [интернет] [Kak zhivut deti v Rossii. Fond "Nuzhna pomoshch" [internet] (In Russ.)] URL: <https://takiedela.ru/news/2020/11/20/detstvo-v-rossii/> Дата обращения: 09.12.2020.
14. Кузнецова Т.Г., Овчинникова Т.С., Родина Е.А. Потребности, эмоции и поведение ребенка СПб.: Изд. РГПУ им. И.И. Герцена, 2010. – 208 с. [Kuznetsova TG, Ovchinnikova TS, Rodina YeA. Potrebnosti, emotsii i povedeniye rebenka. Saint Petersburg; Izd-vo RGPU im. I.I.Gertsena. 2011. 208 p. (In Russ.)]
15. Кузнецова Т.Г., Родина Е.А. Психофизиология образования дошкольников. – СПб.: Изд. РГПУ им. И.И. Герце-

³ Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 01.03.2020.

- на, 2016. – 155 с. [Kuznecova TG, Rodina EA. Psihofiziologija obrazovanija doshkol'nikov Saint Petersburg: Izd. RGPU im. I.I. Gertsena; 2016. 155 p. (In Russ.)]
16. <https://cont.ws> [интернет ресурс]. Михалков С. Сегодня дети – завтра народ. [<https://cont.ws> Access mode: <https://cont.ws/@slevin2015/97257>. (In Russ.)] Режим доступа: <https://cont.ws/@slevin2015/97257>. Дата обращения: 09.12.2020.
 17. Мухамедрахимов Р.Ж. Мать и младенец: психологическое взаимодействие. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2003. – 288 с. [Muhamedrahimov RZh. Mat' i mladenec: psihologicheskoe vzaimodejstvie. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGU; 2003. 288 p. (In Russ.)]
 18. Мухамедрахимов Р.Ж., Плешкова Н.Л. Особенности привязанности у детей в семьях и домах ребенка // Дефектология. – 2008. – № 2. – С. 37–44. [Mukhamedrahimov RZh, Pleshkova NL. Peculiarities of affection at children in families and children's homes. *Defektologija*. 2008;(2):37-44. (In Russ.)]
 19. posobie-na-rebenka.ru/ [интернет ресурс]. Пособия на детей в 2020 году. [Posobiya na detej v 2020 godu. (In Russ.)] Режим доступа: <https://posobie-na-rebenka.ru/izmeneniya-2020/> Дата обращения: 09.12.2020.
 20. Разина Л.А., Супрун Е.Н., Смолкин Ю.С. Распространенные аллергические заболевания детей раннего возраста: особенности проявлений, применение антигистаминных препаратов, профилактическая вакцинация // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2012. – № 3. – С. 31–40. [Razina LA, Suprun EN, Smolkin JuS. Common allergic diseases in young children: features of manifestations, use of antihistamines, preventive vaccination. *Allergologija i immunologija v pediatrii*. 2012;(3):31-40. (In Russ.)]
 21. pactehok.ru [интернет ресурс] [pactehok.ru [Internet resource]]. Rasprostranennost' allergicheskikh boleznej u detej. (In Russ.)] Распространенность аллергических болезней у детей. Режим доступа: <http://pactehok.ru/?cat=article&id=451>. Дата обращения: 09.12.2020.
 22. Родина Е.А. Психолого-педагогическое условия эффективного взаимодействия в дошкольном образовательном учреждении: методическое пособие для педагогов и специалистов дошкольных образовательных учреждений. – СПб.: Изд. РГНУ им. А.И. Герцена, 2010. – 167 с. [Rodina Ye.A. Psikhologo-pedagogicheskoye usloviya effektivnogo vzaimodeystviya v doshkol'nom. obrazovatel'nom uchrezhdenii: metodicheskoye posobiye dlya pedagogov i spetsialistov doshkol'nykh obrazovatel'nykh uchrezhdeniy. Saint Petersburg: Izd. RGNU im. A.I. Gercena. – 2010. – 167 с. (In Russ.)]
 23. 123.dou.spb.ru [интернет ресурс] Родительская плата. [123.dou.spb.ru [Internet resource]]. Roditel'skaja plata. (In Russ.)] Режим доступа: <http://123.dou.spb.ru/roditelyam/oplata-detskogo-sada>. Дата обращения: 10.12.2020.
 24. rosstat.gov.ru [интернет ресурс]. Семья, материнство и детство. Федеральная служба государственной статистики. Социально-экономическое положение семей и тенденция их жизнедеятельности: 7.18. Структура семейных ячеек по числу детей моложе 18 лет (включая супружеские пары без детей и с детьми, матерей с детьми, отцов с детьми). [rosstat.gov.ru [Internet resource]]. Sem'ja, materinstvo i detstvo. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Social'no-jekonomicheskoe polozhenie semej i tendencija ih zhiznedejatel'nosti: 7.18. Struktura semejnyh jacheek po chislu detej molozhe 18 let (vključaja supružheskie pary bez detej i s det'mi, materej s det'mi, otcov s det'mi). (In Russ.)] Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/7-18.xlsx> Дата обращения: 10.12.2020.
 25. rosstat.gov.ru [интернет ресурс]. Семья, материнство и детство. Федеральная служба государственной статистики. Социально-экономическое положение семей и тенденция их жизнедеятельности: 7.19. Доля детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, находящихся на воспитании в семьях, в общей численности детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. [rosstat.gov.ru [Internet resource]] Sem'ja, materinstvo i detstvo. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Social'no-jekonomicheskoe polozhenie semej i tendencija ih zhiznedejatel'nosti: 7.19. Dolja detej-sirot i detej, ostavshihsja bez popечeniya roditelej, nahodjashihhsja na vospitanii v sem'jah, v obshhej chislennosti detej-sirot i detej, ostavshihsja bez popечeniya roditelej. (In Russ.)] Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/7-19.xls>. Дата обращения: 10.12.2020.
 26. Сыренский В.И., Родина Е.А. Психофизиология здоровья / научн. ред. Т.Г. Кузнецова. – СПб.: Изд. КАРО; 2008. – 183 с. [Syrenskij VI, Rodina EA. Psihofiziologija zdorov'ja. Kuznecova TG, ed. Saint Petersburg: Izd. KARO; 2008. 183 p. (In Russ.)]
 27. Харина Д.В. Сравнительная характеристика заболеваемости по обращаемости детей в возрасте от 0 до 3 лет, посещающих и не посещающих детские дошкольные учреждения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 11. – С. 80–84. [Comparative characteristics of the incidence of pooblascenec children aged 0 to 3 years in and out baby descolorida. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2018;(11):80-84. (In Russ.)]
 28. Храмов П.Т., Березина Н.О. Состояние здоровья и образ жизни современных дошкольников. Сборник материалов Ежегодной международной научно-практической конференции // Воспитание и обуче-

- ние детей младшего возраста. – 2014. – № 2. – С. 64. [Hramcov PT, Berezina NO. Sostojanie zdorov'ja i obraz zhizni sovremennyh doskol'nikov. Sbornik materialov Ezhegodnoj mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. *Vospitanie i obuchenie detej mladshogo vozrasta*. 2014;(2):64. (In Russ.)]
29. www.gazeta.ru [интернет] Салькова А. Хуже Афганистана и Ливии: как живет детям в России. [www.gazeta.ru [Internet resource]. Sal'kova A. Huzhe Afganistana i Livii: kak zhivetsja detjam v Rossii. (In Russ.)] Режим доступа: https://www.gazeta.ru/science/2020/02/21_a_12970657.shtml. Дата обращения: 10.12.2020.
30. Щелягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – № 23. – С. 1564–1569. [Shheljagina LA, Kruglova IV. Vozrastnye osobennosti immuniteta u detej. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2009;17(23):1564-1569. (In Russ.)]
31. Юмукян А.В. Социально-гигиеническое исследование состояния здоровья, образа жизни и организации лечебно-оздоровительной работы среди юношей-подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2013. – 24 с. [Jumukjan AV. Social'no-gigienicheskoe issledovanie sostojaniya zdorov'ja, obraza zhizni i organizacii lechebno-ozdorovitel'noj raboty sredi junoshej-podrostkov: [dissertation]. Moscow; 2013. 24 p. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/sotsialno-gigienicheskoe-issledovanie-sostoyaniya-zdorovya-obraza-zhizni-i-organizatsii-lech> Дата обращения: 09.12.2020.
32. Alchin I, Arthur L, Woodrow C. Evidencing leadership and management challenges in early childhood in Australia. *Australasian journal of early childhood*. 2019;44(3):285-287. <https://doi.org/10.1177/1836939119855563>.
33. travel.skybuffer.com [интернет ресурс]. Barnehave или Норвежский детский садик. [travel.skybuffer.com [Internet resource]. Barnehave ili Norvezhskij detskij sadik. (In Russ.)] Режим доступа: <https://travel.skybuffer.com/?p=2880>. Дата обращения: 09.12.2020.
34. Davis B, Dunn R. Professional identity in the infant room. *Australasian journal of early childhood*. 2019;44(3):244-256. <https://doi.org/10.1177/1836939119855222>.
35. Evans GW, Kim P. Childhood poverty, chronic stress, self-regulation, and coping. *Child Dev Perspect*. 2013;7(1):43-48. <https://doi.org/10.1111/cdep.12013>.
36. Hahn RA, Rammohan V, Truman BI, et al. Effects of full-day kindergarten on the long-term health prospects of children in low-income and racial/ethnic-minority populations: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2014;46(3):312-323. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.12.003>.
37. Maggi S, Irwin LJ, Siddiqi A, Hertzman C. The social determinants of early child development: an overview. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(11):627-635. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01817.x>.
38. Muennig P, Woolf SH. Health and economic benefits of reducing the number of students per classroom in US primary schools. *Am J Public Health*. 2007;97(11):2020-2027. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.105478>.
39. NICHD Early Child Care Research Network. Child-care structure→process→outcome: direct and indirect effects of child-care quality on young children's development. *Psychol Sci*. 2002;13(3):199-206. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00438>.

◆ Информация об авторах

Тамара Георгиевна Кузнецова — д-р биол. наук, главный научный сотрудник, лаборатория физиологии высшей нервной деятельности. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург. E-mail: tgk@infran.ru.

Максим Леонидович Стружкин — старший лаборант, лаборатория развития речи. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург. E-mail: mstruzhkin@gmail.com.

Елена Альфредовна Родина — канд. пед. наук, доцент, заведующая. ГБДОУ Детский сад № 81, Санкт-Петербург. E-mail: spb.ds81@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Tamara G. Kuznetsova — PhD, Project Leader, Laboratory of Physiology of Higher Nervous Activity. Pavlov Institute of physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tgk@infran.ru.

Maxim L. Struzhkin — Senior Assistant, Speech Development Laboratory. Pavlov Institute of physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mstruzhkin@gmail.com.

Elena A. Rodina — PhD, Head. State Budgetary Preschool Educational Institution No. 81. Saint Petersburg, Russia. E-mail: spb.ds81@yandex.ru.



БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

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



Категория обучающихся:

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

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий»
Педиатрического университета.

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

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafrk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





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 благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. Список литературы. В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

- Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер);страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, 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 golovno 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. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.